

УДК 616.39-053.2

КОНСЕНСУС ГЛОБАЛЬНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АЛИМЕНТАРНОГО РАХИТА

¹Ю.Г. Антипкин, ²В.Г. Майданник, ²Е.А. Бурлака

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»,

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

The consensus of global guidelines on the prevention and treatment of nutritional rickets

¹Antypkin Y.G., ²Maidannik V.G., ²Burlaka Ie.A.

¹Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

²O.O. Bogomolets National Medical University

Background. Vitamin D and calcium deficiencies are common worldwide problems, causing nutritional rickets and osteomalacia, which have a major impact on health, growth and development of infants, children, and adolescents. The consequences can be lethal or can last in adulthood. The goal of this evidence-based consensus document is to provide to pediatricians and general practitioners the guidance for prevention, diagnosis, and management of nutritional rickets.

Results. A systematic literature review analysing the definition, diagnosis, treatment, and prevention of nutritional rickets in children done. Current work defines nutritional rickets and its diagnostic criteria, describes the clinical management of rickets and osteomalacia. Risk factors, particularly in mothers and infants ranked, and specific prevention recommendations including food fortification and supplementation summarized in clinical and public health aspects. An over-review of pharmaceutical forms of vitamin D, i.e. their benefits and disadvantages given.

Conclusion. Rickets, osteomalacia, vitamin D and calcium deficiencies are preventable global public health problems in infants, children, and adolescents. Implementation of evidence-based interventions of vitamin D deficiency prevention and nutritional rickets treatment managing remains to be an open question in pediatric practice worldwide.

Key words: nutritional rickets, Vitamin D, prevention, treatment, Aquadetrim.

Консенсус глобальних рекомендацій з профілактики і лікування аліментарного рахіта

¹Антипкін Ю.Г., ²Майданник В.Г., ²Бурлака Є.А.

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України»

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Вступ. Дефіцити вітаміну D і кальцію є поширеними розладами в усьому світі, що викликають аліментарний рахіт і остеомалюцію та, як результат, мають значний вплив на здоров'я, зростання і розвиток немовлят, дітей та підлітків. Наслідки цих порушень можуть бути смертельними або мати довгостороковий ефект у дорослому віці.

Мета. Мета даної роботи, що представлена у формі консенсусного документа, який ґрунтується на даних доказової медицини, полягає у наданні педіатрам та лікарям загальної практики настанови щодо діагностики, профілактики та лікування аліментарного рахіту.

Результати. Проведено системний огляд сучасних даних літератури з аналізом визначення, діагностики, лікування та профілактики аліментарного рахіту у дітей. Дана робота дає сучасний погляд на визначення аліментарного рахіту, його діагностичні критерії, терапевтичне ведення рахіту і остеомалюції. Подано сучасний перелік факторів ризику, особливо у матерів і немовлят, висвітлено рекомендації щодо профілактики захворювання, включаючи нутриціологічні заходи в аспекті рекомендацій для закладів системи охорони здоров'я. Описані лікарські форми вітаміну D з аналізом їх переваг та недоліків.

Висновок. Рахіт, остеомалюція, дефіцит вітаміну D і кальцію є невирішеними проблемами в аспекті системи охорони здоров'я у немовлят, дітей і підлітків. Реалізація заходів, що базуються на принципах доказової медицини, в попередженні дефіциту вітаміну D та лікування аліментарного рахіту залишається відкритим питанням у педіатричній практиці в усьому світі.

Ключові слова: аліментарний рахіт, вітамін D, діагностика, профілактика, лікування, Aquadetrim.

Адрес для кореспонденції:

Антипкин Юрий Геннадиевич – академик НАМН Украины, д.м.н., проф., директор ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»; 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 044 483 80 67; e-mail: ipag@ukr.net

Актуальність. В настоящее время рахит является одним из самых распространенных заболеваний у детей раннего возраста во многих странах мира. Распространенность дефицита витамина D и его недостаточность у детей в Китае является наиболее высокой (рис.1), особенно у детей в возрасте от 6 до 16 лет. В США, по оценкам специалистов, 50% детей в возрасте от 1 до 5 лет и 70% детей в возрасте от 6 до 11 лет имеют витамин D-дефицит или недостаточность. Недавние исследования показали, что подростки и молодые люди также подвержены риску дефицита витамина D. Кроме того, высокая распространенность дефицита витамина D является довольно высокой в западной части Индии [1]. Следует отметить, что многие исследователи обратили внимание на высокую распространенность дефицита витамин D во всем мире, причем не только в группах риска (рис.1) [2-10].

В мае 2014 года группа из тридцати трех экспертов, представляющих 11 международных научных организаций (детская эндокринология, педиатрия, питание и др.) приняли участие в конференции, чтобы на основе фактических данных достичь глобального консенсуса. Этот консенсус «Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets» был опубликован в январе 2016 года [2]. Авторы этого консенсуса рассматривают один из вариантов витамин D-дефицитного рахита (vitamin D deficiency rickets) через призму недостаточности витамина D и/или поступления кальция в организм ребенка [2]. Ранее нами были детально описаны причины и механизмы развития, клинические проявления, принципы лечения и профилактики витамин D-дефицитного рахита у детей [11-13]. Поэтому мы сочли необходимым представить анализ некоторых положений рассматриваемого консенсуса.

Определение, диагностика и распространенность алиментарного рахита (Nutritional Rickets). Согласно рассматриваемого консенсуса, алиментарный рахит (АР) – нарушение дифференциации дефектных хондроцитов и минерализации пластинки роста, нарушение минерализации остеоидной ткани, вызванные нехваткой витамина D и/или недостаточным поступлением кальция в организм ребенка [2].

Как известно, для минерализации костей требуется достаточное поступление основных минеральных ионов, кальция и фосфата, при этом витамин D улучшает их абсорбцию из кишечника. При недостаточной концентрации кальция в сыворотке крови, вызванной либо нехваткой витамина D, либо недостаточным содержанием кальция в пище, паратиреоидный гормон (ПТГ), как правило, стимулирует остеокластическую резорбцию костной ткани, чтобы обеспечить их оптимальную концентрацию в крови и поддержать нормальный уровень кальция в сыворотке [14]. Заболевания костей (рахит и остеомаляция) развиваются вследствие того, что ПТГ вызывает снижение уровня фосфата в сыворотке крови из-за нарушения почечной консервации фосфата [15].



Рис. 1. Распространенность дефицита витамина D в мире, определяемая по уровню 25-гидроксивитамина D ниже 20 нг/мл, у беременных женщин и населения в целом [1].

Авторы рассматриваемого консенсуса считают, что АР – это нарушение с дефектным апоптозом хондроцитов пластинки роста и матричной минерализацией у детей. Остеомаляция – нарушенная матричная минерализация в сформированной кости. Хотя она наблюдается у детей с рахитом, обычно под этим термином понимают нарушение костной минерализации после завершения фазы роста. У детей с сопутствующим заболеванием, например, нарушенной абсорбцией жира, болезнями печени, почечной недостаточностью или заболеванием, при котором требуется полное парентеральное питание, также может развиваться АР, о чем вкратце пойдет речь ниже. В АР не входит рахит, ассоциированный с наследственными нарушениями метаболизма витамина D, в том числе недостаточность 1- α -гидроксилазы и дефекты рецептора витамина D, а также врожденный или приобретенный гипофосфатемический рахит. Диагностика АР осуществляется на основе анамнеза, физического осмотра и биохимического анализа, а также подтверждается рентгеновскими снимками [2].

Клинические признаки и последствия АР широки и потенциально тяжелы (табл.1) [6]. Нарушенная минерализация ведет к рентгенографическому расширению пластинки роста, а также к метафизарной разволокненности и экскавации, что подтверждает диагноз АР.

Таблица 1

Клинические признаки, ассоциирующиеся с алиментарным рахитом [1]

Костные признаки и симптомы

Опухшие запястья и лодыжки
 Замедленное закрытие родничка (обычно закрывается к 2-летнему возрасту)
 Замедленное прорезывание зубов (резцы отсутствуют к 10 месяцам, коренные зубы отсутствуют к 18 месяцам)
 Деформация ног (варусное колено, наружное отклонение голени)
 Рахитические четки (увеличенные реберно-хрящевые соединения, ощущается спереди, по бокам от мамиллярной линии)
 Выступающие лобные бугры
 Краниотабес (размягчение костей черепа, обычно проявляется при пальпации швов черепа в первые 3 месяца)
 Боли в костях, беспокойство и раздражительность

Рентгенологические признаки

Расширение, разволокненность, экскавация и грубая трабекулярная форма метафиза
 Расширение пластинки роста
 Остеопения
 Деформация таза, в том числе сужение отверстия (риск осложненных родов и смерти)
 Долговечные деформации в соответствии с клиническими
 Переломы при малейших травмах

Некостные признаки

Гипокальцеимические судороги и спазмы
 Гипокальцеимическая дилатационная кардиомиопатия (сердечная недостаточность, аритмия, остановка сердца, смерть)
 Отсутствие прибавки в весе и недостаточный линейный рост
 Задержка развития крупной моторики и мышечная слабость
 Повышенное внутричерепное давление

Одного биохимического анализа для диагностики АР недостаточно. Данный анализ не всегда помогает дифференцировать, что является первичной причиной АР – нехватка витамина D или кальция в пище, поскольку зачастую встречается комбинированная недостаточность. Типичными лабораторными изменениями при АР являются снижение уровня 25-гидроксивитамина D [25(OH)D], фосфора и кальция в сыворотке крови. И наоборот, уровни ПТГ в сыворотке крови, щелочная фосфатаза (ЩФ) и фосфор в моче всегда остаются повышенными [16].

Состояние витаминного баланса D определяется путем измерения уровня общего 25(OH)D в крови. Общий 25(OH)D используется, исходя из предположения о том, что 25(OH)D2 и 25(OH)D3 имеют одинаковую биологическую ценность [16]. При измерении концентраций 25(OH)D в сыворотке крови между лабораторными методами наблюдается существенная вариативность [17]. Методы иммунологического анализа популярны благодаря их удобству и высокой пропускной способности исследования образцов. Однако, перекрёстная реактивность между метаболитами витамина D [25(OH)D2, 25(OH)D3, и 24,25(OH)2D] высокий уровень предполагаемого смещения в ряде автоматических анализаторов заставляют усомниться в их надежности, особенно при высокой и низкой концентрации 25(OH)D [18]. Процедуры референтных измерений высшего порядка для работы с сывороточным 25(OH)D были выработаны Национальным институтом стандартов и технологии (НИСТ) [19] и Гентским университетом [20] на основе жидкостной хроматографии и масс-спектрографии. В последние годы точность анализов 25(OH)D возросла, в том числе и благодаря внедрению программы стандартизации витамина D [21], цель которой заключается в стандартизации результатов различных методик измерения по отношению к референтным процедурам [22]. Существенное снижение межлабораторной вариативности в уровне 25(OH)D наблюдается при использовании жидкостной хроматографии и масс-спектрографии с применением стандартных референтных материалов НИСТ [23].

Современные аспекты верификации уровня витамина D. Авторы консенсуса рекомендуют использовать в клинической практике классификацию статуса витамина D, исходя из уровня 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в сыворотке

крови [2]: достаточный (оптимальный) уровень устанавливается, если содержание витамина D в сыворотке крови >50 нмоль/л, недостаточный уровень – если содержание в пределах 30-50 нмоль/л и дефицитный уровень, если содержание <30 нмоль/л. Ранее была рекомендована более подробная шкала оценки уровня витамина D (табл. 2) [24].

Таблица 2

Критерии оценки уровня витамина D3 в сыворотке крови [24]

Уровень 25(OH)D	нг/мл	нмоль/л
Дефицитный	Менее 8	Менее 30
Недостаточный	8-20	30-50
Оптимальный	20-60	50-150
Высокий	60-90	150-225
Токсический	Более 90	Более 225

Учитывая сезонные колебания уровня 25(OH)D3 в сыворотке крови Shaw и Pal [25] рекомендуют диагностировать дефицит витамина D при содержании 25(OH)D3 менее 8 нг/мл в зимнее время и менее 10 нг/мл в летние месяцы.

Однако, недавно Cianferotti и Marcocci [26] предложили несколько иную шкалу оценки концентрации 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в сыворотке крови в зависимости от обеспеченности организма витамином D (рис. 2). Согласно данной шкале уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови выше 75 нмоль/л (или выше 30 нг/л) считается достаточным, тогда как при уровне в пределах 50-75 нмоль/л диагностируют субклинический дефицит витамина D, при уровне 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови ниже 50 нмоль/л – экстремальный дефицит витамина D (рис. 2).

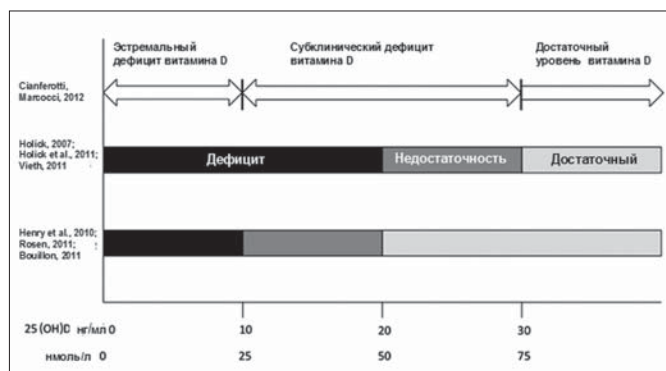


Рис. 2. Концентрация 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в сыворотке крови в зависимости от поступления витамина D в организм [25].

Определение дефицита витамина D в контексте минерализации скелета и метаболизма минеральных веществ для профилактики АР имеет серьезную доказательную базу [27] и подтверждается повышенной частотой формирования АР при 25(OH)D <30 нмоль/л (1 нг/мл = 2,5 нмоль/л). Эти данные согласуются с теми, которые рекомендованы Институтом медицины (ИМ, США) [28]. Влияние на здоро-

вє для поддержания концентрации >50 нмоль/л не входит в сферу рассмотрения данного обзора и освещается в других источниках [29]. Следует отметить, что АР иногда наблюдается у детей с концентрациями 25(ОН)D >30 нмоль/л [30] и не должен развиваться при очень низких концентрациях 25(ОН)D, но вероятность возрастает, если недостаточность сохраняется в течение длительного времени, т.е. является хронической. У большинства детей с дефицитом витамина D симптомы не наблюдаются [15], что указывает на взаимосвязь между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и приемом кальция с пищей при поддержании концентраций кальция в сыворотке и целостности костей (рис. 3).



Рис. 3. Биохимические нарушения в патогенезе рахита на основе трехступенчатой классификации статуса витамина D (обозначен в виде солнца) и поступления кальция (показан в виде молока) [2].

Хотя самыми существенными функциональными последствиями дефицита витамина D являются остеοмаляция и АР, отмечается также связь с биохимическими параметрами и плотностью костей. Так, лабораторные наблюдения показали, что ПТГ повышается, если уровень 25(ОН)D падает ниже 34 нмоль/л [7]. Кроме того, у всех пациентов с АР в данном исследовании уровень 25(ОН)D был <34 нмоль/л, и уровень ПТГ был повышен у всех, кроме одного пациента. В совокупности это свидетельствовало о том, что уровень 25(ОН)D в 30-34 нмоль/л может оказаться критическим, ниже которого вероятно развитие АР. Кроме того, сезонные вариации в уровне 25ОНD от 13 до 24 нмоль/л [31] подчеркивают важность поддержки уровня 25(ОН)D >50 нмоль/л (т.е. достаточного), чтобы предотвратить длительные периоды, при которых 25(ОН)D снижается до <30 нмоль/л с риском развития АР.

Токсичность витамина D. Токсичность витамина D определяется как результат возникновения гиперкалиемии и повышения сывороточного уровня 25(ОН)D >250 нмоль/л при гиперкальциемии и снижении уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) [2]. Иногда отмечается преимущественно у младенцев и маленьких детей после приёма больших доз витамина D (240000 - 4500000 МЕ) [32-37]. Высокие концентрации 25(ОН)D могут вызвать гиперкалиемию, гиперкальциурию, а при продолжительном воздействии – нефро-

кальциноз и почечную недостаточность. Чтобы обеспечить большой запас безопасности, мы полагаем, что разумно придерживаться концентрации в 25(ОН)D, даже несмотря на то, что симптоматическая токсичность в рандомизированных контролируемых исследованиях наблюдалась только при уровне >500 нмоль/л [32]. У младенцев, во всём остальном здоровых, отмечалась гиперкальцемия и гиперкальциурия даже при отсутствии повышенных концентраций 25(ОН)D, что может быть связано с генетической вариацией метаболизма витамина D [38,39].

Согласно имеющимся в литературе данным, самое высокое среднее ежедневное употребление витамина D, которое не представляет риска возникновения неблагоприятных эффектов составляет: для новорожденных и младенцев – 1000 МЕ/сутки; для детей в возрасте 1-10 лет – 2000 МЕ/сутки; для детей и подростков в возрасте 11-18 лет – 4000 МЕ/сутки; для беременных и кормящих женщин – 4000 МЕ/сутки [41].

Метаболизм и источники витамина D. Как известно, витамина D может быть получен из пищи, но наиболее важным источником является его синтез в коже при воздействии ультрафиолетового излучения В (UVB). По данным Международной светотехнической комиссии (МСК) [12], эффективное излучение для синтеза витамина D (т.е. эффективность каждой длины волны для синтеза витамина D в коже), охватывает спектральный диапазон (255-330 нм) с максимумом около 295 нм (UVB). Воздействие УФ-излучения индуцирующего покраснение кожи в минимальной эритемной дозе в течение 15-20 мин. способно индуцировать выработку до 250 мкг витамина D (10000 МЕ) [13,14].

Известно, что 90% всего витамина D синтезируется в коже под влиянием UVB. Наименьшее расстояние, которое солнечный свет проходит в атмосфере Земли наблюдается в регионах ближайших к экватору. Таким образом, UVB лучи являются наиболее интенсивными и синтез витамина D возможен в течение всего года в зонах, которые простираются между широтами 23,5° на севере и 23,5° на юге к экватору (тропиках). В широтах выше, чем в тропиках, угол света, попадающего на Землю таков, что интенсивность UVB становится недостаточной для синтеза витамина D. В умеренных широтах (зоны 23,5°- 66,5°), люди не имеют достаточного UVB для синтеза витамина D в течение 1 месяца в году, в то время как те, кто ближе к полюсам не получают достаточного количества UVB излучения для синтеза витамина D в течение большей части года (рис. 4). Так, на территориях, расположенных севернее или южнее 40° северной или южной широты (например, Бостон находится на 42° северной широты), интенсивности UVB излучения недостаточно для синтеза витамина D в период с ноября до начала марта. На 10° севернее, например, в Эдмонтоне (Канада) расположенном на 53° северной широты, «зимний сезон витамина D» длится с октября по апрель. На способ-

ность к образованию витамина D в коже также влияет время суток, в полдень солнечная радиация является наиболее интенсивной. Как известно, Украина географически расположена между 45°-52° северной широты (рис. 4), что не позволяет UVB обеспечивать достаточный уровень синтеза витамина D в коже в течение октября-апреля.

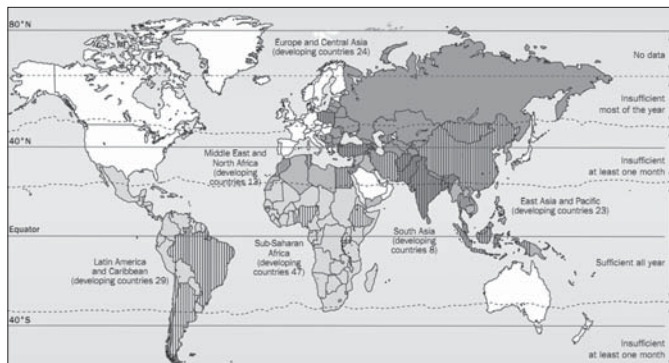


Рис. 4. Возможность синтеза витамина D в зависимости от географической широты.

Таким образом, представленные данные позволяют считать необходимым увеличивать профилактическую дозу витамина D до 800 МЕ в сутки в зимний период (с октября по апрель) в некоторых странах (Канада, Австралия, Новая Зеландия и др.) [40]. Эти данные заслуживают внимания и в Украине, учитывая определенную степень подобия климатических условий.

Влияние фактора солнечного света на развитие алиментарного рахита. Поскольку ультрафиолетовые лучи В (UVB) вызывают эпидермальный синтез провитамина D₃, ограниченное воздействие солнечного света повышает риск недостаточности витамина D и АР. Внешние факторы среды, такие как долгота, время года, время суток, облачность и загрязнение, влияют на UVB, а индивидуальные факторы, такие как время нахождения на улице, пигментация кожи, открытость кожи, возраст, конституция и генетика, влияют на дозозависимый эффект воздействия UVB и уровень 25ОНD в крови. Не существует безопасного порогового значения длительности воздействия UV, которое обеспечивало бы достаточный синтез витамина D по всей популяции без повышения риска рака кожи.

Солнечная радиация (УФ лучи спектра В с длиной волны 290-315 нм) стимулирует синтез провитамина D из эпидермального 7-дегидрохолестерина, который изомеризуется в холекальциферол, а в последствии метаболизируется в 25ОНD. Солнечный свет повышает уровень 25ОНD в крови [42-44]. При условии достаточного количества УФВ способность человека синтезировать витамин D усиливается, если солнце дольше воздействует на кожу. Однако воздействие солнца ограничивается внешними факторами, например, широтой, долготой, временем года, временем суток, облачностью и качеством воздуха [42-48], а также индивидуальными факторами, например, профессией, образом жизни, культурой как таковой и предпочтениями, которые определяют продолжительность нахождения

человека на воздухе и/или площадь поверхности кожи, на которую попадает солнечный свет [49-52]. Наконец, дозозависимый эффект 25ОНD крови на воздействие УФВ на кожу зависит, среди прочего, от пигментации кожи, возраста, конституции тела, генетических факторов и исходного уровня 25ОНD [53,54-58].

Данные многочисленных наблюдений по всему миру свидетельствуют о том, что между ограниченным воздействием солнечного света на кожу и АР вследствие нехватки витамина D существует взаимосвязь [59-64]. УФ лучи вызывают рак кожи, и воздействие УФ в солнечных лучах и от искусственных источников на ранних этапах жизни повышает риск развития рака кожи [65]. Не имея надежных доказательств относительно вариаций в возрасте, цвете кожи, широте, времени суток и времени года, в настоящее время было бы нецелесообразно формулировать предписания по поводу безопасного нахождения на солнце для популяции в целом. Все факторы риска приведены в табл. 4.

Роль кальция в развитии алиментарного рахита. В настоящее время установлено, что для младенцев в возрасте 0-6 и 6-12 месяцев необходимое поступление кальция в организм составляет 200 и 260 мг/день, соответственно. Для детей старше 12 месяцев поступление кальция с пищей в объеме <300 мг/день повышает риск рахита независимо от уровня сывороточного 25(ОН)D [2].

Для детей старше 12 месяцев рекомендована следующая классификация поступления кальция с пищей: достаточное поступление – >500 мг/сутки; недостаточное поступление – 300-500 мг/сутки и дефицит – <300 мг/сутки [2].

В развивающихся странах, где поступление кальция с пищей, как правило, очень низкое, с незначительным потреблением молочных продуктов или полным их отсутствием, недостаточность кальция в пище является основной причиной АР у детей старше младенческой возрастной группы. В 2011 году ИМ рекомендовал необходимые дозы кальция для младенцев, детей и взрослых [16]. Необходимая доза для младенцев рассчитывалась на основе содержания кальция в грудном молоке и составляет 200 и 260 мг/сутки для младенцев в возрасте от 0 до 6 и от 6 до 12 месяцев, соответственно. Для детей от 1 до 18 лет ИМ определил суточную дозу кальция в 700-1300 мг/сутки в зависимости от возраста [28]. Однако не существует достоверного определения дефицита кальция в пище из-за отсутствия надёжного биомаркера статуса потребления кальция. Кроме того, собрано слишком мало данных, указывающих на то, какое минимальное потребление кальция может предотвратить развитие АР. По сообщениям из Нигерии, Индии и Бангладеш [6,30,66-69] прояснилась роль низкого уровня кальция в пище при патогенезе АР у детей. Хотя у некоторых из этих детей наблюдался также недостаточный уровень 25(ОН)D, у других он составлял >50 нмоль/л, что указывает на взаимодействие между кальцием и витамином D в патогенезе АР (рис. 3). Эти исследования свидетельствуют о том, что у детей старше

12 месяцев потребление кальция с пищей на уровне <300 мг/сутки существенно повышает риск АР независимо от уровня 25(ОН)D в сыворотке крови, а при суточном потреблении >500 мг признаков АР не обнаружено.

Дефицит витамина D в формировании травматических повреждений костной системы. У детей с рахитом, подтвержденным рентгенологическим исследованием, наблюдается повышенный риск переломов, тогда как у детей с простой нехваткой витамина D повышенного риска переломов не наблюдается [2].

Исходя из доказательств, собранных в ходе исследования методом наблюдений и по изучению отдельных случаев, дети с клиническими, биохимическими и рентгенологическими признаками АР испытывают повышенный риск переломов. По результатам ретроспективного исследования обнаружено, что переломы случались у 7 из 45 (17,5%) детей с АР в возрасте от 2 до 14 месяцев [70]. Однако, переломы происходили только у тех, кто отличался подвижностью и чья тяжелая степень рахита была подтверждена рентгенологическим исследованием. Хотя ни один из этих переломов не являлся характерным для неслучайной травмы (жестокое обращение с детьми), у 2 младенцев отмечены боковые или переднебоковые переломы ребер. В рамках общенационального обзора, проведенного в Канаде, в 11 из 108 случаев АР (11%) наблюдались переломы, хотя детали в конкретных костях и количестве переломов не приводятся [1]. Также переломы наблюдались в отдельных случаях или серии случаев АР у детей и подростков [71-76], но информация о количестве, месте и виде переломов отсутствует.

Высказывалось предположение, что рентгенологические признаки рахита можно перепутать с признаками, характерными для неслучайной травмы [77,78], однако отсутствовали необходимые биохимические и рентгенологические данные по этим случаям для подтверждения мысли автора. Кроме того, уровни 25(ОН)D в сыворотке крови у младенцев со случайными и неслучайными переломами были одинаковы [79]. Следовательно, дефицит витамина D, т.е. нехватка D без биохимических или рентгенологических признаков рахита, не ассоциируется с повышенным риском переломов у младенцев и детей.

Профилактика алиментарного рахита и остеомаляции. По мнению экспертов ИМ, указанных выше рекомендаций, применение витамина D в суточной дозе 400 МЕ/сутки (10 мкг) достаточно для профилактики рахита и рекомендовано для всех младенцев от рождения до 12 месяцев независимо от вида вскармливания. По достижению 12 месяцев всем детям и взрослым необходимо получать с пищей и/или в виде добавок требуемую дозу витамина D, которая составляет не меньше 600 МЕ/сутки (15 мкг) [2].

Исследований по профилактике рентгенологических или клинических признаков рахита в качестве результата введения витамина D недостаточно. Следовательно, мы также изучили исследования, в которых оценивалось вли-

яние различных добавок витамина D на уровень 25ОНD и другие костные параметры (такие как минеральная плотность кости) с целью предотвратить АР путем поддержания уровня выше рахитического порога, т.е. >30 нмоль/л.

У младенцев и детей дозы в 400 МЕ/день витамина D в качестве добавки достаточно для профилактики рентгенологических признаков в этот период (до 12 месяцев) [80]. В ходе одного исследования установлено, что добавки витамина D в 400 МЕ/день достаточно для профилактики рентгенологических признаков рахита в возрасте 6 месяцев, даже у детей, родившихся с нехваткой витамина D [25]. Точно так же случаи рентгенологически подтвержденного рахита не зафиксированы после приема 400 МЕ/день витамина D в течение 12 месяцев, а среди младенцев и маленьких детей в Турции, не принимавших такую добавку, заболеваемость составила 3,8% [81]. Кроме того, не наблюдались впервые выявленные случаи рентгенологически подтвержденного рахита в ходе 2-летнего исследования методом наблюдений за канадскими младенцами, принимавшими 400 МЕ/день витамина D [1]. В мире не отмечены рентгенологически подтвержденные случаи рахита у младенцев и детей, регулярно принимавших 400 МЕ/день витамина D. К тому же показано, что эта доза гораздо чаще позволяет добиться уровня 25ОНD выше рахитического порога (тяжелая нехватка), чем дозы от 100 до 200 МЕ/день [25].

Профилактика нехватки витамина D при отсутствии АР рассматривалась вкратце. В рамках двойного слепого исследования в группе младенцев без нехватки витамина D (25ОНD >50 нмоль/л) оценивалось воздействие доз в 400, 800, 1 200 и 1 600 МЕ витамина D3 в день [80]. Доза в 400 МЕ/день поддерживала уровень 25ОНD >50 нмоль/л у 97% младенцев более 12 месяцев. Дозы в 800 и 1 200 МЕ/день не приносили дополнительной пользы для минеральной плотности костей, а при 1 600 МЕ/день возникали опасения по поводу возможной токсичности. В ходе исследования младенцев с нехваткой витамина D (25ОНD <25 нмоль/л) установлено, что однократная доза в 100 000 МЕ поддерживает уровень 25ОНD выше 37,5 нмоль/л более 3 месяцев без гиперкалиемии, а вот дозировка еще больше ведет к неприемлемо высокому уровню 25ОНD. Среди младенцев с уровнем 25ОНD <50 нмоль/л, для которых ежедневные добавки витамина D не подходят, периодические болюсные дозы в 50-100 000 МЕ раз в 3 месяца могут оказаться многообещающими, хотя безопасность и эффективность такого подхода ещё только предстоит изучить [81-83].

Согласно рекомендаций Canadian Pediatric Society, детям, которые полностью находятся на грудном вскармливании следует давать 400 МЕ витамина D в сутки. Это количество должно быть увеличено до 800 МЕ/сутки с октября по апрель месяц для детей, которые живут выше 55° широты (Украина, как известно, расположена в пределах 44-52° северной широты) (рис. 4), или при более низких широтах

в сообществах с высокой распространенностью дефицита витамина D, а также детям с темным цветом кожи и тем, кто избегает воздействия солнечного света или часто используют солнцезащитные средства. Введение 800 МЕ/сутки следует обеспечить детям младше двух лет, которые находятся в наибольшей опасности для развития рахита [82].

На V-ом Конгрессе педиатров Украины (15-17 октября 2008 г., Киев) была принята резолюция, в которой утверждена усовершенствованная классификация рахита у детей и внесены изменения к схеме его профилактики (Е.М. Лукьянова и соавт., 2008). В Украине было принято считать оптимальной дозой для профилактики витамин D-дефицитного рахита 1000 МЕ витамина D3 в сутки в течение первых 3 лет жизни (табл. 3).

детей витамин D следует вводить с первых дней жизни (как только возможно энтеральное питание) в виде добавок 400-800 МЕ/сутки (10-20 мкг/сутки) [83]. Эту дозу оправдано вводить до момента достижения скорректированного гестационного возраста 40 недель. После этого, рекомендации как для нормального развития младенца.

Детям с ожирением и подросткам (ИМТ >90 перцентиле по возрасту и полу), в зависимости от тяжести ожирения, питание рекомендуется обогащать 1200-2000 МЕ/сутки (30-50 мкг/сутки) в период с сентября по апрель. Важно обратить внимание, что эксперты рекомендуют вводить указанную дозу витамина D в течение всего года, если в летнее время синтез витамина D не обеспечивается [83].

Таблица 3

Постнатальная профилактика рахита

Группы детей	Время начала профилактики	Доза витамина D	Схема назначения
Доношенные здоровые дети	со 2-го месяца жизни	1000 МЕ	Ежедневно в течение 3-х лет за исключением 3-х летних месяцев
	на 2-м, 6-м, 10-м месяцах жизни	2000 МЕ	Ежедневно в течение 30 дней, в дальнейшем до 3-х летнего возраста по 3 курса в год с интервалами между ними в 3 месяца
Доношенные дети из группы риска по рахиту: дети, которые родились у женщин с акушерской и хронической экстрагенитальной патологией; дети с синдромом мальабсорбции, врожденной патологией гепатобилиарной системы, с двойни и повторных родов с малыми промежутками времени между ними	со 2-3 недели жизни	1000 МЕ	Ежедневно в течение 3-х лет за исключением 3-х летних месяцев
	с 2-3 недель жизни на 6-м, 10-м месяцах жизни	1000-2000 МЕ	Ежедневно в течение 30 дней, в дальнейшем до 3-х летнего возраста по 2-3 курса в год с интервалами между ними в 3 месяца
Дети раннего возраста, которые часто болеют		4000 МЕ	Ежедневно в течение 30 дней. В дальнейшем 2-3 курса в год по 2000 МЕ в течение 30 дней
Дети, получающие длительное время противосудорожную терапию (фенобарбитал, седуксен, дифенин) или кортикостероиды, гепарин		4000 МЕ	Ежедневно в течение 30-45 дней. В дальнейшем по 2-3 курса в год с интервалами между ними не менее 3 месяцев
Доношенные дети из группы риска по рахиту, которые родились с клиническими симптомами врожденного рахита и недостаточной минерализацией костной ткани	С 10-го дня жизни	2000 МЕ	Ежедневно в течение 30-45 дней. В дальнейшем по 3 курса в год (30 дней каждый) с интервалами между ними не менее 3 месяцев
Недоношенные дети I степени	С 10-14-го дня жизни	1000 МЕ	Ежедневно в течение первого полугодия жизни. В дальнейшем по 2000 МЕ в сутки в течение месяца 2-3 раза в год с интервалами между ними 3-4 месяца.
Недоношенные дети II и III степени	С 10-20-го дня жизни (после установления энтерального питания)	1000-2000 МЕ	

Следует обратить внимание, что детям и подросткам (1-18 лет), проживающим в Центральной Европе, исследователи также рекомендуют назначать витамин D в суточной дозе 600-1000 МЕ/сутки (15.0-25.0 мкг/сут), в зависимости от массы тела в период с сентября по апрель. Кроме того, авторы рекомендуют восполнять дефицит витамина D, в зависимости от массы тела, в течение всего года, назначая его в дозе 600-1000 МЕ/сутки (15.0-25.0 мкг/сут), если не обеспечивается его достаточный синтез в коже в летнее время.

Важно также обратить внимание, что у недоношенных

Алиментарный принцип коррекции дефицита витамина D. Для здоровых детей рутинный скрининг 25(OH)D не требуется, следовательно, в этой популяции не существует специфического порогового значения 25(OH)D для добавки витамина D. Однако, до настоящего времени не проводились какие-либо исследования, в ходе которых предполагалось оценить наилучший метод мониторинга после начала приема дополнительных доз витамина D для профилактики рахита, вызванного его нехваткой. Как известно, 25(OH)D является параметром мониторинга, позволяющим обеспечить уровень

>30-34 нмоль/л для профілактики АР. Що стосується біохімії, то зниження концентрації 25(OH)D до <34 нмоль/л асоціюється з підвищенням рівня ПТГ, но эта точка пересечения зависит от превалирующего пути поступления кальция [7].

Часто зустрічаючись сосуществование дефіцита кальція і вітаміна D в їжі змінює поріг для розвитку рахіта [83,84]. Точно так же, проводити моніторинг концентрацій 25(OH)D в якості методу здоров'я для всіх людей було б не практично. Но к счастью, групи високого ризику можна легко ідентифікувати, виходячи з клінічного профілю (табл. 4).

Слід звернути увагу на ще одне обставина. В частині, при відсутності обогачення їжових продуктів добування вітаміна D необхідно дітям з симптоматичною нехваткою вітаміна D в анамнезі, потребовавши лікування, а також дітям і дорослим з високим ризиком дефіциту вітаміна D при факторах або умовах, які ослаблюють синтез або поступлення D [2]. Як відомо, добування – це доступний і прийнятний спосіб забезпечення необхідного приєму вітаміна D незалежно від харчування [84]. Усереднені рекомендації стосовно добування вітаміна D були складені на основі даних по різних педіатричних/ендокринним групам [85-88]. Хоча дослідження нехватки вітаміна D в педіатричній практиці, рівно як і первинні оцінки ефективності різних програм добування для вагітних і годуючих жінок, дітей і підлітків дійсно численні, по багатьох аспектах даної теми існує більше суб'єктивних мнень, ніж доказателів. Однак існують переконливі, високоякісні свідчення того, що добування вітаміна D необхідно для груп з підвищеним ризиком. Все групи з підвищеним ризиком (табл. 4) особливо уразливі і при відсутності обогаченого харчування і вимагають добування.

Обогачення вітаміном D дитячого харчування добре зарекомендувало себе во всіх європейських країнах, Австралії, Новій Зеландії, а також рекомендується Американською академією педіатрії [86]. Обогачення молока вітаміном D обов'язково в Канаді. В США обогачення молока проводиться добровільно [89]. Дітям з хронічними захворюваннями, впливними на синтез/абсорбцію/метаболізм вітаміна D, добування також може йти на користь, хоча потребується більш висока доза [84], однак цей питання не входить в сферу розгляду даних рекомендацій по АР.

Таблиця 4

Фактори ризику рахіта і остеомаляції, а також їх профілактика [2]

Фактори со сторони матери

Нехватка вітаміна D
Темна пігментація шкіри
Максимальне закриття тіла одягом
Високі широти в течение зими і весни
Другі причини обмеженого впливу сонця (УФ), наприклад, перебування переважно в приміщенні, інвалідність, забруднення, висока хмарність
Дієта з низьким вмістом вітаміна D
Дієта з низьким вмістом кальція
Бідність, недоедання, особа дієта

Фактори со сторони младенца/ребёнка

Нехватка вітаміна D у новонародженого внаслідок материнської відсутності добування вітаміна D у дитини
Довге грудне годування без додаткового приєму з віку 6 місяців
Високі широти в течение зими і весни
Темна пігментація шкіри і/або обмежене впливу сонця (УФ), наприклад, перебування переважно в приміщенні, інвалідність, забруднення, висока хмарність
Дієта з низьким вмістом вітаміна D
Дієта з низьким вмістом кальція
Бідність, недоедання, особа дієта

Способы профілактики факторов риска:

Вплив сонця (кількість УФ в сонячних променях залежить від широти і часу року)
Добування вітаміна D
Стратегічне обогачення традиційних продуктів харчування
Нормальне споживання кальція

Дози вітаміна D і кальція в лікуванні алиментарного рахіта. Експерти рекомендують для лікування АР використовувати мінімальну дозу вітаміна D, яка складає 2 000 МЕ/день (50 мкг) в течение мінімум 3 місяців [2]. При цьому кальцій призначають перорально по 500 мг/сутки, або з їжею, або в формі добування, в ході лікування незалежно від віку або маси тіла.

Раніше експерти для лікування АР в країнах центральної Європи рекомендували більш диференційоване призначення вітаміна D. Так, новонародженому в течение першого місяця життя при концентрації D в сировотці крові нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л) необхідно призначити 1000 МЕ/сутки (25 мкг/сутки) вітаміна D. Дітям в віці 1-12 місяців з аналогічними концентраціями вітаміна D в сировотці слід призначити 1000-3000 МЕ/сутки (25-75 мкг/день) вітаміна D, в залежності від маси тіла, а дітям і підліткам в віці 1-18 років – 3000-5000 МЕ/сутки (75-125 мкг/сут), в залежності від маси тіла. Продовжителістю лікування, по мненню авторів, повинна складати 1-3 місяці [83].

В більшості досліджень підтверджується, що різні дози, які зазвичай використовуються для лікування дефіциту вітаміна D, є безпечними, при цьому гіперкальцемія і/або гіперкальціурія спостерігалися в якості побічного ефекту тільки у декількох дітей і зазвичай зустрічаються в діапазоні від 300 000 до 600 000 МЕ [90]. В невеликому дослідженні дітей з АР (n = 17) дози 1700-4000 МЕ вітаміна D2 швидко підвищили концентрацію 25(OH)D в течение 1 тижня і нормалізували рівень кальція, фосфата і ЩФ через 10 тижнів [91]. В ході ще одного дослідження дітей в віці від 2 до 36 місяців з АР (n = 19), пероральна доза вітаміна D в 5000-10000 МЕ і кальція 0,5-1,0 г щодня нормалізувала рівень ПТГ, кальція і фосфата в сировотці крові за 3 тижні, хоча рівень ЩФ залишався підвищеним [92].

Одноразовий прийом кальція і вітаміна D, по-видимому, переноситься добре і рекомендовано по результатам деяких досліджень [93,94]. У 123 нігерійських дітей з АР, викликаним нехваткою кальція,

комбинированный результат в виде уровня ЩФ <350 МЕ и рентгенологически подтвержденного практически полного излечения от рахита отмечался у большего количества пациентов, получавших комбинацию кальция и витамина D (58%) или только кальция (61%), чем у тех, кто принимал только витамин D (19%) [5]. Точно так же у 87 детей в Индии, страдавших АР из-за комбинированного дефицита кальция и витамина D, полное выздоровление наблюдалось через 12 недель у большего количества пациентов после комбинированной терапии (50%), чем у тех, кто принимал только витамин D (15,7%) или кальций (11,7%) [30]. Считают, что комбинаторное лечение оправдано, поскольку исследования показали, что питание детей и подростков с АР, как правило, бедно как витамином D, так и кальцием [30,95].

Схемы терапии алиментарного рахита. Согласно рассматриваемого консенсуса, авторы рекомендуют пероральное лечение, благодаря которому уровень 25ОНD восстанавливается гораздо быстрее, чем при внутримышечном введении. При этом, как утверждают эксперты, для ежедневного лечения одинаково эффективны препараты и D2 и D3. Если используются однократные большие дозы, то D3 кажется более предпочтительным, чем D2 благодаря своему более длительному периоду полувыведения. Лечение витамином D рекомендовано в течение минимум 12 недель, при этом понимается, что некоторым детям может потребоваться более длительная терапия [2].

В некоторых исследованиях сравнивалось внутримышечное и пероральное введение витамина D, но большинство из них проводились с участием взрослых, поэтому не могут полноценно относиться к детям с АР. Перорально или внутримышечно витамин D вводился 24 здоровым добровольцам (в возрасте от 50 до 78 лет) в дозе 600 000 МЕ витамина D2 или D3 [96]. Пиковый уровень 25(ОН)D наблюдался на 30-й и 120-й день при пероральном и внутримышечном введении, соответственно. В ходе ещё одного исследования с участием 92 взрослых с 25(ОН)D <75 нмоль/л сравнивались дозы 300 000 МЕ витамина D3 внутримышечно и 50 000 МЕ D3 перорально, принимаемые в 6 приёмов в течение 3 месяцев [97]. У большего числа участников исследования, принимавших витамин перорально, наблюдался уровень 25(ОН)D >75 нмоль/л через 3 и 6 месяцев по сравнению с внутримышечным введением.

В одном РКИ, которое включало наблюдение за 61 ребенком с АР сравнивались одна внутримышечная доза в 600 000 МЕ витамина D3 с еженедельной пероральной дозой 60 000 МЕ D3 в течение 10 недель [98]. Между группами через 1, 4 и 12 недель не наблюдалось каких-либо отличий по костному профилю, концентрации 25ОНD или побочным эффектам.

Мета-анализ исследований, сравнивавших методы введения витамина D2 и D3, позволил прийти к выводу,

что при приёме болюсных доз витамин D3 эффективнее повышает концентрацию 25(ОН)D, но при ежедневных дозах какие-либо заметные отличия не фиксировались [99].

Не существует РКИ длительности лечения детей с АР, а литература представлена преимущественно обзорными статьями. В одном из обзоров, в Иране рекомендовано проводить ежедневный пероральный приём в течение 8-12 недель [100]. Такая же продолжительность от 8 до 12 недель ежедневного приёма рекомендована в обзорах, подготовленных в Великобритании [101,102]. Длительность в 3 месяца рекомендована в совместном заключении, подготовленном специалистами из Австралии и Новой Зеландии [103]. Учитывая ограниченное количество данных, рекомендуется минимальная продолжительность приёма 12 недель, которая должна обеспечить заметное исцеление и нормализацию уровня ЩФ, но при этом авторы понимают, что некоторым детям может потребоваться более продолжительное лечение [2].

В некоторых исследованиях изучалась краткосрочная терапия высокими дозами, т.е. прием одной большой дозы или нескольких отдельных доз в течение нескольких дней. Такой метод имеет много сторонников благодаря простоте приёма и лёгкости следования терапии. Три разных однократных пероральных дозы (150 000, 300 000 или 600 000 МЕ) у 56 турецких детей в возрасте от 3 до 36 месяцев с АР не повлияли на скорость исцеления от рахита через 30 дней [90]. Однако у 8 участников (2 в группе 300 000 МЕ и 6 в группе 600 000 МЕ) развилась гиперкальцемию. В недавнем исследовании в Индии сравнивались однократные пероральные дозы 300 000 и 600 000 МЕ витамина D3 у 76 детей с рахитом в возрасте от 6 месяцев до 5 лет [104]. Через 12 недель у всех детей рентгенологически было показано исцеление наряду с сопоставимым снижением уровня ЩФ и ПТГ. Однако у 5 детей (6,5%) появилась гиперкальцемию – у 2 из группы 300 000 МЕ и у 3 из группы 600 000 МЕ.

В некоторых обзорных статьях приводятся различные рекомендации относительно краткосрочной терапии высокими дозами, не подтвержденные какими-либо доказательствами [101-103]. В редких исследованиях, сравнивавших ежедневный приём с краткосрочным приёмом больших доз, были задействованы группы с разными характеристиками участников. Хотя авторы рассматриваемых рекомендаций [2] рекомендуют ежедневный приём витамина D в качестве первоочередного лечения, вместе с тем признают, что в некоторых ситуациях кратковременная терапия высокими дозами может оказаться более практичной. Поэтому в рекомендациях по дозировке витамина D приводятся оба варианта лечения (табл. 5). Для перевода из МЕ в мкг нужно разделить на 40. При этом витамин D может быть введен как компонент поливитаминов или как добавка витамина D.

Таблица 5

Лечебные дозы витамина D при алиментарном рахите

Возраст	Ежедневная доза в течение 90 дней, МЕ	Однократная доза, МЕ	Поддерживающая ежедневная доза, МЕ
<3 месяцев	2 000	Неизвестна	400
3-12 месяцев	2 000	50 000	400
>12 месяцев до 12 лет	3 000 – 6 000	150 000	600
>12 лет	6 000	300 000	600

Повторную оценку реакции на лечение следует проводить через 3 месяца, поскольку может потребоваться дальнейшее лечение. Необходимо обеспечить ежедневный приём кальция в объеме не менее 500 мг.

Пренатальная профилактика алиментарного рахита/остеопороза. Идентификация факторов риска. Необходимо предупредить нехватку витамина D у матери, для чего женщина детородного возраста должна получать 600 МЕ/день. Беременные женщины должны получать 600 МЕ/день витамина D, желательнее в виде комбинированного препарата вместе с другими рекомендованными питательными микроэлементами, такими как железо и фолиевая кислота. Во многих случаях АР имеется информация об уровне 25ОНD у матери, а иногда и о её питании [105-107]. Нехватка витамина D у новорожденного всегда вызывается нехваткой у матери и может иметь опасные для жизни последствия, такие как гипокальцемические судороги и дилатационная кардиомиопатия у младенцев без витаминных добавок. Гипокальцемия или другие разные биохимические признаки рахита (такие как повышенный уровень ЩФ и ПТГ) появляются у новорожденных и младенцев без витаминных добавок ранее рентгенологических признаков АР [108,109]. Высокий процент матерей и младенцев с симптоматической нехваткой витамина D объясняется группами повышенного риска, в которых присутствует нехватка витамина D и распространено исключительно грудное вскармливание [109-111].

В Канадском исследовании серии случаев у 6 младенцев из коренных народов наблюдались гипокальцемические судороги в течение первых 30 дней жизни, при этом имелось подозрение или подтверждение нехватки витамина D у матери и отсутствие витаминных добавок во время беременности [112]. Все младенцы были на искусственном вскармливании, что говорит о том, что пероральное поступление D с искусственным молоком оказалось недостаточным для лечения уже имеющейся у этих новорожденных тяжелой нехватки витамина.

Крайне важна профилактика нехватки витамина у матери, поэтому все матери должны соблюдать требования по приёму витамина D с пищей, которые на сегодня составляют 600 МЕ/день, хотя это значение не основывается на прямых доказательствах, полученных в ходе какого-либо РКИ по добавке витамина D у беременных женщин [28].

Возможно, повышенный приём витамина D потребуется для профилактики нехватки витамина как у матери, так и у новорожденного [113].

Помимо поступления витамина D в объеме 400 МЕ/день прикорм, который начинается не позднее 26 недель, должен содержать источники, богатые кальцием. В детстве и подростковом возрасте необходимо обеспечить поступление элементарного кальция не менее 500 мг/день. Собраны многочисленные свидетельства на основе разнообразных историй болезни, исследований серий случаев [11,48,49,114] и исследований методом наблюдений [115-125], говорящие о том, что исключительно грудное вскармливание без добавок витамина D является серьезным фактором риска АР у младенцев. Кроме того, длительное грудное вскармливание с поздним введением дополнительного прикорма ассоциируется с АР у младенцев, не получающих добавок витамина D [126-131]. Обширные данные наблюдений [132-137] и РКИ [25] говорят о том, что младенцы, получающие добавку витамина D в течение первого года жизни, не подвержены риску развития АР.

Данные, полученные преимущественно в развивающихся странах, указывают на то, что традиционная пища с низким содержанием кальция вызывает АР [30,43,95,122,138-140]. Поэтому особое питание в младенчестве, например, без молока и молочных продуктов, с использованием соевого или рисового молока, не предназначенных специально для младенцев, и/или строгая вегетарианская или макробиотическая диета могут привести к развитию АР у младенцев [141-146].

Витамин D при беременности и лактации. Понятие о добавках кальция. Собрано недостаточно свидетельств того, что добавки витамина D у матери помогут защитить или улучшить антропометрию при рождении, равно как и нет достаточных доказательств того, что добавки витамина D защищают или улучшают прирост костной массы или рост ребенка в кратко- либо долгосрочной перспективе. Есть данные о том, что низкий уровень витамина D у матери во время беременности ассоциируется с повышенным уровнем ЩФ в пуповинной крови и большим размером родничка при рождении [145,146]. Довольно убедительные данные, полученные в результате двух РКИ [145,147], двух контролируемых исследований [148,149] и одного исследования методом наблюдений [150], свидетельствуют о том, что низкий уровень витамина D у матери во время беременности повышает риск гипокальцемии у новорожденного. Однако, результаты другого РКИ не подтвердили эти данные [146,151]. Также есть данные о том, что добавка витамина D во время беременности улучшает формирование зубной эмали у ребенка [148].

Имеются противоречивые данные об ассоциации между уровнем витамина D у матери во время беременности и антропометрией при рождении. В ходе трех РКИ среднего и высокого качества с использованием ежедневной или

однократной высокой дозы не удалось обнаружить ассоциацию [151-153], в то время как последующие контролируемые исследования среднего качества были выявлены положительная ассоциация [146,147]. В трех РКИ умеренного и высокого качества не обнаружены отличия в антропометрии при рождении детей у матерей, которые принимали добавки в дозировках 400, 2 000 или 4 000 МЕ/день; ни в одном из исследований не выделялась группа плацебо [87,154,155]. Имеются неоднородные данные по ассоциации между уровнем 25ОНД в сыворотке матери и линейным ростом в течение первого года жизни [152,156-158], а также недостаточные или слабые свидетельства ассоциации между уровнем 25ОНД в сыворотке матери и массой или плотностью костей при рождении [150-162] или чуть позже в детском возрасте [158,163,164].

Прием витамина D матерью во время лактации коррелирует с активностью витамина D в молоке. В результате нескольких двойных слепых РКИ установлено, что большое потребление витамина D матерью (2 000, 4 000 и 6 400 МЕ/день) ассоциируется с повышенной концентрацией витамина D в грудном молоке (рис. 5) [168-171].

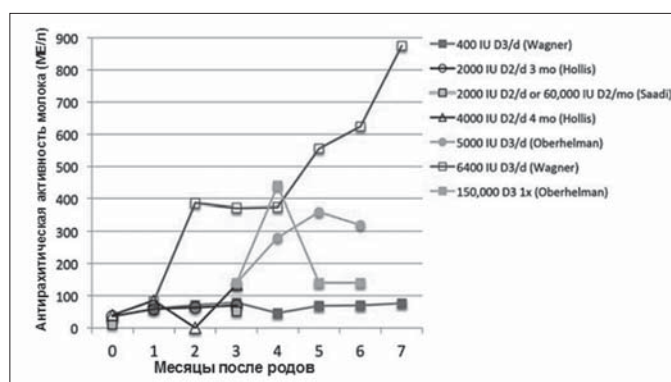


Рис. 5. Двойные слепые РКИ показали, что прием матерью витамина D в объеме 1 000–6 400 МЕ/день ассоциируется с повышенной концентрацией витамина D в грудном молоке [156,168,169,171]. Линии одинакового цвета обозначают одно исследование, а в условных обозначениях приводятся дозировки добавки витамина D (МЕ/день, если не указано иначе). Oberhelman et al. [171] указали только концентрацию холекальциферола в грудном молоке.

Добавка витамина D в больших количествах для матерей рекомендуется как средство повысить концентрацию 25ОНД в сыворотке как у матери (рис. 6), так и у младенца [172-175]. Прием матерью витамина D в дозировке до 4 000 МЕ/день, вероятно, безопасен во время беременности и лактации [16]. Однако учитывая данные о том, что у младенцев матерей, получавших 2 000 МЕ/день и больше, концентрация 25ОНД в сыворотке такая же, как и у младенцев, получавших 400 МЕ/день (рис. 7), а также из соображений безопасности мы рекомендуем всем младенцам принимать 400 МЕ витамина D в день, следовательно, матерям лучше принимать рекомендованную дозу (600 МЕ/день), а не высокую дозу витамина D.

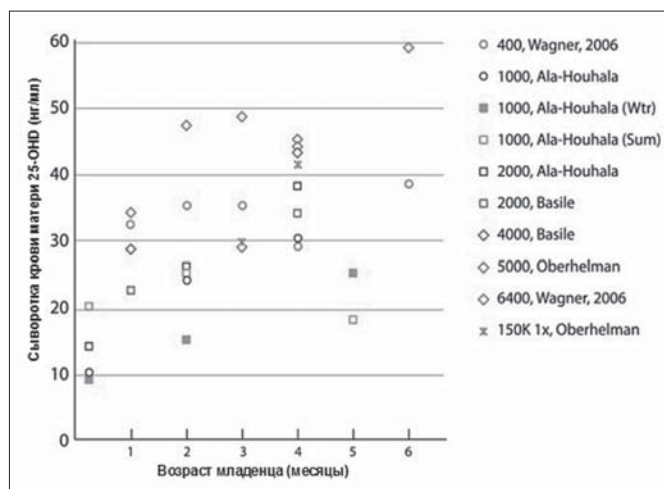


Рис. 6. Двойное слепое РКИ показало, что при добавках витамина D концентрация 25ОНД в сыворотке матери повышена [169,171,174,182]. В большинстве контрольных исследований добавки были начаты вскоре после рождения. Маркеры одного цвета обозначают одно исследование, в условных обозначениях указана доза добавки витамина D (в МЕ/день, если не указано иначе). 1 нг/мл = 2,5 нмоль/л. Wtr = зима; Sum = лето.

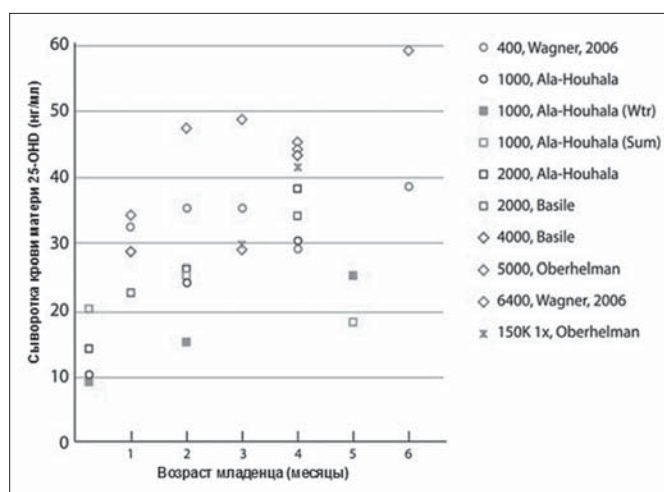


Рис. 7. Концентрация 25ОНД в сыворотке младенца по возрастам в ходе РКИ, в которых добавку витамина D получала либо мать (А), либо младенец (В) [171,173,175,182]. Маркеры одного цвета обозначают одно исследование, в условных обозначениях указана доза добавки витамина D (в МЕ/день, если не указано иначе). 1 нг/мл = 2,5 нмоль/л. Wtr = зима; Sum = лето.

Исследования влияния добавок кальция при беременности не обнаружили наличия врожденного рахита в данной когорте. В ходе трех РКИ по изучению влияния добавок кальция у матери во время беременности выполнялись замеры костей новорожденного [165-167]. Эти РКИ проводились в Западной Африке, где типичное потребление кальция в пище составляет 250-300 мг/день [165], в США со средним потреблением около 2 000 мг/день [166] и в ходе многоцентрового исследования, проводимого Всемирной организацией здравоохранения на популяциях с потреблением кальция в пище в

объеме около 600 мг/день (Аргентина, Перу, Индия, Египет, Вьетнам, Южная Африка) [167]. Добавки кальция у матери не повлияли на уровень минерализации костной ткани у новорожденного, которая определялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в ходе исследований в Гамбии и США, за исключением последнего исследования детей у женщин с минимальным содержанием кальция в пище (<600 мг/день). Добавки кальция у матери не оказали влияния на антропометрию новорожденного или младенца, и этот результат согласуется с результатами исследований методом наблюдений.

Приём кальция матерью во время беременности или лактации не влияет на концентрацию кальция в грудном молоке. Только в одном исследовании методом наблюдений была обнаружена слабая взаимосвязь между приёмом кальция матерью во время беременности и уровнем кальция в грудном молоке на 40-й день (зрелое молоко) [176]. Многочисленные исследования, в том числе два РКИ [177,178] и два исследования методом наблюдений [179,180], не позволили выявить какой-либо взаимосвязи между приёмом кальция матерью и концентрацией кальция в грудном молоке.

Не проводилось каких-либо исследований, изучавших влияние приёма матерью витамина D во время беременности на концентрацию витамина D или кальция в грудном молоке. В результате двух двойных слепых РКИ установлено, что концентрация 25ОНD в сыворотке матери или приём матерью витамина D (до 4 000 МЕ/день) в период лактации не связан с концентрацией кальция в грудном молоке [181,182].

Таким образом, женщины в период лактации должны следить за соблюдением рекомендаций по витамину D в пище (600 МЕ/день) для собственных нужд, а не для потребностей ребенка. Женщинам в период лактации не следует принимать повышенные дозы витамина D в качестве добавки для младенца. Беременные и кормящие женщины должны следить за приемом рекомендованной дозы кальция. Поступления кальция в организм матери во время беременности или лактации не связаны с концентрацией кальция в грудном молоке.

Механизмы развития врождённого рахита по-прежнему недостаточно изучены, особенно вопрос о том, как сниженное потребление кальция матерью, являющееся основным отклонением у матерей во всех случаях, влияет на минерализацию у плода. Очевидно, что врожденный рахит развивается в экстремальных метаболических ситуациях. Можно смело утверждать, что во всех зафиксированных случаях врождённого рахита заболевание можно было предотвратить благодаря приёму добавок витамина D, нормальному потреблению кальция во время беременности и адекватной терапией состояния матери, ассоциированного с длительной гипокальцемией или нехваткой витамина D.

Собрано слишком мало данных о лечении врождённого рахита, но рахит, как правило, хорошо поддается лечению витамином D с добавками кальция или без таковых.

Современные аспекты фармакотерапии алиментарного рахита. Для лечения алиментарного рахита практически не используются спиртовые растворы витамина D, поскольку достаточно хорошо известны недостатки спиртового раствора витамина D2. В частности, спиртовой раствор витамина D2 практически не выпускается ввиду высокой дозы (в 1 капле – около 4 000 МЕ). Кроме того, существует возможность передозировки витамина D2 из-за испарения спирта, а также сложность дозирования из-за увеличения его концентрации в растворе.

Длительное время считалось, что наиболее оптимальным для лечения и профилактики алиментарного рахита является масляный раствор витамина D3. Из масляных растворов препарата витамина D в настоящее время в Украине зарегистрирован только препарат вигантол, содержащий 0,5 мг/мл масляного раствора холекальциферола (витамина D3) (1-2 капли содержат около 500-1000 МЕ витамина D3). Однако в настоящее время весьма четко обозначились причины нарушения всасывания масляного раствора витамина D3. В частности, нарушение всасывания масляного раствора витамина D3 может быть обусловлено синдромом нарушенного всасывания в тонком кишечнике (целиакия, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, экссудативная энтеропатия и др.), а также при наличии панкреатита, кистозной фиброзы поджелудочной железы (муковисцидоз), дизэмбриогенеза энтероцитов, хронического энтероколита, болезни Крона [183].

В связи с наличием различных ограничений по применению спиртовых и масляных растворов витамина D3 ведутся поиски как новых лекарственных форм витамина D3, так и новых способов его применения. Как известно, на фармацевтическом рынке Украины компанией «Polpharma» (Польша) представлена водорастворимая форма холекальциферола (витамин D3 в виде лекарственного препарата Аквадетрим). Это наиболее приемлемая форма применения витамина D3 в педиатрической практике для лечения рахита и его профилактики.

Преимуществами водного раствора витамина D3 (Аквадетрим) являются [184,185]:

- Лучшее всасывание из пищеварительного канала (водный раствор витамина D3 всасывается в 5 раз быстрее, а концентрация в печени в 7 раз выше);
- Высокая скорость абсорбции в тонкой кишке, что позволяет использовать его в профилактике рахита у детей с заболеваниями ЖКТ, в том числе при синдроме мальабсорбции и мальдигестии;
- При всасывании требуется меньшее количество желчи и напряжение ферментных систем кишечника,

особенно у недоношенных с учетом их незрелости;

- Более продолжительный эффект при применении водного раствора (сохраняется до 3 мес., а масляного – до 4-6 недель);

- Большая активность;

- Быстрое наступление клинического эффекта (через 5-7 дней после назначения D3 и 10-14 дней при приеме D2);

- Удобство и безопасность лекарственной формы;

- Простота хранения, так как специальных условий для хранения препарата не требуется;

- Удовлетворительные органолептические свойства препарата, в отличие от препаратов, содержащих рыбий жир.

Аквадетрим (водный раствор витамина D3), выпускается во флаконах по 10 мл со специальной пипеткой и содержит в 1 капле 500 МЕ.

Причины и лечение врожденного рахита. Приём матерью добавки витамина D в дозе 600 МЕ/сутки и рекомендованного объема кальция либо соответствующая терапия состояний женщины, способствующих развитию гипокальцемии или недостаточности витамина D, предотвращают появление врождённого рахита.

В медицинской литературе описаны около 80 случаев врождённого рахита, который определяется как наличие у младенца в течение первых 4 недель жизни биохимических и рентгенологических признаков рахита. Как правило, матери таких детей с врожденным рахитом страдают остеомалацией и имеют тяжелую нехватку витамина D, низкое потребление кальция и гипокальцемию на момент родов, и кроме того, не принимали добавки витамина D во время беременности [186-200].

В редких случаях врождённый рахит может развиваться, если у матери имела тяжелая и длительная гипокальцемию, не обязательно вызванная нехваткой витамина D, например, пониженная секреция паращитовидных желёз [201-203], почечная недостаточность [204-209].

Механизмы развития врождённого рахита по-прежнему недостаточно изучены, особенно вопрос о том, как сниженное потребление кальция матерью, являющееся основным отклонением у матерей во всех случаях, влияет на минерализацию у плода. Очевидно, что врожденный рахит развивается в экстремальных метаболических ситуациях. Можно смело утверждать, что во всех зафиксированных случаях врождённого рахита заболевание можно было предотвратить благодаря приёму добавок витамина D, нормальному потреблению кальция во время беременности и адекватной терапией состояния матери, ассоциированного с длительной гипокальцемией или нехваткой витамина D. Собрано слишком мало данных о лечении врождённого рахита, но рахит, как правило, хорошо поддается лечению витамином D с добавками кальция или без таковых.

Литература/References

1. Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(7):720-755.
2. Munns C.F., Shaw N., Kiely M. et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Horm Res Paediatr* 2016; 85(2):83-106.
3. Thacher T.D., Fischer P.R., Pettifor J.M. et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med* 1999;341:563-568.
4. Balasubramanian K., Rajeswari J., Gulab et al. Varying role of vitamin D deficiency in the etiology of rickets in young children vs adolescents in northern India. *J Trop Pediatr* 2003;49:201-206.
5. Atapattu N., Shaw N., H gler W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res* 2013;74:552-556.
6. Paxton G.A., Teale G.R., Nowson C.A. et al. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2013;198:142-143.
7. Pettifor JM: Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children; in Feldman D, Pike JW, Adams J (eds): *Vitamin D*, ed 3. London, Elsevier, 2011, pp 1107-1128.
8. Pettifor JM: Nutritional rickets; in Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H (eds): *Pediatric Bone: Biology and Diseases*, ed 2. Amsterdam, Elsevier, 2012, pp 625-654.
9. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, et al: Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. *Heart* 2008;94:581-584.
10. Swiglo BA, Murad MH, Sch nemann HJ, et al: A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:666-673.
11. Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г., Омельченко Л.И., Апуховская Витамин D и его роль в обеспечении здоровья ребенка и беременных женщин.- К.: Издательство «Эксперт», 2005: 236.
12. Майданник В.Г. Рахит у детей: Современные аспекты.- Нежин: ООО «Видавництво «Аспект-Поліграф», 2006: 116 с.
13. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике витамин D-дефицитного рахита у детей.-К., 2014:58.
14. Thacher TD, Clarke BL: Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86:50-60.
15. Tiosano D, Hochberg Z: Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab* 2009;27:392-401.
16. Institute of Medicine: *Dietary Reference Intakes for Calcium*

- and Vitamin D. Washington, National Academies Press, 2011.
17. Carter GD: Accuracy of 25-hydroxyvitamin D assays: confronting the issues. *Curr Drug Targets* 2011;12:19-28.
 18. Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M: State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem* 2012;58:531-542.
 19. Tai SS, Bedner M, Phinney KW: Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2010;82:1942-1948.
 20. Stepman HC, Vanderroost A, Van Uytvanghe K, Thienpont L: Candidate reference measurement procedures for serum 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 by using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2011;57:441-448.
 21. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM: Vitamin D Standardization Program (VDSP). Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;243:32-40.
 22. Carter GD, Phinney KW: Assessing vitamin D status: time for a rethink? *Clin Chem* 2014;60:809-811.
 23. Yates AM, Bowron A, Calton L, et al: Interlaboratory variation in 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 is significantly improved if common calibration material is used. *Clin Chem* 2008;54:2082-2084.
 24. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911–1930.
 25. Shaw N.J., Pal B.R. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch. Dis. Child.* 2002; 86:147-149.
 26. Cianferotti L., Marcocci C., Subclinical vitamin D deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26(4): 523–537.
 27. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al: Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr* 1992;120:733-739.
 28. Majid Molla A, Badawi MH, al-Yaish S, Sharma P, el-Salam RS, Molla AM: Risk factors for nutritional rickets among children in Kuwait. *Pediatr Int* 2000;42:280-284.
 29. Molla AM, Al Badawi M, Hammoud MS, et al: Vitamin D status of mothers and their neonates in Kuwait. *Pediatr Int* 2005;47:649-652.
 30. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al: The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-58.
 31. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP: Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
 32. Aggarwal V, Seth A, Aneja S, et al: Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in Indian children: a case control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3461-3466.
 33. Benitez-Aguirre PZ, Wood NJ, Biesheuvel C, Moreira C, Munns CF: The natural history of vitamin D deficiency in African refugees living in Sydney. *Med J Aust* 2009;190:426-428.
 34. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD: Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1132-1141.
 35. Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acu a M: Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:651-654.
 36. Joshi R: Hypercalcemia due to hypervitaminosis D: report of seven patients. *J Trop Pediatr* 2009;55:396-398.
 37. Barrueto F Jr, Wang-Flores HH, Howland MA, Hoffman RS, Nelson L: Acute vitamin D intoxication in a child. *Pediatrics* 2005;116:e453-e456.
 38. Bereket A, Erdogan T: Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. *Pediatrics* 2003;111:899-901.
 39. Kara C, Gunindi F, Ustyoil A, Aydin M: Vitamin D intoxication due to an erroneously manufactured dietary supplement in seven children. *Pediatrics* 2014;133:e240-e244.
 40. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation in northern native communities. *Paediatr. Child Health.*-2002.-Vol.7, N7.-P.459-463.
 41. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska.* 2013; 64(4):319-327.
 42. Imataka G, Mikami T, Yamanouchi H, Kano K, Eguchi M: Vitamin D deficiency rickets due to soybean milk. *J Paediatr Child Health* 2004;40:154-155.
 43. Miyako K, Kinjo S, Kohno H: Vitamin D deficiency rickets caused by improper lifestyle in Japanese children. *Pediatr Int* 2005;47:142-146.
 44. Barreto-Chang OL, Pearson D, Shepard WE, et al: Vitamin D-deficient rickets in a child with cow's milk allergy. *Nutr Clin Pract* 2010;25:394-398.
 45. Holick MF: Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61(suppl):638S-645S.
 46. Bogh M: Vitamin D production after UVB: aspects of

- UV-related and personal factors. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;243:24-31.
47. Webb AR, Kline L, Holick MF: Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-378.
 48. Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliyeel JM: The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child* 2002;87:111-113.
 49. Harris SS, Dawson-Hughes B: Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1232-1236.
 50. Petersen B, Wulf HC, Triguero-Mas M, et al: Sun and ski holidays improve vitamin D status, but are associated with high levels of DNA damage. *J Invest Dermatol* 2014;134:2806-2813.
 51. Richter K, Breitner S, Webb A, et al: Influence of external, intrinsic and individual behaviour variables on serum 25(OH)D in a German survey. *J Photochem Photobiol B* 2014;140:120-129.
 52. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC: Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:929.e1-e9.
 53. Holick MF: McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D - new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619-630.
 54. Bodekaer M, Petersen B, Thieden E, et al: UVR exposure and vitamin D in a rural population. A study of outdoor working farmers, their spouses and children. *Photochem Photobiol Sci* 2014;13:1598-1606.
 55. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC: Interdependence between body surface area and ultraviolet B dose in vitamin D production: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2011;164:163-169.
 56. Kift R, Berry JL, Vail A, Durkin MT, Rhodes LE, Webb AR: Lifestyle factors including less cutaneous sun exposure contribute to starkly lower vitamin D levels in UK. South Asians compared with the white population. *Br J Dermatol* 2013;169:1272-1278.
 57. Thieden E, Philipsen PA, Heydenreich J, Wulf HC: UV radiation exposure related to age, sex, occupation, and sun behavior based on time-stamped personal dosimeter readings. *Arch Dermatol* 2004;140:197-203.
 58. Diffey BL: Is casual exposure to summer sunlight effective at maintaining adequate vitamin D status? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26:172-176.
 59. Farrar MD, Kift R, Felton SJ, et al: Recommended summer sunlight exposure amounts fail to produce sufficient vitamin D status in UK adults of South Asian origin. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1219-1224.
 60. Farrar MD, Webb AR, Kift R, et al: Efficacy of a dose range of simulated sunlight exposures in raising vitamin D status in South Asian adults: implications for targeted guidance on sun exposure. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1210-1216.
 61. MacLaughlin J, Holick MF: Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76:1536-1538.
 62. Webb AR, Kift R, Durkin MT, et al: The role of sunlight exposure in determining the vitamin D status of the UK white adult population. *Br J Dermatol* 2010;163:1050-1055.
 63. Al-Mustafa ZH, Al-Madan M, Al-Majid HJ, Al-Muslem S, Al-Ateeq S, Al-Ali AK: Vitamin D deficiency and rickets in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr* 2007;27:63-67.
 64. Haider N, Nagi AG, Khan KM: Frequency of nutritional rickets in children admitted with severe pneumonia. *J Pak Med Assoc* 2010;60:729-732.
 65. Ozkan B: Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:137-143.
 66. 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;93:2693-2701.
 67. Vanstone MB, Oberfield SE, Shader L, Ardeshipour L, Carpenter TO: Hypercalcemia in children receiving pharmacologic doses of vitamin D. *Pediatrics* 2012;129:e1060-e1063.
 68. Pettifor JM, Ross P, Wang J, Moodley G, Couper-Smith J: Rickets in children of rural origin in South Africa: is low dietary calcium a factor? *J Pediatr* 1978;92:320-324.
 69. Legius E, Proesmans W, Eggermont E, Vandamme-Lobaerts R, Bouillon R, Smet M: Rickets due to dietary calcium deficiency. *Eur J Pediatr* 1989;148:784-785.
 70. Eyberg CJ, Pettifor JM, Moodley G: Dietary calcium intake in rural black South African children. The relationship between calcium intake and calcium nutritional status. *Hum Nutr Clin Nutr* 1986;40:69-74.
 71. Okonofua F, Gill DS, Alabi ZO, Thomas M, Bell JL, Dandona P: Rickets in Nigerian children: a consequence of calcium malnutrition. *Metabolism* 1991;40:209-213.
 72. Chapman T, Sugar N, Done S, Marasigan J, Wambold N, Feldman K: Fractures in infants and toddlers with rickets. *Pediatr Radiol* 2010;40:1184-1189.
 73. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML: Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000;137:153-157.
 74. Hazzazi MA, Alzeer I, Tamimi W, Al Atawi M, Al Alwan I: Clinical presentation and etiology of osteomalacia/rickets in adolescents. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24:938-941.
 75. Agarwal A, Gulati D, Rath S, Walia M: Rickets: a cause of delayed walking in toddlers. *Indian J Pediatr* 2009;76:269-272.

76. Bloom E, Klein EJ, Shushan D, Feldman KW: Variable presentations of rickets in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2004;20:126-130.
77. Senniappan S, Elazabi A, Doughty I, Mughal MZ: Case 2: fractures in under-6-month-old exclusively breast-fed infants born to immigrant parents: nonaccidental injury? (case presentation). Diagnosis: pathological fractures secondary to vitamin D deficiency rickets in under-6-months-old, exclusively breast-fed infants, born to immigrant parents. *Acta Paediatr* 2008;97:836-837, 992-993.
78. Mylott BM, Kump T, Bolton ML, Greenbaum LA: Rickets in the dairy state. *WMJ* 2004;103:84-87.
79. Paterson CR: Vitamin D deficiency rickets simulating child abuse. *J Pediatr Orthop* 1981;1:423-425.
80. Paterson CR: Vitamin D deficiency rickets and allegations of non-accidental injury. *Acta Paediatr* 2009;98:2008-2012.
81. Schilling S, Wood JN, Levine MA, Langdon D, Christian CW: Vitamin D status in abused and nonabused children younger than 2 years old with fractures. *Pediatrics* 2011;127:835-841.
82. Beser E, Cakmakci T: Factors affecting the morbidity of vitamin D deficiency rickets and primary prevention. *East Afr Med J* 1994;71:358-362.
83. Zeghoud F, Ben-Mekhbi H, Djeghri N, Garabedian M: Vitamin D prophylaxis during infancy: comparison of the long-term effects of three intermittent doses (15, 5, or 2.5 mg) on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Am J Clin Nutr* 1994;60:393-396.
84. Pettifor JM: Calcium and vitamin D metabolism in children in developing countries. *Ann Nutr Metab* 2014;64(suppl 2):15-22.
85. Holmlund-Suila E, Koskivirta P, Metso T, Andersson S, Mäkitie O, Viljakainen H: Vitamin D deficiency in children with a chronic illness - seasonal and age-related variations in serum 25-hydroxy vitamin D concentrations. *PLoS One* 2013;8:e60856.
86. Wagner CL, Greer FR: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-1152.
87. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al: Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:692-701.
88. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930.
89. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al: Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr* 2012;19:316-328.
90. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN: Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1710S-1716S.
91. Cesur Y, Caksen H, Gndem A, Kirimi E, Odaba D: Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deficiency rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:1105-1109.
92. Markestad T, Halvorsen S, Halvorsen KS, Aksnes L, Aarskog D: Plasma concentrations of vitamin D metabolites before and during treatment of vitamin D deficiency rickets in children. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:225-231.
93. Kruse K: Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr* 1995;126:736-741.
94. Kutluk G, Cetinkaya F, Ba ak M: Comparisons of oral calcium, high dose vitamin D and a combination of these in the treatment of nutritional rickets in children. *J Trop Pediatr* 2002;48:351-353.
95. Oginni LM, Sharp CA, Badru OS, Risteli J, Davie MW, Worsfold M: Radiological and biochemical resolution of nutritional rickets with calcium. *Arch Dis Child* 2003;88:812-817.
96. Thacher T, Glew RH, Isichei C, et al: Rickets in Nigerian children: response to calcium supplementation. *J Trop Pediatr* 1999;45:202-207.
97. Cipriani C, Romagnoli E, Pepe J, et al: Long-term bioavailability after a single oral or intramuscular administration of 600,000 IU of ergocalciferol or cholecalciferol: implications for treatment and prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2709-2715.
98. Zabihyeganeh M, Jahed A, Nojomi M: Treatment of hypovitaminosis D with pharmacologic doses of cholecalciferol, oral vs intramuscular; an open labeled RCT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:210-216.
99. Mondal K, Seth A, Marwaha R, et al: A randomized controlled trial on safety and efficacy of single intramuscular versus staggered oral dose of 600,000 IU vitamin D in treatment of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 2014;60:203-210.
100. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al: Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1357-1364.
101. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M: Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
102. Pearce SH, Cheetham TD: Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340:b5664.
103. Shaw NJ, Mughal MZ: Vitamin D and child health. 2. Extraskeletal and other aspects. *Arch Dis Child* 2013;98:368-372.
104. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, et al: Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust* 2006;185:268-272.
105. Mittal H, Rai S, Shah D, et al: 300,000 IU or 600,000 IU of oral vitamin D3 for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2014;51:265-272.

106. Elidrissy AT, Sedrani SH, Lawson DE: Vitamin D deficiency in mothers of rachitic infants. *Calcif Tissue Int* 1984;36:266-268.
107. Bhakhri BK, Debata PK: Nutritional rickets presenting with myelofibrosis. *Indian J Pediatr* 2010;77:1437-1439.
108. Brinsmead T, Frawley K, Conwell LS: Images in pediatric endocrinology: vitamin D deficiency rickets and other nutritional deficiencies in a 12-month-old infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:13-14.
109. Sanyal D, Raychaudhuri M: Infants with dilated cardiomyopathy and hypocalcemia. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17[suppl 1]:S221-S223.
110. Soliman A, Salama H, Alomar S, Shatla E, Ellithy K, Bedair E: Clinical, biochemical, and radiological manifestations of vitamin D deficiency in newborns presented with hypocalcemia. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:697-703.
111. Robinson PD, H gler W, Craig ME, et al: The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child* 2006;91:564-568.
112. Al-Atawi MS, Al-Alwan IA, Al-Mutair AN, Tamim HM, Al-Jurayyan NA: Epidemiology of nutritional rickets in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20:260-265.
113. Gross ML, Tenenbein M, Sellers EA: Severe vitamin D deficiency in 6 Canadian First Nation formula-fed infants. *Int J Circumpolar Health* 2013;72:20244.
114. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW: Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2337-2346.
115. Brown J, Nunez S, Russell M, Spurney C: Hypocalcemic rickets and dilated cardiomyopathy: case reports and review of literature. *Pediatr Cardiol* 2009;30:818-823.
116. Ahmed I, Atiq M, Iqbal J, Khurshid M, Whittaker P: Vitamin D deficiency rickets in breast-fed infants presenting with hypocalcaemic seizures. *Acta Paediatr* 1995;84:941-942.
117. Bachrach S, Fisher J, Parks J: An outbreak of vitamin D deficiency rickets in a susceptible population. *Pediatrics* 1979;64:871-877.
118. Binet A, Kooh S: Persistence of vitamin D-deficiency rickets in Toronto in the 1990s. *Can J Public Health* 1996;87:227-230.
119. Cesur Y, Yuca SA, Kaya A, Yilmaz C, Bay A: Vitamin D deficiency rickets in infants presenting with hypocalcaemic convulsions. *West Indian Med J* 2013;62:201-204.
120. DeLucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO: Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3539-3545.
121. Haworth JC, Dilling LA: Vitamin-D-deficient rickets in Manitoba, 1972-1984. *CMAJ* 1986;134:237-241.
122. Lazol JP, Cakan N, Kamat D: 10-year case review of nutritional rickets in Children's Hospital of Michigan. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:379-384.
123. Matsuo K, Mukai T, Suzuki S, Fujieda K: Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency rickets in Hokkaido, Japan. *Pediatr Int* 2009;51:559-562.
124. Peng LF, Serwint JR: A comparison of breastfed children with nutritional rickets who present during and after the first year of life. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42:711-717.
125. Salama MM, El-Sakka AS: Hypocalcemic seizures in breastfed infants with rickets secondary to severe maternal vitamin D deficiency. *Pak J Biol Sci* 2010;13:437-442.
126. Thacher TD, Fischer PR, Tebben PJ, et al: Increasing incidence of nutritional rickets: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2013;88:176-183.
127. Akpede GO, Omotara BA, Ambe JP: Rickets and deprivation: a Nigerian study. *J R Soc Promot Health* 1999;119:216-222.
128. El Hag AI, Karrar ZA: Nutritional vitamin D deficiency rickets in Sudanese children. *Ann Trop Paediatr* 1995;15:69-76.
129. Kaper BP, Romness MJ, Urbanek PJ: Nutritional rickets: report of four cases diagnosed at orthopaedic evaluation. *Am J Orthop* 2000;29:214-218.
130. Kruger DM, Lyne ED, Kleerekoper M: Vitamin D deficiency rickets. A report on three cases. *Clin Orthop Relat Res* 1987;224:277-283.
131. Mughal MZ, Salama H, Greenaway T, Laing I, Mawer EB: Lesson of the week: florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. *BMJ* 1999;318:39-40.
132. Siddiqui TS, Rai MI: Presentation and predisposing factors of nutritional rickets in children of Hazara Division. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2005;17:29-32.
133. Lerch C, Meissner T: Interventions for the prevention of nutritional rickets in term born children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD006164.
134. Ozkan B, Doneray H, Karacan M, et al: Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *Eur J Pediatr* 2009;168:95-100.
135. Pedersen P, Michaelsen KF, M lgaard C: Children with nutritional rickets referred to hospitals in Copenhagen during a 10-year period. *Acta Paediatr* 2003;92:87-90.
136. Robertson I: Survey of clinical rickets in the infant population in Cape Town, 1967-1968. *S Afr Med J* 1969;43:1072-1076.
137. Strand MA, Peng G, Zhang P, Lee G: Preventing rickets in locally appropriate ways: a case report from North China. *Int Q Community Health Educ* 2003;21:297-322.
138. Tezer H, Siklar Z, Dallar Y, Do anko S: Early and severe presentation of vitamin D deficiency and nutritional rickets among hospitalized infants and the effective factors. *Turk J Pediatr* 2009;51:110-115.
139. Combs GF Jr, Hassan N, Dellagana N, et al: Apparent efficacy of food-based calcium supplementation in preventing

- rickets in Bangladesh. *Biol Trace Elem Res* 2008;121:193-204.
140. Combs GF, Hassan N: The Chakaria food system study: household-level, case-control study to identify risk factor for rickets in Bangladesh. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1291-1301.
141. Rudolf M, Arulanantham K, Greenstein R: Unsuspected nutritional rickets. *Pediatrics* 1980;66:72-76.
142. Castile RG, Marks LJ, Stickler GB: Vitamin D deficiency rickets. Two cases with faulty infant feeding practices. *Am J Dis Child* 1975;129:964-966.
143. Curtis JA, Kooh SW, Fraser D, Greenberg ML: Nutritional rickets in vegetarian children. *Can Med Assoc J* 1983;128:150-152.
144. Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G: Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:566-569.
145. Pettifor JM: Vitamin D and/or calcium deficiency rickets in infants and children: a global perspective. *Indian J Med Res* 2008;127:245-249.
146. Teotia SP, Teotia M: Nutritional bone disease in Indian population. *Indian J Med Res* 2008;127:219-228.
147. Balk SJ: Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics* 2011;127:e791-e817.
148. Brooke OG, Brown IR, Bone CD, et al: Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980;280:751-754.
149. Kalra P, Das V, Agarwal A, Kumar M, Ramesh V, Bhatia E: Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. *Br J Nutr* 2012;108:1052-1058.
150. Marya RK, Rathee S, Dua V, Sangwan K: Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on foetal growth. *Indian J Med Res* 1988;88:488-492.
151. Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, et al: Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J* 1980;281:11-14.
152. Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, Adeleine P, David LS: Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr* 1986;109:328-334.
153. Congdon P, Horsman A, Kirby PA, Dibble J, Bashir T: Mineral content of the forearms of babies born to Asian and white mothers. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:1233-1235.
154. Mallet E, Gügi B, Brunelle P, Henocq A, Basuyau JP, Lemeur H: Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol* 1986;68:300-304.
155. Brooke OG, Butters F, Wood C: Intrauterine vitamin D nutrition and postnatal growth in Asian infants. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:1024.
156. Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S: Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:685-690.
157. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL: Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011;26:2341-2357.
158. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, et al: A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:137.e1-e13.
159. Saadi HF, Dawodu A, Afandi BO, Zayed R, Benedict S, Nagelkerke N: Efficacy of daily and monthly high-dose calciferol in vitamin D-deficient nulliparous and lactating women. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1565-1571.
160. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M: Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr* 2010;104:108-117.
161. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ: Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006;367:36-43.
162. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, Kovacs H, Schellenberg J, McCloy U: Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ* 2005;172:757-761.
163. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytintantti T, et al: Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1749-1757.
164. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N: Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010;25:14-19.
165. Ioannou C, Javaid MK, Mahon P, et al: The effect of maternal vitamin D concentration on fetal bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E2070-E2077.
166. Lawlor DA, Wills AK, Fraser A, Sayers A, Fraser WD, Tobias JH: Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study. *Lancet* 2013;381:2176-2183.
167. Sayers A, Tobias J: Estimated maternal ultraviolet B exposure levels in pregnancy influence skeletal development of the child. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:765-771.
168. Jarjou LM, Prentice A, Sawo Y, et al: Randomized, placebo-controlled, calcium supplementation study in pregnant Gambian women: effects on breast-milk calcium concentrations and infant birth weight, growth, and bone mineral accretion in the first year of life. *Am J Clin Nutr* 2006;83:657-666.
169. Koo WW, Walters JC, Esterlitz J, Levine RJ, Bush AJ, Sibai B: Maternal calcium supplementation and fetal bone mineralization. *Obstet Gynecol* 1999;94:577-582.
170. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, et al: World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:639-649.
171. Hollis BW, Wagner CL: Vitamin D requirements during lac-

- tation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1752S-1758S.
172. Wagner CL, Hulseley TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW: High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breast-feeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med* 2006;1:59-70.
 173. Saadi HF, Dawodu A, Afandi B, et al: Effect of combined maternal and infant vitamin D supplementation on vitamin D status of exclusively breastfed infants. *Matern Child Nutr* 2009;5:25-32.
 174. Oberhelman SS, Meekins ME, Fischer PR, et al: Maternal vitamin D supplementation to improve the vitamin D status of breast-fed infants: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1378-1387.
 175. Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, Horst RL, Hollis BW: The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants. *Breastfeed Med* 2006;1:27-35.
 176. Rothberg AD, Pettifor JM, Cohen DF, Sonnendecker EW, Ross FP: Maternal-infant vitamin D relationships during breast-feeding. *J Pediatr* 1982;101:500-503.
 177. Ala-Houhala M: 25-Hydroxyvitamin D levels during breast-feeding with or without maternal or infantile supplementation of vitamin D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:220-226.
 178. Ala-Houhala M, Koskinen T, Terho A, Koivula T, Visakorpi J: Maternal compared with infant vitamin D supplementation. *Arch Dis Child* 1986;61:1159-1163.
 179. Ortega RM, Mart nez RM, Quintas ME, Lopez-Sobaler AM, Andrs P: Calcium levels in maternal milk: relationships with calcium intake during the third trimester of pregnancy. *Br J Nutr* 1998;79:501-507.
 180. Prentice A, Jarjou LM, Cole TJ, Stirling DM, Dibba B, Fairweather-Tait S: Calcium requirements of lactating Gambian mothers: effects of a calcium supplement on breast-milk calcium concentration, maternal bone mineral content, and urinary calcium excretion. *Am J Clin Nutr* 1995;62:58-67.
 181. Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, Ranz J, Ho M: The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 1997;337:523-528.
 182. Vaughan LA, Weber CW, Kemberling SR: Longitudinal changes in the mineral content of human milk. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2301-2306.
 183. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Дмитриева Ю.А. Рахит и гиповитаминоз D. Новый взгляд на давно существующую проблему. Пособие для врачей-педиатров. Москва, 2010:96 с.
 184. Коровина Н.А., Захарова И.Н. К дискуссии на тему: «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе». *Педиатрия* 2004; 4:108-110.
 185. Стенина О.И. Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни. *Практика педиатра*. 2013; (2):40-44.
 186. Kirksey A, Ernst JA, Roepke JL, Tsai TL: Influence of mineral intake and use of oral contraceptives before pregnancy on the mineral content of human colostrum and of more mature milk. *Am J Clin Nutr* 1979;32:30-39.
 187. Prentice A, Yan L, Jarjou LM, et al: Vitamin D status does not influence the breast-milk calcium concentration of lactating mothers accustomed to a low calcium intake. *Acta Paediatr* 1997;86:1006-1008.
 188. Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, Horst RL, Hollis BW: The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants. *Breastfeed Med* 2006;1:27-35.
 189. Begum R, Coutinho ML, Dormandy TL, Yudkin S: Maternal malabsorption presenting as congenital rickets. *Lancet* 1968;1:1048-1052.
 190. Ford JA: Proceedings: aetiology of Asian rickets and osteomalacia in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 1973;48:827-828.
 191. Moncrieff M, Fadahunsi TO: Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 1974;49:810-811.
 192. Russell JG, Hill LF: True fetal rickets. *Br J Radiol* 1974;47:732-734.
 193. Zeidan S, Bamford M: Congenital rickets with maternal pre-eclampsia. *JR Soc Med* 1984;77:426-427.
 194. Park W, Paust H, Kaufmann HJ, Offermann G: Osteomalacia of the mother - rickets of the newborn. *Eur J Pediatr* 1987;146:292-293.
 195. Mittal M, Kumar A, Ramji S, Narula S, Thirupuram S: Congenital rickets. *Indian Pediatr* 1990;27:857-859.
 196. Teotia M, Teotia SP, Nath M: Metabolic studies in congenital vitamin D deficiency rickets. *Indian J Pediatr* 1995;62:55-61.
 197. Sann L, David L, Frederich A: Congenital rickets. Study of the evolution of secondary hyperparathyroidism. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:323-327.
 198. Ramavat L: Vitamin D deficiency rickets at birth in Kuwait. *Indian J Pediatr* 1999;66:37-43.
 199. Innes AM, Seshia MM, Prasad C, et al: Congenital rickets caused by maternal vitamin D deficiency. *Paediatr Child Health* 2002;7:455-458.
 200. Maiyegun SO, Malek AH, Devarajan LV, Dahniya MH: Severe congenital rickets secondary to maternal hypovitaminosis D: a case report. *Ann Trop Paediatr* 2002;22:191-195.
 201. Mohapatra A, Sankaranarayanan K, Kadam SS, Binoy S, Kanbur WA, Mondkar JA: Congenital rickets. *J Trop Pediatr* 2003;49:126-127.
 202. Erdeve O, Atasay B, Arsan S, Siklar Z, Ocal G, Berbero lu M: Hypocalcemic seizure due to congenital rickets in the first day of life. *Turk J Pediatr* 2007;49:301-303.
 203. Tiwari S, Kumar R, Singla S, Dudeja A, Nangia S, Saili A:

- Congenital rickets presenting as refractory respiratory distress at birth. *Indian J Pediatr* 2014;81:800-802.
204. Gradus D, Le Roith D, Karplus M, Zmora E, Grief M, Bar-Ziv J: Congenital hyperparathyroidism and rickets: secondary to maternal hypoparathyroidism and vitamin D deficiency. *Isr J Med Sci* 1981;17:705-708.
205. Glass EJ, Barr DG: Transient neonatal hyperparathyroidism secondary to maternal pseudohypoparathyroidism. *Arch Dis Child* 1981;56:565-568.
206. Loughhead JL, Mughal Z, Mimouni F, Tsang RC, Oestreich AE: Spectrum and natural history of congenital hyperparathyroidism secondary to maternal hypocalcemia. *Am J Perinatol* 1990;7:350-355.
207. Demirel N, Aydin M, Zenciroglu A, et al: Hyperparathyroidism secondary to maternal hypoparathyroidism and vitamin D deficiency: an uncommon cause of neonatal respiratory distress. *Ann Trop Paediatr* 2009;29:149-154.
208. Kirk J: Congenital rickets - a case report. *Aust Paediatr J* 1982;18:291-293.
209. Levin TL, States L, Greig A, Goldman HS: Maternal renal insufficiency: a cause of congenital rickets and secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Radiol* 1992;22:315-316.

Сведения об авторах:

Антипкин Юрий Геннадиевич – академик НАМН Украины, д.м.н, проф., директор ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»; 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38 044 483 80 67; e-mail: ipag@ukr.net

Майданник Виталий Григорьевич – академик НАМН Украины, д.м.н, проф., зав. кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; 01004, к. Киев, ул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

Бурлака Евгения Анатольевна – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии №4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; 01004, к. Киев, ул. Л. Толстого, 10; e-mail: nmu.ped4@gmail.com

© Ю.Г. Антипкин, В.Г. Майданник, Е.А. Бурлака, 2018