

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЗЮЗЕВА

Наталья Анатольевна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И
ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ РАННЕГО
ВОЗРАСТА**

14.01.08 — Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д-р мед. наук, проф.
ВАХЛОВА Ирина Вениаминовна

Екатеринбург–2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ВИТАМИНА D И ЕГО ЗНАЧЕНИИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Современные аспекты биологической роли витамина D в организме человека.....	12
1.2. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D в детской популяции.....	15
1.3. Факторы риска низкой обеспеченности витамином D.....	17
1.4. Лабораторное исследование и критерии обеспеченности витамином D.....	20
1.5. Клинические проявления низкой обеспеченности витамином D.....	23
1.6. Профилактика низкой обеспеченности витамином D.....	31
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Общая характеристика исследования.....	35
2.2. Методы комплексной оценки здоровья.....	38
Глава 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.....	46
3.1. Характеристика анамнеза и состояния пре- и постнатальной витаминно-минеральной профилактики у детей обследуемой группы.....	46
3.2. Клиническая характеристика обследуемых детей.....	53
Глава 4. ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D И ПОКАЗАТЕЛИ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.....	61
4.1. Обеспеченность витамином D детей раннего возраста.....	61

4.2. Характеристика показателей кальций-фосфорного обмена у детей обследуемой группы.....	75
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОСТНОЙ ПРОЧНОСТИ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДЕНСИТОМЕТРИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.....	79
Глава 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА D У НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ ТРЕТЬЕГО ГОДА ЖИЗНИ.....	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Дефицит витамина D является одной из наиболее важных проблем, влияющих на популяционное здоровье. В связи с открытием геномного и негеномного механизмов реализации биологического действия витамина D, «кальцемических» и «некальцемических» эффектов, роль витамина D в формировании здоровья в настоящее время активно обсуждается и пересматривается [9; 13; 14; 23; 36; 44; 60; 61; 64; 67-69; 79; 93; 112; 125; 127; 128; 141; 143].

В последнее десятилетие российские исследователи активно изучают уровень обеспеченности витамином D детей в разных регионах России [4; 5; 7; 11; 25; 32; 33; 42; 43; 50; 51; 52; 76; 80; 91]. Частота гиповитаминоза D у практически здоровых детей раннего возраста в разных регионах России широко распространена и составляет от 15 до 72,7% [11; 25; 42]. В качестве основной причины гиповитаминоза D рассматривается отсутствие профилактического приема препаратов холекальциферола: показаны невозможность достичь адекватной обеспеченности витамином D у детей первого года жизни без получения пероральных препаратов холекальциферола независимо от вида вскармливания [61; 63]; прогрессирующее нарастание частоты гиповитаминоза D у детей на втором и третьем годах жизни, связанное с отсутствием проводимой витамин-D профилактики [25]. Между тем, обеспеченность витамином D имеет клиническое значение для интенсивно развивающегося организма – влияет на уровень инфекционной заболеваемости, рост кости [168], оказывает нейропротекторное и нейротрофическое действие, является одним из ключевых факторов поддержания стабильности генома [5; 168].

Традиционно назначение препаратов витамина D в Российской Федерации у детей проводилось с целью профилактики рахита и закреплено методическими

рекомендациями Минздрава СССР (1990 г.) [66], ориентированных на реализацию только кальцемических эффектов витамина D и только у детей первых 2-х лет жизни. Современная профилактическая стратегия диктует смену принципа назначения препаратов холекальциферола под девизом: «От профилактики рахита в раннем возрасте к эффективной профилактике гиповитаминоза D» [25], что означает назначение профилактической ежедневной дозы препаратов витамина D для достижения целевого уровня 25(OH)D не менее 30 нг/мл в крови и поддержания «некальцемических» эффектов [5; 40; 48; 63; 125].

Всемирный консенсус по профилактике и лечению нутритивного рахита (Global Consensus recommendation on prevention and management of Nutritional Rickets, 2016 г.) [128] рекомендует нормы обеспеченности и профилактического приема витамина D, исходя из его костных эффектов. Таким образом, достаточным уровнем витамина D считается уровень кальцидиола в сыворотке крови более 20 нг/мл; для профилактики рахита и остеомалации у детей первого года жизни рекомендуется доза витамина D 400 МЕ/сутки, после 12 месяцев — 600 МЕ/сутки [63].

В рамках проекта национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2017 г.) рекомендуются нормы обеспеченности и профилактического приема витамина D, исходя из его «некальцемических» эффектов, и базирующиеся на определении 25(OH)D в сыворотке крови, нормальный уровень которого должен составлять 30 нг/мл [40].

Таким образом, являются актуальными и требуют дальнейшего изучения вопросы эпидемиологии дефицита/недостаточности витамина D, его влиянии на здоровье в разных возрастных группах, обоснование необходимости пересмотра существующих нормативов потребления витамина D и продления D-витаминной профилактики с целью реализации кальцемических и некальцемических эффектов витамина D у детей.

Цель исследования

Установить особенности состояния здоровья детей с разным уровнем обеспеченности витамином D и оценить эффективность D-витаминной профилактики в периоде раннего возраста.

Задачи исследования

1. Проанализировать анамнез, дать оценку физического развития и состояния здоровья детей раннего возраста.
2. Исследовать обеспеченность витамином D, выявить факторы риска низкой обеспеченности и ее связь с показателями здоровья детей первых трех лет жизни.
3. Исследовать показатели кальций-фосфорного обмена у детей первых трех лет жизни при разных уровнях обеспеченности витамином D.
4. Оценить состояние прочности кости по данным ультразвуковой денситометрии у детей раннего возраста во взаимосвязи с обеспеченностью витамином D.
5. Оценить эффективность профилактического приема препаратов витамина D в коррекции его недостаточности/дефицита у детей раннего возраста.

Научная новизна

Впервые определен уровень обеспеченности витамином D детей раннего возраста в одном из регионов Российской Федерации. Показана высокая частота витамин D–дефицитного состояния с максимальной выраженностью на 2-м и 3-м годах жизни. Показано увеличение абсолютного риска низкой обеспеченности витамином D к трем годам жизни на 49,3% (AR=49,3% ДИ 95% [32,8÷65,8]).

Факторами риска низкой обеспеченности витамином D детей раннего возраста являются острые и хронические инфекционно-воспалительные

заболевания матери до и во время беременности (OR=2,4 ДИ95% [1,1÷4,8]), период вскармливания до введения прикорма (OR= 5,2; ДИ 95% [1,8÷14,4]).

Доказана эффективность применения витамина D в количестве 500 МЕ в течение 1 месяца у практически здоровых детей (I и II группа здоровья) третьего года жизни в виде снижения абсолютного риска дефицита витамина D на 41,7% [19,5±74,7] и нормализации показателей кальциурии.

Впервые получены региональные средние значения костной прочности по данным ультразвуковой денситометрии у детей раннего возраста. Установлена частота снижения костной прочности (SOS, м/сек) у детей раннего возраста: в первом полугодии — 9,7%; во втором полугодии — 14,3%; на 1-м году жизни — 11,6%; на 2-м году жизни — 6,7% и увеличение к 3-му году жизни до 20,0%.

Установлена связь показателей прочности кости и физического развития: показано преобладание частоты снижения костной прочности у детей с низким физическим развитием (индекс длина/возраст <10‰) как с нормальной массой тела (индекс масса/длина 25-75‰), так и с дефицитом массы тела (индекс масса/длина <25‰) в сравнении с детьми со средним физическим развитием. Разработано диагностическое правило прогноза, позволяющее своевременно распознать снижение костной прочности у детей раннего возраста с использованием анамнестических и клинико-лабораторных данных (показателей физического развития, наличия D-витаминной профилактики, уровня кальциемии).

Положения, выносимые на защиту

1. Средний уровень обеспеченности витамином D детей раннего возраста соответствует нормальному уровню (33,9±1,7 нг/мл). При этом половина детей (50,8%) имеет неудовлетворительную обеспеченность витамином D. Наилучшие показатели обеспеченности выявляются у детей первого года жизни; наибольшая частота дефицита и недостаточности витамина D встречается у детей второго (46,7%) и третьего (88,5%) годов жизни. Абсолютный риск низкой

обеспеченности витамином D к трем годам жизни увеличивается на 49,3% (AR=49,3% ДИ 95% [32,8÷65,8]).

2. Факторами риска развития низкой обеспеченности витамином D детей раннего возраста являются инфекционно-воспалительные заболевания матери (OR=2,4 ДИ95% [1,1÷4,8]); преэклампсия во время беременности у матери (OR=4,2 ДИ95% [1,9÷9,1]); отсутствие D-витаминной профилактики рахита (OR=3,5 ДИ 95[1,6÷7,3]); период вскармливания до введения прикорма (OR= 5,2; ДИ 95% [1,8÷14,4]).

3. Низкая обеспеченность витамином D в 10 раз повышает риск частой респираторной заболеваемости у детей раннего возраста (OR=10,7 ДИ 95% [2,3÷48,8]). Выявлено отсутствие влияния витамина D на показатели физического развития, костной прочности. Не доказано наличие связи между уровнем обеспеченности витамином D и «традиционными» для рахита симптомами — облысением затылка и поздним прорезыванием зубов.

4. Оптимальной профилактической дозой витамина D в поддержании нормального уровня 25(OH)D в сыворотке крови у детей первого года жизни является 1000 МЕ. Применение витамина D в количестве 500 МЕ в течение только одного месяца детям 3-го года жизни способствует улучшению обеспеченности витамином D, снижает абсолютный риск дефицита витамина D на 41,7% [19,5±74,7], улучшает показатели содержания кальция в крови, нормализует показатели кальциурии.

Практическая значимость

Получены показатели обеспеченности витамином D детей раннего возраста, являющихся практически здоровыми (I и II группа здоровья). Показано, что максимальная частота дефицита и недостаточности витамина D была выявлена у детей третьего года жизни, что связано с ранней отменой профилактического приема препаратов витамина D в среднем в 13,4±1,7 месяцев жизни.

Определены средние значения прочности кости у детей раннего возраста в городе Екатеринбурге. Высокая частота снижения прочности кости у практически здоровых детей подтверждает необходимость создания региональной референсной базы показателей костной прочности в детской популяции. Определены наиболее информативные критерии формирования снижения костной прочности, и методом пошагового дискриминантного анализа построено диагностическое правило, позволяющие своевременно распознать снижение костной прочности у детей раннего возраста.

Установлены факторы риска низкой обеспеченности витамином D детей первых 3-х лет жизни: дети, рожденные от матерей, имеющих инфекционно-воспалительные заболевания и преэклампсию во время беременности; дети, не получающие D-витаминную профилактику.

Показано, что наилучшие показатели обеспеченности витамином D на первом году жизни имели дети второго полугодия жизни, получавшие прикорм, в сравнении с детьми, находившимися на исключительно грудном и искусственном вскармливании при условии проведения D-витаминной профилактики, что еще раз актуализирует необходимость соблюдения режима введения прикорма.

Показано отсутствие связи низкой обеспеченности витамином D и таких симптомов, как позднее прорезывание зубов и облысение затылочной области, что подчеркивает многогранность патогенеза рахита.

Отмечена роль низкой обеспеченности витамином D как фактора риска частых респираторных заболеваний (более 5 раз в год) у детей раннего возраста.

Установлено, что оптимальной профилактической дозой витамина D в поддержании нормального уровня 25(OH)D в сыворотке крови у детей 1-го года жизни является 1000 МЕ.

Определена целесообразность продолжения D-витаминной профилактики на 3-м году жизни: доказана эффективность ежедневной профилактической дозы 500 МЕ витамина D в снижении частоты его дефицита и улучшении показателей кальций-фосфорного обмена.

Внедрение результатов работы

Результаты исследований внедрены в клиническую практику МАУ ДГКБ№11 г. Екатеринбурга: детских поликлиник 1,2,3,4,5,6; включены в изданные учебные пособия «Рахит у детей. Профилактика D-витаминной недостаточности у детей раннего и старшего возраста», 2016 г., «Рахит и рахитоподобные заболевания у детей. Профилактика D-витаминной недостаточности», 2017 г.; используются в учебном процессе для студентов, ординаторов кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ.

Апробация работы

По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе в трех журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Основные положения доложены и обсуждены на Третьем Уральском медицинском форуме «Здоровая семья — здоровая Россия» (г. Екатеринбург, 2014 г.), Евразийском форуме «Национальное здравоохранение: международный диалог» (г. Екатеринбург, 2015 г.), Четвертом Уральском медицинском форуме «Здоровая семья — здоровая Россия» (г. Екатеринбург, 2016 г.); Евразийском конгрессе «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (г. Екатеринбург, 2017 г.); X международной научно-практической конференции «Topical areas of fundamental and applied research X» (North Charleston, USA, 2016 г.), XIX конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2016); XII международной научно-практической конференции «European Science and Technology» (Munich, Germany, 2015 г.); X международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (г. Москва, 2015 г.); 69 научной конференции студентов-медиков с международным участием «Вопросы современной медицинской науки» (г. Самарканд, 2015).

Результаты исследования включены в материалы Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации:

современные подходы к коррекции» (проект) (ГУ Научный Центр Здоровья Детей РАМН, ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ГУ НИИ питания РАМН, Москва, 2015 и 2017 гг.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 48 таблицами, 7 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 100 отечественных и 114 зарубежных авторов.

Глава 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ВИТАМИНА D И ЕГО ЗНАЧЕНИИ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные аспекты биологической роли витамина D в организме человека

Витамин D — термин, объединяющий группу сходных по химическому строению соединений (секостероидов). В продуктах растительного и животного происхождения обнаружены нескольких форм витамина D (D_{1-4} ; D_{6-7}); кроме витамин D_5 , полученного синтетическим путем. Наиболее важными являются витамины D_2 и D_3 , которые чаще всего объединяют под общим названием «кальциферолы» [68].

Витамин D относят к группе жирорастворимых витаминов, однако в отличие от других витаминов, он: 1) биологически не активен; 2) не является кофактором ферментов; 3) может самостоятельно синтезироваться в организме из ацетата и холестерина подобно стероидным гормонам; 4) в процессе метаболизма превращается в организме в гормонально-активную форму, оказывая биологическое действие вдали от места образования; 5) оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами; в связи с чем назван «D-гормоном» [73; 96].

Витамин D_2 (эргокальциферол) поступает в организм с пищей в небольших количествах (20-30% от потребности); всасывание происходит в двенадцатиперстной и тощей кишках в присутствии желчных кислот. При взаимодействии витамина D с тауроновой кислотой происходит образование хиломикронных омолоата холекальциферола, которые транспортируются лимфатической системой кишечника [59].

Витамин D₃ (холекальциферол; 25(OH)D₃) вырабатывается из 7-дегидрохолестерина в мальпигиевом слое кожи в ходе реакции фотолиза под воздействием ультрафиолетовых лучей в диапазоне 270–300 нм [3; 13].

Поступивший с пищей и образовавшийся в коже вследствие индуцированной УФ-конверсии витамин D встраивается в структуру хиломикронов и циркулирует в крови, где связывается с витамин D-связывающим белком (ВДСБ). Витамин D от ВДСБ высвобождается в печени. Первая быстрая субстратзависимая реакция гидроксирования происходит в 90% в печени; в 10% — внепеченочно. Депонируется витамин D в ретикулоцитах, что создает оптимальные условия для его превращения в кальцидиол за счет ингибирования активности ферментов самим витамином и обеспечивает поддержание необходимого уровня его активных форм в организме с последующим транспортом в гепатоциты. В гепатоцитах витамин D превращается в его активный метаболит кальцидиол (25(OH)D, 25-гидроксивитамин D) при участии микросомального фермента 25-гидроксилазы (CYP24) и изоферментов цитохрома P-450: CYP2C9 и CYP2D6. При накоплении в гепатоцитах значительного количества витамина D снижается процент образования его активных форм [59]. Реакция 25-гидроксирования приводит к повышению уровня 25(OH)D в сыворотке крови и отражает уровень образования витамина D в коже и его поступление с пищей [59]. Полупериод жизни кальцидиола в крови составляет 20-30 суток, что обусловлено высоким сродством 25(OH)D с ВДСБ. Частично 25(OH)D₃ поступает с в жировую и мышечную ткани с формированием тканевых депо с неопределенным сроком существования [59].

С помощью транспортных белков 25(OH)D₃ переносится в почки, где под действием ферментов 1 α -гидроксилазы и 24-гидроксилазы превращается в гормонально активное соединение — кальцитриол (1,25-дигидроксихолекальциферол; D-гормон; 1,25-дигидроксивитамин D) и альтернативный метаболит секакальцифедиол (24,25-дигидроксихолекальциферол) [59].

Синтез витамина D возможен и в клетках многих органов и тканей за счет конверсии $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ с помощью изофермента цитохрома P-450 $\text{CYP}_{27}\text{A}_1$ и митохондриального энзима $\text{CYP}_{27}\text{B}_1$ [5]. Мишенью активных метаболитов витамина D_3 являются рецепторы витамина D_3 , которые расположены более чем в 40 тканях и органах организма [50; 150; 170]. Каждая ткань контролирует активность процессов самостоятельно, но зависит от адекватного уровня $25(\text{OH})\text{D}$ [59].

В настоящее время принято говорить о целостной витамин-D-эндокринной системе, которая включает в себя все витамеры витамина D (химические модификации одного витамина), рецептор витамина D (VDR — vitamin D receptor) и рецепторы ретиноида-х (RXR), действующих совместно [5; 14; 59]. Реализация биологических эффектов витамина D происходит благодаря активации VDR посредством негеномных и геномных механизмов.

Геномный механизм заключается во взаимодействии гормон-рецепторного комплекса с хроматином за счет наличия у VDR витамин- и ДНК-связывающих доменов. В результате взаимодействия VDR меняет свою конфигурацию, проходит через цитоплазматическую мембрану, избирательно связывается с «витамин-D-реагирующими элементами» ДНК (VDRE — vitamin D response elements) в клетках таргетных тканей с последующим синтезом специфических белков [59]. Активированный VDR оказывает влияние на уровень гормонов, факторов роста, воспаления, белков в крови через экспрессию более чем 200 генов [60; 89; 93; 139; 152; 171; 180; 201] и лишь 7-10% генов регулируют экспрессию белков, участвующих в кальций-фосфорном обмене [127].

Негеномные механизмы опосредуются синтезом вторичных мессенджеров (цАМФ, инозитолтрифосфат, арахидоновая кислота) и подразумевают воздействия витамина D на сигнальные пути в клетках иммунной и нервной систем [59; 143; 136; 137].

Классические эффекты витамина D заключаются в поддержании гомеостаза кальция и фосфора в организме: кальцитриол усиливает кишечную абсорбцию кальция в тонком кишечнике, стимулирует реабсорбцию кальция и фосфора в

почках, что приводит к повышению их концентрации в крови до уровня, необходимого для адекватной минерализации остеоида [59].

Таким образом, биологические и клинические эффекты витамина D на организм не ограничиваются костными проявлениями. Витамин D — один из ключевых факторов поддержания стабильности генома [5].

1.2. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D в детской популяции

Недостаточность витамина D широко распространена во всех возрастных группах, географических регионах, в любое время года [180]. Согласно имеющимся расчётам около 1 миллиард жителей Земли имеют дефицит или недостаточность витамина D [125]. Распространенность гиповитаминоза среди детского населения варьирует от 29-100% [25; 183].

В Саудовской Аравии, Австралии, Индии, Объединенных Арабских Эмиратах, странах Европы и США и других странах от 30-50% детей и взрослых имеют уровень кальцидиола ниже 30 нг/мл в сыворотке крови [193; 200; 203; 205]. В Бразилии у 14% детей зарегистрирован дефицит витамина D менее 20 нг/мл [44]. В США 61% детей имеют 25(OH)D на уровне 15-29 нг/мл; 9% — менее 15 нг/мл [175]. Результаты исследования NHANES показали, что средний уровень 25(OH)D у девочек в возрасте 1-3 лет являлся самым высоким и соответствовал 28,6 нг/мл [152].

В России впервые проведено исследование обеспеченности витамином D в 2009 году в период максимальной инсоляции у детей в возрасте 4-18 лет: средний уровень 25(OH)D составил $22,9 \pm 7,3$ нг/мл; уровень витамина D ниже 20 нг/мл был выявлен у 38,6% детей; ниже 8 нг/мл — у 2,9%, что сравнимо с результатами других исследователей [4; 7; 11; 25; 32; 33; 40-43; 50; 51; 76; 80; 91; 100].

По результатам многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» (2013-14 гг.), включившего 1230 пациентов раннего возраста в период наименьшей инсоляции в 11 городах различных регионов России, наиболее высокая частота

дефицита витамина D (от 10 до 20 нг/мл) выявлена в городах Сибири и дальнего Востока: от 44,5% — в г. Хабаровске, до 63,5% — в г. Новосибирске. Самая низкая распространенность дефицита витамина D зарегистрирована в Северо-Западном и Центральном Федеральном округе (в г. Москва — у 7% и в г. Екатеринбурге — у 4%) [42]. Доказаны различия в обеспеченности витамином D в зависимости от возраста [25; 40; 42]: дефицит и недостаточность витамина D выявлена у 60,6% детей первого полугодия жизни; у 40,4% у детей 2-го полугодия жизни; у — 71,3% детей 2-го года жизни и 86,8% — у детей 3-го года жизни [42; 51; 80].

Исследование «Родничок-2», проводившееся с ноября 2015 по декабрь 2016 года в Москве, Архангельске, Казани, Ставрополе у 384 детей раннего возраста показало нормальную обеспеченность витамином D лишь у трети обследованных (33,3%). Авторы отметили, что у детей 2 и 3 года жизни наблюдалось прогрессирующее снижение уровня 25(OH)D даже на фоне существующих профилактических доз препаратов холекальциферола; невозможность достичь адекватной обеспеченности витамином D у детей 1-го года жизни без получения препаратов холекальциферола независимо от вида вскармливания [25].

В Австралии у 70% детей с рахитом и 90% детей с гипокальциемией наблюдалась снижение уровня витамина D менее 25 нмоль/л; при этом у детей с уровнем кальцидиола менее 20 нмоль/л (8 нг/мл) признаки рахита выявлялись у 86% детей [190]. В исследовании 2005 года, где принимало участие 279 детей раннего возраста, в 78,5% выявлен рахит в разной степени выраженности, а гиповитаминоз выявлен только у 7,5% [65]. У детей раннего возраста с клиническими симптомами активного рахита снижение уровня 25(OH)D ниже 25 нг/мл отмечалось у 43,6%; с остаточными явлениями рахита — у 12,5% [14].

Эти данные свидетельствует о высокой распространенности гиповитаминоза D у детей у детей раннего возраста, прогрессирующем нарастании его частоты к трем годам. Гиповитаминоз D не всегда приводит к развитию рахита у детей раннего возраста и наоборот, при рахите гиповитаминоз D выявляется лишь в 7,5 — 43,6% случаев.

1.3. Факторы риска низкой обеспеченности витамином D

Низкая обеспеченность витамином D возникает в связи с нарушением поступления витамина D в организм человека: уменьшения образования витамина D в коже в условиях недостаточной инсоляции и отсутствия в питании ребенка основных источников витамина D (световая и алиментарная теории) [22]; или при нарушении его метаболизма [187].

Уровень витамина D подвержен сезонным колебаниям и зависит от степени инсоляции с учетом географических особенностей, уровня загрязнения атмосферы региона; исходной пигментации кожи; использования солнцезащитных кремов и закрывающей одежды; времени года; возраста; факторов медико-социального риска (в том числе мигранты) [4; 7; 29; 32; 33; 37; 63; 119; 122; 126; 212]. В частности, расположение города Екатеринбурга на $56^{\circ} 51'$ северной широты и $60^{\circ} 36'$ восточной долготы, наличие 150 солнечных дней в году не позволяют обеспечить облучение достаточной поверхности кожи для синтеза необходимого количества витамина D.

Несбалансированное питание беременной женщины по основным пищевым нутриентам способствует формированию нарушений кальций-фосфорного обмена у детей раннего возраста и снижению минерализации костной ткани у школьников [3; 166; 205; 213]. По данным Кароновой Т.Л., практически 86,8% женщин репродуктивного возраста имеют дефицит/недостаточность витамина D в сыворотке крови [17]. В этой связи актуальным является изучение вопросов обмена витамина D в системе мать-плацента-плод. Плоду для правильного формирования скелета необходимо активно получать кальций из организма матери против градиента концентрации и поддерживать данный уровень выше, чем в крови матери [68]. В системе мать-плацента-плод на поддержание гомеостаза кальция влияет специфический протеин, родственник паратгормону (PTHrP), циркулирующий в высокой концентрации в крови плода и играющий основную роль в регуляции трансплацентарного транспорта кальция и магния [68]. В работах, посвященных влиянию уровня метаболитов витамина D в крови матери на показатели физического развития ребенка, не было выявлено связи

между уровнем 25(ОН)D в крови матери во время беременности и антропометрическими показателями ребенка при рождении и в 9 месяцев. Однако, по данным Javaid M.K. (2006), выявлена связь со снижением массы костной ткани у детей в 9 лет при уровне витамина D у матери ниже 27,5 нмоль/л [157; 161; 166]; по данным Viljakainen H.T. (2011) — увеличение площади поперечного сечения и массы костной ткани большеберцовой кости новорожденного при уровне 25(ОН)D у матери выше 42,6 нмоль/л [165].

Уровень 25(ОН)D в пуповинной крови составляет от 25 до 100% от уровня этого витамина в материнской крови, что подтверждает для него проницаемость плаценты [16]. Транспортируясь через плаценту к плоду, 25(ОН)D регулирует формирование костной системы плода, развитие эндотелия, лимфоцитов, кожи, дендритных клеток, гладких мышц сосудов [5]. Доказано, что недостаточное обеспечение витамином D и кальцием беременной и кормящей женщины является фактором риска развития рахита у ребенка [97; 164; 181]. Физиологически протекающая беременность сопровождается напряженностью кальций-фосфорного обмена, в том числе метаболизма витамина D [196]. Патологически протекающая беременность и наличие соматической патологии у матери — фактор риска развития рахита и гиповитаминоза D у ребенка [11]. Доказано влияние гиповитаминоза D беременных на развитие преэклампсии и наоборот, прием препаратов витамина D снижает риск ее развития [163; 206]. Получены корреляции между низкими значениями 25(ОН)D и высоким артериальным давлением, ранним началом преэклампсии, ретрохориальной гематомой и угрозой прерывания на ранних сроках [68]. При назначении препарата витамина D обеспеченность достоверно увеличивается и наблюдается более благоприятное течение беременности; в 2 раза снижается частота кесарева сечения, гипоксии и церебральных поражений плода [68].

После рождения связь матери и ребенка не прекращается и продолжает осуществляться через грудное молоко. Содержание витамина D в грудном молоке зависит от обеспеченности им женщины во время беременности и составляет от 15 до 100 МЕ/л, что не может удовлетворить потребность в нем растущего

организма; длительное грудное вскармливание увеличивает риск его дефицита у детей раннего возраста [13; 32; 62; 133].

Ряд авторов утверждают, что достаточное количество витамина D получают только 20-35% детей, находящихся на искусственном, и менее 15% детей — на грудном и смешанном вскармливании [29; 122; 212]. Доказано, что с грудным молоком дети получают адекватное количество белка, но недостаточное количество липидов, лактозы и минеральных элементов (кальция и неорганических фосфатов). Недостаточный уровень лактозы и липидов снижает всасывание кальция и фосфатов из грудного молока [65], а белковая недостаточность приводит к уменьшению скорости всасывания в ЖКТ и темпов отложения в скелете кальция и фосфора за счет уменьшения продукции витамин D-зависимого кальций связывающего белка [22]. Витамин D является жирорастворимым и для его всасывания требуется достаточное количество жира [22; 78], однако избыточное потребление жиров, наоборот, приводит к выведению с калом значительного количества фосфора и кальция в виде нерастворимых соединений жирных кислот. Особое внимание уделяется низкому содержанию витамина D в большинстве продуктов питания, наличие сопутствующей непереносимости белка коровьего молока и лактозы, использование диет (вегетарианство) [152]. Актуальной является также проблема обеспеченности витамином D новорожденных (доношенных, недоношенных) и в целом детей раннего возраста в связи с высокими темпами роста и минерализации скелета, особенно детей 2-3-го года жизни, когда снижается доля экзогенно поступающего витамина и недостаточен эндогенный синтез витамина D под влиянием инсоляции [11; 25; 41].

Факторами риска гиповитаминоза D также являются наличие сопутствующей патологии: избыточная масса тела в связи с депонированием витамина D в подкожно-жировой клетчатке [116; 152]; наличие синдрома мальабсорбции и нефротического синдрома [36; 125; 152; 210], прием некоторых лекарственных препаратов, таких как противоэпилептические препараты, рифампицин, колестирамин [172].

Имеются сведения о значимых различиях содержания витамина D в сыворотке крови у детей с различными генотипами; низкие значения 25(OH)D в плазме крови объяснялись генетически детерминированными нарушениями обмена витамина D [5].

1.4. Лабораторные критерии обеспеченности витамином D

«Золотым» стандартом диагностики обеспеченности витамином D является определение содержания 25(OH)D в сыворотке крови [5; 40; 63]. Термин 25(OH)D используется для обозначения суммы 25(OH)D₃ (холекальциферол) и 25(OH)D₂ (эргокальциферол); плазменная концентрация данного метаболита отражает суммарное количество синтезированного в организме и поступившего с пищей витамина D, являясь надежным индикатором уровня витамина D [170]. Уровень 25(OH)D имеет период полувыведения 2-3 недели; число циркулирующих молекул 25(OH)D в тысячу раз больше, чем 1,25(OH)D [44; 170]. Длительная циркуляция кальцидиола в крови в организме человека обусловлена высоким сродством 25(OH)D₃ к D-связывающему белку [93]. Комплекс кальцидиола с белком захватывается клетками; после разрушения белка, имеющего более короткий полупериод жизни, 25(OH)D₃ вновь высвобождается для циркуляции [93].

В исследованиях у детей до 1 года жизни выявлен в крови неактивный 3-эпимер 25(OH)D₃, что также необходимо учитывать при лабораторном определении уровня 25(OH)D [59].

Ранее обследование уровня 25(OH)D в сочетании с определением значений кальция, фосфора и паратгормона проводилось только при выявленной повышенной концентрации щелочной фосфатазы в крови [185]. Согласно рекомендациям Американского общества педиатров скрининговое обследование для выявления дефицита витамина D целесообразно проводить в группах риска [121]. В настоящее время все больше ученых говорят о необходимости обследования всех детей в любом возрасте для определения обеспеченности

витамином D и коррекцией недостаточности/дефицита витамина D с последующим переходом на профилактические дозы [40].

Значительная вариабельность существует между различными методами, которые проводят анализ (иммуноферментный анализ, жидкостная хроматография) и между лабораториями [60; 152; 113; 146].

Снижение концентрации 25(OH)D ниже клеточно- и тканеспецифичной величины приводит к развитию дефицита витамина D в клетках и тканях, однако уровень 25(OH)D в сыворотке крови может оставаться нормальным [115; 155].

Мнения исследователей о нормах концентрации витамина D в сыворотке крови также значительно отличаются. По данным Клинических рекомендаций Эндокринологического общества (США, 2011 г.), нормальная обеспеченность витамином D соответствует концентрации более 30 нг/мл; недостаточность — 21-29 нг/мл; дефицит — менее 20 нг/мл в сыворотке крови [63].

Практические рекомендации Национального общества Великобритании по лечению остеопороза (2013 г.) нормальным уровнем обеспеченности витамином D считают уровень 25(OH)D более 20 нг/мл, недостаточность 12-20 нг/мл, дефицит — менее 12 нг/мл в сыворотке крови [192].

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO, 2013 г.) рекомендует достаточной обеспеченностью считать уровень витамина D 20-30 нг/мл; недостаточной — менее 20 нг/мл, дефицитом — менее 10 нг/мл [207].

По мнению целого ряда исследователей, дефицитом витамина D является уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее - 5 нг/мл [78, 185]], менее 8 нг/мл — [4]; менее 9 нг/мл — [105, 129, 149, 189]; менее 10 нг/мл — [65, 122, 158]; менее 12 нг/мл — [152]; дефицитом и недостаточностью — менее 15 нг/мл — [176]; менее 20 нг/мл — [41, 44, 69, 73, 109].

Границы недостаточности также, по мнению разных авторов, отличаются: уровень 25(OH)D от 10 до 30 нг/мл [105; 129; 149; 189]; от 12 до 20 нг/мл [152]; менее 20 нг/мл [4]; от 20 до 30 нг/мл [109]; от 21 до 29 нг/мл [41; 44; 69; 73].

Оптимальный уровень обеспеченности соответствует 20-60 нг/мл [122]. Уровень витамина D 20 нг/мл – является достаточным для 97,5% населения (ИОМ, 2011) и соответствует более высокой мышечной силе [152; 187; 208]. В литературе встречается понятие «неадекватной обеспеченности» витамином D при уровне 25(ОН)D менее 30 нг/мл [105; 129; 149; 189]. Большинство ученых признают значение витамина D 30 нг/мл целевой концентрацией для обеспечения всех положительных влияний этого витамина на организм человека [25; 44; 56; 73; 124; 131; 136; 143] и считают данное значение нижней границей нормы для взрослых [140]. Однако часть авторов минимальным уровнем витамина D считают 40 нг/мл [118; 124].

Снижение концентрации витамина D менее 10 нг/мл сопровождается развитием остеопороза у взрослых, рахита у детей [37]; менее 12 нг/мл — повышает риск рахита, нарушает всасывание кальция, снижает минерализацию костного скелета у детей и подростков [187]. Однако у половины населения уровень 25(ОН)D, соответствующий 16 нг/мл, является достаточным [187]. Доказано, что при снижении концентрации витамина D до 16-18 нг/мл у детей появляются рентгенологические признаки рахита [154; 185]; менее 20 нг/мл — повышается концентрация щелочной фосфатазы [154; 203]; менее 32 нг/мл — снижается абсорбция кальция и изменяется минеральная плотность кости у взрослых. Уровень 25(ОН)D 34 нг/мл необходим для оптимизации абсорбции кальция [112]; 40 нг/мл — для достижения половинной от нормы активности α 1-гидроксилазы [134]; при концентрации 40-50 нг/мл — снижается смертность от ряда онкологических заболеваний [112; 203]. Эффективность витамина D как элемента эндокринной системы зависит от концентрации циркулирующего 25(ОН)D₃; активность процессов (костных и внекостных), за которые отвечает эндокринная система, обеспечивается только при уровне 25(ОН)D₃, превышающем 30 нг/мл [61; 63].

Активно обсуждается авторами значение верхней границы нормальной обеспеченности витамином D. Считается, что уровень более 50 нг/мл связан с потенциально неблагоприятными эффектами [152]; 100 нг/мл является верхней

границей нормы [110]. Токсические эффекты витамина D возможны при уровне более 100 нг/мл [29; 145; 155]; по мнению других авторов, — от 150 до 300 нг/мл [124, 141]; гиперкальциемия возникает при уровне витамина D более 150 нг/мл [148]. При передозировке витамина D повышается уровень кальцидиола настолько, что витамин-D-связывающий белок уже не способен связать весь 25(OH)D; кальцидиол оказывается свободным и способен воздействовать на рецептор витамина D в клетках-мишенях [29]. Хроническая D-витаминная интоксикация возникает на фоне длительного (2-4 месяца и более) приема препаратов витамина D в умеренных дозах, чаще при одновременном назначении препаратов кальция. Имеются данные, что у любителей загорать и при приеме повышенных доз препарата витамина D через рот, уровень 25(OH)D может превышать 100 нг/мл без признаков интоксикации и клинических симптомов гипервитаминоза D [111]. Применение витамина D у детей в разовой дозе 200 000 МЕ не вызывает D-витаминной интоксикации [39]. В развитии гипервитаминоза витамина D исключают роль УФО, основной причиной считают экзогенное пероральное поступление витамина [81]. D-витаминная интоксикация проявляется развитием гиперкальциемии, гиперкальциурии и часто гиперфосфатемии. Проявлениями гипервитаминоза D могут быть снижение аппетита, потеря веса, боли в животе, рвота, запор, полиурия, полидипсия, артериальная гипертензия, аритмии, нефролитиаз и почечная недостаточность [114; 142; 144; 155; 211].

1.5. Клинические проявления низкой обеспеченности витамином D

В настоящее время дефицит витамин D рассматривается как эпифеномен и существует параллельно с развитием разных патологических состояний, с другой стороны, является фактором риска ряда заболеваний [61]. Плудовский П. считает, что дефицит витамина D следует рассматривать как эндокринологическую проблему, а не проблему питания [61; 63].

Получены доказательства того, что низкий уровень витамина D повышает вероятность развития множества внекостных заболеваний, что является *некальцемическими проявлениями низкой обеспеченности витамином D*, а прием препаратов витамина D позволяет улучшить популяционное здоровье [108; 147; 167; 202].

В коже витамин D участвует в дифференцировке кератоцитов, росте и восстановлении волос, при его дефиците повышается риск алопеции. Участвуя в репродуктивной функции, низкая обеспеченность может быть причиной бесплодия [5]. Патология почек стимулирует развитие дефицита активных метаболитов витамина D; при этом дефицит витамина D способствует усугублению заболеваний почек. Витамин D способствует уменьшению протеинурии при хронических заболеваниях почек 3-4 стадии. При недостаточности витамина D чаще наблюдается повышение экскреции камнеобразующих веществ (кальция, мочевой кислоты, оксалатов, цистина) и объема выделяемой мочи; снижается костная прочность у больных мочекаменной болезнью [5]. Установлена корреляция между сниженным уровнем 25(OH)D и повышением показателей избыточного веса (ИМТ, окружностью талии, отношением талии и бедер, повышением уровня триглицеридов у взрослых), риска метаболического синдрома [9; 36]. Низкий уровень витамина D является независимым фактором риска сахарного диабета (СД) 2 типа и его осложнений [5; 9]. Прием препаратов витамина D снижает риск развития СД 1 типа [204]. Рецептор витамина D связывает кальцитриол, увеличивает экспрессию гена Клото, отвечающего за «подавление старения» [5].

«Медленные» эффекты витамина D на мышечную ткань влияют на фосфатно-кальциевый метаболизм, профилактику атеросклероза, формирование структуры мышечных клеток и дифференциацию миоцитов. «Быстрые» эффекты заключаются в воздействии витамина D на внутриклеточные уровни кальция и скольжение филаментов мышечных волокон [5].

Витамин D обладает нейропротективным и нейротрофическим действием, влияет на восстановление после поражения ЦНС. Дефицит витамина D влияет на ментальную функцию и связан с цереброваскулярной патологией (сосудистая

деменция, ишемический инсульт), синдромом гиперактивности и дефицита внимания; увеличивает частоту когнитивных нарушений [127; 130; 182; 194; 199]. Низкая обеспеченность матери витамином D во время беременности менее 13 нг/мл повышает риск развития языковых трудностей у ребенка [162].

Витамин D участвует в процессах иммуногенеза: регулирует деление Т-хелперов, модулирует профиль уровня цитокинов, дифференцировку В-клеток, эффекты интерферона. Иммуномодулирующий эффект витамина D осуществляется за счет участия дендритных клеток, макрофагов, Т-хелперов, Т-регулирующих клеток. Доказан противотуберкулезный эффект, который осуществляется за счет регуляции уровня провоспалительных цитокинов - ИЛ-6, ФНО-альфа, гамма-интерферона, синтеза антимикробных пептидов кателицидина и дефензина- β_2 . Уровень витамина D снижен у детей с синдромом периодической лихорадки, курс витамина D снижал частоту приступов в год и среднюю продолжительность эпизодов лихорадки. Дефицит витамина D выявлен у пациентов с общим иммунодефицитом, аутоиммунными заболеваниями, бронхоэктазами, достоверно чаще встречается у пациентов с вирусным гепатитом С, ухудшая отклик на терапию. Доказан защитный эффект приема препаратов витамина D при лечении и профилактики инфекций дыхательных путей [5; 120; 197].

Отмечен и противоопухолевый эффект витамина D: более высокий уровень витамина D связан со снижением риска рака молочной железы, толстого кишечника и других видов рака, способствует снижению риска смертности от онкологических заболеваний [136; 143; 170]. Витамин D участвует в регуляции ренин-ангиотензиновой системы, свертывании крови, фибринолизе, функционировании сердечной мышцы: при его дефиците развиваются высоко-рениновая гипертензия, повышенный тромбогенез, повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда [5].

Костными (кальцемическими) проявлениями низкой обеспеченности витамином D являются рахит у детей раннего возраста и остеопороз.

Доказано, что течение антенатального и постнатального периодов существенно влияет на формирование скелета [99]. Дети, рожденные от матерей с

патологическим течением беременности составляют группу риска по формированию гиповитаминоза и рахита в раннем детстве [11]. Алиментарный (нутритивный) рахит вызван недостаточным потреблением витамина D и/или кальция с пищей, так как оба элемента необходимы для минерализации костей [62]. При классическом варианте рахит характеризуется снижением 25(OH)D₃ вплоть до его отсутствия [14; 56], однако клинические проявления рахита у детей раннего возраста не всегда коррелируют с содержанием витамина D в организме и могут развиваться и при нормальном уровне 25 (OH)D [10; 41; 117].

Рахит и гиповитаминоз D — неоднозначные понятия. Рахит — нарушение минерализации растущей кости, обусловленное временным несоответствием между потребностями растущего организма в фосфоре и кальции и недостаточностью систем, обеспечивающих их доставку в организм ребенка [31] или определение, принятое в 2016 году, — нарушение дифференцировки хондроцитов, минерализации зон роста и остеоида у детей, вызванное дефицитом витамина D и/или недостаточным поступлением кальция [62; 128]. Рахит — многофакторное заболевание, в патогенезе которого важное значение имеет метаболизм витамина D. Клинические проявления рахита могут быть обусловлены нарушениями метаболизма витамина D: дефектами 25- и α-гидроксилирования, недостаточной продукцией кальций-связывающего белка или его предшественника, недостаточностью белкового носителя метаболитов витамина D, повышенной печеночной инактивацией, белково-витаминной недостаточностью и другими факторами [14; 82].

Частое бессимптомное течение гиповитаминоза D, а также возрастные изменения уровня биохимических показателей кальций-фосфорного обмена в детском возрасте не всегда позволяют вовремя заподозрить это состояние [4]. Предвестники дефицита витамина D, такие как гипокальциемические судороги, задержка роста, раздражительность или вялость могут возникнуть за несколько месяцев до появления костных деформаций [213]. Костные проявления рахита выражены у детей первых 2-3 лет жизни в связи с высоким ростом костей и скоростью их ремоделирования [89]. В последнее время рахит становится все более распространенным в России, США, Канаде, европейских государствах [10;

62; 104; 156]. При рахите наблюдается снижение фагоцитоза, синтеза интерлейкинов I, II, продукции интерферона, возникает мышечная гипотония [10; 21; 23]. Рахит может привести к задержке роста, развитию плоскостопия, нарушения осанки, суженого тазового кольца, уплощения и деформации тазовых костей («плоскоррахитический таз»), близорукости, развитию остеопении и остеопороза детей старшего возраста [3; 6; 29; 103; 168]; наблюдаются задержка моторного развития; могут присутствовать гиперрефлексия, боли в мышцах и костях; задержка прорезывания зубов и патология зубной эмали [6; 29; 102; 122; 154; 184; 212]. За счет снижения абсорбции кальция, фосфора, магния последствиями рахита нередко являются вегетативные дисфункции, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта в виде простого запора, дискинезий билиарного тракта и двенадцатиперстной кишки [23]. Костные изменения могут прогрессировать после стихания активности рахитического процесса в условиях недостаточного обеспечения кальцием ребенка второго полугодия жизни [10].

При тяжелом дефиците 25(OH)D происходит декомпенсация механизмов поддержания нормального уровня кальция в крови [29; 154]. Дефицит кальция, фосфатов и повышенная резорбция костной ткани в условиях вторичного гиперпаратиреозидизма являются ключевыми патогенетическими факторами костных изменений при рахите [13; 29; 137]. В условиях гиповитаминоза D преобладают процессы резорбции над образованием костной ткани, приводящие к отложению остеоида при отсутствии его адекватной минерализации. При сохраняющемся дефиците витамина D кости скелета теряют свою прочность и подвергаются деформации за счет сокращения мышц и тяжести собственного тела [13].

На страницах российских журналов в 2003–2008 гг. была проведена дискуссия на тему «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе», поводом дискуссии стала статья под одноименным названием Неудахина Е.В. и Агейкина А.В. Основные вопросы, которые обсуждались на страницах журналов, касались определения рахита, принадлежности к болезни или синдрому, классификации, клинической картины, профилактики и лечению рахита [8; 45; 72; 82; 83; 85; 89; 94]. Итоги были

подведены Мальцевым С.В. в 2008 году [31]. Однако к единому мнению авторы так и не пришли, обсуждение продолжается и в настоящее время [6; 14; 64; 89].

Низкая обеспеченность витамином D с высокой частотой встречается у детей, имеющих тяжелую патологию опорно-двигательного аппарата (болезнь Блаунта, врожденный вывих бедра, врожденная косолапость) [67].

Интерес исследователей к нарушениям со стороны костной ткани при различных заболеваниях у детей не ослабевает [54; 75; 98; 191]. С этой точки зрения дискуссия о причинной значимости витамина D в формировании прочности костной ткани, процессов минерализации является интересной и актуальной. Участие активных метаболитов витамина D в разнообразных физиологических процессах костной ткани обусловлено различными генетическими факторами, которые в свою очередь определяют микро- и макроархитектонику кости, ее минеральный состав, а также степень минерализации кости [12]. Macdonald Н. М. показал модулирующее действие алиментарных и генетических факторов на индивидуальные особенности минеральной плотности кости, формирование пика костной ткани и предрасположенность к остеопорозу [160].

«Здоровая кость» — термин, который характеризует нормальное для каждого конкретного возраста анатомическое строение, соотношение кортикальной и губчатой кости, полноценную минерализацию скелета и обеспечивает прочность кости в условиях возрастного развития и жизнедеятельности ребенка [15; 26]. Основными клиническими характеристиками «здоровой кости, или здоровья кости», являются физиологические прибавки длины тела, в том числе в периоде роста, и отсутствие переломов. Интегральным показателем «здоровья кости» является костная прочность. Практически здоровые дети, со значениями костной прочности менее 1σ ($<M - 1\sigma$), составляют группу риска снижения костной прочности. Недостаток витамина D в организме растущего ребенка может привести к существенному нарушению минерального обмена и устойчивому снижению «здоровья кости» [15; 26].

С 90-х гг. за рубежом активно внедряются методы количественного ультразвукового исследования, основанные на прохождении ультразвуковой

волны вдоль кортикального слоя трубчатых костей. Они позволяют оценивать состояние кости по скорости прохождения ультразвука — Speed of Sound (SOS) [98; 99]. Исследование качества костной ткани проводится путем применения качественно нового прибора-денситометра Omnisense 7000 на основе использования Количественной Ультразвуковой Сонометрии QUS (Quantitative Ultrasound). Данный метод используется для скрининга костного здоровья с возможностью мониторинга эффективности профилактики и лечения снижения костной прочности у детей [98]. Достоинствами метода являются, прежде всего, отсутствие ионизирующего излучения, высокая воспроизводимость и чувствительность, неинвазивность, надежность, достоверность в оценке качества костной ткани [54; 99]. При этом оценивают скорость прохождения ультразвуковой волны вдоль кортикального слоя кости (Speed of Sound — SOS) и величине ее затухания в кости (BUA — broadband ultrasound attenuation) в абсолютных значениях (SOS, м/с) или в виде интегрального показателя (Z-score), которые представляют собой разницу между фактическим значением SOS конкретного ребенка и SOS референтной базы прибора для данного возраста и пола. Показатель SOS характеризует прочность кости, которая зависит от содержания кальция, толщины кортикального слоя, эластичности, архитектоники кости [99]. С целью исключения гипердиагностики случаев снижения прочности кости рекомендуется использовать российские нормативные базы [26; 98].

Особое внимание в литературе уделяется снижению прочности кости у недоношенных детей. И это обусловлено тем, что в третьем триместре беременности происходит накопление минералов у плода [99]. Установлено, что при рождении до 10% детей имеют показатели прочности кости ниже 10% перцентиля, а около 2,5 % — снижение прочности кости ниже 3% перцентиля [28]. Костная прочность уменьшается к 4 месяцу жизни, в дальнейшем происходит увеличение показателей скорости звука в кости к году и более интенсивное увеличение — в возрасте от 1 до 2 лет [28].

Международное общество по клинической денситометрии (ISCD) в докладе «Quantitative Ultrasound in the Management of osteoporosis: The 2007 ISCD Official Positions» рекомендует проводить массовые исследования широкого контингента

населения для выявления риска остеопороза с помощью приборов КУЗ [206]. КУЗ можно активно применять для оценки обеспеченности растущего организма ребенка кальцием, эффективности профилактических программ сохранения и восстановления «здоровья кости», определения к более углубленному обследованию состояния опорно-двигательного аппарата [5]. В настоящее время отсутствуют региональные референсные базы показателей прочности кости у детей. В связи с этим заслуживают внимания ряд исследований по оценке костной прочности у детей и подростков, проведенных в России: в 2006-2008 гг. у 1225 детей в возрасте 3-16 лет города Москвы [71], у 800 детей в возрасте 5-17 лет города Томска на аппарате «Axiless Express» в 2010 г. [18] и исследование, проведенное в 2012 г. у 2519 детей 0-6 лет [28], в результате которых были разработаны возрастные показатели костной прочности и обоснованы показания к применению ультразвуковой денситометрии у детей раннего возраста.

По данным Щеплягиной Л.А., Мальцева С.В., Черкасовой Е.В. снижение костной прочности выявлено у 18,9–37% подростков [27; 35; 92]. В исследовании Самохиной Е.О. обследовано 1225 ребенка от 3-16 лет и 47 детей 6-8 месяцев методом КУЗ [71]. Было доказано, что скорость прохождения ультразвука тесно связана с основными антропометрическими параметрами (длиной, массой, индексом массы тела) и отражает генетически детерминированную закономерность увеличения размеров скелета с возрастом [27; 28; 71; 99]. Средневозрастные показатели костной прочности у обследованных детей во всех возрастных группах были ниже соответствующих значений референтной базы прибора [99]. При использовании референтной базы прибора частота снижения прочности лучевой кости колебалась в зависимости от возраста и пола от 10% до 46%, большеберцовой кости — от 21% до 56% [99].

При сравнении индивидуальных значений SOS с рассчитанными средневозрастными показателями частота снижения костной прочности, в зависимости от возраста и пола, колебалась от 2% до 20% в предплечье и от 10% до 22%. (Самохина Е.О.) [71]. У детей, в отличие от взрослых, отмечается прямая связь между костной массой и ростом тела, которая исчезает с наступлением

пубертата [27; 98]. Доказано, что показатели костной прочности, независимо от возраста, у детей с переломами ниже ($p < 0,02$) [27].

Недостаток витамина D в организме растущего ребенка может привести к существенному нарушению минерального обмена и устойчивому снижению здоровья кости [22]. Ряд исследований показали связь низкой костной прочности с недостаточным уровнем витамина D в сыворотке крови у подростков и взрослых [106; 151; 174]. Показано, что большинство пациентов с недостаточностью витамина D обладают низкой костной массой, пациенты с дефицитом витамина D имеют снижение прочности кости от остеопении до остеопороза. Подчеркивается важность измерения уровня витамина D у пациентов с низкой костной прочностью [151]. Другие исследователи, напротив, опровергают наличие данной связи [106; 107; 132; 135; 195].

1.6. Профилактика низкой обеспеченности витамином D

Профилактика низкой обеспеченности витамином D в Российской Федерации до настоящего времени прежде всего подразумевала профилактику рахита. Ранее [66] выбор метода специфической антенатальной профилактики зависели от климатогеографической зоны, условий жизни, особенностей быта и профессии, состояния здоровья женщины. Препараты витамина D рекомендовались (СССР/1990) беременным женщинам с 30-32 недели беременности в дозе 400-500 МЕ, реже 800-1000 МЕ в сутки. Кормящие женщины с первых дней после родов должны были получать витамин D в дозе 500-1000 МЕ ежедневно в течение 2-3 недель только, если они не прошли антенатальную профилактику [66].

В настоящее время согласно Клиническим рекомендациям «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика» (2015 г.) беременным женщинам назначается 800-1200 МЕ/сутки витамина D [9].

В соответствии с «Практическим руководством по дотации витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе, 2013 год (Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe —

recommended vitamin D intakes in general population and groups in risk of vitamin D deficiency)», начиная со II триместра беременным женщинам необходимо назначать 1500-2000 МЕ/сутки витамина D, однако с 2016 года рекомендуется увеличить дозу витамина D, начиная с I триместра и даже на стадии планирования беременности [61].

В 2012 году Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов разработана концепция безопасной дозы витамина D, не приводящей в развитии симптомов гипервитаминоза для беременных и кормящих, которая составляет 4000 МЕ/сутки [61].

По данным исследователей США кормящим матерям можно давать высокие дозы витамина D (4000-6400 МЕ), при этом содержание витамина D в грудном молоке повышается до 873 МЕ/л, токсических эффектов не возникает, увеличивается антирахитическое действие их грудного молока [29, 188].

Специфическая постнатальная профилактика рахита. Профилактика рахита достигается при уровне обеспеченности более 20 нг/мл – это минимально необходимый уровень витамина D в крови для реализации его костных эффектов. Эффективность витамина D как элемента эндокринной системы зависит от концентрации циркулирующего 25(OH)D₃, активность процессов обеспечивается только при уровне 25(OH)D₃, превышающем 30 нг/мл [61].

Абсолютным противопоказанием к назначению профилактической дозы витамина D является только идиопатическая кальциурия (болезнь Вильямса-Бурне) [22].

В России до настоящего времени использовались методические рекомендации 1990 года [66]: профилактика рахита детям препаратами витамина D с 2-3 недель жизни до 1-ого года, минимальная профилактическая доза для здоровых доношенных детей составляла 400-500 ЕД в сутки в осенне-зимне-весенний период на 1-м и 2-м году жизни и отсутствовали четкие указания для профилактики витамина D у детей старше 2-х лет [88]; наиболее физиологичным считался метод дробных доз (по 400-500 МЕ витамина D ежедневно); допустимым считалось использовать метод «витаминных толчков» (20000-30000 МЕ витамина D 1 раз в неделю, курс 6-8 недель); в отдельных случаях

использовался «уплотненный метод», при котором всю курсовую дозу витамина вводили в течение 20 дней по 10000-15000 МЕ ежедневно [66].

В настоящее время цель для назначения витамина D — поддержание активности ферментов в цепи метаболизма витамина D как ренальной, так и экстраренальной локализации на должном уровне [61].

По данным клинических рекомендаций Американского общества эндокринологов (2011), рекомендуется 600 МЕ/сутки для формирования нормальной костной ткани; для достижения концентрации 25(OH)D более 30 нг/мл - минимальная суточная доза 1000МЕ [125].

В 2012 году Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов разработана концепция безопасной дозы витамина D, не приводящей к развитию симптомов гипервитаминоза: новорожденные и дети раннего возраста — 1000 МЕ/сут; дети 1-10 лет — 2000 МЕ/сутки; 11-18 лет — 4000 МЕ/сутки [63].

В 2013 году было опубликовано практическое руководство по добавлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе [70], направленное на поддержание уровня витамина D от 35 до 50 нг/мл для реализации его плеiotропных эффектов: новорожденным витамин D назначается с 1-х дней жизни в течение 1-го полугодия; 400-600 МЕ/сутки — в течение 2-го полугодия независимо от вида вскармливания; 600-1000 МЕ/сутки — со 2-го года жизни в зависимости от массы тела [61].

Глобальный консенсус по лечению и профилактике рахита рекомендует профилактический прием витамина D в дозировке 400 МЕ/сутки у детей первого года жизни минимум 600 МЕ/сутки — у детей старше года [128]. Снижения требования достаточности витамина D с 30 до 20 нг/мл уменьшило долю детей в группе риска с 70 до 10% [62]. Эксперты института Медицины США (ИОМ) считают, что для большинства людей достаточным является уровень витамина D в крови 20 нг/мл, того же мнения придерживаются специалисты Общества педиатров-эндокринологов (Pediatric Endocrine Society) [125].

Группой отечественных экспертов предложена «ступенеобразная» схема дозирования витамина D: до 4-х месяцев — 500 МЕ/сутки (для недоношенных 800-1000 МЕ/сутки); от 4 месяцев–4 лет — 1000 МЕ/сутки; от 4–10 лет — 1500

МЕ/сутки; 10–16 лет — 2000 МЕ/сутки (прием ежедневный, непрерывный с сентября по июнь, в июле и августе — в половинной дозе) [5].

В настоящее время существует проект Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2017 г.), в основу которого положены имеющиеся консенсусы и рекомендации [50; 125; 128; 152; 153; 169; 173; 200]. Детям в возрасте до года вне зависимости от вида вскармливания и сезона года постоянно и непрерывно для профилактики дефицита витамина D рекомендуются препараты холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сутки; в возрасте от 1 до 3 лет — 1500 МЕ/сутки [40]. Для профилактики и лечения рахита используются два препарата витамина D [25; 67]. Применение водной формы витамина D предпочтительно у недоношенных детей с незрелой пищеварительной системой, а также при наличии у ребенка следующих сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, характеризующихся сниженной способностью к усвоению жиров: синдром нарушенного кишечного всасывания в тонкой кишке; панкреатит; муковисцидоз; болезнь Крона; неспецифический язвенный колит и др. [25]. Водный раствор витамина D всасывается в 5 раз быстрее с концентрацией в печени в 7 раз выше, чем у масляного раствора, является препаратом выбора у недоношенных детей из-за недостаточного образования и поступления желчи в кишечник; имеет более продолжительный эффект [86].

Таким образом, являются актуальными и требуют дальнейшего изучения вопросы эпидемиологии дефицита/недостаточности витамина D в разных возрастных группах, анализ факторов риска развития гиповитаминоза D; оценка его влияния на состояние здоровье детей; обоснование необходимости пересмотра существующих нормативов потребления витамина D и эффективности проводимой D-витаминной профилактики.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Работа выполнялась на базе кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Ковтун О.П.). Набор клинического материала осуществлялся на базе поликлиники № 1 МБУ ДГБ № 5 города Екатеринбурга (главный врач — Андросова Л.А. до 2016 года; в настоящее время — к.м.н. Соколова А.С.).

С 2013 по 2016 г.г. было проведено проспективное исследование, включавшее наблюдение и обследование 155 детей в возрасте от 1 месяца до 3-х лет.

Работа проводилась в 2 этапа (рис. 1). Первый этап проводился в рамках когортного многоцентрового российского исследования «РОДНИЧОК» (2013-2014 гг.).

Группы наблюдения формировались с учетом критериев включения/исключения согласно цели и задачам исследования.

Критериями включения в исследование являлись:

- дети в возрасте от 1 месяца жизни до 2-х лет 11 месяцев 29 дней;
- группа здоровья I и II;
- отсутствие органической патологии и генетических синдромов;
- письменное согласие родителей на исследование.

Критериями исключения являлись:

- наличие установленного диагноза «Рахит»;
- возраст старше 3-х лет;
- наличие III, IV, V групп здоровья (хронические заболевания органов и систем);
- отказ родителей от участия в исследовании.

Всего детей – 155			
I ЭТАП			
Основная группа, n=130			
Дети 1 года жизни, n=74		Подгруппа III от 1 до 2-х лет, n=30	Подгруппа IV от 2 до 3-х лет, n=26
Подгруппа I 1-6 месяцев, n=45	Подгруппа II 6-12 месяцев, n=29		
1. Комплексная оценка здоровья:			
<ul style="list-style-type: none"> - исследование анте, пери-, постнатального; анамнеза; - оценка ВМП у беременных женщин (метод анкетирования); - оценка физического и нервно-психического развития детей; - анализ структуры заболеваний. 			
2. Лабораторное обследование:			
<ul style="list-style-type: none"> - исследование 25(OH)D в сыворотке крови; - исследование в сыворотке крови кальция общего, кальция ионизированного, щелочной фосфатазы общей, фосфора неорганического. 			
3. Инструментальное исследование:			
измерение прочности кости методом количественного ультразвукового исследования (КУЗ): SOS (м/с), Z-score (SD)			
II ЭТАП, n=25			
Оценка эффективности профилактической коррекции фармакологическими препаратами витамина D детей 3-го года жизни			
Основная подгруппа, n=13. Дети получали 500 МЕ витамина D в течение 1 месяца.		Контрольная подгруппа, n=12. Дети не получали препараты витамина D.	
3 визита: на 1 и 2 визите в обеих подгруппах определение в сыворотке крови 25(OH)D, кальция общего, кальция ионизированного, щелочной фосфатазы, фосфора неорганического; на 1, 2, 3 визите у детей основной подгруппы в моче: кальция с подсчетом кальций-креатининового коэффициента.			

Рисунок 1 — Дизайн исследования

Основную группу наблюдения составили 130 детей. Девочек было 51,5% (n=67), мальчиков — 48,5% (n=63). В основе распределения подгрупп лежал возрастной принцип: I подгруппу составили дети от 0 до 6 месяцев — 34,6% (n=45); II подгруппу – дети от 6 до 12 месяцев — 22,3% (n=29); III подгруппу — дети от 1 до 2-х лет — 23,1% (n=30); IV подгруппу — дети от 2-х до 3-х лет — 20% (n=26).

На II этапе проводилась оценка эффективности профилактической медикаментозной коррекции недостаточности и дефицита витамина D. Дополнительными критериями включения на данном этапе являлись:

- участие в исследовании детей третьего года жизни;
- отсутствие у них в течение последних 6 месяцев профилактического приема препаратов витамина D.

Группу наблюдения составили дети в количестве 25 человек. Методом случайной выборки была сформирована основная подгруппа из 13 детей, которым назначались препараты витамина D, контрольную подгруппу составили 12 человек, профилактическое применение витамина D у которых отсутствовало.

На II этапе исследования проводилось 3 визита: на 1 визите после забора крови и мочи для исследования назначались препараты витамина D в профилактической дозе 500 МЕ на 1 месяц; на 2 визите (через 1 месяц от начала профилактической коррекции в основной подгруппе) проводилось контрольное исследование лабораторных показателей в сыворотке крови и моче в обеих группах; на 3 визите — через месяц после отмены препаратов витамина D в основной подгруппе — контроль кальций-креатининового коэффициента в моче.

Обоснованием для выбора профилактической дозировки 500 МЕ витамина D явилось следующее: существующий на момент проведения исследования регламентирующий документ о D-витаминной профилактике у детей раннего возраста, подтверждающий безопасность данной дозировки [66]; наличие у всех детей основной подгруппы пре- и постнатальной D-витаминной профилактики; состояние здоровья детей (практически здоровые дети, имевшие I и II группу здоровья).

2.2. Методы комплексной оценки здоровья

Комплексная оценка здоровья включала исследование анамнеза, анализ антенатальной витаминно-минеральной профилактики; оценку физического и нервно-психического развития; объективное исследование, анализ заболеваемости детей групп наблюдения.

С целью оценки анамнестических данных использовались первичная медицинская документация — история развития ребенка (форма № 112/у), специально разработанная анкета для матерей с целью анализа витаминно-минеральной профилактики во время беременности, индивидуальная регистрационная карта. Проводилась оценка течения ante-, peri-, неонатального и постнеонатального периодов жизни детей; характера вскармливания. Анализировались возраст начала профилактического приема препаратов витамина D, назначаемая доза, частота приема и длительность его применения.

Оценку физического развития (ФР) проводили с использованием региональных центильных таблиц [58]. Определяли уровень биологической зрелости и морфофункционального статуса, нервно-психического развития. Уровень биологической зрелости оценивался по индексу длина тела/возраст. Физическое развитие по уровню биологической зрелости соответствовало паспортному возрасту, если индекс длина тела/возраст находился в диапазоне 25-75%; ФР опережало паспортный возраст, если индекс длина тела/возраст находился в диапазоне $\geq 75\%$; ФР отставало от паспортного возраст, если индекс длина тела/возраст находился в диапазоне $\leq 25\%$.

Морфофункциональный статус (МФС) оценивался по индексу масса/длина тела. МФС был гармоничным, если индекс масса/длина тела находился в диапазоне 25-75%; дисгармоничным, если индекс масса/длина тела находился в диапазоне $\leq 25\%$ и $\geq 75\%$ и резко дисгармоничным, если индекс масса/длина тела находился в диапазоне $\leq 10\%$ и $\geq 90\%$.

Измерение длины тела у детей от 0 до 12 месяцев проводилось в положении лежа, с 1 года — в положении стоя. Рост измеряли горизонтальным (ростомер

детский медицинский РДМ-01, погрешность ± 4 мм) и вертикальным (ростомер РМ-1,2 «Диакос», погрешность ± 5 мм) ростомерами в зависимости от возраста.

Измерение массы тела проводилось с помощью электронных весов (весы медицинские электронные ВМЭ-1-15М до 15 кг с погрешностью $\pm 0,25$ г; весы электронные медицинские ВЭМ-150-«Масса-К» с погрешностью ± 50 г).

При оценке темпов прорезывания молочных зубов пользовались формулой для определения должествующего количества молочных зубов у детей первого года жизни: $n-4$, где n — количество месяцев и таблицей сроков прорезывания молочных зубов у детей старше года [58].

Оценка нервно-психического развития и оценка групп здоровья проводились в соответствии с приказом МЗ РФ № 621 от 30.12.2003 г. «О комплексной оценке состояния здоровья детей».

Лабораторное обследование включало определение в сыворотке крови 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), кальция общего и ионизированного, фосфора неорганического, общей щелочной фосфатазы; в моче — кальция и креатинина с последующим подсчетом кальций-креатининового коэффициента. Лабораторная диагностика фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста на I этапе проводилась на базе централизованной лаборатории ООО «Научный центр ЭФИС» (г. Москва); на II этапе — в лаборатории ООО «НПФ Хеликс» (г. Екатеринбург).

Содержание витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови определяли 2 методами: на I этапе - иммунофлюоресцентным анализом на анализаторе Liason Dia Sorin Pleutschland (Gmb H, Germany) с использованием реактива LIAISON® 25OHVitaminD TOTAL Assay; на II этапе — электрохемилюминесцентным иммуноанализом (Cobas 8000, Roche Diagnostics). Полученные результаты интерпретировали согласно рекомендациям Holick M.F. [125]: нормальная обеспеченность витамином D диагностировалась при определении уровня 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл; недостаточность - в пределах 21-29 нг/мл; дефицит — при уровне менее 20 нг/мл.

Содержание кальция общего ($Ca_{\text{общ}}$) в сыворотке крови определялось на I этапе колориметрическим методом с о-крезолфталеинкомплексом на приборе Selectra E; на II этапе - фотометрическим методом (Cobas 8000, Roche Diagnostics).

Уровень кальция ионизированного ($Ca_{\text{иониз}}$) в сыворотке крови определяли на анализаторе Roche AVL 9180 Electrolyte Analyzer.

Исследование фосфора неорганического ($P_{\text{неорг}}$) в сыворотке крови проводилось на I этапе методом абсорбционной фотометрии на анализаторе Cobas Integra 400 Plus (Roche, Hitachi, Япония) и использованием реактива Phosphate (Inorganic); на II этапе - методом колориметрии с молибдатом аммония (Cobas 8000, Roche Diagnostics).

Содержание общей щелочной фосфатазы ($ЩФ_{\text{общ}}$) в сыворотке крови определялось на анализаторе Cobas Integra 400 Plus (Roche, Hitachi, Япония, sn N 398672), использовался реактив ALPIFCC Gen.2 Large Cat. No. 03333701 190.

Исследование содержания кальция в моче проводилось на анализаторе Selectra E унифицированным колориметрическим методом, содержание креатинина в моче — кинетическим колориметрическим методом Jaffe (Vitalab Selectra E; Fluitest CREA). Проводился подсчет кальций-креатининового коэффициента - отношение кальция к креатинину в анализируемой утренней порции мочи. Включение в расчет креатинина позволяет стандартизировать исследование мочи, снизить влияние на результат функционального состояния почек и диеты накануне исследования.

Результаты лабораторных исследований интерпретировали в соответствии с референсными значениями исследуемых показателей кальций-фосфорного обмена в сыворотке крови и моче у детей раннего возраста прилагаемых к аппаратам тест-систем, с нормативами, представленными в литературе [47; 125] (табл. 1).

Таблица 1 — Референсные значения показателей минерального обмена в сыворотке крови и моче у здоровых детей раннего возраста

Показатели	Референсные значения			
	ООО «НЦ ЭФиС», г. Москва	ООО «НПФ Хеликс», г. Екатеринбург	Новиков П.В., 2006 г [47]	ИОМ, 2011 г.[125]
Са _{общ.} крови, ммоль/л	10 дней-2 года: 1,9-2,6 2-11 лет: 2,2-2,7	0-10 дней: 1,90-2,60 10 дней-2 года: 2,25-2,75 2-11 лет: 2,20-2,70	6 дней-14 лет: 2,5-2,87	-
Са _{иониз} крови, ммоль/л	-	1,16-1,32	0-14 лет: 1,1-1,35	-
ЩФ _{общ.} , МЕ/л	6 дней-6 мес.: <449 7 мес.-1 год: < 462 1-3 года: <281	1-10 лет: 142-335	1 мес.-1 г девочки: 124-344; мальчики: 82-383 1-3 года девочки: 108-347; мальчики: 104-315	-
Фосфор крови, ммоль/л	1-12 мес. девочки: 1,2-2,1 мальчики: 1,15-2,15 1-3 г. девочки: 1,1-1,95; мальчики: 1,0-1,95	1-30 дней девочки: 1,4-2,5; мальчики: 1,25-2,25 1-12 мес. девочки: 1,2-2,1; мальчики: 1,15-2,15 1-3 лет девочки: 1,1-1,95; мальчики: 1,0-1,95	1-3 года: 1,2-2,0	-
25(ОН)D, нг/л	40-60, дефицит <20	30-70	1 мес.-1г.- 7,4-53,3 Зимой: 14-42 Летом: 15-80	Норма:>30 Недостаточность: 21-29 Дефицит:<20
Кальций мочи, ммоль/л	2-3 г.: 2,02 — 2,6			-

Инструментальное исследование включало проведение ультразвукового исследования костной прочности. Количественное ультразвуковое исследование костной прочности проводилось с использованием ультразвукового остеоденситометра Sunlight Omnisense® 7000 (Израиль), оснащенный «детской» компьютерной программой. Показатели прочности кости диагностировали по скорости прохождения ультразвуковой волны (Speed of Sound, SOS, м/с) на большеберцовой кости.

Программа Sunlight Omnisense Pediatric используется только в детском возрасте и позволяет оценить показатели прочности кости с учетом специальной информации о ребенке (неделя рождения, вес при рождении, малый рост для возраста при рождении, недостаток приема кальция, диета в течение последнего года, недостаток или отсутствие физической активности, ожирение, прежние переломы костей, история остеопороза и переломов в семье). Снижение костной прочности диагностировали при снижении SOS ниже 10%, клинически значимое снижение прочности кости — при SOS ниже 3%. Программой прибора рассчитывался Z-критерий (Z-score), характеризующий прочность кости обследуемого ребенка по отношению к средневозрастной норме детей того же пола и возраста (в единицах стандартного отклонения, SD). Снижение костной прочности диагностировали при Z-score менее -1SD; клинически значимое снижение — при Z-score менее -2SD.

Результаты по абсолютным значениям SOS сопоставлялись с российскими перцентильными таблицами SOS у детей раннего возраста, разработанными Щеплягиной Л.А., Крутиковой Н.Ю., 2012 г. (табл. 2, 3) [28]; результаты по Z-score — с базой данных прибора.

Исследование проводили в соответствии с прилагаемой инструкцией. Методика исследования: датчик прибора накладывали в середине расстояния между подошвенной поверхностью пятки и верхушкой коленного сустава на недоминантной конечности (средней части большеберцовой кости).

Таблица 2 — Перцентильное распределение скорости звука в большеберцовой кости у мальчиков (м/с) [28]

Возраст	Перцентили, ‰								
	1	3	10	25	50	75	90	97	99
0 мес.	2822	2892	2917	2988	3065	3156	3234	3312	3339
1 мес.	2965	2702	2744	2800	2897	2975	3998	3102	3110
2 мес.	2500	2580	2695	2800	2919	2945	3966	2975	2980
3 мес.	2680	2696	2752	2783	2876	3029	3051	3087	3100
4 мес.	2767	2768	2772	2780	2880	2956	3010	3118	3200
5 мес.	2770	2779	2845	2880	2929	3003	3132	3158	3198
6 мес.	2760	2860	2935	2964	3029	3102	3141	3172	3205
7 мес.	2904	2912	2931	2957	3037	3095	3153	3174	3314
8 мес.	2937	2954	2959	2977	3018	3102	3133	3172	3369
9 мес.	2880	2913	2923	2988	3020	3049	3119	3170	3217
10 мес.	2910	2923	2993	3081	3102	3181	3222	3292	3529
11 мес.	2994	2996	3016	3041	3112	3184	3202	3256	3358
12 мес.	2911	2980	3010	3093	3144	3235	3306	3332	3432
1 г. 3 мес.	3120	3122	3126	3146	3202	3321	3325	3328	3450
1 г. 6 мес.	3188	3219	3223	3279	3316	3351	3421	3445	3507
1 г. 9 мес.	3120	3125	3256	3331	3454	3568	3606	3677	3680
2 года	3161	3204	3233	3354	3473	3526	3638	3674	3722
2 г. 6 мес.	3220	3330	3419	3450	3511	3598	3652	3766	3800
3 года	3180	3288	3371	3500	3558	3632	3675	3677	3700

Таблица 3 — Перцентильное распределение скорости звука в большеберцовой кости у девочек (м/с) [28]

Возраст	Перцентили, ‰								
	1	3	10	25	50	75	90	97	99
0 мес.	2811	2887	2924	2987	3040	3120	3200	3270	3397
1 мес.	2800	2881	2908	2935	2951	3042	3092	3121	3128
2 мес.	2700	2752	2792	2848	2888	3029	3211	3218	3222
3 мес.	2685	2705	2743	2826	2917	3020	3051	3120	3180
4 мес.	2666	2767	2776	2788	2884	2928	2957	3010	3118
5 мес.	2757	2779	2850	2887	2940	3059	3158	3199	3200
6 мес.	2938	2964	2978	3020	3060	3122	3169	3232	3256
7 мес.	2865	2899	2913	2947	3014	3061	3113	3169	3228
8 мес.	2937	2965	2974	3003	3049	3102	3121	3134	3369
9 мес.	2880	2891	2923	3005	3035	3055	3121	3187	3217
10 мес.	2910	2923	3007	3022	3096	3181	3211	3222	3389
11 мес.	2904	2994	2996	3041	3112	3184	3202	3220	3256
12 мес.	2911	2971	3016	3084	3136	3247	3301	3332	3432
1 г. 3 мес.	3122	3125	3127	3144	3202	3321	3325	3340	3435
1 г. 6 мес.	3150	3183	3223	3283	3316	3354	3432	3440	3507
1 г. 9 мес.	2970	3050	3115	3279	3288	3486	3510	3530	3566
2 года	2974	3203	3235	3315	3388	3477	3562	3587	3691
2 г. 6 мес.	3280	3390	3415	3439	3509	3590	3607	3652	3724
3 года	3157	3227	3371	3430	3506	3604	3656	3690	3780

Виды и объем выполненных исследований представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Виды и объем выполненных исследований

Виды исследования	Объем
1. Анализ анамнестических данных, работа с учетной документацией (выписка из родильного дома ф. №097/у, история развития ребенка ф. № 112 /у)	155
2. Клинические осмотры детей, работа с учетной документацией (история развития ребенка ф. № 112 /у)	205
Лабораторные и инструментальные исследования	
Исследование крови	
Кальций общий	180
Кальций ионизированный	180
25(ОН)D	180
Фосфор неорганический	180
Щелочная фосфатаза общая	180
Исследование мочи	
Кальций	26
Кальций-креатининовый коэффициент	26
Инструментальное исследование	
Ультразвуковая остеоденситометрия	124

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программных пакетов Microsoft Excel, «Статистика 10,0» (Statsoft, США), Epi info 2,8. Использовали методы базовой описательной статистики, параметрической, непараметрической статистики; эпидемиологического анализа. Определяли среднюю арифметическую (M), выборочное стандартное отклонение (σ), ошибку средней арифметической (m), а также медиану (Me). При сравнительном анализе количественных данных при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — U-критерий Манна-Уитни; при анализе относительных показателей — непараметрические методы с расчетом χ^2 (хи-квадрат), точного критерия Фишера. Анализ зависимостей осуществлялся с помощью линейной корреляции Пирсона, ранговой корреляции Спирмена. Для оценки категориальных признаков рассчитывали значения ассоциативных показателей — абсолютного риска (AR), относительного риска (RR), отношения шансов (OR), этиологической фракции (AP%) и их доверительных интервалов (95%ДИ). Критический уровень во всей работе принимался равным 0,05.

Глава 3.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Клиническое обследование детей включало оценку анамнеза, анализ витаминно-минеральной профилактики, физического и нервно-психического развития, состояния здоровья детей раннего возраста.

3.1. Характеристика анамнеза и состояния пре- и постнатальной витаминно-минеральной профилактики у детей обследуемой группы

Анализ здоровья матерей обследуемых детей показал, что большинство матерей обследуемых детей — 89,2%; n=116, — имели отклонения в состоянии здоровья (табл. 2). Со стороны нервной системы (нейроциркуляторная дистония по гипо- или гипертоническому типу) патология выявлена у 23,1% женщин (n=30). Хронические болезни желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, панкреатит, холецистит, желчнокаменная болезнь, хронический гепатит С) наблюдались у 23,8% (n=31), мочевыводящей системы в виде хронического пиелонефрита — у 19,2% (n=25), эндокринные болезни (субклинический гипотиреоз, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб, эутиреоз, субклинический тиреотоксикоз) — у 9,2% (n=12) женщин. Треть матерей имели миопию (n=39; 30%). Реже встречалась патология со стороны респираторного тракта и аллергические заболевания (хронический тонзиллит, хронический фарингит, бронхиальная астма, поллиноз, нейродермит) — в 6,9% (n=9) и 4,6% (n=6) случаев соответственно (табл. 5).

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза у матерей наличие патологических состояний со стороны репродуктивной системы отмечено у 89,2% (n=116) женщин. У каждой второй женщины наблюдались инфекционно-воспалительные заболевания органов репродуктивной системы (52,3%; n=68) в

виде кольпита, вагинита, аднексита, хронической внутриматочной инфекции, в том числе микоплазмоза — у 1,5% (n=2).

Таблица 5 — Характеристика здоровья матерей обследуемых детей (n=130)

Класс заболевания по МКБ 10	n	%
Структура экстрагенитальной патологии у матерей		
Класс IV Болезни эндокринной системы (субклинический гипотиреоз, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб, эутиреоз, субклинический тиреотоксикоз)	12	9,2
Класс VI Болезни нервной системы (нейроциркуляторная дистония по гипо- или гипертоническому типу)	30	23,1
Класс X Болезни органов дыхания (хронический тонзиллит, хронический фарингит, бронхиальная астма, поллиноз)	9	6,9
Класс XI Болезни органов пищеварения (хронический гастрит, панкреатит, холецистит, желчнокаменная болезнь, хронический гепатит С)	31	23,8
Класс XIV Болезни мочеполовой системы (хронический пиелонефрит)	25	19,2
Практически здорова	14	10,8

Доброкачественные новообразования в виде миомы матки и фиброаденомы молочной железы наблюдались в 7,7% (n=10) случаев. Бесплодие в анамнезе отмечалось у 6,9% женщин (n=9). Реже встречались другие патологические состояния репродуктивной системы, такие как кандидоз слизистой половых органов — в 10% (n=13); вагиноз, эндометриоз, эрозия шейки матки — у 3,8% (n=5). Анализ акушерского анамнеза женщин показал, что у каждой пятой женщины предыдущая беременность закончилась абортom (20,7%; n=27), в 10% (n=13) встречалось самопроизвольное прерывание беременности, в 3,8% (n=5) — регрессирующая беременность.

Возраст матерей на момент зачатия находился в диапазоне от 18 до 40 лет; средний возраст был равен $28,2 \pm 0,4$ годам; в возрасте от 18 до 20 лет было 2,3% (n=3) матерей; от 21 до 30 лет — 70,8% (n=92); от 31 до 40 лет — 26,9% (n=35). Среднее количество беременностей было $2,0 \pm 0,1$. Половина детей родились от первой беременности 49,2% (n=64); от второй — 25,4% (n=33); от третьей — 11,5% (n=15) и от беременности с паритетом три и более — 13,8% (n=18). Беременность наступила при использовании методов вспомогательной

репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение) у 3,1% (n=4) женщин.

Анализ ante- и интранатального периода. Течение настоящей беременности было отягощенным у всех женщин: беременность сопровождалась преэклампсией у 63,1% (n=82), анемией — у 53,8% (n=70). Обращает на себя внимание наличие острых респираторных заболеваний во время беременности у трети женщин (34,6%; n=45). Носительство герпетической инфекции выявлено у 7 (28%) женщин из 25 обследованных (цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 типа); у трех беременных (2,3%) из всех наблюдалась острая герпетическая инфекция во время беременности в виде Herpes labialis. В трети всех случаев беременность сопровождалась угрозой невынашивания и хронической фетоплацентарной недостаточностью (35,4%; n=46 и 31,5%; n=41, соответственно). Гестационный пиелонефрит выявлен по лабораторным изменениям в анализах мочи во время беременности у 15,4% (n=20) женщин. Низкая плацентация отмечалась в 11,5% (n=15), хроническая внутриутробная гипоксия плода — в 7,7% (n=10) случаев. Течение родовой деятельности сопровождалось преждевременным излитием околоплодных вод в 16,2% случаев (n=21); «незрелостью» шейки матки — в 4,6% (n=6). Многоводие и маловодие встречались с одинаковой частотой по 3,8% (n=5).

Течение родовой деятельности. Среднее количество родов у женщин составило $1,4 \pm 0,05$. Роды были самостоятельными в 76,2% (n=99), соответственно, оперативными — путем кесарева сечения — в 23,8% (n=31) случаев.

Особенности неонатального периода обследуемых детей. Дети родились доношенными в 91,5% (n=119) случаев. Минимальный срок гестации при рождении — 31-32 недели встретился только у одного ребенка, остальные дети (n=10) рождались со сроком гестации более 36 недель. Средняя масса тела при рождении у всех обследуемых составила $3369,9 \pm 39,9$ г.; средняя длина тела — $51,7 \pm 0,2$ см; средний индекс Кетле 1 (масса-ростовой индекс) — $64,8 \pm 0,6$. Массу тела при рождении более 4000 г имели 8,4% (n=11); менее 3000 г — 9,2% (n=12) доношенных новорожденных. Средняя масса тела доношенных детей составила

3445,7±33,8, средняя длина тела — 52,2±0,2 см; средние значения индекса Кетле 1 — 65,8±0,4. Средняя масса тела недоношенных детей составила 2549±152,6 г; длина тела — 47,5±1,1 см; индекс Кетле 1 — 53,3±2,5. Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте у всех составила 6,8±0,4, у доношенных — 6,8±0,04; у недоношенных — 6,5±0,2 баллов; на пятой минуте у всех - 7,8±0,03, у доношенных детей - 7,9±0,03, у недоношенных детей — 7,5±0,2 баллов. Треть новорожденных (33,8%; n=44) выписаны из родильного дома здоровыми. Треть новорожденных (33,8%; n=44) имели группу риска по развитию ППЦНС, манифестации внутриутробного инфицирования; каждый четвертый ребенок имел проявления транзиторной гипербилирубинемии (23,8%; n=31); каждый пятый — сочетанную гипоксию (20,8%; n=27). Реже встречались отдельные состояния перинатального периода, такие как патологическая убыль массы тела (8,5%; n=11), синдром задержки развития плода (9,2%; n=12), родовой травматизм в виде перелома ключицы (n=2; 1,5%).

Пренатальная витаминно-минеральная профилактика (ВМП). У 24 женщин (18,5%) ВМП во время беременности отсутствовала полностью. У остальных (n=106; 81,5%) характер пренатальной ВМП выглядел следующим образом: 19,2% (n=25) получали только препараты кальция; наибольшая часть женщин (37,7%; n=49) принимала комбинации витаминно-минеральных комплексов в сочетании с препаратами кальция; каждая пятая — только витаминно-минеральные комплексы (24,6%; n=32) (рис. 2). Таким образом, ВМП с добавлением препаратов кальция присутствовала у 56,9 % (n=74).

Практически каждая вторая женщина во время беременности принимала витаминно-минеральные комплексы на протяжении всей беременности (43,8%; n=57); только в I и II триместре прием ВМК встречался с одинаковой частотой — по 6,9% (n=9); только в III триместре — у 4,6% женщин (n=6). Препараты кальция использовались беременными женщинами на протяжении всей беременности в 19,2% (n=25) случаев; только в I триместре — в 6,1% (n=8), только во II триместре — в 20,0% (n=26), только в III триместре — в 11,5% (n=15) случаев.

Каждая вторая женщина (52,3%; n=68) использовала во время беременности современные комбинированные препараты кальция в сочетании с витамином D — Кальций-Д3 Никомед (43,1%; n=56); Компливит Кальций Д3 (6,2%; n=8); Кальцемин (2,3%; n=3); Кальций+витамины D3 Витрум (0,8%; n=1).

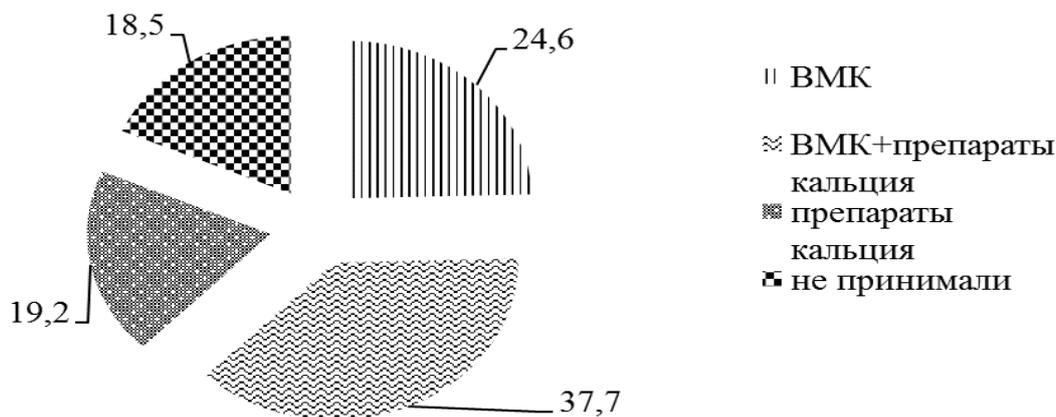


Рисунок 2 — Характер пренатальной витаминно-минеральной профилактики у обследуемых детей

Наиболее частыми комбинациями витаминно-минеральных комплексов с препаратами кальция были Элевит Пронаталь и Витрум Пренатал в сочетании с Кальций Д3-Никомед (15,4% и 11,5%, соответственно); остальные комбинации препаратов использовались матерями во время беременности в единичных случаях (табл. 6).

Таблица 6 — Частота комбинированного приема ВМК с препаратами кальция во время беременности матерями обследуемых детей (n=130)

Название комбинаций препаратов	n	%
Элевит Пронаталь+Кальций Д3-Никомед	20	15,4
Витрум Пренатал+Кальций Д3-Никомед	15	11,5
Компливит Мама+Кальций Д3-Никомед	3	2,3
Элевит Пронаталь, ВитрумПренатал+Кальций Д3-Никомед	2	1,5
Компливит Мама+Кальций Д3-Никомед	2	1,5
Элевит Пронаталь, Компливит Мама+Кальций Д3-Никомед	1	0,8
Элевит Пронаталь+Кальцемин	1	0,8
Центрум Матерна+Кальций Д3-Никомед	1	0,8
Витрум Пренатал+ Компливит Кальций Д3, Кальций Д3-Никомед	1	0,8
Витрум Пренатал+Кальцид, Кальций глюконат	1	0,8

Обращает на себя внимание, что нет ни одного препарата, который смог бы при ежедневном приеме компенсировать суточную потребность беременной женщины в витамине D, самое высокое содержание витамина D имеют Элевит Пронаталь и Витрум Пренатал (табл. 7).

Таблица 7 — Содержания витамина D и кальция в витаминно-минеральных комплексах

Препарат	Витамин D, МЕ	Кальций, мг
Элевит Пронаталь	500	125
Витрум Пренатал	400	200
Компливит Мама	250	25
Центрум Матерна	200	135
Кальций Д3-Никомед	200	1250
Кальцемин	50	250
Кальций глюконат	-	500

Постнатальная профилактика витамином D проводилась практически у всех детей — 96,9% (n=126). Более половины детей использовали препарат АкваДетрим (Colecalciferol) (65,8%; n=83); в четверти случаев — Вигантол (Colecalciferol) (27,8%; n=35); меняли препараты АкваДетрим на Вигантол 5,6% детей (n=7); один ребенок получал только Мультитабс Беби (0,8%). Никогда не получали препараты витамина D 3,1% детей (n=4) в связи с отказом матерей от проведения профилактики медикаментозными препаратами.

Большинство детей (86,9%; n=113) начинали профилактический прием препаратов витамина D своевременно: с 14 дня жизни — 0,8% детей; с 21 дня жизни — треть обследованных (34,6%; n=45); в 1 месяц — половина детей (51,5%; n=67). В 10% (n=13) случаев профилактический прием витамина D был введен поздно, что было связано с негативным отношением матерей к назначению фармакологических препаратов (рис. 3).

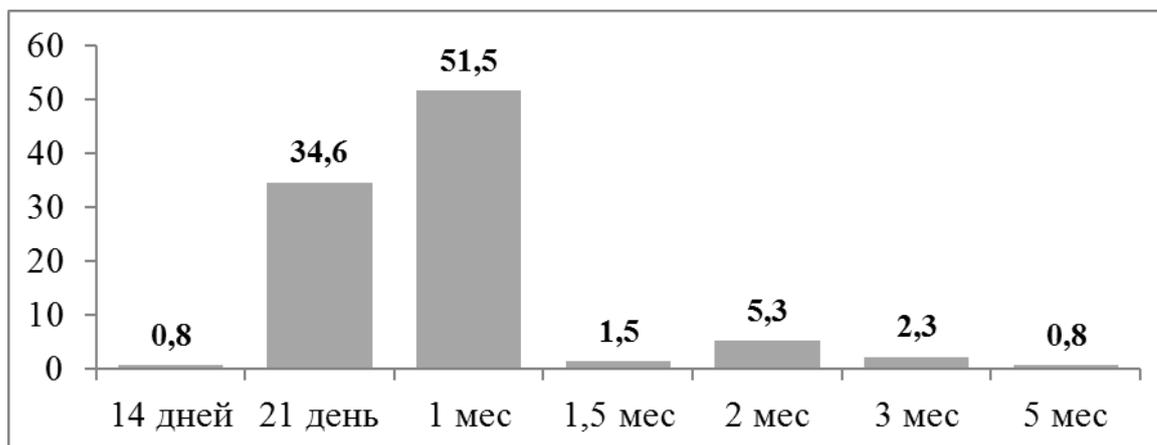


Рисунок 3 — Количество (частота, %) детей в зависимости от сроков начала профилактического приема препаратов витамина D

В 56,2% (n=73) случаев профилактическая доза витамина D составляла 500 ME, у 37,7% (n=49) — 1000 ME; у 3,1%4 детей (n=4) — ежедневная профилактическая доза была 500-1500 ME и принималась не регулярно. Средняя длительность профилактического приема препаратов витамина D у детей второго и третьего года жизни составила $13,4 \pm 1,7$ месяцев, начиная с периода новорожденности. Таким образом, в начале второго года жизни профилактический прием препаратов витамина D прекращался. На третьем году жизни совсем отсутствовали дети, принимавшие препараты витамина D с профилактической целью.

При анализе вида вскармливания было выявлено, что 15,4% (n=20) детей находились на исключительно грудном вскармливании; 10,8% (n=14) — на исключительно искусственном вскармливании; 18,5% (n=24) — на грудном вскармливании с прикормом; 26,2% (n=34) — на искусственном вскармливании с прикормом; 29,2% (n=38) — получали «общий стол» (стол №16 по Певзнеру).

Оценка длительности грудного вскармливания показала, что 31,5% детей (n=41) были переведены на искусственное вскармливание до трех месяцев жизни; 59,2% детей (n=77) находились на грудном вскармливании более 6 месяцев или продолжали получать грудное молоко на момент обследования (табл. 8).

Таблица 8 — Сроки завершения естественного вскармливания у детей обследуемой группы

Сроки завершения естественного вскармливания	Всего, n=130	
	n	%
Искусственное с рождения	3	2,3
0-1 месяцев	14	10,8
1-3 месяцев	24	18,5
3-6 месяцев	12	9,2
6-12 месяцев	22	16,9
Более 12 месяцев	15	11,5
До момента осмотра	40	30,3

Дети, находившиеся на искусственном вскармливании, в качестве заменителей грудного молока получали только адаптированные молочные смеси. Прикорм был введен своевременно согласно «Национальной программе вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» в возрасте 4-6 месяцев - у 87,7% детей (n=114). Позднее введение прикорма, во втором полугодии жизни, наблюдалось редко — у 3,1% (n=4).

3.2. Клиническая характеристика обследуемых детей

Оценка длины тела по отношению к возрасту у всех детей показала, что 63,8% детей (n=83) имели значения длины тела, соответствующие диапазону 25%–75%, 27,7% детей (n=36) — выше 75%, 8,4% — ниже 25% (табл. 9).

Таким образом, физическое развитие (ФР) у 63,8% (n=83) соответствовало паспортному возрасту; у трети обследованных — опережало (n=36; 27,6%); у 8,4% (n=11) — отставало от паспортного возраста. Отставание ФР от паспортного возраста (индекс длина тела/возраст) наиболее часто регистрировалось во втором полугодии и на первом году жизни (13,8% и 8,1%, соответственно) (табл. 10).

Морфофункциональный статус оценивали по индексу масса/длина тела: МФС был гармоничный у 62,3% детей (n=81), в 29,2% случаев — дисгармоничный (за счет дефицита массы тела — 20,0%; за счет избытка массы тела — 9,2%), в 8,5% — резко дисгармоничным за счет дефицита массы тела.

В первом полугодии жизни МФС был гармоничным у 64,4% детей; дисгармоничным за счет дефицита массы тела — у 26,7%, за счет избытка массы тела — у 8,9%; дети с резко дисгармоничным МФС отсутствовали.

У детей второго полугодия жизни выявлена максимальная частота резко дисгармоничного статуса за счет дефицита массы тела (24,1%). У детей второго года жизни наблюдалась самая высокая частота гармоничного МФС (66,7%); у детей третьего года жизни, наоборот, — наименьшая (57,7%) (табл. 8, 9).

НПР у большинства детей соответствовало возрасту (89,2%; n=116); у 7,7% (n=10) детей выявлено отставание на 1 эпикризный срок по показателю «общие движения» и у 3,1% - по показателю «активная речь». У детей первого полугодия жизни НПР соответствовало возрасту 88,9% (n=40); отставание от возраста на 1 эпикризный срок выявлено у 11,1% по показателю «движения общие», остальные показатели, такие как зрительные и слуховые ориентировочные реакции, эмоции и социальное поведение, движения руки и действия с предметами, подготовительные этапы развития речи, навыки и умения в процессах соответствовали возрасту. У детей второго полугодия жизни у 82,7% НПР соответствовало возрасту по всем показателям (зрительные и слуховые ориентировочные реакции, эмоции, движения общие, движения руки и действия с предметами, понимание речи, подготовительные этапы развития речи, навыки и умения в процессах); у 17,3% детей выявлено отставание на 1 эпикризный срок по показателю «движения общие». На втором году жизни у 86,7% (n=26) по основным показателям (понимание речи, активная речь, сенсорное развитие, игра и действие с предметами, движение, навыки) НПР соответствовало возрасту и у 13,3% детей выявлено отставание на 1 эпикризный срок по показателю «активная речь». На третьем году жизни у всех детей (n=30; 100%) по основным показателям (активная речь: грамматика и вопросы, сенсорное развитие: восприятие формы и цвета, игра, конструктивная деятельность, изобразительная деятельность, навыки в одевании и в кормлении, движения) НПР соответствовало возрасту.

Таблица 9 — Оценка физического развития детей у наблюдаемых детей

Возраст	Перцентиль	Биологическая зрелость (длина тела/возраст)		Морфофункциональн ый статус (масса/длина тела)	
		п	%	п	%
У всех, n=130	<10‰	2	1,5	11	8,5
	> 10‰ и < 25‰	9	6,9	26	20,0
	> 25‰ и < 75 %	83	63,8	81	62,3
	> 75‰ и < 90‰	31	23,9	12	9,2
	>90‰	5	3,8	-	-
1-6 мес., n=45	<10‰	-	-	-	-
	> 10‰ и < 25‰	2	4,4	12	26,7
	> 25‰ и < 75 %	27	60,0	29	64,4
	> 75‰ и < 90‰	12	26,7	4	8,9
	>90‰	4	8,9	-	-
6-12 мес., n=29	<10‰	-	-	7	24,1
	> 10‰ и < 25‰	4	13,8	4	13,8
	> 25‰ и < 75 %	20	68,9	17	58,6
	> 75‰ и < 90‰	5	17,2	1	3,4
	>90‰	-	-	-	-
1-ый год, n=74	<10‰	-	-	7	9,4
	> 10‰ и < 25‰	6	8,1	16	21,6
	> 25‰ и < 75 %	47	63,5	46	62,2
	> 75‰ и < 90‰	17	23,0	5	6,8
	>90‰	4	5,4	-	-
2-ой год, n=30	<10‰	2	6,7	2	6,7
	> 10‰ и < 25‰	2	6,7	5	16,7
	> 25‰ и < 75 %	17	56,7	20	66,7
	> 75‰ и < 90‰	9	30,0	3	10,0
	>90‰	-	-	-	-
3-ий год, n=26	<10‰	-	-	2	7,7
	> 10‰ и < 25‰	1	3,8	5	19,2
	> 25‰ и < 75 %	19	73,1	15	57,7
	> 75‰ и < 90‰	5	19,2	4	15,4
	>90‰	1	3,8	-	-

Таким образом, хроническое расстройство питания встречалось у 8,5% детей (n=11) в виде белково-энергетической недостаточности (гипотрофии 1 степени, дефицит массы тела более 10-20%): из них у детей 1-го полугодия не выявлено, у детей 2-го полугодия – у 24,1% (n=7); у детей 1-го года жизни – у 9,4% (n=7); у детей 2-го года жизни – у 6,7% (n=2); у детей 3-го года жизни – у

7,7% (n=2). Дети с паратрофией в данной выборке отсутствовали (избыток массы тела более 10-15%).

Таблица 10 — Оценка физического развития обследуемых детей

Признак \ Возраст	У всех		0-6 мес.		6-12 мес.		1-ый год		2-ой год		3-ий год	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Физическое развитие												
Опережает	36	27,7	16	35,6	5	17,2	21	28,4	9	30,0	6	23,1
Соответствует	83	63,8	27	60,0	20	68,9	47	63,5	17	56,7	19	73,1
Отстает	11	8,5	2	4,4	4	13,8	6	8,1	4	13,3	1	3,8
Морфофункциональный статус												
Гармоничный	81	62,3	29	64,4	17	58,6	46	62,2	20	66,7	15	57,7
Дисгармоничный	38	29,2	16	35,6	5	17,2	21	28,4	8	26,7	9	34,6
Резко дисгармоничный	11	8,5	-	-	7	24,1	7	9,5	2	6,7	2	7,7

Данные объективного исследования органов и систем

На момент исследования матери активных жалоб не предъявляли; при расспросе жаловались на наличие у детей пугливости в 13,1% (n=17) случаев; нарушения сна — в 22,3% (n=29); запоров — в 13,8% (n=18).

При оценке объективного исследования органов и систем наблюдаемых детей были выявлены следующие симптомы: при исследовании кожного покрова — облысение затылка у 37,7% (n=36), при исследовании костно-суставной системы — развернутая апертура грудной клетки — у 17,7% (n=23), плоско-вальгусные стопы — у 1,7% (n=2), признаки дисплазии тазобедренных суставов — у 2,3% (n=3) детей, что подтверждалось при ультразвуковом исследовании; со стороны мышечной системы — мышечная гипотония — в 5,4% (n=7), пупочные и паховые грыжи — в 6,9% (n=9), крипторхизм и варусная деформация нижних конечностей — в 0,8% (n=1) случаев.

У трети детей (27,7%; n=36) были клинические симптомы пищевой аллергии: у 35 детей — в виде пищевой аллергией с поражением кожи, у одного ребенка — в виде гастроинтестинальной формы. Позднее (после 6 месяцев жизни) или неправильное прорезывание зубов выявлены у 31,5% (n=41) детей. Частые эпизоды ОРВИ (5 раз и более) наблюдались в 14,6% (n=19) случаев и встречались достоверно чаще у детей третьего года жизни по сравнению с первым и вторым

годом жизни (68,4% и 0%; $p < 0,01$; 68,4% и 31,6%; $p < 0,01$ соответственно). Треть обследованных (32,3%; $n=42$) имели функциональные нарушения кишечника (ФНК) и нарушения состава микробиоты кишечника; в том числе ФНК с запорами 13,8% детей ($n=18$).

В структуре заболеваемости обследованных детей преобладали поражение ЦНС — в 66,2% случаев, из них 50,8% детей наблюдались с диагнозом: Перинатальное поражение ЦНС (ППЦНС), 13,1% — с диагнозом: Резидуальная церебральная органическая недостаточность (РЦОН) — в виде миотонического синдрома в 35,5%, нарушения сна — в 29,4%, пирамидной недостаточности — в 23,5%, астеноневротического синдрома — в 17,6%, гиперкинетического синдрома — в 11,8% случаев, в единичных случаях (5,9%) — в виде темповой задержки речевого развития, нарушения сосудистого кровообращения в шейном отделе позвоночника, синдрома гемоликвородинамических нарушений, цереброастенического и гидроцефального синдромов. Клинические признаки синдрома вегето-висцеральной дисфункции наблюдались в виде потливости в 22,3%, пугливости — в 13,1%, беспокойства — в 10,0%, нарушения сна — в 28,5% случаев.

По данным объективного осмотра наблюдались деформации нижних конечностей у 6,9% ($n=9$); плоско-вальгусные стопы — у 6,2% ($n=8$), пупочная и паховые грыжи — у 6,2% ($n=8$) детей.

По результатам ультразвукового исследования выявлены ротация и поясничная дистопия почек, пиело/каликоектазии — у 22,3% ($n=29$); расщепление чашечно-лоханочной системы — у 1,5% ($n=2$); аномальное положение почек — у 5,4% ($n=7$) детей; дополнительные хорды левого желудочка — у 6,9% ($n=9$) детей.

По результатам электрокардиографии нарушения выявлены у 29,2% ($n=38$), в том числе синусовые аритмии в 13,8% ($n=18$); нарушение реполяризации — у 12,3% ($n=16$), нарушение внутрижелудочковой проводимости — у 6,2% ($n=8$), миграция водителя ритма по предсердиям — у 2,3% ($n=3$) детей.

Каждый третий ребенок имел железодефицитную анемию ($n=35$; 27,1%); данная патология встречалась только у детей 1-го года жизни по сравнению со 2 и 3 годом (0%) ($\chi^2=22,6$; $p<0,01$) (табл. 11).

Таким образом, комплексная оценка состояния здоровья позволила распределить детей по группам здоровья в зависимости от возраста (рис. 4). Обращает на себя внимание, что практически все дети первого полугодия жизни и первого года жизни имели 2 группу здоровья, в основном за счет перинатального поражения ЦНС и анемии.

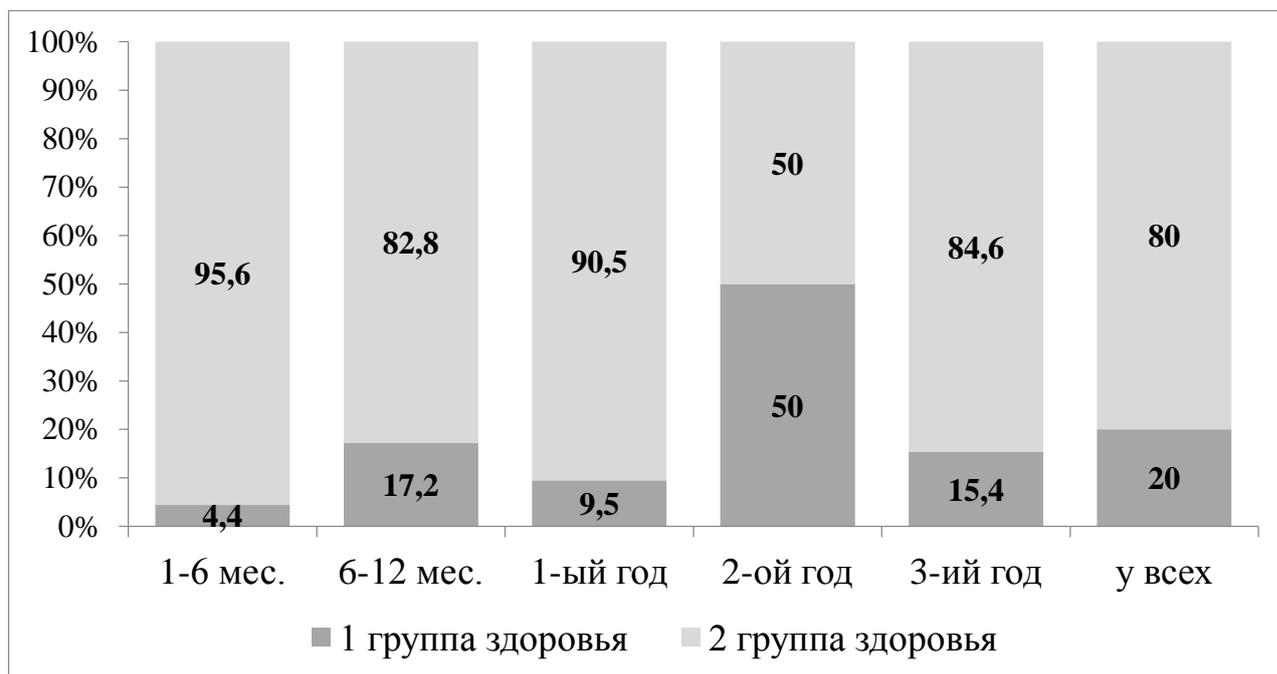


Рисунок 4 — Количество (частота, %) детей в зависимости от группы здоровья

Резюме.

Таким образом, анализ анамнеза и состояния пре- и постнатальной витаминно-минеральной профилактики у детей обследуемой группы выявил, что 89,2% матерей обследуемой группы имели отклонения в состоянии здоровья. В структуре патологии матерей преобладали инфекционно-воспалительные заболевания органов репродуктивной системы (52,3%). Большинство женщин (70,8%) находились в активном репродуктивном возрасте: каждый второй (49,2%) ребенок родился от 1 беременности; 76,2% детей — от доношенной беременности.

Пренатальная профилактика проводилась ВМК и препаратами кальция в 81,5% случаев. Согласно Методическим рекомендациям МЗ СССР 1990 г. [66], постнатальная профилактика препаратами витамина D на 1-ом году жизни начиналась у 86,9% детей в своевременные сроки; в начале 2-го года жизни профилактический прием прекращался; на 3-м году совсем отсутствовал. В 56,2% случаев профилактическая доза витамина D составляла 500 МЕ, у 37,7% детей — 1000 МЕ.

Анализ развития и здоровья детей выявил, что ФР соответствовало паспортному возрасту у большинства (63,8%) обследованных; отставание в ФР наиболее часто регистрировалось во 2-м полугодии жизни — в 13,8%. МФС был гармоничный у 62,3%, дисгармоничный — в 29,2%, резко дисгармоничный — в 8,5%. Максимальная частота резко дисгармоничного МФС за счет дефицита массы тела была выявлена также у детей 2-го полугодия жизни в 24,1%.

Заболеваемость характеризовалась наличием поражения ППЦНС у 66,2% детей; синдрома вегето-висцеральной дисфункции — у 51,5%. Заслуживало внимания то обстоятельство, что треть детей (31,5%; n=41) имели позднее прорезывание зубов. Частые респираторные заболевания ($ОРЗ \geq 5$ раз) достоверно чаще регистрировалась у детей третьего года жизни по сравнению с первым и вторым годом (68,4% и 0%; $p < 0,01$; 68,4% и 31,6%; $p < 0,01$, соответственно). Выявленные нозологические состояния соответствовали II группе здоровья, которая была выставлена у 80% детей (n=104).

Таблица 11 — Структура заболеваний у детей первых 3-х лет жизни

МКБ10 \ Возраст	У всех		0-6 мес.		6-12 мес.		1-ый год		2-ой год		3-ий год		p
			1		2		3		4		5		
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Поражение ЦНС: ППЦНС (G93.4); РЦОН (G 93.8)	86	66,2	44	51,2	21	24,4	65	75,6	9	10,4	12	13,9	P _{1-4; 1-5} <0,01; P _{3-4; 3-5} <0,01
Синдром вегето-висцеральной дисфункции; G90.0	67	51,5	23	34,3	26	38,8	49	73,1	16	23,9	11	16,4	P ₃₋₅ <0,05
Пищевая аллергия; L27.2; L20.9	36	27,7	9	25	10	27,8	19	52,8	6	16,7	11	30,6	-
Анемия; D50.9	35	26,9	17	48,6	18	51,4	35	100	0	0	0	0	P _{3-4; 4-5} <0,01
Позднее прорезывание зубов; K00.6	41	31,5											
ОРЗ ≥ 5 раз; J06.9	19	14,6	0	0	0	0	0	0	6	31,6	13	68,4	P _{3-4; 3-5; 4-5} <0,01
Функциональные нарушения кишечника с запорами; K59.0	18	13,8	9	50	4	22,2	13	72,2	0	0	5	27,8	
Практически здоров; Z00.8	26	20	2	4,4	5	17,2	7	9,5	15	50	4	15,4	

Глава 4.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D И ПОКАЗАТЕЛИ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА У НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

4.1. Обеспеченность витамином D наблюдаемых детей раннего возраста

Среднее содержание витамина D в сыворотке крови в основной группе у обследуемых детей составило $33,9 \pm 1,7$ нг/мл, что соответствовало уровню нормальной обеспеченности. Средняя концентрация витамина D в 1 и 2 полугодии, на первом и втором году жизни также была в пределах нормальной обеспеченности; на 3-м году соответствовала дефициту ($19,9 \pm 1,5$ нг/мл), что было достоверно ниже по сравнению с первым и вторым годом жизни (табл. 12).

Несмотря на то, что среднее содержание 25(OH)D в сыворотке крови соответствовало уровню нормальной обеспеченности, анализ частотного распределения показателей обеспеченности выявил нормальный уровень витамина D лишь у половины детей (49,2%), в четверти случаев - дефицит (26,9%) и недостаточность (23,8%). Заслуживает внимания высокая частота дефицита витамина D у детей первого полугодия и 3-го года жизни (31,1% и 53,9%, соответственно). На 3-м году только 11,5% детей имели нормальную обеспеченность витамином D (табл. 13). Таким образом, установлено, что к третьему году жизни атрибутивный риск низкой обеспеченности витамином D увеличивался на 49,3% (AR=49,3% ДИ 95% [32,8÷65,8]), а вероятность его дефицита повышалась в 12 раз (OR=11,8; ДИ 95% [3,2÷43,2]) по сравнению с первым годом жизни или в 2,2 раза (RR=2,2; ДИ 95% [1,6÷3,0]) (рис. 5).

Объяснением резкому снижению доли детей с нормальной D-витаминной обеспеченностью к 3-му году жизни служит прекращение D-витаминной профилактики у детей после 2-х лет согласно Методическим рекомендациям МЗ СССР 1990 г. [66].

Таблица 12 — Содержание витамина D в сыворотке крови у обследуемых детей

25(OH)D, нг/мл	У всех, n=130	1-6 мес., n=45	6-12 мес., n=29	1-ый год, n=74	2-ой год, n=30	3-ий год, n=26	p
		1	2	3	4	5	
M±m	33,9±1,7	35,1±3,5	43,2±3,6	38,3±2,6	33,5±3,1	19,9±1,5	P ₁₋₅ <0,000;
σ	20,0	23,2	19,3	22,1	17,2	7,6	P ₂₋₅ =0,000;
Me	28,8	29,1	39,6	34,3	29,7	19,7	P ₃₋₅ <0,000; P ₄₋₅ <0,016

Таблица 13 — Частота встречаемости нормальной обеспеченности, недостаточности и дефицита витамина D у обследуемых детей

25(OH)D, нг/мл	У всех; n=130	0-6 мес., n=45	6-12 мес., n=29	1-ый год, n=74	2-ой год, n=30	3-ий год, n=26	p
		1	2	3	4	5	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Норма, >30	64 (49,2)	23 (51,5)	22 (75,9)	45 (60,8)	16 (53,3)	3 (11,5)	p ₁₋₅ ; 2-5; 3-5; 4-5<0,01
Недостаточность, 21-29	31 (23,8)	8 (17,8)	5 (17,2)	13 (17,6)	9 (30,0)	9 (34,6)	-
Дефицит, <20	35 (26,9)	14 (31,1)	2 (6,9)	16 (21,6)	5 (16,7)	14 (53,9)	p ₁₋₂ <0,03; p ₁₋₅ <0,01; p ₂₋₅ =0,000; p ₃₋₅ <0,01; p ₄₋₅ =0,000

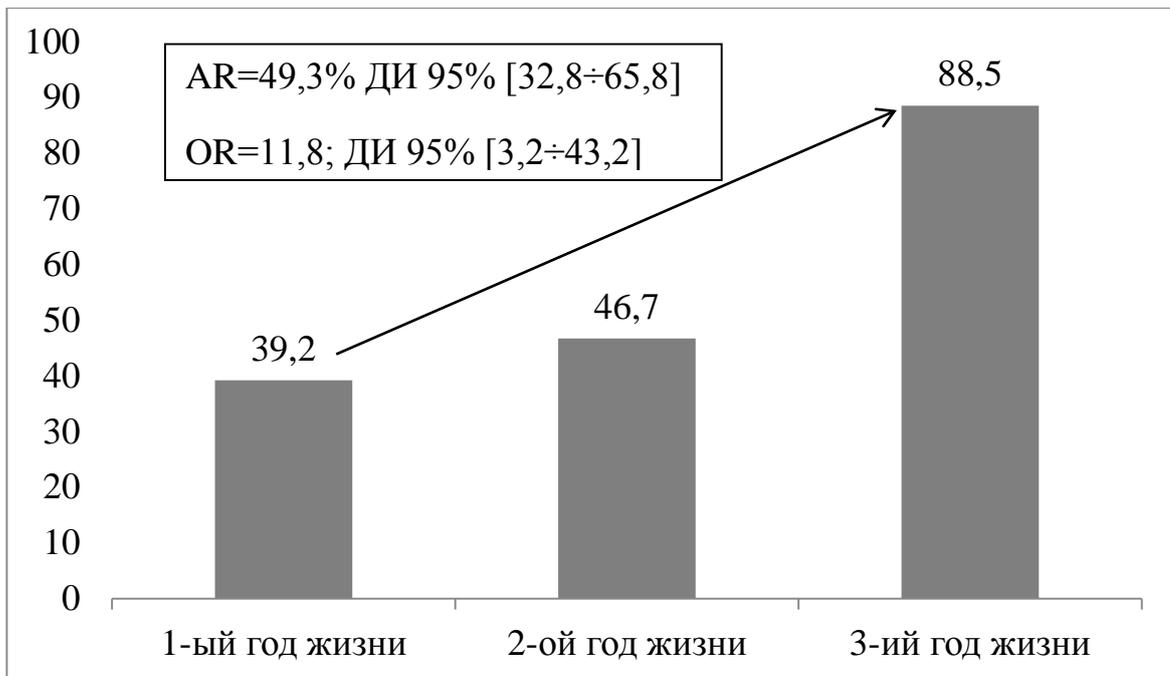


Рисунок 5 — Частота недостаточности/дефицита витамина D в сыворотке крови у обследуемых детей в динамике первых 3-х лет жизни (%)

Обеспеченность витамином D в зависимости от вида вскармливания

Анализ обеспеченности витамином D проводился у детей 1-го года жизни в связи с наличием у них профилактического приема препаратов витамина D.

В зависимости от вида вскармливания дети были разделены на 4 группы: 1 группа — грудное вскармливание (ГВ) — $n=20$ (27,0%); 2 группа — искусственное вскармливание (ИВ) — $n=14$ (18,9%); 3 группа — грудное вскармливание с прикормом (Г+П) — $n=14$ (18,9%); 4 группа — искусственное вскармливание с прикормом (И+П) — $n=24$ (32,4%).

Содержание витамина D в сыворотке крови у детей в группах ГВ, Г+П, И+П было нормальным и не имело достоверных различий: соответственно $33,3 \pm 6,4$; $44,5 \pm 5,5$; $45,3 \pm 4,1$ нг/мл; у детей, находившихся на искусственном вскармливании, соответствовало недостаточности - $29,5 \pm 4,7$ нг/мл (табл. 14).

Анализ частотных распределений выявил самую высокую частоту нормальной обеспеченности витамином D в группах, получавших прикормы, независимо от вида вскармливания — И+П и Г+П (79,2% и 71,4% соответственно); самую низкую — в группе исключительно грудного

вскармливания (35%). Частота дефицита витамина D была максимальной в группах детей без прикормов и отсутствовала в группе И+П (табл. 15).

Таблица 14 — Средняя концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови у детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания

25 (ОН)D, нг/мл	ГВ	ИВ	Г+П	И+П
	1	2	3	4
M±m	33,3±6,4	29,5±4,7	44,5±5,5	45,3±4,1

Таблица 15 — Частота встречаемости дефицита, недостаточности и нормальных показателей витамина D у детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания

25 (ОН)D, нг/мл	ГВ		ИВ		Г+П		И+П		P
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Норма, >30	7	35	6	42,8	10	71,4	19	79,2	p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₄ <0,05
Недостаточность, 21-29	5	25	3	21,4	3	21,4	5	20,8	-
Дефицит, <20	8	40	5	35,7	1	7,1	-	-	p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₄ <0,01

Таким образом, установлено, что введение прикорма увеличивает шансы нормализации уровня витамина D при грудном вскармливании в 4,6 раза (OR=4,6; ДИ 95% [1,0÷20,4]), на искусственном вскармливании — в 5 раз (OR=5,1; ДИ 95% [1,2÷21,5]), в целом у детей 1-го года — в 5 раз (OR= 5,2; ДИ 95% [1,8÷14,4]). Возможно, улучшение обеспеченности витамином D при введении прикорма связано со стимулирующим влиянием прикорма на функциональную активность пищеварительного тракта, в том числе функцию желчеобразования и желчевыделения, способствующих усилению всасывания витамина D в кишечнике и использованием современных продуктов прикормов, обогащенных микро- и макроэлементами и витамином D (табл. 16).

Таблица 16 — Частота низкой обеспеченности витамином D (дефицит и недостаточность) в зависимости от введения прикорма

Показатель	↓ вит. D		AP ДИ 95%	χ^2	p<	Кр. Фишера, p<	OR ДИ 95%	RR ДИ 95%
	n	%						
На грудном вскармливании								
Г	13	65	36,5	4,4	0,05	0,046;	4,6	2,0
Г+П	4	28,5	23,8÷49,8			0,05	1,0÷20,4	1,0÷4,0
На искусственном вскармливании								
И	8	57,1	36,3	5,2	0,05	0,035;	5,1	1,8
И+П	5	20,8	24,1÷48,5			0,05	1,2÷21,5	0,9÷3,5
Независимо от вида вскармливания								
Г+И	21	61,7	38,1	10,7	0,01	0,001,	5,2	1,9
Г+П; И+П	9	23,6	32,0÷44,1			0,05	1,8÷14,4	1,2÷3,1

*Обеспеченность витамином D в зависимости от профилактического приема
витамина D*

Определена средняя концентрация витамина D в сыворотке крови у детей в зависимости от количества получаемой ежедневной профилактической дозы препаратов витамина D (табл. 17).

В соответствии с данными из таблицы 17 выявлены максимальные цифры обеспеченности витамином D у детей, получавших 1000 МЕ, которые достоверно отличались от группы, не получавшей профилактику витамином D и получавших 500 МЕ. Среднее содержание витамина D у детей, получавших в ежедневном режиме 500 МЕ, было ниже уровня нормальной обеспеченности и достоверно не отличалось от уровня витамина D в группе детей без профилактики: соответственно $29,5 \pm 3,1$ нг/мл и $19,8 \pm 3,7$ нг/мл. Это может означать, что профилактическая доза 500 МЕ не эффективна для нормальной обеспеченности витамином D.

При определении тех же показателей у детей 1-го года уровень обеспеченности витамином D был достоверно выше в группе детей, получавших 1000 МЕ по сравнению с детьми, получавшими 500 МЕ и не получавшими препараты витамина D ($44,3 \pm 4,3$ и $33,7 \pm 3,1$; $p < 0,05$; $44,3 \pm 4,3$ и $19,8 \pm 2,7$; $p = 0,000$, соответственно), но у детей 1-го года жизни средний уровень витамина D у детей,

получавших 500 МЕ, соответствовал нормальной обеспеченности и достоверно отличался от группы детей без профилактики ($33,7 \pm 3,1$ и $19,8 \pm 2,7$; $p_{1-3} = 0,001$).

Таблица 17 — Среднее содержание витамина D в сыворотке крови в зависимости от ежедневной профилактической дозы препаратов витамина D

25(OH)D, нг/мл	Профилактическая доза препаратов витамина D (МЕ)			P
	500, n=73	1000, n=49	Не получали, n=4	
	1	2	3	
У всех, M± m	29,5±2,1	38,6±3,2	19,8±2,7	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} = 0,000$
1-ый год, M± m	33,7±3,1	44,3±4,3	19,8±2,7	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{2-3} = 0,000$; $p_{1-3} = 0,001$

Также проводилось изучение обеспеченности витамином D в зависимости от наличия/отсутствия D-витаминной профилактики. Данный анализ был проведен отдельно в группе детей первого года жизни ($n=74$) и в целом у всех детей основной группы. На 1-м году жизни низкая обеспеченность витамином D выявлена у 100% детей без D- витаминной профилактики, что было достоверно чаще, чем в группе детей с профилактическим приемом препаратов витамина D (35,7%) (табл. 18). У всех детей основной группы детей раннего возраста частота низкой обеспеченности витамином D при отсутствии D-витаминной профилактики выявлена у 66,1% детей; в группе детей с D-профилактикой — у 35,7%.

Таблица 18 — Связь между низкой обеспеченностью витамина D и D-витаминной профилактикой

Показатель	Низкая обеспеченность витамином D		AP ДИ 95%	χ^2	p<	Кр. Фишера, p<	OR ДИ 95%	RR ДИ 95%
	n	%						
На первом году жизни								
Не принимали витамин D, n=4	4	100	64,3	6,5	0,01	0,02;	-	2,8
Принимали витамин D, n=70	25	35,7	53,8÷74,8			0,05		2,0÷3,8
Первые три года жизни								
Не принимали витамин D (2,3 год), n=56	37	66,1	30,4	11,4	0,01	0,001;	3,5	1,8
Принимали витамин D (1год), n=70	25	35,7	19,5÷46,6			0,05	1,6÷7,3	1,2÷2,6

Таким образом, атрибутивный риск развития низкой обеспеченности витамином D у детей на 1-м году жизни возрастал на 64,3% при отсутствии D-витаминной профилактики. Если говорить о всех детях основной группы, вероятность развития низкой обеспеченности возрастала в 3,5 раза (OR 3,5 ДИ 95% [1,6÷7,3]) при отсутствии профилактического приема препаратов витамина D.

Обеспеченность витамином D и факторы перинатального риска

Анализ связей между факторами перинатального анамнеза у детей основной группы и их обеспеченностью витамином D выявил низкую обеспеченность витамином D у 63,4% (n=52) детей, рожденных от матерей, имевших преэклампсию во время беременности, что достоверно отличалось от группы детей, рожденных от матерей без преэклампсии во время беременности (29,2%, n=14). Таким образом, риск низкой обеспеченности витамином D у ребенка возрастал в 4,2 раза (OR=4,2 ДИ 95% [1,9÷9,1]), дефицита витамина D — в 33,3 раза (OR=33,3 ДИ 95% [4,4÷253,2]) при наличии преэклампсии во время беременности у матери (табл. 19). Расчет этиологической фракции показал, что если преэклампсия во время беременности у матери является причинно значимым фактором низкой обеспеченности витамином D детей раннего возраста, то у 97,1% (AR%=97,1 ДИ 95% [80,9÷113,3]) этих детей D-витаминная недостаточность изолированно связана с преэклампсией у матери во время беременности. Выявлены достоверные связи между недостаточностью витамина D у ребенка и наличием высокого паритета беременности (r=0,3; p=0,000), что свидетельствует о низкой предобеспеченности витамином D женщин с высокой частотой беременностей. Выявлена связь между инфекционным анамнезом у матери с обеспеченностью витамином D ребенка. Так, установлено, что у 50% (n=65) женщин имелись инфекционно-воспалительные заболевания: хронический аднексит, хронические внутриматочные инфекции (микоплазмоз, хламидиоз), носительство герпетической инфекции (цитомегаловирусная, вирус простого герпеса 1 типа), наличие хронического гепатита С и ВИЧ-инфекции (n=1); во

время настоящей беременности — гестационные пиелонефриты, острые респираторные инфекции (синуситы, ангины, фарингиты).

Среди детей, рожденных от матерей с инфекционно-воспалительными заболеваниями, 61,5% (n=40) имели низкую обеспеченность витамином D. Среди детей, рожденных от матерей, не имевших заболеваний инфекционно-воспалительного характера, D-витаминная недостаточность встречалась в 40% случаев (n=40) (табл. 18). Таким образом, вероятность низкой обеспеченности витамином D ребенка возрастала в 2,4 раза, если мать имела инфекционно-воспалительные заболевания во время и до беременности (OR=2,4 ДИ 95% [1,1÷4,8]). Расчет этиологической фракции показал, что если инфекционно-воспалительные заболевания женщины до и во время беременности являются причинно значимым фактором низкой обеспеченности витамином D детей в постнатальном периоде, то у 58,3% (AR%=58,3) этих детей D-витаминная недостаточность изолированно связана с инфекционным процессом у матери (табл. 20).

Обеспеченность витамином D и особенности физического развития

Связь между показателями физического развития и уровнем обеспеченности витамином D отсутствовала. Заслуживала внимания высокая частота низкой обеспеченности витамином D у детей с высоким ростом (диапазон от 75 до 95%) в группе детей 1-го полугодия и 3-го года жизни (75% и 100% соответственно). Также выявлена высокая частота низкой обеспеченности витамином D (75%) у детей третьего года жизни, имевших дисгармоничный морфофункциональный статус за счет избытка массы тела (диапазон от 75 до 95 %) (табл. 21).

Таблица 19 — Связь между низкой обеспеченностью витамином D ребенка и преэклампсии во время беременности у матери

преэклампсия	снижение витамина D		AP ДИ 95%	χ^2	p<	Кр. Фишера, p<	OR ДИ 95%	RR ДИ 95%	AP%
	n	%							
Низкая обеспеченность витамина D (дефицит+недостаточность) у детей основной группы									
Есть, n=82	52	63,4	34,2	14,2	0,01	0,000; <0,05	4,2	2,1	97,1
Нет, n=48	14	29,2	18÷50,4						
Дефицит витамина D у детей основной группы									
Есть, n=82	34	41,4	39,3	23,8	0,01	0,000; <0,05	33,3	19,9	97,4
Нет, n=48	1	2,1	24,2÷54,4						
Дефицит витамина D у детей первого года жизни									
Есть, n=45	13	28,9	16,9	4,7	0,05	0,039; <0,05	4,3	3,1	94,1
Нет, n=25	3	12	-						

Таблица 20 — Связь уровня обеспеченности витамином D у детей с наличием инфекционного анамнеза у матери (n=130)

Инфекции у беременной женщины	Снижение витамина D		AP ДИ 95%	χ^2	p<	Кр. Фишера, p<	OR ДИ 95%	RR ДИ 95%	AP%
	n	%							
Низкая обеспеченность витамина D (дефицит + недостаточность, n=66)									
Есть, n=65	40	61,5	21,5	6,0	0,05	0,001; <0,05	2,4	1,5	58,3
Нет, n=65	26	40	5,3÷37,7						

Таблица 21 — Связь уровня обеспеченности витамином D с показателями физического развития (n=130)

Перцентиль, ‰	Витамин D, n (%)				p
	Низкая обеспеченность			Нормальная обеспеченность, n=64	
	Дефицит, n=35	Недостаточность, n=31	Дефицит и недостаточность, n=66		
Уровень физического развития (длина тела/возраст)					
<10‰	1 (50)	-	1 (50)	1 (50)	-
> 10‰ и < 25‰	-	3 (33,3)	3 (33,3)	6 (66,7)	-
> 25‰ и < 75 ‰	22 (26,5)	18 (21,7)	40 (48,2)	43 (51,8)	-
> 75‰ и < 90‰	10 (32,2)	10 (32,3)	20 (64,5)	11 (35,4)	-
>90‰	2 (40)	-	2 (40)	3 (60)	-
Морфофункциональный статус (масса тела/длина)					-
<10‰	5 (45,6)	-	5 (45,6)	6 (54,5)	-
> 10‰ и < 25‰	4 (15,4)	8 (30,8)	12 (46,2)	14 (53,8)	-
> 25‰ и < 75 ‰	23 (28,4)	23 (28,4)	46 (56,8)	35 (43,2)	-
> 75‰ и < 90‰	3 (25)	-	3 (25)	9 (75)	-
>90‰	-	-	-	-	-

Обеспеченность витамином D и состояние здоровья

Связь между наличием заболеваний и отклонений в состоянии здоровья и уровнем обеспеченности витамином D у детей основной группы отсутствовала, за исключением анемии и частой респираторной заболеваемости (более 5 эпизодов ОРЗ в течение года). Анемия достоверно чаще выявлялась при нормальной, чем при низкой обеспеченности витамином D (62,9% и 37,1% соответственно, $p < 0,05$). Данная ситуация обусловлена тем, что анемия чаще встречалась у детей первого года жизни, которые планомерно получали D-витаминную профилактику и имели нормальную обеспеченность витамином D.

Анализ частоты респираторных заболеваний детей от уровня обеспеченности витамином D выявил связь между частотой случаев ОРЗ, начиная с кратности 5 и более раз в году, и недостаточной обеспеченностью витамином D. Так, острые респираторные заболевания с кратностью 5 и более раз в году чаще регистрировалась в группе детей с низкой, чем с нормальной обеспеченностью витамином D: соответственно 25,8% и 3,1%, $p < 0,01$ (табл. 22). Таким образом,

установлено, что низкая обеспеченность витамином D детей раннего возраста повышала вероятность частой респираторной инфекционной заболеваемости практически в 10 раз (OR=10,7 ДИ 95% [2,3÷48,8]). Расчет этиологической фракции показал, что если низкая обеспеченность витамином D имеет причинную значимость с точки зрения риска частой респираторной заболеваемости у детей раннего возраста, то среди детей, имеющих случаи ОРЗ 5 и более раз в году, в 88% (AR%=88%, 95%ДИ [80,0÷93,6]) случаев ОРЗ имеют связь с изолированным влиянием низкой обеспеченности витамином D (табл. 23).

Проанализирована связь между «традиционными» для рахитического процесса симптомами — облысением затылочной области, поздним прорезыванием зубов и обеспеченностью витамином D. Выявлена более высокая частота встречаемости облысения затылка при нормальной обеспеченности витамином D по сравнению с низкой обеспеченностью (соответственно 66,7% и 33,3%), что подкреплено корреляционной связью между уровнем обеспеченности витамином D и наличием облысения затылка ($r=0,24$; $p<0,05$). Это подтверждает мнение о том, что облысение затылка не оправдано расценивать как начальное проявление рахита; данный симптом скорее является вторичным, возникающим вследствие потливости на фоне вегето-висцеральной дисфункции [38]. Позднее прорезывание зубов встречалось достоверно чаще при нормальной обеспеченности, чем при дефиците или низкой обеспеченности витамином D (78% и 12,2%; $p<0,01$; и 78% и 21,9%; $p<0,01$), что также отрицает влияние витамина D на данный процесс.

Таблица 22 — Связь уровня обеспеченности витамином D и выявленной патологией у обследуемых детей (n=130)

	Дефицит «D», n=35		Дефицит/недостаточность «D», n=66		Норма «D», n=64		p
	1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	
СВДД; n=67	17	25,4	33	49,3	34	50,7	-
ФНК с запорами; n=18	5	27,7	8	44,4	10	55,6	-
Анемия; n=35	4	11,4	13	37,1	22	62,9	$P_{1-3}<0,05$
Эпизоды ОРЗ ≥ 5 раз; n=19	9	47,4	17	89,5	2	10,5	$P_{2-3}<0,01$
Перенесенные ОКИ; n=23	6	26,1	13	56,5	10	43,5	-
Пищевая аллергия; n=36	11	30,6	22	61,1	14	38,9	-
Поражение ЦНС; n=86	21	24,4	40	46,5	46	53,4	-
Позднее прорезывание зубов, n=41	5	12,2	9	21,9	32	78	$P_{1-3}<0,01$; $P_{2-3}<0,01$
Облысение затылка, n=36	6	16,7	12	33,3	24	66,6	$P_{1-3}<0,05$

Таблица 23 — Связь частой респираторной заболеваемости с обеспеченностью витамином D у детей раннего возраста (n=130)

Показатель	ОРЗ ≥ 5 в год, n=19		AR, % ДИ 95%	χ^2 , p<	Критерий Фишера, p<	OR ДИ 95%	RR ДИ 95%	AR %
	n	%						
Дефицит/недостаточность «D», n=66	17	25,8	22,7	13,3	0,000;	10,7	8,2	88
Норма «D», n=64	2	3,1	14,9÷32,2	0,01	0,05	2,3÷48,8	1,9÷34,2	

Резюме.

Таким образом, наилучшие показатели обеспеченности витамином D наблюдались у детей 1-ого года жизни; вероятность нарастания дефицита витамина D к трем годам жизни увеличивается на 49,3% (AR=49,3% ДИ 95% 32,8÷65,8) или в 12 раз (OR=11,8; ДИ 95% 3,2÷43,2). Несмотря на то, что среднее содержание 25(OH)D в сыворотке крови соответствовало уровню нормальной обеспеченности, низкая обеспеченность витамином D выявлена у 50,8% детей.

Обнаружено, что введение прикорма позволяет увеличить шансы нормализации уровня витамина D у детей 1-го года жизни при любом виде вскармливания (на грудном вскармливании в 4,6 раза; на искусственном вскармливании — в 5 раз). Наибольшая обеспеченность витамином D детей раннего возраста отмечена при использовании профилактической дозы витамина D 1000 МЕ. Выявлено, что уровень обеспеченности витамином D у детей первого года жизни был достоверно выше в группе детей, получавших 1000 МЕ по сравнению с детьми, получавшими 500 МЕ и не получавшими профилактически препараты витамина D ($44,3 \pm 4,3$ и $33,7 \pm 3,1$; $p < 0,05$; $44,3 \pm 4,3$ и $19,8 \pm 2,7$; $p = 0,000$, соответственно). Таким образом, профилактическая доза 1000 МЕ наиболее эффективна для поддержания нормальной обеспеченности витамином D.

Имеется связь между инфекционно-воспалительными заболеваниями матери до и во время беременности, преэклампсией во время беременности и уровнем обеспеченности ребенка витамином D. Таким образом, вероятность низкой обеспеченности витамином D ребенка возрастала в 2,4 раза, если мать имела инфекционно-воспалительные заболеваний во время и до беременности (OR=2,4 ДИ 95% [1,1÷4,8]) и в 4,2 раза (OR=4,2 ДИ 95% [1,9÷9,1]) — преэклампсию во время беременности.

Низкая обеспеченность витамином D детей раннего возраста повышает риск частой респираторной заболеваемости в 10 раз (OR=10,7 ДИ 95% [2,3÷48,8]). Наоборот, позднее прорезывание зубов, облысение затылка, являющиеся классическими симптомами рахита у детей, достоверно чаще встречались при нормальной обеспеченности витамином D, чем при его дефиците. Таким образом,

отсутствует связь низкой обеспеченности витамином D с поздним прорезыванием зубов и облысением затылка.

4.2. Характеристика показателей кальций-фосфорного обмена у детей обследуемой группы

Оценка показателей кальций-фосфорного обмена в сыворотке крови показала нормальные средние значения кальция общего и ионизированного, фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови у всех детей (табл. 24).

Сравнительная характеристика средних значений всех показателей кальциево-фосфорного обмена в различные возрастные периоды выявила только повышение среднего уровня фосфора в 1-м полугодии жизни до $2,2 \pm 0,04$ ммоль/л.

Анализ частотных распределений концентраций показателей кальций-фосфорного обмена базировался на референсных значениях (см. главу 2).

Таблица 24 — Показатели кальциево-фосфорного обмена у детей первых трех лет ($M \pm m$)

Показатель	Кальций общ., ммоль/л	Кальций иониз., ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Щелочная фосфатаза, Ед/л
1-6 мес., n=45	$2,6 \pm 0,03$	$1,3 \pm 0,01$	$2,2 \pm 0,04$	$286,6 \pm 13,8$
6-12 мес., n=29	$2,6 \pm 0,06$	$1,3 \pm 0,007$	$2,0 \pm 0,06$	$259,4 \pm 9,9$
2-ой год, n=30	$2,5 \pm 0,04$	$1,3 \pm 0,04$	$1,8 \pm 0,05$	$256,5 \pm 38,8$
3-ий год, n=26	$2,5 \pm 0,04$	$1,2 \pm 0,009$	$1,8 \pm 0,04$	$208,2 \pm 10,2$
У всех, n=130	$2,6 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,009$	$1,9 \pm 0,02$	$255,4 \pm 10,9$

По данным таблицы 25 установлено, что нормальная концентрация кальция общего встречалась у 76,9% обследуемых детей с максимальной частотой в 1-м полугодии и на 1-м году жизни (80% и 84,6% соответственно); повышение концентрации общего кальция с максимальной частотой — у детей 2-го полугодия жизни (24,1%) с резким снижением до 5% к трем годам; снижение уровня общего кальция — в 6,7% в 1-м полугодии жизни с постепенным увеличением частоты гипокальциемии к 2-м годам до 16,7% (табл. 25).

Таблица 25 — Частотное распределение показателей кальциево-фосфорного обмена в зависимости от возраста*

Возраст	Кальций общий, ммоль/л						Кальций ионизированный, ммоль/л						Фосфор, ммоль/л						Щелочная фосфатаза, Ед/л			
	↓		N		↑		↓		N		↑		↓		N		↑		N		↑	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-6 мес. n=45	3	6,7	36	80	6	13,3	2	4,4	38	84,4	5	11,1	-	-	15	33,3	30	66,7	44	97,8	1	2,2
6-12 мес. n=29	2	6,9	20	68,9	7	24,1	-	-	28	96,6	1	3,4	1	3,4	17	58,6	11	37,9	29	100	-	-
1 год n=74	5	6,8	56	75,7	13	17,5	2	2,7	66	89,2	6	8,1	1	1,4	32	43,2	41	55,4	73	98,6	1	1,4
2 год n=30	5	16,7	22	73,3	3	10	-	-	30	100	-	-	-	-	19	63,3	11	36,7	28	93,3	2	6,7
3 год, n=26	3	11,5	22	84,6	1	3,8	-	-	26	100	-	-	-	-	19	73,1	7	26,9	25	96,2	1	3,8
У всех, n=130	13	10	100	76,9	17	13,1	2	1,5	122	93,9	6	4,6	1	0,8	70	53,8	59	45,4	126	96,9	4	3,1

Прим.: * — анализ частотных распределений концентраций показателей кальций-фосфорного обмена базировался на референсных значениях (см. главу 2).

Большинство детей во все возрастные периоды имели нормальный уровень ионизированного кальция в сыворотке крови (от 84,4% в 1-м полугодии до 100% на 2-м и 3-м годах жизни); снижение уровня ионизированного кальция выявлено только у детей 1-го полугодия жизни в 4,4% случаев.

Частота нормальной концентрации фосфора в сыворотке крови у детей возрастала от 33,3% в первом полугодии до 73,1% случаев на 3-м году жизни. Заслуживает внимания высокая частота гиперфосфатемий у всех детей — 45,4% (n=59), особенно в 1-м полугодии и в целом у детей 1-го года жизни. Возможно, это обусловлено особенностями вскармливания и питания детей раннего возраста, характеризующегося высокой долей молочных продуктов и злакового прикорма.

Гиперфосфатемия с возрастом снижалась — от 66,7% в первом полугодии до 26,9% на третьем году жизни. Нормальный уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови встречался у большинства детей - от 93,3% на втором году жизни до 100% во втором полугодии жизни.

Связь обеспеченности витамином D с показателями кальций-фосфорного обмена

Обращало на себя внимание то, что все дети со снижением кальция ионизированного в сыворотке крови имели низкую обеспеченность витамином D (табл. 26). В то же время, достоверной связи между показателями обеспеченности витамином D и кальций-фосфорного обмена выявлено не было.

Таким образом, средние значения показателей кальций-фосфорного обмена (кальций общий и ионизированный, щелочная фосфатаза) соответствовали норме у подавляющего большинства детей (от 93,9% до 100%). Исключение составили только показатели фосфора, которые характеризовались высоким средним уровнем у детей в первом полугодии жизни ($2,2 \pm 0,04$ ммоль/л).

Таблица 26 — Связь обеспеченности витамином D с показателями кальций-фосфорного обмена

Показатель		Витамин D								P
		Норма, n=64		Недостаточность, n=31		Дефицит, n=35		Недостаточность +дефицит, n=66		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Са общ	↑, n=17	9	52,9	3	17,6	5	29,4	8	47,1	-
	N, n=100	49	49	25	25	26	26	51	51	-
	↓, n=13	6	46,2	3	23,1	4	30,7	7	53,8	-
Са иониз.	↑, n=6	2	33,3	4	66,7	0	0	4	66,7	-
	N, n=122	62	50,8	25	20,5	34	27,9	59	48,4	-
	↓, n=2	0	0	1	50	1	50	2	100	-
Фосфор	↑, n=59	31	52,5	11	35,4	17	28,8	28	47,5	-
	N, n=70	32	45,7	20	28,6	18	25,7	38	54,3	-
	↓, n=1	1	100	0	0	0	0	0	0	-
ЩФ	↑, n=4	2	50	1	25	1	25	2	50	-
	N, n=126	62	49,2	30	23,8	34	27	64	50,8	-

Частотное распределение подтверждает высокую частоту гиперфосфатемий как у всех детей (в 45,4%), так и у детей первого полугодия жизни (66,7%), что обусловлено особенностями вскармливания и питания у детей раннего возраста (молочно-злаковые продукты). Обращает на себя внимание высокая частота сочетания низкой обеспеченности витамином D с низким уровнем общего кальция в 53,8%; с низким уровнем кальция ионизированного — в 100%; с высоким уровнем фосфора — в 47,5%; с высоким уровнем щелочной фосфатазы — в 50% случаев. Однако достоверной связи между показателями кальций-фосфорного обмена и уровнем обеспеченности витамином D выявлено не было.

Глава 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОСТНОЙ ПРОЧНОСТИ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДЕНСИТОМЕТРИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Исследование костной прочности было проведено у 124 детей обследуемой группы. Распределение детей по возрасту выглядело следующим образом: до 6 мес. — 41 ребенок (33,1%); с 7-12 мес. — 28 детей (22,5%); с 1 до 2 лет — 30 детей (24,2%); с 2 до 3 лет — 25 детей (20,2%).

Показатели прочности кости диагностировали на ультразвуковом остеоденситометре Sunlight Omnisense ® 7000 (Израиль) по скорости прохождения ультразвуковой волны (Speed of Sound, SOS, м/с) на большеберцовой кости. Результаты по абсолютным значениям SOS сопоставлялись с перцентильными таблицами SOS у детей раннего возраста, разработанными Щеплягиной Л.А., Крутиковой Н.Ю., 2012 г. [28]. Снижение костной прочности диагностировали при снижении SOS ниже 10%, клинически значимое снижение прочности кости - при SOS ниже 3%. Программой прибора рассчитывался Z-критерий (Z-score), характеризующий прочность кости обследуемого ребенка по отношению к средневозрастной норме детей того же пола и возраста (в единицах стандартного отклонения, SD). Собственные результаты костной прочности по Z-score сравнивались с базой данных прибора. Снижение костной прочности диагностировали при Z-score менее — 1SD; клинически значимое снижение — при Z-score менее — 2SD.

Значения костной прочности были установлены для каждого возрастного интервала (табл. 22). Анализ костной прочности по абсолютным значениям SOS установил достоверное нарастание показателей SOS с возрастом: на первом году жизни - от $2987,7 \pm 31,9$ м/с в первом месяце жизни до 3278 ± 52 м/с в 12 месяцев и, в целом, в раннем возрасте — от $2985,3 \pm 20$ м/с в первом полугодии жизни до $3482,0 \pm 19,5$ м/с у детей третьего года жизни ($p=0,000$) (табл. 27, 28).

Таблица 27 — Показатели SOS большеберцовой кости у наблюдаемых детей, м/с

Показатели	У всех, n=124	Возраст					p
		1-ый год, n=69			2-ой год, n=30	3-ий год, n=25	
		0-6 мес., n=41	6-12 мес., n=28	У всех, n=69			
		1	2	3	4	5	
M±m	3192±20,4	2985,3±20,0	3087,5±20,5	3027,3±15,8	3330,3±21,4	3482,0±19,5	P ₁₋₂ =0,001
Me	3170	2994	3068	3035	3068	3475	P ₁₋₄ =0,000
min	2669	2669	2872	2669	3166	3290	P ₁₋₅ =0,000
max	3706	3099	3026	3351	3395	3706	P ₂₋₄ =0,000
σ	227,1	129,6	109,7	131,2	117,7	97,7	P ₂₋₅ =0,000 P ₄₋₅ =0,000 P ₃₋₅ <0,05

Таблица 28 — Среднее значение SOS у детей первого года жизни, м/с

	Возраст в месяцах											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
n	12	9	4	7	8	8	5	6	1	8	2	2
M	2987	2944	2921	2970	3093	3032	3101	3088	2991	3176	3058	3278
m	31,9	38,2	63,4	41,9	29,6	28,9	41,8	31,3		36,7	187,9	52
σ	111,9	114,5	126,8	108,9	82,9	80,9	91,9	75,2		102,8	263	72,8
Me	3001	2969	2932	2922	3094	3040	3139	3079	2991	3201	3058	3278
min	2760	2745	2783	2859	3004	2923	2982	3004		3065	2872	3227
max	3131	3159	3036	3147	3273	3136	3188	3191		3351	3244	3330

Таким образом, доказана прямая связь между увеличением возраста и значениями SOS ($r=0,86$; $p=0,000$), означающая нарастание костной прочности с возрастом в раннем возрасте.

Процент накопления костной прочности за 2-ое полугодие жизни составлял 3,3%; за 2-ой год жизни — 9,1%; за 3-ий год жизни — 4,3%, что в целом соответствовало литературным данным [28] (Крутиковой Н.Ю., 2012 г.): за 2-ой год жизни — 10,5%; за 3-ий год жизни — 0,3%.

Дальнейший анализ проводился при сопоставлении индивидуальных значений SOS большеберцовой кости с перцентильными таблицами средневозрастных показателей SOS в зависимости от возраста и пола (табл. 29).

Анализ сопоставления показателей выявил нормальные значения SOS у большинства детей (87,1%; $n=108$); группа риска снижения прочности кости (SOS $<10\text{‰}$ и $>3\text{‰}$) наблюдалась у 0,8%; клинически значимое снижение прочности кости (SOS $<3\text{‰}$) — у 12,1%. У детей первого полугодия жизни диагностировано только клинически значимое снижение прочности кости - 9,7%; у детей второго полугодия жизни также отсутствовали дети с группой риска; при этом клинически значимое снижение наблюдалось в 14,3%. На 2-м году жизни частота снижения прочности кости встречалась практически у каждого десятого ребенка (10%); при этом у 1 ребенка была диагностирована группа риска (3,3%); у 2-х — клинически значимое снижение прочности кости (6,7%). На 3-м году жизни вновь выявлялось только клинически значимое снижение прочности кости, при этом частота снижения возрастала до 20,0% по сравнению с более ранним возрастом (табл. 29).

Таким образом, частота снижения костной прочности у детей раннего возраста варьировала: в первом полугодии — 9,7%; во 2-м полугодии — 14,3%; на 1-м году жизни — 11,6%; на 2-м году жизни — 10% и увеличивалась на 3-м году жизни до 20,0% (табл. 29).

При анализе интегрального показателя костной прочности (Z-score) установлено, что средние значения Z-score большеберцовой кости на 1, 2, 3 годах жизни соответствовали норме. Отмечено достоверное нарастание средних значений Z-score на 2-м и 3-м годах жизни по сравнению с 1-м (табл. 30).

Таблица 29 — Частотное распределение абсолютных значений SOS большеберцовой кости у обследованных детей первых 3-х лет жизни, % (в сопоставлении с базой данных SOS по Крутиковой Н.Ю., Щеплягиной Л.А., 2012 г.) [28]

Возраст	Перцентили, ‰																	
	1		3		10		25		50		75		90		97		99	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0-6 мес., n=41	3	7,3	1	2,4	-		7	17,1	12	29,3	6	14,6	6	14,6	3	7,3	3	7,3
6-12 мес., n=28	3	10,7	1	3,6	-		8	28,6	4	14,3	5	17,9	3	10,7	4	14,3	-	
1-ый год, n=69	6	8,7	2	2,9	-		15	21,7	16	23,2	11	15,9	9	13,0	7	10,1	3	4,3
2-ой год, n=30	2	6,7	-		1	3,3	5	16,7	6	20	5	16,7	5	16,7	4	13,3	2	6,7
3-ий год, n=25	2	8	3	12	-		8	32	6	24	5	20	-		1	4	-	
У всех, n=124	10	8,1	5	4	1	0,8	28	22,6	28	22,6	21	16,9	14	11,3	12	9,7	5	4

Таблица 30 — Показатели костной прочности Z-score у обследованных детей (SD)

	Возраст					P
	0-6 мес., n=41	6-12 мес., n=28	1-ый год, n=69	2-ой год, n=30	3-ий год, n=25	
	1	2	3	4	5	
M±m	-0,4±0,2	-0,4±0,2	-0,4±0,2	0,8±0,1	0,8±0,2	p ₃₋₄ < 0,05
Me	-0,2	-0,4	-0,3	1,4	0,4	p ₃₋₅ < 0,05
Min/ max	-5,8/2,1	-0,5/1,9	-5,8/2,1	-0,5/2,7	0,4/2,5	

Анализ частотных распределений установил высокую частоту снижения прочности кости по Z-score у детей на 1-м году жизни — до 27,5% и отсутствие снижения костной прочности у детей 2-го и 3-го года жизни (табл. 31).

Таблица 31 — Частота снижения прочности кости по Z-score в зависимости от возраста (%)

			Прочность кости, Z-score	
			Норма (>-1SD)	Снижение (<-1SD)
У всех, n=124		n (%)	105 (84,7)	19 (15,3)
0-6 мес, n=41	1	n (%)	25 (60,9)	16 (39,1)
6-12 мес, n=28	2	n (%)	25 (89,3)	3 (10,6)
1-ый год, n=69	3	n (%)	50 (72,5)	19 (27,5)
2-ой год, n=30	4	n (%)	30 (100)	-
3-й год, n=25	5	n (%)	25 (100)	-
P			P ₁₋₂ < 0,05; P ₃₋₄ < 0,01 P ₃₋₅ < 0,01	P ₁₋₂ < 0,01; P ₃₋₄ < 0,01 P ₃₋₅ < 0,01

Необходимо отметить, что в 1-м полугодии жизни частота низких значений костной прочности по интегральному показателю Z-score была наибольшей — 39,1%. Таким образом, абсолютный риск снижения прочности большеберцовой кости (менее -1SD) у детей 1-го года жизни в сравнении со 2-м и 3-м годами составил соответственно 27,5% ДИ 95% [17,1÷37,9] и 27,5% ДИ 95% [24,3÷30,6] (табл. 32). Корреляционный анализ подтвердил наличие прямой связи между возрастом и значениями Z-score (r=0,42; p<0,05).

Таблица 32 — Связь между частотой снижения прочности кости и возрастом

Возраст	Снижение прочности кости		AR, % ДИ 95%	χ^2 , p<	Кр. Фишера, p<
	n	%			
У детей первого и второго года жизни					
1-ый год, n=69	19	27,5	27,5	10,2;	0,0005;
2-ой год, n=30	0	0	17,1÷37,9	0,01	0,05
У детей первого и третьего года жизни					
1-ый год, n=69	19	27,5	27,5	8,6;	0,002;
3-год, n=25	0	0	24,3÷30,6	0,01	0,05

Сравнительный анализ костной прочности в сопоставлении с литературными данными [28]

Сравнительный анализ частоты снижения костной прочности при использовании показателей SOS и Z-score в целом у всех обследованных детей значительных различий не показал (12,9% и 15,3% соответственно) (табл. 33).

В то же время, найдены достоверные различия по частоте снижения прочности кости на 1-м году жизни при сопоставлении показателей SOS и Z-score у обследуемых детей: в 1-м полугодии частота снижения прочности кости по SOS составила 9,7%, по Z-score — 39,1% ($p<0,01$); на 1-м году жизни — по SOS — 11,6%; по Z-score — 27,5% ($p<0,05$). Заслуживает внимания отсутствие детей 2 и 3 года жизни со снижением костной прочности по показателю Z-score и их наличие по показателю SOS - 10,0% и 20,0%, соответственно (табл. 33).

Сопоставление полученных данных частоты снижения костной прочности по сравнению с данными российских исследователей [28] выявило снижение прочности кости (SOS) у всех детей в 2 раза реже по результатам собственного исследования (12,9% и 24,1%, соответственно): преимущественно за счет показателей на 1 году (соответственно 11,6% и 23,3%) и на 2 году жизни (соответственно 10% и 25%). Частота снижения прочности кости на 3 году жизни практически была равной (20% и 25% соответственно). Обращает на себя внимание увеличение частоты снижения прочности кости менее 3‰ (клинически значимое снижение) у детей к 3-му году жизни по сравнению с 1-ым (11,6% до 20,0%); при этом частота снижения прочности кости менее 10‰ (группа риска), напротив, во всех возрастах выявлялась чаще по данным Крутиковой Н.Ю. [28].

Таблица 33 — Сравнение частоты снижения прочности кости по результатам собственных исследований с российскими данными у детей раннего возраста (Крутикова Н.Ю., 2012 г.).

Возраст		Снижение костной прочности								p
		SOS ≤ 10 ‰		SOS ≤ 10-3 ‰		SOS ≤ 3 ‰		Z-score < -1 SD		
		1		2		3		4		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
0-6 мес.	Собственные данные, n=41	4	9,8	0	0	4	9,8	16	39,1	p ₁₋₄ < 0,01
6-12 мес.	Собственные данные, n=28	4	14,3	0	0	4	14,3	3	10,6	
1-ый год	Собственные данные, n=69	8	11,6	2	2,9	6	8,7	19	27,5	p ₁₋₄ < 0,05
	Литературные данные, n=176	41	23,3	34	19,3	7	3,9	-	-	
2-ой год	Собственные данные, n=30	3	10,0	1	3,3	2	6,7	0	0	-
	Литературные данные, n=92	23	25,0	19	20,7	4	4,4	-	-	
3-ий год	Собственные данные, n=25	5	20,0	0	0	5	20,0	0	0	p ₁₋₄ < 0,05
	Литературные данные, n=64	16	25,0	13	20,3	3	4,9	-	-	
У всех	Собственные данные, n=124	16	12,9	1	0,8	15	12,1	19	15,3	
	Литературные данные, n=332	80	24,1	66	19,9	14	4,2	-	-	

Полученные данные о высокой частоте снижения костной прочности у практически здоровых детей еще раз подтверждают необходимость создания региональных референсных баз.

Связь между показателями костной прочности и видом вскармливания у детей

Проанализирована частота снижения костной прочности в зависимости от вида вскармливания. Выявлено, что у детей на грудном вскармливании достоверно чаще встречалось снижение прочности кости по Z-score, чем у детей на грудном вскармливании в сочетании с прикормом (45% и 8,3% соответственно; $p < 0,05$) (табл. 34).

Таблица 34 — Частота снижения костной прочности в зависимости от вида вскармливания

Вскармливание		Снижение прочности кости			
		SOS, n=16		Z-score, n=19	
		n	%	n	%
Грудное, n= 20	1	4	20	9	45*
Грудное + прикорм, n=24	2	2	8,3	2	8,3*
Искусственное, n=13	3	-	-	2	15,4
Искусственное +прикорм, n=29	4	4	13,8	6	20,7
«Общий стол» , n=38	5	6	15,8	-	-
p					$p_{1-2} < 0,01$

Расчет ассоциативных показателей установил, что риск развития снижения прочности кости возрастает в 9,0 раз у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании по сравнению с детьми на грудном вскармливании, получающих прикорм (OR=9,0 95% ДИ [1,2÷20,6]) (табл. 35).

Таблица 35 — Связь между снижением прочности кости и видом вскармливания у детей 1-го года жизни

Признак	Снижение костной прочности менее -1SD
Дети на грудном вскармливании, n=20	n (%) 9 (45%)
Дети на грудном вскармливании+прикорм, n=24	n (%) 2 (8,3%)
χ^2 ; p	7,8; $p < 0,01$
Критерий Фишера; p	0,01; $p < 0,05$
AP; 95% ДИ	36,7% , $p < 0,05$
OR; 95% ДИ	9,0; 1,2÷20,6
RR; 95% ДИ	5,4; 1,3÷22,2

К данному виду связи следует относиться критично, поскольку в этой связи отражается установленная ранее зависимость нарастания костной прочности от увеличения возраста.

Связь между прочностью кости и показателями физического развития

Был проведен анализ связи между показателями прочности кости и физического развития (индекс длина тела/возраст; масса/длина тела) в отдельных возрастных группах: у детей 0-6 мес., 6-12 мес., 1-го, 2-го и 3-го лет жизни.

Достоверных связей между прочностью кости и показателями физического развития (индекс длина тела/возраст) выявлено не было. Однако у детей 1-го полугодия жизни наблюдалась отчетливая тенденция к повышению частоты снижения костной прочности по показателю SOS при увеличении длины тела ребенка: с длиной тела выше среднего (75‰–90‰) — у 18,2%; высокой (более 90‰) — у 25,0% детей за счет клинически значимого снижения прочности кости ($SOS \leq 3$ ‰); корреляционный анализ подтвердил наличие отрицательной связи между значением SOS и длиной тела: $r = -0,31$ ($p < 0,05$), то есть чем выше длина тела, тем чаще выявляется снижение прочности кости. Это, вероятно, связано с вкладом антенатальных факторов в реализацию прочности кости — отсутствием адекватной антенатальной витаминно-минеральной профилактики, наличием интенсивного роста в первые месяцы жизни ребенка. У детей на 2-ом году жизни, наоборот, снижение костной прочности было выявлено у всех детей в группе с длиной тела ниже среднего (10-25‰) и низкой (менее 10‰); корреляционный анализ подтвердил наличие прямой связи между значением SOS и длиной тела: $r = 0,38$ ($p < 0,05$): то есть чем ниже длина тела, тем ниже показатели SOS. На 3-м году жизни снижение прочности кости встречалось у всех детей, имевших средние значения длины тела (25-75‰) (табл. 36). Данную закономерность можно объяснить снижением с возрастом роли антенатальных факторов и увеличением роли эндокринных влияний в регуляции роста кости.

Таблица 36 — Связь между показателями костной прочности и уровнем физического развития
(индекс длина тела/возраст)

Прочность кости Процентиль, ‰		Скорость прохождения ультразвука, ‰								Интегральный показатель Z-score, SD							
		Норма		Снижение						Норма		Снижение					
		≥25‰		У всех, ≤ 10 ‰		≤ 10-3 ‰		≤ 3 ‰		≥-1SD		У всех, ≤-1SD		-2SD <и ≤ -1SD		≤-2SD	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0-6 месяцев, n=41	<10‰, n=0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	> 10‰ и < 25‰, n=2	2	100	-	-	-	-	-	-	1	50	1	50	-	-	1	50
	> 25‰ и <75 ‰, n=24	23	95,8	1	4,2	-	-	1	4,2	14	58,3	10	41,7	8	33,3	2	8,3
	> 75‰ и < 90‰, n=11	9	81,8	2	18,2	-	-	2	18,2	7	63,6	4	36,4	3	27,3	1	9,1
	>90‰, n=4	3	75	1	25	-	-	1	25	3	75	1	25	-	-	1	25
6-12 месяцев, n=28	<10‰, n=0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	> 10‰ и < 25‰, n=4	3	75	1	25	-	-	1	25	4	100	-	-	-	-	-	-
	> 25‰ и <75 ‰, n=19	17	89,5	2	10,5	-	-	2	10,5	17	89,5	2	10,5	1	5,3	1	5,3
	> 75‰ и < 90‰, n=5	4	80	1	20	-	-	1	20	4	80	1	20	-	-	1	20
	>90‰, n=0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-ый год жизни, n=69	<10‰, n=0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	> 10‰ и < 25‰, n=6	5	83,3	1	16,7	-	-	1	16,7	5	83,3	1	16,7	-	-	1	16,7
	> 25‰ и <75 ‰, n=43	40	93	3	7	-	-	3	7	31	72,1	12	27,9	9	20,9	3	6,9
	> 75‰ и < 90‰, n=16	13	81,3	3	18,8	-	-	3	18,8	11	68,8	5	31,3	3	18,8	2	12,5
	>90‰, n=4	3	75	1	25	-	-	1	25	3	75	1	25	-	-	1	25

Связь между показателями костной прочности и уровнем физического развития (индекс длина тела/возраст)

Прочность кости Процентиль, ‰		Скорость прохождения ультразвука, ‰								Интегральный показатель Z-score, SD							
		Норма		Снижение						Норма		Снижение					
		≥25‰		У всех, ≤ 10 ‰		≤ 10-3 ‰		≤ 3 ‰		≥-1SD		У всех, ≤-1SD		-2SD <и ≤ -1SD		≤-2SD	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2-ой год жизни, n=30	<10‰, n=2	-	-	2	100	1	50	1	50	2	100	-	-	-	-	-	-
	> 10‰ и < 25‰, n=2	1	50	1	50	-	-	1	50	2	100	-	-	-	-	-	-
	> 25‰ и <75 ‰, n=17	17	100	-	-	-	-	-	-	17	100	-	-	-	-	-	-
	> 75‰ и < 90‰, n=9	9	100	-	-	-	-	-	-	9	100	-	-	-	-	-	-
	>90‰, n=0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-ий год жизни, n=25	<10‰, n=0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	> 10‰ и < 25‰, n=1	1	100	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-	-	-
	> 25‰ и <75 ‰, n=18	13	72,2	5	27,8	-	-	5	27,8	18	100	-	-	-	-	-	-
	> 75‰ и < 90‰, n=5	5	100	-	-	-	-	-	-	5	100	-	-	-	-	-	-
	>90‰, n=1	1	100	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-	-	-
У всех, n=124	<10‰, n=2	-	-	2	100	1	50	1	50	2	100	-	-	-	-	-	-
	> 10‰ и < 25‰, n=9	7	77,8	2	22,2	-	-	2	22,2	8	88,9	1	11,1	-	-	1	11,1
	> 25‰ и <75 ‰, n=78	70	89,7	8	10,3	-	-	8	10,3	66	84,6	12	15,4	9	11,5	3	3,8
	> 75‰ и < 90‰, n=30	27	90	3	10	-	-	3	10	25	83,3	5	16,7	3	10	2	6,7
	>90‰, n=5	4	80	1	20	-	-	1	20	4	80	1	20	-	-	1	20

Проведен анализ связей между прочностью кости и показателями МФС (индекс масса/длина тела) в отдельных возрастных группах у детей 0-6 мес., 6-12 мес., 1-го, 2-го и 3-го лет жизни (табл. 37).

Снижение прочности кости ($SOS \leq 10\%$) в первом полугодии жизни выявлено у 16% детей, все эти дети были с гармоничным МФС. Снижение прочности кости во втором полугодии преобладало у детей с дисгармоничным МФС за счет дефицита массы тела (10-25%) в 25% и с резко дисгармоничным МФС за счет дефицита массы тела ($<10\%$) — в 28,6% случаев. На втором году жизни снижение прочности кости также преобладало в группе детей с дисгармоничным МФС за счет дефицита массы тела (10-25% в 20%) и резко дисгармоничным МФС за счет дефицита массы тела ($<10\%$) — в 50% случаев. На третьем году жизни тренд снижения прочности кости сместился: снижение прочности кости с одинаковой частотой встречалось у детей с гармоничным, дисгармоничным за счет дефицита и избытка массы тела (21,4%, 20% и 25%, соответственно). В целом, снижение прочности кости у всех детей преобладало при дефиците массы тела по отношению к длине тела: при дисгармоничном МФС (10-25%) — у 11,5%; при резко дисгармоничном ($<10\%$) — у 27,3% детей.

Таким образом, оценка частоты снижения костной прочности в зависимости от уровня физического развития показала следующее (табл. 38):

— частота снижения костной прочности достоверно чаще встречается при низком ФР ($<10\%$) в сравнении со средним ФР (25-75%) у детей с нормальной массой тела (МФС 25-75%) — соответственно 100% и 10%, $p < 0,01$;

— частота снижения костной прочности достоверно чаще встречается при низком ФР ($<10\%$) в сравнении со средним ФР (25-75%) с дефицитом массы тела (МФС 10-25%) — соответственно 100% и 10,5%, $p < 0,01$).

Таким образом, выявлена зависимость показателей прочности кости от уровня ФР у наблюдаемых детей раннего возраста, преобладание частоты снижения прочности кости у детей с отставанием в физическом развитии (низкое развитие) как при нормальном, так и при дисгармоничном МФС за счет дефицита массы тела.

Таблица 38 — Частота снижения костной прочности в зависимости от уровня физического развития у детей раннего возраста

Показатель		Физическое развитие, n=124		Снижение костной прочности (SOS)	
		n	%	n	%
Среднее гармоничное	1	50	40,3	5	10
Среднее дисгармоничное за счет дефицита массы тела	2	19	15,3	2	10,5
Среднее дисгармоничное за счет избытка массы тела	3	8	6,4	1	12,5
Ниже среднего гармоничное	4	3	2,4	1	33,3
Ниже среднего дисгармоничное за счет дефицита массы тела	5	4	3,2	1	25
Ниже среднего дисгармоничное за счет избытка массы тела	6	2	1,6	-	-
Низкое гармоничное	7	1	0,8	1	100
Низкое дисгармоничное за счет дефицита массы тела	8	1	0,8	1	100
Низкое дисгармоничное за счет избытка массы тела	9	-	-	-	-
Выше среднего гармоничное	10	21	16,9	2	9,5
Выше среднего дисгармоничное за счет дефицита массы тела	11	9	7,3	1	11,1
Выше среднего дисгармоничное за счет избытка массы тела	12	1	0,8	-	-
Высокое гармоничное	13	3	2,4	1	33,3
Высокое дисгармоничное за счет дефицита массы тела	14	2	1,6	-	-
Высокое дисгармоничное за счет избытка массы тела	15	-	-	-	-
p					p ₁₋₇ <0,01 p ₂₋₈ <0,05

*Связь между показателями костной прочности и обеспеченностью
витамином D*

Проведена оценка средних значений SOS в зависимости от уровня обеспеченности витамином D. Обращает на себя внимание, что при уменьшении средних значений витамина D средние показатели SOS увеличивались от 3125,6 до 3249,1 м/с. Этот факт можно объяснить тем, что в группе детей с низкой обеспеченностью преобладали дети третьего года жизни, имевших наибольшую частоту дефицита витамина D (табл. 39).

Таблица 39 — Среднее показатели SOS в зависимости от обеспеченности
витамином D

	Норма «D» >30 нг/мл		Недостаточность «D» 21-29 нг/мл		Дефицит «D» <20 нг/мл	
	Вит. D	SOS	Вит. D	SOS	Вит. D	SOS
M±m	49,1±3,1	3125,6±32,5	24,3±0,5	3263,2±43,5	13,6±0,5	3249,1±32,8
σ	17,5	182,2	2,8	243,7	4,4	255,9
Me	17,5	3103	24	3290	13,1	3273
Min	30,2	2669	18,4	2745	4	2760
Max	113	3469	29,2	3706	20,8	3646

Анализ частотных распределений показал снижение прочности кости в 1-м полугодии жизни по SOS <10% — у 25% детей при дефиците витамина D за счет клинически значимого снижения прочности кости (<3%); во 2-м полугодии жизни — у всех детей только при нормальной обеспеченности витамином D; у детей 2-го и 3-го года жизни — у каждого пятого ребенка (20% и 21,4%, соответственно) за счет клинически значимого снижения прочности кости при дефиците витамина D (табл. 40).

Отмечено, что у детей с нормальной обеспеченностью витамином D снижение костной прочности встречалось достоверно чаще по сравнению с детьми с низкой обеспеченностью витамином D (21,3% и 9,5%; $p<0,05$) и недостаточностью витамина D (21,3% и 15,2%; $p<0,05$) (табл. 41).

Таблица 40 — Частотное распределение показателей костной прочности в зависимости обеспеченности витамином D

Прочность кости Витамин D	Скорость прохождения ультразвука, %								Интегральный показатель Z-score, SD							
	Норма		Снижение						Норма		Снижение					
	≥25%	У всех, ≤ 10 %	≤ 10-3 %	≤ 3 %					≥-1SD	У всех, ≤-1SD	-2SD <и ≤ -1SD	≤-2SD				
	0-6 месяцев, n=41															
Норма ≥ 29 нг/мл, n=21	20	95,2	1	4,8	-	-	1	4,8	12	57,1	10	47,6	7	33,3	3	14,3
Недостаточность 21-29 нг/мл, n=8	8	100	-	-	-	-	-	-	7	87,5	1	12,5	1	12,5	-	-
Дефицит ≤20 нг/20, n=12	9	75	3	25	-	-	3	25	6	50	6	50	3	25	2	16,7
	6-12 месяцев, n=28															
Норма ≥ 29 нг/мл, n=21	17	80,9	4	19	-	-	4	19	18	85,7	3	14,3	1	4,8	2	9,5
Недостаточность 21-29 нг/мл, n=5	5	100	-	-	-	-	-	-	5	100	-	-	-	-	-	-
Дефицит ≤20 нг/20, n=2	2	100	-	-	-	-	-	-	2	100	-	-	-	-	-	-
	1-ый год жизни, n=69															
Норма ≥ 29 нг/мл, n=42	37	88,1	5	11,9	-	-	5	11,9	29	69	13	30,9	8	19	5	11,9
Недостаточность 21-29 нг/мл, n=13	13	100	-	-	-	-	-	-	12	92,3	1	7,7	-	-	1	7,7
Дефицит ≤20 нг/20, n=14	11	78,6	3	21,4	-	-	3	21,4	9	64,3	5	35,7	4	28,6	1	7,1

Частотное распределение показателей костной прочности в зависимости обеспеченности витамином D

Прочность кости Витамин D	Скорость прохождения ультразвука, %								Интегральный показатель Z-score, SD							
	Норма		Снижение						Норма		Снижение					
	$\geq 25\%$	У всех, $\leq 10\%$	У всех, $\leq 10\%$	$\leq 10-3$ %	$\leq 3\%$	$\leq 3\%$	$\leq 3\%$	$\geq -1SD$	У всех, $\leq -1SD$	$-2SD < и \leq$ $-1SD$	$\leq -2SD$					
	2-ой год жизни, n=30															
Норма ≥ 29 нг/мл, n=16	14	87,5	2	12,5	1	6,3	1	6,3	16	100	-	-	-	-	-	-
Недостаточность 21-29 нг/мл, n=9	9	100	-	-	-	-	-	-	9	100	-	-	-	-	-	-
Дефицит ≤ 20 нг/20, n=5	4	80	1	20	-	-	1	20	5	100	-	-	-	-	-	-
	3-ий год жизни, n=25															
Норма ≥ 29 нг/мл, n=3	1	33,3	2	66,7	-	-	2	66,7	3	100	-	-	-	-	-	-
Недостаточность 21-29 нг/мл, n=8	8	100	-	-	-	-	-	-	8	100	-	-	-	-	-	-
Дефицит ≤ 20 нг/20, n=14	11	78,6	3	21,4	-	-	3	21,4	14	100	-	-	-	-	-	-
	У всех, n=124															
Норма ≥ 29 нг/мл, n=61	52	85,2	9	14,8	1	1,6	8	13,1	48	78,7	13	21,3	8	13,1	5	8,2
Недостаточность 21-29 нг/мл, n=30	30	100	-	-	-	-	-	-	29	96,7	1	3,3	1	3,3	-	-
Дефицит ≤ 20 нг/20, n=33	26	78,8	7	21,2	-	-	7	21,2	28	84,8	5	15,2	3	9,1	2	6,1

Таблица 41 — Связь между уровнем обеспеченности витамином D и прочностью кости по показателям Z-score

Витамин D			Z-score, n=124			
			Норма	Снижение прочности кости		
				>-1SD n=105	У всех n=19	-2SD <и ≤ -1SD n=12
Нормальный уровень (>30 нг/мл), n=61	1	n	48	13	8	5
		%	78,7	21,3	13,1	8,2
Низкая обеспеченность (<29 нг/мл), n=63	2	n	57	6	4	2
		%	90,5	9,5*	6,3	3,2
Недостаточность (21-29 нг/мл), n=30	3	n	29	1	1	-
		%	96,7	3,3**	3,3	
Дефицит (<20 нг/мл), n=33	4	n	28	5	3	2
		%	84,8	15,2	9,1	6,1
p			*p ₁₋₂ <0,05; **p ₁₋₃ <0,05		-	-

Таким образом, не прослеживалось влияния низкой обеспеченности витамином D на показатели костной прочности.

Связь снижения костной прочности и уровня кальция в сыворотке крови

Различий между уровнями общего и ионизированного кальция у детей в зависимости от абсолютных значений SOS не найдено (табл. 42).

Анализ частотных распределений показал максимальную частоту снижения прочности кости у детей с нормальными показателями кальций-фосфорного обмена. Снижение прочности кости ($\leq -1SD$) лишь у одного ребенка сочеталось с низким уровнем кальция общего и у одного ребенка с высокими значениями щелочной фосфатазы, при этом в 52,6% — в сочетании с высоким уровнем фосфора в сыворотке крови. Обращает на себя внимание, что у трех из пяти детей (60%) с высокими значениями ионизированного кальция выявлено снижение костной прочности (все дети первого года жизни) (табл. 43).

Таблица 42 — Средние значения кальция в сыворотке крови у детей раннего возраста в зависимости от показателей SOS, ммоль/л

Показатель	У всех	SOS ≤ 10‰	SOS > 10‰	P
Кальций общий	2,6±0,02	2,6±0,06	2,5±0,03	-
Кальций ионизированный	1,3±0,009	1,3±0,03	1,3±0,007	-

Нами была предпринята попытка прогнозирования снижения костной прочности у детей раннего возраста. Методом пошагового дискриминантного анализа определены наиболее информативные критерии формирования снижения костной прочности и построено распознающее (диагностическое) правило, позволяющее своевременно распознать снижение костной прочности у детей раннего возраста:

$$d = 1,258x_1 + 1,289x_2 + 2,616x_3 - 2,307x_4 - 2,013x_5 + 1,010x_6 + 0,588x_7 + 3,339x_8 - 0,009x_9 + 0,002x_{10} - 4,533$$

где x_1 – количество родов (количество);

x_2 – витаминно-минеральная профилактика (индикатор $\{0,1\}$);

x_3 – щелочная фосфатаза, ммоль/л;

x_4 – кальций ионизированный, ммоль/л;

x_5 – наличие запоров (индикатор $\{0,1\}$);

x_6 – физическое развитие (ранг $\{1-5\}$);

x_7 – морфофункциональный статус (ранг $\{1-5\}$);

x_8 – прием препаратов витамина D до года (индикатор $\{0,1\}$);

x_9 – доза препаратов витамина D в грудном возрасте, МЕ

x_{10} – доза препаратов витамина D на момент исследования, МЕ.

При $d > 0$ вероятность наличия снижения костной прочности низкая, при $d \leq 0$ вероятность наличия снижения костной прочности высокая.

Диагностическая точность полученного правила оценивалась методом скользящего экзамена средствами IBM SPSS v22.

Специфичность составила 56,3%, чувствительность - 74,1%, эффективность – 71,7%.

Для уменьшения процента пропущенной патологии приоритет при принятии диагностического решения отдается в пользу патологии.

Пример практического применения:

Ребенок С. Родился от 3 беременности ($x_1=3$); пренатальная витаминно-профилактика проводилась ($x_2=0$); показатели щелочной фосфатазы в сыворотке крови у ребенка в пределах возрастной нормы ($x_3=0$); кальций ионизированный в

сыворотке крови в пределах нормы ($x_4=0$); ребенок имеет запоры ($x_5=1$); физическое развитие опережает паспортный возраст и морфофункциональный статус гармоничный ($x_6=5$; $x_7=3$); постнатальная профилактика препаратами витамина D проводилась по 500 МЕ/сут ($x_8=1$; $x_9=500$); на момент исследования ребенок не получает препараты витамина D ($x_{10}=0$).

$$d=1,258 \times 3 + 1,289 \times 0 + 2,616 \times 0 - 2,307 \times 0 - 2,013 \times 1 + 1,010 \times 5 + 0,588 \times 3 + 3,339 \times 1 - 0,009 \times 500 + 0,002 \times 0 - 4,533 = 2,881$$

Поскольку $d > 0$, данный пациент имеет высокий риск снижения костной прочности.

ROC – анализ диагностического правила

Одним из методов, с помощью которого можно проанализировать качество работы распознающего правила, является ROC – анализ (Receiver Operating Characteristic curve, ROC-curve, ROC-кривые, «операционные характеристические кривые наблюдателя»; выполняемые для их построения действия — ROC-анализ). Проводится графический анализ кривых "норма" и "патология", а именно места их пересечения. По оси ординат откладываются частота встречаемости конкретного значения теста среди пациентов, по оси абсцисс – собственно значения теста. При анализе ROC-кривых придерживаются следующего принципа: чем ближе к левому верхнему углу координатной сетки расположена кривая, тем выше информативность исследуемого метода диагностики или лучше качество системы отображения данных. Если кривая прилежит к диагонали (или совпадает с ней), то информативность метода минимальна. ROC- кривая диагностического правила представлена на рисунке 6.

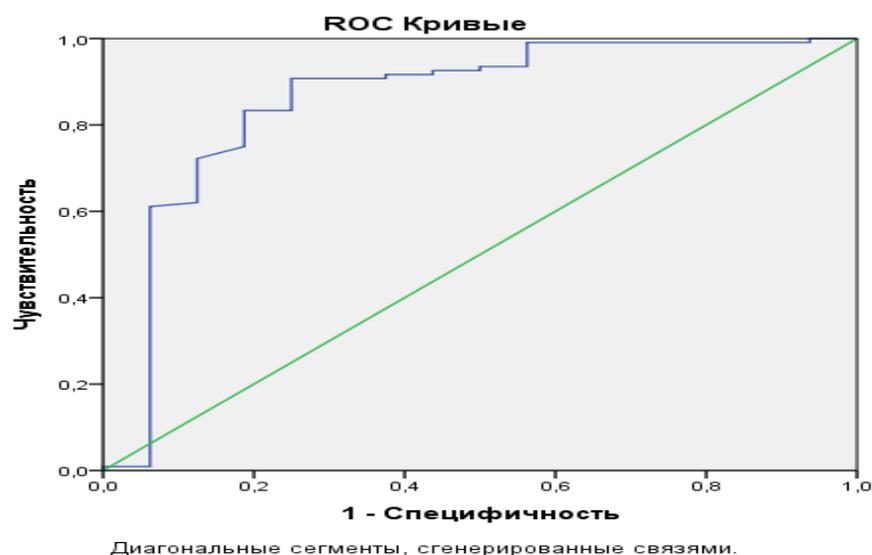


Рисунок 6 — ROC — анализ диагностического правила

Резюме.

Анализ результатов исследования костной прочности у детей первых трех лет жизни выявил достоверное нарастание показателей SOS с возрастом: от $2985,3 \pm 20$ м/с в первом полугодии жизни до $3482,0 \pm 19,5$ м/с у детей третьего года жизни ($p=0,000$), таким образом показана прямая связь между увеличением возраста и значениями SOS ($r=0,86$; $p=0,000$).

Отражением этого процесса является накопление костной прочности по SOS: за 2-ое полугодие 3,3%; за 2-ой год — 9,1%; за 3-ий год жизни — 4,3%.

Частота снижения костной прочности по SOS у детей раннего возраста варьировала: на 1-м году жизни — 11,6%; на 2-м году жизни - 6,7% и возросла на 3-м году жизни до 20,0%. Частота снижения прочности кости по Z-score, наоборот, была максимальной (27,5%) у детей на 1-м году жизни и отсутствовала у детей 2-го и 3-го года жизни. Необходимо отметить, что в первом полугодии жизни частота низких значений костной прочности по Z-score была наибольшей — 39,1%. Таким образом, абсолютный риск снижения прочности большеберцовой кости (менее -1SD) у детей 1-го года жизни в сравнении со 2-м и 3-м годами составлял соответственно 27,5% ДИ 95% [17,1÷37,9] и 27,5% ДИ 95% [24,3÷30,6].

Таблица 43 — Сравнительная характеристика показателей кальций-фосфорного обмена в зависимости от показателей прочности кости по данным ультразвуковой денситометрии (Z-score), %

Z-score	Кальций ионизированный						Кальций общий						Фосфор						ЩФ			
	↑		↓		N		↑		↓		N		↑		↓		N		↑		N	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
> -1SD; n=105	2	1,9	1	0,9	102	97,1	15	14,3	9	8,6	81	77,1	43	40,9	1	0,9	61	58,1	5	4,8	100	95,2
от -1SD до -2SD; n=12	2	16,7	1	8,3	9	75	-	-	1	8,3	11	91,6	6	50	-	-	6	50	1	8,3	11	91,7
≤-2SD; n=7	1	14,3	-	-	6	85,7	-	-	-	-	7	100	4	57,1	-	-	3	42,9	-	-	7	100
≤ -1SD; n=19	3	15,8	-	-	16	84,2	-	-	1	5,3	18	94,7	10	52,6	-	-	9	47,4	1	5,3	18	94,7
У всех; n=124	5	4,0	2	1,6	117	94,4	15	12,1	10	8,1	99	79,8	53	42,7	1	0,8	70	56,5	6	4,8	118	95,2

Выявлена зависимость показателей прочности кости от уровня физического развития ребенка, преобладание частоты снижения прочности кости у детей с низким физическим развитием при гармоничном и дисгармоничном за счет дефицита массы тела МФС в сравнении со средним физическим развитием.

У всех наблюдаемых детей наблюдалась тенденция к снижению прочности кости при дефиците массы тела по отношению к длине тела: при дисгармоничном МФС (10-25%) — у 11,5%; при резко дисгармоничном (<10%) — у 27,3% детей.

Однако у детей 1-го полугодия жизни наблюдалась отчетливая тенденция к повышению частоты снижения костной прочности (SOS) при увеличении длины тела ребенка: с длиной тела выше среднего (75%-90%) — у 18,2%; высокой (более 90%) — у 25,0% детей за счет клинически значимого снижения прочности кости ($SOS \leq 3$ %). К 3-му году жизни снижение прочности кости встречалось у всех детей со средними значениями длины тела (25-75%), что возможно связано со снижением роли антенатальных факторов и увеличением роли эндокринных влияний в регуляции роста кости с возрастом. Влияния обеспеченности витамином D на показатели костной прочности не прослеживалось. Различий между уровнями общего и ионизированного кальция у детей в зависимости от значений SOS не найдено.

Полученные данные о частоте снижения костной прочности у практически здоровых детей еще раз подтверждают необходимость создания региональных референсных баз для детской популяции.

Глава 6.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА D У НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ ТРЕТЬЕГО ГОДА ЖИЗНИ

Оценка эффективности профилактического приема витамина D проводилась у детей третьего года жизни. Обоснованием для проведения II этапа исследования явились полученные результаты изучения обеспеченности витамином D в данной возрастной группе: средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови соответствовал уровню дефицита — $19,9 \pm 1,5$ нг/мл; частота недостаточности/дефицита составляла 88,5%.

На данном этапе дополнительным критерием включения в исследование являлось отсутствие профилактического применения витамина D более 6 месяцев. Все дети были условно здоровыми (имели I и II группу здоровья), получали антенатальную витаминно-минеральную профилактику и постнатальную D-витаминную профилактику на первом году жизни. Методом случайной выборки были сформированы две подгруппы: основную подгруппу составили дети ($n=13$), которым назначались препараты холекальциферола в ежедневной дозе 500; контрольную подгруппу — 12 детей без профилактического приема витамина D. Средний возраст детей основной подгруппы составил $29,4 \pm 0,9$ месяцев, контрольной — $28,8 \pm 1,1$ месяцев. На момент обследования дети не получали витамин D в среднем $13,5 \pm 1,9$ месяцев.

Обоснованием для выбора профилактической дозировки 500 ME витамина D явилось следующее: существующий на момент проведения исследования регламентирующий документ о D-витаминной профилактике у детей раннего возраста, подтверждающий безопасность данной дозировки [66]; наличие у всех детей основной подгруппы пре- и постнатальной D-витаминной профилактики; состояние здоровья детей (практически здоровые дети, имевшие I и II группу здоровья).

На первом визите проводился объективный осмотр, назначалось исследование в сыворотке крови 25(OH)D, кальция, фосфора; в моче — кальция, кальций-креатининового коэффициента (ККК). На втором визите через месяц — осмотр с повторным забором крови и мочи для исследования тех же параметров; на третьем визите через месяц после отмены препаратов витамина D — осмотр с контролем показателей мочи.

Исходное содержание 25(OH)D в сыворотке крови у детей основной и контрольной подгрупп перед назначением витамина D соответствовало уровню недостаточности ($28,3 \pm 3,4$ нг/мл и $25,3 \pm 2,0$ нг/мл, соответственно). Анализ частотных распределений по степеням обеспеченности перед назначением витамина D выявил в основной подгруппе нормальную концентрацию 25(OH)D у 46,1% детей, недостаточность - у каждого четвертого (23,1%), дефицит - у каждого третьего (30,8%) ребенка; в контрольной — треть детей (33,3%; n=4) имели нормальную обеспеченность, у 41,7% (n=5) выявлен дефицит; у четверти (25,0%; n=3) — недостаточность витамина D. Таким образом, по обеспеченности и частоте уровней обеспеченности витамином D группы были сопоставимы.

Через месяц применения 500 МЕ витамина D у детей основной подгруппы уровень 25(OH)D в сыворотке крови повысился недостоверно - с $28,3 \pm 3,4$ нг/мл до $33,8 \pm 2,6$ нг/мл, $p > 0,05$; незначительно увеличилось количество детей с нормальной обеспеченностью (до 61,5%) и с недостаточностью (до 38,5%), но при этом дети с дефицитом витамина D отсутствовали (с 30,8% до 0%; $\chi^2 = 4,73$; $p < 0,05$; критерий Фишера 0,047, $p < 0,05$); в контрольной — достоверной динамики по уровню обеспеченности не наблюдалось (табл. 42). Таким образом, после применения витамина D в течение месяца количество детей с нормальным уровнем обеспеченности и недостаточностью в основной и контрольной группе достоверно не различалось, при этом количество детей с дефицитом продолжало оставаться в контрольной группе на прежнем уровне (n=5; 41,7%) (табл. 44).

Таблица 44 — Частота нормальных показателей, дефицита и недостаточности витамина D на фоне курсового приема 500 МЕ витамина D у детей 3-го года жизни

Показатель Под- группа	Норма, более 30 нг/мл, n (%)		Ниже нормы, n (%)				p<
			Дефицит, < 20 нг/мл		Недостат-сть, 21-29 нг/мл		
	До приема	После приема	До приема	После приема	До приема	После приема	
	1	2	3	4	5	6	
Основная, n=13	6 (46,1)	8 (61,5)	4 (30,8)	0 0*	3 (23,1)	5 (38,5)	p ₃₋₄ <0,05
Контрольная, n=12	4 (33,3)	3 (25)	5 (41,7)	5 (41,7)*	3 (25)	4 (33,3)	-
p*				p*<0,01			

Анализ динамики изменения уровня витамина D в сыворотке крови у каждого из наблюдаемых пациентов основной подгруппы обнаружил, что спустя месяц после применения препарата витамина D все дети с дефицитом «перешли» в группу недостаточности и нормальной обеспеченности; у всех детей с недостаточной обеспеченностью содержание 25(OH)D в сыворотке крови нормализовалось; в группе с нормальным уровнем обеспеченности у двух детей отмечалось снижение 25(OH)D до уровня недостаточности, в остальных случаях содержание витамина D существенно не изменялось, оставаясь в пределах нормы (рис. 7).

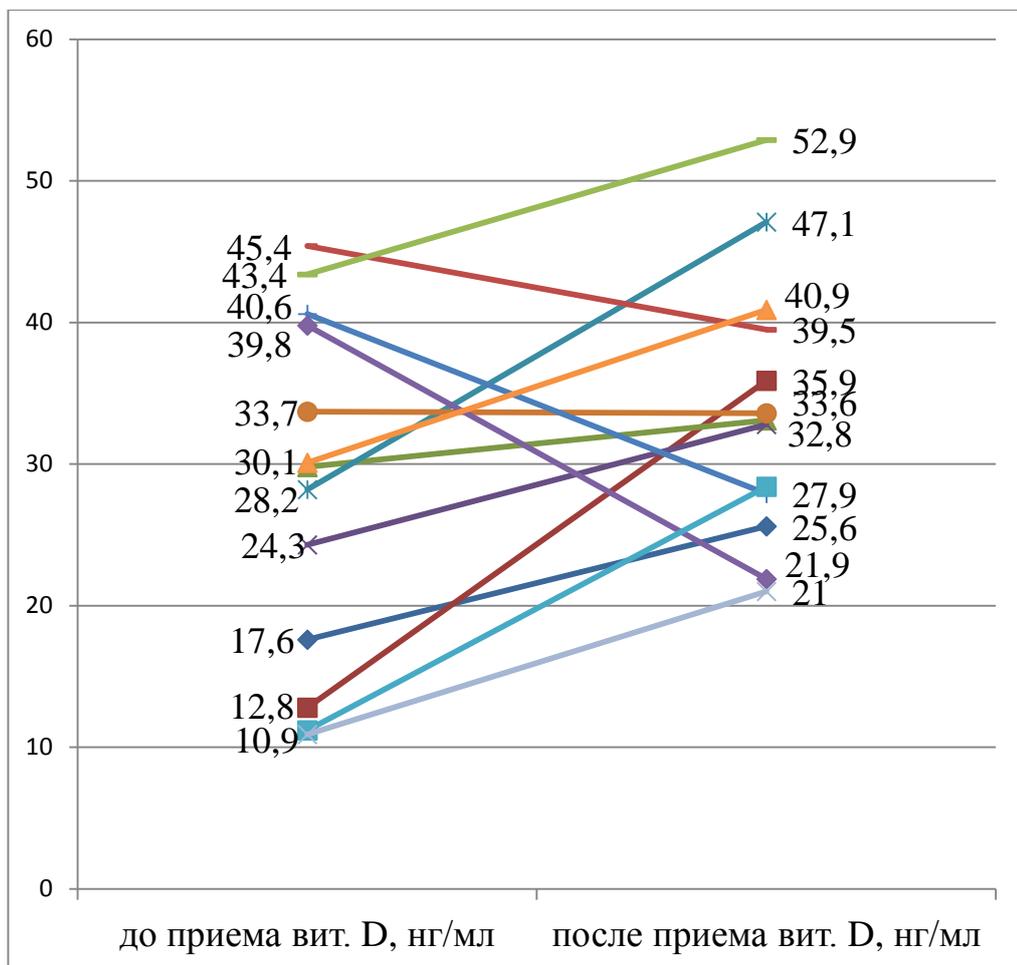


Рисунок 7 — Динамика уровня 25(OH)D в сыворотке крови у детей 3-го года жизни на фоне приема 500 МЕ препаратов витамина D в течение одного месяца

Расчёт ассоциативных показателей установил, что на фоне применения 500 МЕ витамина D в течение только одного месяца у детей 3-го года жизни абсолютный риск дефицита витамина D снижается на 41,7% [19,5±74,7] (табл. 45).

Таблица 45 — Влияние применения 500 МЕ витамина D в течение одного месяца на уровень обеспеченности витамином D детей третьего года жизни

Показатель	Дефицит витамина D		AR ДИ 95%	χ^2 , p<	Двустор. критерий Фишера
	n	%			
Основная группа, n=13 — прием витамина D	0	0	41,7 27,6÷55,8	6,7, 0,01	0,01; 0,05
Контрольная группа, n=12 — отсутствие приема витамина D	5	41,7			

Очевидно, что 1 месяц — малый срок для нормализации D-витаминной обеспеченности у всех детей, и тем более, поддержания стабильного уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Однако даже это непродолжительное время применения минимально рекомендуемой дозы 500 МЕ позволило купировать все случаи дефицита витамина D и нормализовать обеспеченность детей с исходной недостаточностью, несмотря на длительный предшествующий период без профилактики D-витаминной недостаточности ($13,5 \pm 1,9$ мес.) у детей 3-го года.

Перед назначением витамина D средние значения общего и ионизированного кальция, фосфора неорганического в основной и контрольной подгруппах были сопоставимы и не выходили за пределы референсных значений (соответственно $2,48 \pm 0,02$ и $2,4 \pm 0,07$; $1,3 \pm 0,01$ и $1,2 \pm 0,02$; $1,7 \pm 0,05$ и $1,7 \pm 0,07$ ммоль/л).

Через месяц приема витамина D в основной подгруппе уровень общего кальция в крови снизился, оставаясь в пределах нормы ($2,43 \pm 0,016$, $p < 0,03$), кальций ионизированный повысился (до $1,37 \pm 0,008$ ммоль/л, $p < 0,0002$), превысив пределы референсных значений (табл. 46).

Таблица 46 — Среднее содержание показателей кальций-фосфорного обмена сыворотки крови до и после курсового приема препаратов витамина D в основной подгруппе

	До приема n=13	После приема n=13	p≤	Референсные значения
Витамин D, нг/мл	$28,3 \pm 3,4$	$33,8 \pm 2,6$	-	<20-дефицит 21-29 — недостаточность >30 - норма
Кальций общий, ммоль/л	$2,48 \pm 0,02$	$2,4 \pm 0,016$	0,034	2,2-2,7
Кальций ионизированный, ммоль/л	$1,31 \pm 0,01$	$1,37 \pm 0,008$	0,0002	1,16-1,32
Фосфор, ммоль/л	$1,7 \pm 0,05$	$1,7 \pm 0,05$	-	1,48-1,78

Показатели кальций-фосфорного обмена в сыворотке крови на 2 визите в контрольной подгруппе оставались на том же уровне. Таким образом, средний

уровень витамина D и кальция ионизированного в сыворотке крови в основной подгруппе через месяц приема 500 МЕ витамина D был достоверно выше, чем в группе без приема препаратов витамина D (табл. 47).

Показатели кальция мочи и ККК были исследованы только в основной группе и свидетельствовали о наличии гиперкальциурии: соответственно $2,8 \pm 0,35$ ммоль/л (референсные значения 2,02-2,6 ммоль/л) и $0,8 \pm 0,2$ (референсные значения 0,2-0,4).

Таблица 47 — Среднее содержание показателей кальций-фосфорного обмена сыворотки крови на 2 визите в сравниваемых группах

	основная	контрольная	$p \leq$
Витамин D, нг/мл	$33,8 \pm 2,6$	$25,3 \pm 2,0$	0,014
Кальций общий, ммоль/л	$2,4 \pm 0,016$	$2,4 \pm 0,07$	-
Кальций ионизированный, ммоль/л	$1,37 \pm 0,008$	$1,2 \pm 0,01$	0,000
Фосфор крови, ммоль/л	$1,7 \pm 0,05$	$1,7 \pm 0,06$	-

Через месяц приема витамина D кальций в моче и ККК обнаруживали тенденцию к снижению: $2,1 \pm 0,35$ ммоль/л и $0,7 \pm 0,1$ соответственно. Через месяц после отмены витамина D кальций мочи оставался в пределах нормы - $2,4 \pm 0,36$ ммоль/л. При этом ККК продолжал достоверно снижаться и достиг нормальных значений - $0,4 \pm 0,1$ (в динамике $0,8 \pm 0,2$ и $0,4 \pm 0,1$, $p < 0,05$; $0,7 \pm 0,1$ и $0,4 \pm 0,1$, $p < 0,05$) (табл. 48).

Таблица 48 — Содержание кальция, ККК в моче на фоне курсового приема препаратов витамина D в основной подгруппе

Показатель	До приема	После приема через месяц		P
		через месяц от начала приема	через месяц после отмены	
	1	2	3	
Кальций мочи, норма: 2,02-2,6 ммоль/л	$2,8 \pm 0,35$	$2,1 \pm 0,35$	$2,4 \pm 0,36$	-
ККК, норма: 0,2-0,3	$0,8 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$	$p_1-p_3 \leq 0,05$; $p_2-p_3 \leq 0,006$
Креатинин	$4793,5 \pm 617,6$	$3301,2 \pm 333,2$	$5673,6 \pm 589,5$	-

Динамика показателей кальциево-фосфорного обмена на фоне приема витамина D в виде повышения кальция ионизированного в крови, снижения и нормализации кальция мочи и ККК свидетельствует об усилении реабсорбции кальция в почках в результате достигнутой нормальной обеспеченности организма витамином D и интенсификации процессов минерализации костной ткани у детей в период активного роста.

Данное предположение подкрепляется установленными связями между содержанием в сыворотке крови 25(OH)D и ККК ($r = -0,61$; $p < 0,05$), кальцием ионизированным в крови и ККК ($r = -0,87$; $p < 0,05$), означающими уменьшение кальцийурии на фоне улучшения обеспеченности витамином D.

Кроме того, назначение витамина D имело пролонгированный эффект в виде отсроченной, через месяц после отмены препарата, нормализации ККК, что свидетельствовало об усилении реабсорбции кальция и отсутствии потерь кальция с мочой.

Таким образом, профилактический прием препаратов витамина D 500 МЕ в течение месяца у детей 3 года жизни привел к нормализации обеспеченности витамином D у детей с исходной недостаточностью, снизив абсолютный риск дефицита витамина D на 41,7% [$19,5 \pm 74,7$], достоверно повысив уровень кальциемии и снизив уровень кальциурии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточность витамина D широко распространена во всех возрастных группах, географических регионах, в любое время года; по имеющимся расчетам около 1 млрд. жителей Земли имеют недостаточность или дефицит витамина D [140]. В Российских работах к началу настоящего исследования были единичные указания на распространенность низкой обеспеченности витамином D [4] и отсутствовали данные по Уральскому региону. Профилактические мероприятия гиповитаминоза D в контексте профилактики рахита проводились согласно методическим рекомендациям «Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста» СССР/1990 [66]. В последние годы появились новые данные о механизме действия витамина D, распространенности его гиповитаминоза, предикторах гиповитаминоза D, влиянии на состояние здоровья, активно изучаются рекомендации по профилактике и эффективности приема препаратов витамина D, что еще раз подчеркивает актуальность данной проблемы [9; 13; 14; 23; 36; 44; 60; 61; 64; 67; 68; 69; 79; 93; 112; 125; 127; 128; 141; 143].

Целью нашего исследования явилась оценка уровня обеспеченности витамином D, выявление предикторов формирования его недостаточности/дефицита и проведение оценки эффективности профилактического приема витамина D у детей раннего возраста.

В исследовании приняли участие 155 детей в возрасте от одного месяца до трех лет. Исследование проводилось в два этапа.

На I этапе проводилось формирование групп наблюдения с учетом критериев включения/исключения, комплексная оценка здоровья, включающая исследование обеспеченности витамином D и его влияние на показатели здоровья, лабораторное и инструментальное обследование согласно цели и задачам исследования. Основную группу наблюдения на I этапе составили 130 детей. Распределение по возрасту выглядело следующим образом: дети от 0 до 6 месяцев — 34,6% (n=45); II подгруппу — дети от 6 до 12 месяцев — 22,3% (n=29); III

подгруппу — дети от 1 до 2-х лет — 23,1% (n=30); IV подгруппу — дети от 2-х до 3-х лет — 20% (n=26).

Целью II этапа исследования являлась оценка эффективности профилактического приема препаратов витамина D у детей 3-го года жизни. Была сформирована группа наблюдения детей 3-го года жизни в количестве 25 человек: из них у 13 детей проводилось профилактическое назначение препаратов витамина D (основная подгруппа), у 12 — профилактическое применение витамина D отсутствовало (контрольная подгруппа).

Одной из задач исследования являлась оценка анамнеза и состояния здоровья матерей с целью выявления предикторов гиповитаминоза D у детей. Оценка анамнеза и состояния пре- и постнатальной витаминно-минеральной профилактики у детей обследуемой группы выявила, что большинство (89,2%) матерей обследуемой группы имели отклонения в состоянии здоровья. В структуре патологии матерей преобладали инфекционно-воспалительные заболевания органов репродуктивной системы (52,3%). Большинство женщин (70,8%) находились в активном репродуктивном возрасте.

Нас интересовало состояние пре- и постнатальной ВМП. Было выяснено, что пренатальная профилактика проводилась витаминно-минеральными комплексами и препаратами кальция в 81,5% случаев: каждая пятая женщина (19,2%) получала только препараты кальция; треть (37,7%) — комбинации ВМК в сочетании с препаратами кальция; каждая пятая — только ВМК (24,6%). Таким образом, ВМП с добавлением препаратов кальция присутствовала у 56,9 % беременных женщин.

Анализировалось состояние постнатальной D-витаминной профилактики у детей, которая проводилась согласно существующим регламентирующим документам [66]: минимальная профилактическая доза для здоровых доношенных детей раннего возраста составляла 400-500 МЕ/сутки в осенне-зимне-весенний период на 1-м и 2-м году жизни.

Было установлено, что профилактика препаратами витамина D на 1-ом году жизни начиналась у 86,9% детей своевременно. Заслуживает внимания то, что в

начале 2-го года жизни — в среднем в $13,4 \pm 1,7$ месяцев, — профилактика витамином D прекращалась, а на третьем году совсем отсутствовала.

У 56,2% (n=73) детей профилактическая доза витамина D составляла 500 ME; у 37,7% (n=49) — 1000 ME; у 3,1% детей (n=4) — ежедневная профилактическая доза была 500-1500 ME и принималась не регулярно; у 3,1% профилактический прием препаратов витамина D отсутствовал.

Анализ комплексной оценки здоровья подразумевал оценку физического, нервно-психического развития, заболеваемости детей раннего возраста.

Анализ развития и здоровья детей выявил, что физическое развитие соответствовало паспортному возрасту у большинства (63,8%) обследованных; отставание - наиболее часто регистрировалось во 2-м полугодии жизни — в 13,8%. Морфофункциональный статус был гармоничный у 62,3%, дисгармоничный — в 29,2%, резко дисгармоничный — в 8,5%. Максимальная частота резко дисгармоничного МФС за счет дефицита массы тела была выявлена также у детей 2-го полугодия жизни в 24,1%.

Оценка нервно-психического развития показала, что НПП у большинства детей соответствовало возрасту (92,3%); у 7,7% детей выявлено отставание на 1 эпикризный срок по показателю «общие движения».

Заболеваемость характеризовалась наличием поражения ЦНС у 66,2% детей; синдрома вегето-висцеральной дисфункции — у 51,5%. Засуживало внимания, что треть детей (31,5%; n=41) имела позднее прорезывание зубов. Острые респираторные заболевания с частотой случаев ОРЗ 5 и более встречались у детей третьего года жизни в 68,4%, что было достоверно чаще, чем у детей первого (0%) и второго (31,6%) года жизни (68,4% и 0%; $p < 0,01$; 68,4% и 31,6%; $p < 0,01$, соответственно).

В целом выявленные нозологические состояния характеризовали II группу здоровья, которая была выставлена у 80% детей (n=104).

Исследование обеспеченности витамином D выявило, что среднее содержание витамина D в сыворотке крови у детей раннего возраста соответствовало уровню нормальной обеспеченности и составляло $33,9 \pm 1,7$ нг/мл.

Средняя концентрация витамина D на 1-м ($38,3 \pm 2,6$ нг/мл) и 2-м ($33,5 \pm 3,1$ нг/мл) году жизни была в пределах нормальной обеспеченности; на 3-м году соответствовала дефициту ($19,9 \pm 1,5$ нг/мл), что было достоверно ниже по сравнению с 1-м и 2-м годом жизни.

Анализ частотного распределения показателей обеспеченности выявил нормальный уровень витамина D лишь у половины детей (49,2%), в четверти случаев — дефицит (26,9%) и недостаточность (23,8%), что было сопоставимо с результатами других исследователей [25; 41]. Частота выявленного дефицита на первом году жизни составляла 21,6%; на втором году жизни — 16,7%; на третьем году — 53,8% случаев. Таким образом, к трем годам жизни абсолютный риск развития дефицита витамина D увеличивался на 49,3% (AR=49,3% ДИ 95% $32,8 \div 65,8$), а вероятность дефицита витамина D — в 12 раз (OR=11,8; ДИ 95% $3,2 \div 43,2$).

Одной из задач исследования являлся поиск факторов риска низкой обеспеченности витамином D детей раннего возраста.

Традиционно фактором риска развития гиповитаминоза D принято считать длительное исключительно грудное вскармливание [10, 86]. В этой связи были проанализированы значения обеспеченности витамином D в зависимости от вида вскармливания у детей первого года жизни. Был изучен характер вскармливания обследуемых детей: 15,4% детей находились на исключительно грудном вскармливании (ГВ); 10,8% — на исключительно искусственном вскармливании (ИВ); 18,5% — на грудном вскармливании с прикормом (Г+П); 26,2% — на искусственном вскармливании с прикормом (И+П); 29,2% — получали «общий стол» (стол №16 по Певзнеру).

Содержание витамина D в сыворотке крови у детей в группах ГВ, Г+П, И+П было нормальным и не имело достоверных различий: соответственно $33,3 \pm 6,4$; $44,5 \pm 5,5$; $45,3 \pm 4,1$ нг/мл; у детей, находившихся на искусственном вскармливании, соответствовало недостаточности - $29,5 \pm 4,7$ нг/мл.

Анализ частотных распределений выявил самую высокую частоту нормальной обеспеченности витамином D в группах, получавших прикормы,

независимо от вида вскармливания - И+П и Г+П (79,2% и 71,4% соответственно); самую низкую — в группе исключительно грудного вскармливания (35%). Частота дефицита витамина D была максимальной в группах детей без прикормов и отсутствовала в группе И+П. Возможно, улучшение обеспеченности витамином D при введении прикорма связано со стимулирующим влиянием прикорма на функциональную активность пищеварительного тракта, в том числе функцию желчеобразования и желчевыделения, способствующих усилению всасывания витамина D в кишечнике. Таким образом, ведение прикорма увеличивало шансы нормализации уровня витамина D при грудном вскармливании в 4,6 раза (OR=4,6; ДИ 95% [1,0÷20,4]), на искусственном вскармливании — в 5 раз (OR=5,1; ДИ 95% [1,2÷21,5]), в целом у детей 1-го года — в 5 раз (OR= 5,2; ДИ 95% [1,8÷14,4]).

Проанализирована обеспеченность витамином D в зависимости от ежедневной профилактической дозы препаратов витамина D. Результаты собственного исследования подтвердили наибольшую обеспеченность витамином D детей раннего возраста при использовании профилактической дозы витамина 1000 МЕ. Выявлено, что уровень обеспеченности витамином D у детей первого года жизни был достоверно выше в группе детей, получавших 1000 МЕ по сравнению с детьми, получавшими 500 МЕ и не получавшими препараты витамина D ($44,3 \pm 4,3$ и $33,7 \pm 3,1$; $p < 0,05$; $44,3 \pm 4,3$ и $19,8 \pm 2,7$; $p = 0,000$, соответственно). Это может свидетельствовать о том, что профилактическая доза 1000 МЕ наиболее эффективна для поддержания нормальной обеспеченности витамином D у детей первого года жизни.

Также проводилось изучение обеспеченности витамином D в зависимости от наличия/отсутствия D-витаминной профилактики. Данный анализ был проведен отдельно в группе детей первого года жизни ($n=74$) и в целом у всех детей основной группы. Было выявлено, что дети первого года жизни, которые не получали витамин D ($n=4$), в 100% случаев имели низкую обеспеченность витамином D, что было достоверно чаще, чем в группе детей ($n=70$) с профилактическим приемом препаратов витамина D (35,7%, $p < 0,01$); в целом у детей раннего возраста, — соответственно 66,1 и 35,7%, $p < 0,01$. Таким образом,

атрибутивный риск развития низкой обеспеченности витамином D у детей на 1-м году жизни возрастал на 64,3% ДИ95% [53,8÷74,8], если не проводилась D-витаминная профилактика. В целом у всех наблюдаемых детей раннего возраста — вероятность развития низкой обеспеченности возрастала в 3,5 раза (OR 3,5 ДИ 95[1,6÷7,3]) при отсутствии профилактического приема препаратов витамина D.

Существует мнение ряда исследователей о том, что дети, рожденные от матерей с патологическим течением беременности, составляют группу риска по формированию гиповитаминоза D и рахита в раннем детстве [11]. Установлено, что 50% (n=65) женщин имели инфекционно-воспалительные заболевания: хронический аднексит, хронические внутриматочные инфекции (микоплазмоз, хламидиоз), носительство герпетической инфекции (цитомегаловирусная, вирус простого герпеса 1 типа), наличие хронического гепатита С и ВИЧ-инфекции (n=1); во время настоящей беременности — гестационные пиелонефриты, острые респираторные инфекции (синуситы, ангины, фарингиты). В нашем исследовании выявлена высокая частота низкой обеспеченности витамином D - 61,4%, — у детей, рожденных от матерей с инфекционно-воспалительными заболеваниями в отличие от детей, рожденных от здоровых матерей (40%). Таким образом, риск развития низкой обеспеченности витамином D у детей раннего возраста возрастает в 2,4 раза, если мать имеет инфекционно-воспалительные заболевания до и во время беременности (OR=2,4 ДИ 95%[1,1÷4,8]).

Показано возрастание риска низкой обеспеченности витамином D у детей в 4,2 раза (OR=4,2 ДИ 95% [1,9÷9,1]), дефицита витамина D — в 33,3 раза (OR=33,3 ДИ 95% [4,4÷253,2]) при наличии преэклампсии во время беременности у матери. Расчет этиологической фракции показал, что если преэклампсия во время беременности у матери является причинно значимым фактором низкой обеспеченности витамином D у детей раннего возраста, то у 97,1% (AR%=97,1 ДИ 95% [80,9÷113,3]) детей с гиповитаминозом D высокая частота низкой обеспеченности витамином D изолированно связана с преэклампсией у матери во время беременности.

Проведен анализ здоровья детей во взаимосвязи с обеспеченностью витамином D. Достоверной связи между уровнем обеспеченности витамином D и показателями физического развития найдено не было.

Такие симптомы как позднее прорезывание зубов и облысение затылка традиционно расценивались клиницистами как признаки рахита и гиповитаминоза D. Нами показано, что позднее прорезывание зубов, облысение затылка, наоборот, достоверно чаще встречались при нормальной обеспеченности витамином D, чем при дефиците или низкой обеспеченности витамином D (соответственно 78% и 22%, $p < 0,01$; 66,7% и 33,3%, $p < 0,05$), т.е. не обнаруживали связи с гиповитаминозом D. Следует предположить, что данные симптомы могут быть проявлением других состояний (недифференцированной соединительно-тканной дисплазии, синдрома вегето-висцеральной дисфункции), что еще раз подчеркивает многогранность патогенеза рахитического процесса.

Анализ заболеваемости выявил связь между обеспеченностью витамином D и частотой острых респираторных заболеваний. Дети, которые переносили ОРВИ 5 и более раз в году, в 25,8% случаев имели низкую обеспеченность витамином D, в отличие от детей, которые переносили ОРВИ менее 5 раз в год (3,1%). Таким образом, низкая обеспеченность витамином D детей раннего возраста повышала риск частых респираторных заболеваний в 10 раз ($OR=10,7$ ДИ 95% [2,3÷48,8]). Это подтверждают результаты других исследователей по иммуномодулирующему эффекту витамина D [5].

По остальным, наиболее часто выявляемым клиническим симптомам у наблюдаемых детей, таким как признаки пищевой аллергии, недифференцированной соединительно-тканной дисплазии, поражения ЦНС — связи с обеспеченностью витамином D выявлено не было.

Одна из задач исследования была направлена на изучение костной прочности у детей раннего возраста во взаимосвязи с обеспеченностью витамином D. Оценка костной прочности проводилась у обследуемых детей методом количественной ультразвуковой денситометрии. Анализ результатов исследования костной прочности у детей первых трех лет жизни выявил

достоверное нарастание показателей скорости прохождения ультразвука (SOS) с возрастом: от $2985,3 \pm 20$ м/с в первом полугодии жизни до $3482,0 \pm 19,5$ м/с у детей третьего года жизни ($p=0,000$), таким образом доказана прямая связь между увеличением возраста и значениями SOS ($r=0,86$; $p=0,000$). Отражением этого процесса является накопление костной прочности по SOS (м/с): за 2-ое полугодие 3,3%; за 2-ой год — 9,1%; за 3-ий год жизни — 4,3%, а в целом, — 12,9%, что было сопоставимо с литературными источниками [28].

Проведена оценка частоты снижения костной прочности по показателям SOS (м/с) и по Z-score: она не различалась и составила соответственно 15,3% и 12,9% в целом у детей основной группы.

В то же время, при сопоставлении показателей SOS и Z-score найдены достоверные различия по частоте снижения прочности кости в отдельные возрастные интервалы: в 1-м полугодии частота снижения прочности кости по SOS составила 9,7%, по Z-score — 39,1% ($p<0,01$); на 1-м году жизни — по SOS — 11,6%; по Z-score — 27,5% ($p<0,05$); на 2-ом году — по SOS — 10%; по Z-score — 0%; на 3-м году — по SOS — 20%; по Z-score — 0%, т.е. по показателю Z-score снижение костной прочности отсутствовало у детей 2-го и 3-го года жизни.

Сопоставление полученных данных частоты снижения костной прочности в сравнении с данными российских исследователей [35] выявило сниженную прочность кости (SOS) у всех детей в 2 раза реже по результатам собственного исследования (12,9% и 24,1%, соответственно): преимущественно за счет показателей на 1 году (соответственно 11,6% и 23,3%) и на 2 году жизни (соответственно 10% и 25%). Частота снижения прочности кости на 3 году жизни практически была равной (20% и 25% соответственно).

Обращает на себя внимание увеличение частоты снижения прочности кости менее 3% (клинически значимое снижение) у детей к 3-му году жизни по сравнению с 1-ым (с 11,6% до 20,0%); при этом частота снижения прочности кости менее 10% (группа риска), напротив, во всех возрастах выявлялась чаще, по данным Крутиковой Н.Ю. [28].

Полученные данные о высокой частоте снижения костной прочности у практически здоровых детей и разнонаправленные результаты частоты снижения костной прочности по SOS (м/сек) и Z-score (SD) еще раз подчеркивают необходимость продолжения исследования и создания региональных референсных баз костной прочности в детской популяции.

Проведен анализ зависимостей костной прочности от уровня физического развития.

Выявлено, у детей 1-го полугодия жизни наблюдалась отчетливая тенденция к повышению частоты снижения костной прочности (SOS) при увеличении длины тела ребенка: с длиной тела выше среднего (75%-90%) — у 18,2%; высокой (более 90%) — у 25,0% детей за счет клинически значимого снижения прочности кости ($SOS \leq 3$ %). К 3-му году жизни снижение прочности кости встречалось у всех детей со средними значениями длины тела, что возможно связано со снижением роли антенатальных факторов и увеличением роли эндокринных влияний в регуляции роста кости с возрастом. Снижение прочности кости у всех наблюдаемых детей также преобладало и при дефиците массы тела по отношению к длине тела: при дисгармоничном МФС (10-25%) — у 11,5%; при резко дисгармоничном (<10%) — у 27,3% детей.

Влияния обеспеченности витамином D на показатели костной прочности не прослеживалось, а, напротив, отмечено, что у детей с нормальной обеспеченностью витамином D снижение костной прочности встречалось достоверно чаще по сравнению с детьми с низкой обеспеченностью витамином D (21,3% и 9,5%; $p < 0,05$) и недостаточностью витамина D (21,3% и 15,2%; $p < 0,05$). Этот факт еще раз свидетельствует о более глубоких механизмах формирования костной ткани в детском возрасте, с участием не только регулирующего влияния витамина D, но и других факторов (эндокринных, генетических и др.).

Лабораторная диагностика кальций-фосфорного обмена

Частое бессимптомное течение гиповитаминоза D, а также возрастные изменения уровня биохимических показателей кальций-фосфорного обмена в детском возрасте не всегда позволяют вовремя заподозрить это состояние [7, 152].

Средние значения показателей кальций-фосфорного обмена (кальций общий и ионизированный, щелочная фосфатаза) соответствовали норме у подавляющего большинства наблюдаемых детей (от 93,9% до 100%). Исключение составили только показатели фосфора, которые характеризовались высоким средним уровнем у детей в первом полугодии жизни ($2,2 \pm 0,04$ ммоль/л). Частотное распределение подтверждает высокую частоту гиперфосфатемий как в целом в основной группе (45,4%), так и у детей первого полугодия жизни (66,7%), что обусловлено особенностями вскармливания и питания у детей раннего возраста (молочно-злаковые продукты).

Обращает на себя внимание высокая частота сочетания низкой обеспеченности витамином D с низким уровнем общего кальция в 53,8%; с низким уровнем кальция ионизированного — в 100%; с высоким уровнем фосфора — в 47,5%; с высоким уровнем щелочной фосфатазы — в 50% случаев. Однако достоверной связи между показателями кальций-фосфорного обмена и уровнем обеспеченности витамином D выявлено не было.

Следующей задачей являлась оценка эффективности профилактического приема препаратов витамина D при коррекции его недостаточности/дефицита у детей третьего года жизни.

В настоящее время в научной литературе проводится дискуссия, посвященная профилактике гиповитаминоза D у детей разного возраста и, в связи с этим, дозировкам профилактической ежедневной дозы препаратов витамина D [40; 125; 128; 152; 153; 169; 173; 200]. Нами проведена оценка эффективности приема препаратов витамина D в количестве 500 МЕ/сутки в течение 1 месяца у детей третьего года жизни. Основанием для проведения данного этапа исследования в указанной возрастной группе явились полученные результаты изучения обеспеченности витамином D: средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови соответствовал уровню дефицита — $19,9 \pm 1,5$ нг/мл; частота недостаточности/дефицита составляла 88,5%. Обоснованием для выбора профилактической дозировки 500 МЕ витамина D явилось следующее: существующий на момент проведения исследования регламентирующий

документ о D-витаминной профилактике у детей раннего возраста, подтверждающий безопасность данной дозировки [66]; наличие у всех детей основной подгруппы пре- и постнатальной D-витаминной профилактики; состояние здоровья детей (практически здоровые дети, имевшие I и II группу здоровья).

С этой целью были сформированы подгруппы: основная — 13 человек, которые получали в течение 1 месяца 500 МЕ/сутки витамина D и контрольная подгруппа — 12 человек, которые не получали препараты витамина D. Через месяц применения 500 МЕ витамина D у детей основной подгруппы уровень 25(OH)D в сыворотке крови повысился, но недостоверно — с $28,3 \pm 3,4$ нг/мл до $33,8 \pm 2,6$ нг/мл, $p > 0,05$; незначительно увеличилось количество детей с нормальной обеспеченностью (до 61,5%) и с недостаточностью (до 38,5%), но при этом дети с дефицитом витамина D отсутствовали (с 30,8% до 0%,; $\chi^2 = 4,73$; $p < 0,05$; критерий Фишера 0,047, $p < 0,05$); в контрольной подгруппе — достоверной динамики по уровню обеспеченности не наблюдалось. Таким образом, расчёт ассоциативных показателей установил, что на фоне применения 500 МЕ витамина D в течение только одного месяца у детей 3-го года жизни абсолютный риск дефицита витамина D снижался на 41,7% [$19,5 \pm 74,7$].

Анализ динамики изменения уровня витамина D в сыворотке крови у каждого из наблюдаемых пациентов основной подгруппы обнаружил, что спустя месяц после применения препарата витамина D все дети с дефицитом «перешли» в группу недостаточности и нормальной обеспеченности; у всех детей с недостаточной обеспеченностью содержание 25(OH)D в сыворотке крови нормализовалось; в группе с нормальным уровнем обеспеченности у двух детей отмечалось снижение 25(OH)D до уровня недостаточности, в остальных случаях содержание витамина D существенно не изменялось, оставаясь в пределах нормы.

Кроме того назначение витамина D вызвало изменение в кальций-фосфорном обмене: через месяц приема витамина D в основной подгруппе уровень общего кальция в крови снизился, оставаясь в пределах нормы ($2,43 \pm 0,016$, $p < 0,03$), но при этом кальций ионизированный достоверно

увеличился (до $1,37 \pm 0,008$ ммоль/л, $p < 0,0002$), превысив пределы референсных значений; в моче, наоборот, кальций в моче и ККК обнаруживали тенденцию к снижению: $2,1 \pm 0,35$ ммоль/л и $0,7 \pm 0,1$ соответственно. Изучаемые показатели в контрольной подгруппе оставались на том же уровне.

Через месяц после отмены витамина D в основной группе кальций мочи оставался в пределах нормы — $2,4 \pm 0,36$ ммоль/л. При этом ККК продолжал достоверно снижаться и достиг нормальных значений - $0,4 \pm 0,1$ (в динамике $0,8 \pm 0,2$ и $0,4 \pm 0,1$, $p < 0,05$; $0,7 \pm 0,1$ и $0,4 \pm 0,1$, $p < 0,05$), что отражало процесс уменьшения кальциурии и нормализации содержания кальция в моче.

Данная динамика позволяет предположить интенсификацию процессов минерализации костной ткани в результате достигнутой нормальной обеспеченности организма витамином D за счет прекращения потерь кальция с мочой и поддержания высокой концентрации ионизированного кальция в крови у детей в период активного роста. Очевидно, что 1 месяц — малый срок для нормализации D-витаминной обеспеченности у всех детей, и тем более, поддержания стабильного уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Однако даже это непродолжительное время применения минимально рекомендуемой дозы 500 МЕ позволило купировать все случаи дефицита витамина D и нормализовать обеспеченность детей с исходной недостаточностью, несмотря на длительный предшествующий период без профилактики D-витаминной недостаточности ($13,5 \pm 1,9$ мес.) у детей 3-го года жизни.

Таким образом, результаты проведенного исследования вносят определенный вклад в понимание клинического значения обеспеченности витамином D и актуализируют проблему профилактики его недостаточности и дефицита для детей раннего возраста. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости анализа существующих на современном этапе медицинской науки и практики рекомендаций по применению витамина D с целью формирования стратегии D-витаминной профилактики у детей на разных этапах онтогенеза, включая период антенатального развития.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная оценка состояния здоровья детей I и II группы здоровья выявила преобладание II группы здоровья на протяжении первых трех лет жизни: на 1-м году – у 90,5%, на 2-м году – у 50%, на 3-м году – у 84,6% детей. Большинство детей имели физическое развитие, соответствующее паспортному возрасту (63,8%), и I группу нервно-психического развития (89,2%). В структуре заболеваний II группы здоровья на 1-ом году жизни преобладали перинатальное поражение ЦНС (87,8%) и анемия (47,3%); у детей 2-го года жизни – поражение ЦНС (30%); у детей 3-го года жизни – частые острые респираторные заболевания (50%).

2. Средний уровень обеспеченности витамином D детей раннего возраста соответствовал нормальному уровню и составлял $33,9 \pm 1,7$ нг/мл. Наилучшие показатели обеспеченности витамином D наблюдались у детей 1-ого года жизни ($38,3 \pm 2,6$ нг/мл); наиболее низкие показатели — у детей третьего года жизни ($19,9 \pm 1,5$ нг/мл). Абсолютный риск низкой обеспеченности витамином D к трем годам жизни увеличивался на 49,3% (AR=49,3% ДИ 95% [32,8÷65,8]) или в 2,2 раза (RR=2,2; ДИ 95% [1,6÷3,0]).

3. Доказано, что наличие у матерей инфекционно-воспалительных заболеваний до и во время беременности, преэклампсии во время беременности, а также отсутствие D-витаминной профилактики повышает риск формирования D-витаминной недостаточности и дефицита у их детей, соответственно, в 2,5 (OR=2,4 ДИ95% [1,1÷4,8]); 4 (OR=4,2 ДИ95% [1,9÷9,1]) и 3,5 (OR=3,5 ДИ95% [1,6÷7,3]) раза. С другой стороны, низкая обеспеченность витамином D детей раннего возраста в 10 раз увеличивает риск повышения частоты острых респираторных заболеваний (OR=10,7 ДИ 95% [2,3÷48,8]).

4. Средний уровень показателей кальций-фосфорного обмена (кальций ионизированный, кальций общий, щелочная фосфатаза) не имели различий при разном уровне обеспеченности витамином D.

5. Установлены средние значения костной прочности для каждого возрастного интервала у детей раннего возраста (SOS, м/с). Выявлена прямая связь между увеличением возраста и значениями SOS ($r=0,86$; $p=0,000$). Между показателями костной прочности по скорости прохождения ультразвуковой волны (м/с) и Z-score (SD) имеются достоверные различия в оценке частоты снижения прочности кости: на 1-м году жизни соответственно 11,6% и 27,5%; на 2 году жизни — 6,7% и 0%; на 3 году — 20 и 0%.

6. Показано преобладание частоты снижения костной прочности у детей с низким физическим развитием (индекс длина/возраст $<10\%$) в сравнении со средним (индекс длина/возраст 25-75%) как с нормальной массой тела (индекс масса/длина тела 25-75%), так и с дефицитом массы тела (индекс масса/длина тела $<25\%$). Связь между прочностью кости и обеспеченностью витамином D не выявлена. На основании анамнестических и клинико-лабораторных данных методом пошагового дискриминантного анализа определены наиболее информативные критерии формирования снижения костной прочности и построено диагностическое правило, позволяющее своевременно распознать снижение костной прочности у детей раннего возраста.

7. Курсовое, в течение 1 месяца, назначение витамина D в количестве 500 МЕ детям 3-го года жизни, относящихся к I и II группам здоровья, способствует улучшению обеспеченности витамином D в виде снижения абсолютного риска дефицита витамина D на 41,7% [$19,5 \pm 74,7$], поддержания высокой концентрации ионизированного кальция в крови, нормализации показателей кальциурии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать продолжать D-витаминную профилактику на третьем году жизни, используя в качестве ежедневной профилактической дозы витамина D не менее 500 МЕ.
2. Рекомендовать детям первого года жизни ежедневную профилактическую дозу препаратов витамина D 1000 МЕ с целью поддержания нормальной концентрации 25(OH)D в сыворотке крови (более 30 нг/мл).
3. Рекомендовать исследовать в сыворотке крови 25(OH)D у детей с рецидивирующими острыми респираторными заболеваниями; у детей второго и третьего года жизни, прекративших профилактику препаратами витамина D, с целью коррекции дефицита/недостаточности витамина D.
4. Рекомендовать строгое соблюдение принципов рационального питания со своевременным введением прикорма у детей первого года жизни, независимо от вида вскармливания, с целью улучшения обеспеченности витамином D.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВМК	витамино-минеральные комплексы
ВМП	витамино-минеральная профилактика
ВПГ	вирус простого герпеса
ГВ	грудное вскармливание
Г+П	грудное вскармливание + прикорм
ИВ	искусственное вскармливание
И+П	искусственное вскармливание + прикорм
КУЗ (КУС)	ультрасонометрия, остеоденситометрия, количественное ультразвуковое исследование костной прочности
МФС	морфофункциональный статус
НПР	нервно-психическое развитие
ОРЗ	острые респираторные заболевания
ОС	общий стол
ПК	прочность кости
СВВД	синдром вегето-висцеральной дисфункции
Са _{общий}	кальций общий
Са _{иониз.}	кальций ионизированный
СД	сахарный диабет
Р _{неорг.}	фосфор неорганический
ПП ЦНС	перинатальное поражение центральной нервной системы
ФР	физическое развитие
ЦМВ	цитомегаловирус
ЩФ	щелочная фосфатаза общая
25(ОН)D	25-гидроксихолекальциферол, кальцидиол

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боткина, А. С. Рахит у детей раннего возраста: новое о старом / А. С. Боткина. — Практика педиатра. — 2016. — Сент. — С. 4—10.
2. Боткина, А. С. Рахит у детей раннего возраста: профилактика и лечение / А. С. Боткина // Лечащий врач. — 2007. — № 7. — С. 32—35.
3. Витамин D в практике педиатра / И. Н. Захарова, С. В. Васильева, Ю. А. Дмитриева, М. В. Мозжухина // Фарматека. — 2014. — № 1. — С. 10—17.
4. Витебская, А. В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции / А. В. Витебская, Г. Е. Смирнова, А. В. Ильин // Остеопороз и остеопатии. — 2010. — № 2. — С. 2—6.
5. Громова, О. А. Витамин D - смена парадигмы / О. А. Громова, И. Ю. Торшин ; под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой — Москва : Торус ПРЕСС, 2015. — 464 с.
6. Громова, О. А. Место витамина D в лечении рахита у детей / О. А. Громова, Е. М. Гупало, А. Н. Галустян // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 5. — С. 126—134.
7. D-витаминный статус населения Пермского края, республик Коми и Удмуртии / А. И. Козлов, Ю. А. Атеева, Г. Г. Вершубская [и др.] // Вопросы питания. — 2013. — Т. 82, № 2. — С. 31—36.
8. Демин, В. Ф. К вопросу о рахите (по поводу статьи Е.В. Неудахина и В.А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе» / В. Ф. Демин // Педиатрия. — 2003. — № 4. — С. 104—107.
9. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика [Электронный ресурс] : клинические рекомендации. — 2015. — Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/science/clinicrecomendations/ek_vit_d_2015.pdf.

10. Дмитриева, Ю. А. Факторы риска и особенности течения рахита у детей раннего возраста в современных условиях : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Дмитриева Юлия Андреевна. — Москва, 2011. — 25 с.
11. Долбня, С. В. Региональные аспекты обеспеченности витамином D детей от 0 до 3 лет, проживающих на юге России, в период минимальной инсоляции : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Долбня Светлана Викторовна. — Ставрополь, 2016. С. — 160 с.
12. Ершова, О. Б. Активные метаболиты витамина D: применение при остеопорозе / О. Б. Ершова, К. Ю. Белова, А. В. Назарова // Остеопороз и остеопатии. — 2009. — № 1. — С. 27—32.
13. Захарова, И. Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D / И. Н. Захарова, С. В. Яблочкова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т. 12, № 2. — С. 20—25.
14. Захарова, И. Н. Роль метаболитов витамина D при рахите у детей. / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Ю. А. Дмитриева // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 3. — С. 68—73.
15. Здоровье кости у детей и его нарушения // Общая врачебная практика : национальное руководство. Т. 1 / под ред. Н. И. Денисова, О. М. Лесняк. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — Гл. 9.8. — С. 779—791.
16. Иванов, Д. О. Витамин D в системе мать-плацента-плод / Д. О. Иванов, Ю. В. Петренко, О. О. Шемякина // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3, № 4. — С. 43—48.
17. Каронова, Т. Л. Показатели минеральной плотности костной ткани и уровень 25-гидроксивитамина D сыворотки крови у женщин репродуктивного возраста / Т. Л. Каронова // Остеопороз и остеопатии. — 2011. — № 3. — С. 11—13.
18. Киселева, А. Л. Возможности ультрасонометрии в оценке костной прочности у детей : автореферат ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Киселева Анастасия Львовна. — Томск, 2010. — 24 с.

19. Коровина, Н. А. Опыт применения ультразвуковой денситометрии (Omnisense 7000 (Израиль)) в педиатрии [Электронный ресурс] : обзор литературы / Н. А. Коровина, В. И. Свилицкая ; кафедра педиатрии РМАПО. — Москва. — Режим доступа: sunlightmidicum.ru
<http://atesmedica.ru/upload/articles/omniarticles>
20. Коровина, Н. А. Профилактика остеопении у детей и подростков с риском развития остеопороза / Н. А. Коровина, Т. Н. Творогова // Лечащий врач. — 2006. — № 7. — С. 83—85.
21. Коровина, Н. А. Профилактика рахита у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова // Лечащий врач, январь. — 2004, № 1. — С. 56—59.
22. Коровина, Н. А. Рахит: профилактика и лечение / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Consilium medicum. Педиатрия. — 2008. — № 3. — С. 77—82.
23. Коровина, Н. А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 4. — С. 124—129.
24. Коррекция недостаточности витамина D / И. Н. Захарова, С. В. Васильева, Ю. А. Дмитриева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2014. — № 3. — С. 38—44.
25. Коррекция недостаточности витамина D у детей раннего возраста в Российской Федерации (результаты исследования РОДНИЧОК-2) / И. Н. Захарова, Л. Я. Климов, С. В. Мальцев [и др.] // Педиатрия. — 2017. — № 1. — С. 73—81.
26. Костная прочность у детей: известные и неизвестные факты : учебное пособие / Л. А. Щеплягина, Г. В. Римарчук, Е. О. Самохина. [и др.]. — Москва, 2011. — 18 с.
27. Круглова, И. В. Эффективность комбинированного препарата кальция D3 у детей со снижением костной прочности / Л. А. Щеплягина, Е. В. Чибрина, Г. В. Римарчук, Е. О. Самохина. // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т. 4, № 4. — С. 20—23.

28. Крутикова Н. Ю. Возрастные особенности костной прочности у новорожденных, детей раннего и дошкольного возраста (факторы риска, диагностика, профилактика, коррекция нарушений) : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.01 08 / Крутикова Надежда Юрьевна. — Москва, 2012. — 53 с.
29. Лашкова, Ю. С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему / Ю. С. Лашкова // Педиатрическая фармакология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 46—51.
30. Малаховский, Ю. Е. Комментарии к статье Е.В. Неудахина и В.А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе» / Ю. Е. Малаховский, Е. А. Педанова // Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского. — 2003. — № 4. — С. 113—114.
31. Мальцев, С. В. К дискуссии о рахите / С. В. Мальцев // Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского. — 2008. — Т. 87, № 2. — С. 120—123.
32. Мальцев, С. В. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни и коррекция его дефицита / С. В. Мальцев, А. М. Закирова, Г. Ш. Мансурова // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, № 2. — С. 61—64.
33. Мальцев, С. В. Обеспеченность витамином D детей раннего возраста из группы медико-социального риска / С. В. Мальцев, А. М. Закирова, Г. Ш. Мансурова // Практическая медицина. — 2016. — № 8 (100). — С. 29—37.
34. Мальцев, С. В. Остеопороз — «педиатрическая проблема с гериатрическими последствиями» / С. В. Мальцев, Н. Н. Архипова // Практическая педиатрия. — 2008. — № 7. — С. 14—17.
35. Мальцев, С. В. Состояние костной ткани у подростков Республики Татарстан / С. В. Мальцев, А. В. Богданова, Н. А. Зотов // Практическая медицина, 2011. — № 1 (48). — С. 183—185.
36. Нарушение метаболизма витамина D при ожирении / И. И. Дедов, Н. В. Мазурина, Н. А. Огнева [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2011. — № 2. — С. 3—10.

37. Нарушения обмена витамина D: клинический аспект / Е. В. Жилиев, А. В. Глазунов, П. А. Глазунов [и др.] // Клиническая медицина. — 2012. — № 7. — С. 14—19.
38. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактики ведения : проект российских рекомендаций / Л. Н. Аббакумова, И. Л. Алимова, Н. С. Антонова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. — 2014. — Т. 93, № 5. — С. 1—40 (Приложение).
39. Недостаточность витамина D / Е. А. Потрохова, Н. В. Соболюк, С. В. Бочанцев [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 30—33.
40. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции : проект национальной программы. — Москва, 2017. — С. 50.
41. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России / И. Н. Захарова, С. В. Мальцев, Т. Э. Боровик [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. — 2014. — Т. 93, № 2. — С. 75—80.
42. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013-2014гг.) // И. Н. Захарова, С. В. Мальцев, Т. Э. Боровик [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т. 13, № 6. — С. 30—34.
43. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве / И. Н. Захарова, Т. М. Творогова, О. А. Громова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2015. — Т. 12, № 5. — С. 528—531.
44. Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, С. В. Яблочкова, Е. А. Евсеева // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 134—140.

45. Неудахин, Е. В. Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе / Е. В. Неудахин, А. В. Агейкин // Педиатрия. — 2003. — № 4. — С. 95—98.
46. Николаева, С. В. Значение кальция и витамина D для детей / С. В. Николаева // *Concilium medicum*. Педиатрия. — 2012. — № 3. — С. 5—6.
47. Новиков, П. В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей / П. В. Новиков. — Москва : Триада X, 2006. — 336 с..
48. О дозировании витамина D у детей и подростков / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, И. Н. Захарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2015. — Т. 14, № 1. — С. 38—47.
49. О комплексной оценке состояния здоровья детей : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 декабря 2003 г. № 621 // Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / под ред. А. А. Баранова. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 536—538. — Приложение 7. — (Национальный проект «Здоровье»).
50. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста / И. Н. Захарова, Л. Я. Климов, В. А. Курьянинова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2016. — Т. 61, № 6. — С. 68—76.
51. Обеспеченность витамином D населения различных возрастных групп, проживающих в городе Архангельске / С. И. Малявская, И. Н. Захарова, Г. Н. Кострова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2015. — Т. 14, № 6. — С. 681—685.
52. Обеспеченность витамином различных возрастных групп населения г. Архангельска / С. И. Малявская, Г. Н. Кострова, А. В. Лебедев, Е. В. Голышева // Экология человека. — 2016. — № 12. — С. 37—42.
53. Основные факторы риска, предрасполагающие к развитию рахита / М. П. Носирова, Г. С. Мамаджанова, С. У. Файзуллоев, М. К. Кафари // Вестник Авиценны. — 2011. — № 1. — С. 84—87.
54. Особенности костной прочности детей дошкольного возраста по данным количественной ультразвуковой денситометрии / Л. А. Щеплягина, Л. В.

Козлова, Н. Ю. Крутикова, О. В. // Медицинский алфавит. Радиология. — 2010. — № 1 — С. 43—45.

55. Особенности фосфатно-кальциевого обмена у новорожденных и недоношенных детей / С. В. Мальцев, Н. Н. Архипова, Э. М. Шакирова, Т. В. Колесниченко // Практическая медицина. — 2009. — № 7(39). — С. 9—12.

56. Остеопороз / Я. В. Благодосклонная, Е. И. Красильникова, Т. Л. Каронова, Е. Н. Гринева // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2010. — № 2. — С. 46—53.

57. Оценка эффективности мероприятий, направленных на профилактику рахита / Н. Г. Киселева, Т. Е. Таранушенко, С. И. Устинова [и др.] // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 5. — С. 77—81.

58. Оценка физического развития детей и подростков. Методическое пособие. Издание 3-е, переработанное и дополненное. Екатеринбург: УГМА, 2006, - 85 с.

59. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С. Г. Семин, Л. В. Волкова, А. Б. Моисеев, Н. В. Никитина // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 2. — С. 122—131.

60. Плещева, А. В. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предупреждения. / А. В. Плещева, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. — 2012. — № 2. — С. 33—42.

61. Плудовский, П. D-дефицит — это болезнь или фактор риска заболеваний / П. Плудовский // Педиатрия. — 2016. — № 1. — С. 36—42.

62. Плудовский, П. Еще раз об алиментарном рахите / П. Плудовский, И. Н. Захарова // Медицинский совет. — 2016. — № 16. — С. 27—31.

63. Плудовский, П. Рекомендации по назначению витамина D разным группам населения / П. Плудовский // Участковый педиатр. — 2016. — № 4. — С. 14—16.

64. Показатели D-эндокринной системы у детей первых двух лет жизни с гипокальциемическими судорогами и рахитом / О. И. Стенина, А. К. Углицких, С. С. Паунова [и др.] // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 6. — С. 158—160.

65. Проблема D-дефицитного рахита: мифы и реалии / С. В. Мальцев, С. Н. Архипова, Э. М. Шакирова, Л. З. Сафина // Казанский медицинский журнал. — 2005. — Т. 86, № 1. — С. 1—5.
66. Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста : метод. рекомендации / Е. М. Лукьянова, И. М. Воронцов, С. В. Мальцев [и др.]. — Москва, 1990. — 36 с.
67. Рахит и гиповитаминоз D — новый взгляд на давно существующую проблему : учебно-методическое пособие для врачей / И. Н. Захарова [и др.]. — Москва, 2011. — 96 с.
68. Роль витамина D в системе мать-плацента-плод / С. В. Мальцев, А. М. Закирова, Г. Ш. Мансурова // Практическая медицина. — 2016. — 1(96). — С. 26—31.
69. Роль витамина D в формировании здоровья ребенка. Национальная программа по обеспеченности витамином D / О. А. Громова, С. В. Мальцев, И. Н. Захарова, Л. С. Намазова-Баранова // Concilium medicum. Педиатрия. — 2015. — № 1. — С. 5—13.
70. Рывкин, А. И. К патогенезу рахита у / А. И. Рывкин // Педиатрия. журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2015. — Т. 94, № 5. — С. 183—185
71. Самохина Е. О. Клиническое значение количественного ультразвукового исследования костной прочности у детей : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.09 / Самохина Елена Олеговна. — Москва, 2007. — 26 с.
72. Самсыгина, Г. А. По поводу статьи Е.В. Неудахина и В.А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе» / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. — 2003. — № 4. — С. 107—108.
73. Скрипникова, И. А. Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D / И. А. Скрипникова // Остеопороз и остеопатии. — № 1. — 2012. — С. 34—37.

74. Смирнова, Г. Е. Роль Витамина D в развитии детского организма и коррекция его дефицита / Г. Е. Смирнова, А. В. Витебская, Н. А. Шмаков // *Consilium medicum. Педиатрия*. — 2010. — № 34. — С. 7—12.
75. Снижение костной прочности у детей с хроническим гастродуоденитом (диагностика и профилактика) : учебное пособие. — Москва, 2011. — 19 с.
76. Содержание витамина D у детей школьного возраста Приуралья и Северо-Запада РФ / А. И. Козлов, Ю. А. Атеева, Г. Г. Вершубская, В. Г. Рыжаенков // *Педиатрия*. — 2012. — № 1. — С. 144—148.
77. Спиричев, В. Б. Витамин D и его синергисты / В. Б. Спиричев, О. А. Громова // *Земский врач*. — 2012. — № 2 (13). — С. 33—38.
78. Спиричев, В. Б. Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза / В. Б. Спиричев // *Вопросы питания*. — 2003. — № 1. — С. 34—43.
79. Спиричев, В. Б. О биологических эффектах витамина D / В. Б. Спиричев // *Педиатрия*. — 2011. — Т. 90, № 6. — С. 113—119.
80. Статус витамина D у детей Юга России в осенне-зимнем периоде года / Л. Я. Климов, И. Н. Захарова, В. А. Курьянинова [и др.] // *Медицинский совет*. — 2015. — № 14. — С. 14—19.
81. Струков, В. Возможен ли солнцеендуцированный гипервитаминоз D? / В. Струков, Е. Егорова // *Врач*. — 2014. — № 7. — С. 81—82.
82. Струков, В. И. Дискуссионные вопросы рахита / В. И. Струков // *Педиатрия*. — 2006. — № 3. — С. 72—75.
83. Студеникин, В. М. По поводу статьи Е.В. Неудахина и В.А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе» / В. М. Студеникин // *Педиатрия*. — 2003. — № 4. — С. 110—111.
84. Студеникин, В. М. Рахит: соматоневрология и нейропедиатрия / В. М. Студеникин // *Лечащий врач*. — 2017. — № 1. — С. 20—24.
85. Таточенко, В. К. К дискуссии о рахите в статье Е.В. Неудахина и В.А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на

современном этапе» / В. К. Таточенко, О. В. Чумакова // Педиатрия. — 2003. — № 4. — С. 112.

86. Факторы, предрасполагающие к нарушению фосфорно-кальциевого обмена, и активные метаболиты витамина D у детей грудного возраста / Т. Е. Таранушенко, Н. Г. Киселева, С. И. Устинова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2012. — № 1. — С. 101—104.

87. Хлебовец, Н. И. Клиника и диагностика рахита у детей в современных условиях / Н. И. Хлебовец // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2011. — № 3. — С. 51—54.

88. Хлебовец, Н. И. Рахит: лечение и профилактика / Н. И. Хлебовец // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2011. — № 4. — С. 90—92.

89. Царегородцева, Л. В. Современные взгляды на проблему рахита у детей / Л. В. Царегородцева // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 6. — С. 102—106.

90. Цурко, В. В. Остеопороз, кальцификация ткани и атерогенез: роль кальция и витамина D в пусковом механизме / В. В. Цурко // Клиническая геронтология. — 2009. — № 2. — С. 3—8.

91. Частота дефицита витамина D среди подростков московской выборки / Е. Е. Михайлов, Т. А. Короткова, Н. В. Демин. [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 1. — С. 85—90.

92. Черкасова, Е. В. Состояние костной прочности у здоровых подростков Оренбурга по данным ультразвуковой денситометрии / Е. В. Черкасова, С. Е. Лебедькова // Вестник ОГУ. — 2013. — № 6. — С. 13—17.

93. Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, С. В. Васильева, Е. А. Евсеева // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. — 2014. — Т. 93, № 3. — С. 111—117.

94. Чугунова, О. В. Некоторые аспекты профилактики и лечения рахита / О. В. Чугунова, Ф. П. Романюк, В. П. Алферов // Педиатрия. — 2004. — № 6. — С. 77—80.

95. Шабалов, Н. П. Рахит: дискуссионные вопросы трактовки / Н. П. Шабалов // Педиатрия. — 2003. — № 4. — С. 98—103.
96. Шварц, Г. Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция / Г. Я. Шварц // Российский медицинский журнал. — 2009. — Т. 17, № 7. — С. 477—486.
97. Щеплягина, Л. А. Антенатальная профилактика / Л. А. Щеплягина // Лечение и профилактика. — 2013. — № 2 (6). — С. 7—12.
98. Щеплягина, Л. А. Количественное ультразвуковое исследование у детей: возможности прибора Sunlight Omnisense (Sunlight Medical LTD, Israel)[Электронный ресурс] / Л. А. Щеплягина, Е. О. Самохина, Т. Ю. Моисеева. — Режим доступа: www.atesmedica.ru
99. Эффективность применения ультразвукового денситометра Omnisense-7000 в педиатрической практике // Л. А. Щеплягина, Е. О. Самохина, И. В. Круглова, Е. А. Чибрина // Медицинский бизнес. — 2008. — № 10 (172). — С. 44—45.
100. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительность применения препаратов холекальциферола / И. Н. Захарова, Л. Я. Климов [и др.] // Педиатрия. — 2016. — Т. 95, № 6. — С. 62—70.
101. A cross-sectional study on biochemical parameters of bone turnover and vitamin D metabolites in healthy Dutch children and young adults / I. M. Van der Sluis, W. Hop, J. van Leeuwen, H. Pols [et al.] // Horm Res. — 2002. — Vol. 57, № 5-6. — P. 170—179.
102. Abrams, S. A. Update on vitamin D During childhood / S. A. Abrams, D. Tiosano // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. — 2014. — Vol. 21, № 1. — P. 51—55.
103. Adams, J. S. Update in vitamin D / J. S. Adams, M. Hewison // J Clin Endocrinol Metab. — 2010. — Vol. 95. — P. 471—478.

104. Are national vitamin D guidelines sufficient to maintain adequate blood levels in children? / D. E. Roth, P. Martz, R. Yeo, C. Prosser, M. Bell, A. B. Jones // *Can J Public Health*. — 2005. — Vol. 96, № 6. — P. 443—449.
105. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization / N. Brinkley, D. Krueger, C. Cowgill [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2004. — Vol. 89. — P. 3152—3157.
106. Association between vitamin D and bone mineral density in Iranian postmenopausal women / F. Hosseinpanah, M. Rambod, A. Hossein-nejad [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. — 2008. — Vol. 26, № 1. — P. 86—92.
107. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study / P. Garnero, F. Munoz, E. Sornay-Rendu [et al.] // *Bone*. — 2007. — Vol. 40, № 3. — P. 716—722.
108. Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes / Y. Song, L. Wang, A. G. Pittas [et al.] // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36, № 5. — P. 1422—1428.
109. Bordelon, P. Recognition and management of vitamin D deficiency / P. Bordelon, M. Ghetu, R. Langan // *Am Fam Physician*. — 2009. — Vol. 80, № 8. — P. 841—846.
110. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D / R. P. Heaney, M. S. Dowell, C. A. Hale, A. Bendich // *J Am Coll Nutr*. — 2003. — Vol. 22, № 2. — P. 142—146.
111. Calcium-selective ion channel, CaT1, is apically localized in gastrointestinal tract epithelia and is aberrantly expressed in human malignancies / L. Zhuang, J. B. Peng, L. Tou, H. Takanaga, R. M. Adam, M. A. Hediger, M. R. Freeman // *Lab Invest*. — 2002. — Vol. 82. — P. 1755—1764.
112. Canell, J. J. Use of vitamin D in clinical practice / J. J. Canell, B. W. Hollis // *Altern Med Rev*. — 2008. — Vol. 13, № 1. — P. 6—20.
113. Carter, G. D. 25-hydroxyvitamin D assays: the quest for accuracy / G. D. Carter // *Clin Chem*. — 2009. — Vol. 55. — P. 1300—1302.

114. Changing Incidence of Serum 25-Hydroxyvitamin D Values Above 50ng/ml: A 10-Year Population-Based Study / D. V. Dudencov, B. P. Yawn, S. S. Oberhelman [et al.] // *Mayo Clin Proc.* — 2015. — Vol. 90, № 5. — P. 577—586.

115. Childhood 25-OH Vitamin D Levels and Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / M. Juonala, A. Voipio, K. Pahkala [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2015. — Vol. 100, № 4. — P. 1469—1476.

116. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / J. Wortsman, L. Y. Matsuoka, T. C. Chen, Z. Lu, M. F. Holick // *American Journal of Clinical Nutrition.* — 2000. — Vol. 72, № 3. — P. 690—693.

117. DeLucia, M. C. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants / M. C. DeLucia, M. E. Mitnick, T. O. Carpenter // *J Clin Endocrinol metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 3539—3545.

118. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency / J. Canell, B. Hollis, M. Zasloff [et al.] // *Expert Opin Pharmacother.* — 2008. — № 9. — P. 107—118.

119. Diehl, J. W. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status / J. W. Diehl, M. W. Chiu // *Dermatol Ther.* — 2010. — Vol. 23, №1. — P. 48—60.

120. Dini, C. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases / C. Dini, A. Bianchi // *Ann Ist Super Sanita.* — 2012. — Vol. 48, № 3. — P. 319—327.

121. Drug and therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations / M. Misra, D. Pacaud, A. Petryk, P. F. Collet-Solberg, M. Kappy // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 122, № 2. — P. 398—417.

122. Elder, C. J. Rickets / C. J. Elder, N. J. Bishop // *Lancet.* — 2014. — Vol. 383, № 9929. — P. 1665—1676.

123. Estimates of optimal vitamin D status / B. Dawson-Hughes, R. Heaney, M. Holick [et al.] // *Osteoporos Int.* — 2005. — № 16. — P. 713—716.

124. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes / H. A. Bischoff-Ferrari, E. Giovannucci, W. C. Willet, T. Dietrich, B. Dawson-Hughes // *Am J Clin Nutr.* — 2006. — Vol. 84. — P. 18—28.
125. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari, C. M. Gordon, D. A. Hanley, R. P. Heaney, M. H. Murad., C. M. Weaver // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 1911—1930.
126. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D / T. C. Chen, F. Chimeh, Z. Lu, J. Mathieu, K. S. Person, A. Zhang, N. Kohn, S. Martinello, R. Berkowitz, M. F. Holick // *Arch Biochem Biophys.* — 2007. — Vol. 460, № 2. — P. 213—217.
127. Giovannucci, E. Expanding roles of vitamin D / E. Giovannucci // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94, № 1. — P. 418—420.
128. Global rickets consensus / C. Munns [et al.] // *J. Clin. Endocrinol Metab.* — 2016. — Vol. 101, № 2. — P. 394—415.
129. Grant, W. B. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review / W. B. Grant, M. Holick // *Altern Med Rev.* — 2005. — № 10. — P. 94—111.
130. Grant, W.B. The role of vitamin D supplements in treating health condition and disease common among those with intellectual and/or developmental disabilities / W. B. Grant // *Stand Med Pediatr.* — 2015. — Vol. 12, № 5. — P. 775—780.
131. Heaney, R. The vitamin D requirement in health and disease / R. Heaney // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2005. — № 97. — P. 13—19.
132. Hemlock, C. Depressed vitamin D levels and ultrasound T-score in institutionalized patients with mental retardation / C. Hemlock, N. Patel, P. Miller. // *Journal of Clinical Densitometry.* — 2005. — Vol. 8, № 2. (Poster number 52).
133. Henderson, A. Vitamin D and the breastfed infant / A. Henderson // *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* — 2005. — Vol. 34, № 3. — P. 367—372.
134. Henry, H. L. The 25-hydroxyvitamin D α 1-hydroxylase / H. L. Henry // *Vitamin D* / eds. D. Feldman, J. W. Pice, F. H. Glorieux. — San Diego, CA : Elsevier Academic Press, 2005. — P. 69—83.

135. High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density / F. Allali, S. El Aichaoui, H. Khazani [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 2009. — Vol. 38, № 6. — P. 444—451.
136. Holick, M. F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health / M. F. Holick // *Mayo Clin. Proc.* — 2006. — Vol. 81, № 3. — P. 353—373.
137. Holick, M. F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets / M. F. Holick // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 2062—2072.
138. Holick, M. F. The vitamin D epidemic and its health consequences / M. F. Holick // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135, № 11. — P. 2739—2748.
139. Holick, M. F. Vitamin D / M. F. Holick // *Modern Nutrition in Health and Disease* / eds. M. E. Shils, M. Shike, A. C. Ross, B. Caballero, R. J. Cousins. — 10-th ed. — Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
140. Holick, M. F. Vitamin D deficiency / M. F. Holick // *N Engl J Med.* — 2007. — Vol. 357, № 3. — P. 266—281.
141. Holick, M. F. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences / M. F. Holick, T. C. Chen // *Am J Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 87, № 4. — P. 1080—1086.
142. Holick, M. F. Vitamin D Is Not As Was Toxic Once Thought: A Historical and an Up-to-Date Perspective / M. F. Holick // *Mayo Clin Proc.* — 2015. — Vol. 90, № 5. — P. 561—564.
143. Holick, M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application / M. F. Holick // *Ann Epidemiol.* — 2009. — Vol. 19, № 2. — P. 73—78.
144. Holick, M. F. Vitamin D update 2015: What we need to know about its health benefits and potential for toxicity? / M. F. Holick // *Standardy Medyczne Pediatria.* — 2015. — Vol. 12, № 5. — P. 759—765.
145. Hollis, B. Overview of the proceeding from Experimental Biology 2004 symposium: vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency / B. Hollis // *J Nutr.* — 2005. — Vol. 135, № 2. — P. 301—303.

146. Hollis, B. W. Editorial: the determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task / B. W. Hollis // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 3149—3151.

147. Hossein-Nezhad, A. Vitamin D for health: A Global Perspective / A. Hossein-Nezhad, M. F. Holick // *Mayo Clin Proc.* — 2013. — Vol. 88, № 7. — P. 720—755.

148. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol / R. P. Heaney, K. M. Davies, T. C. Chen, M. F. Holick, M. J. Barger-Lux // *Am J Clin.* — 2003. — Vol. 77, № 1. — P. 204—210.

149. Hypervitaminosis D Associated with Drinking Milk / C. H. Jacobus, M. F. Holick, Q. Shao, T. C. Chen, I. A. Holm, J. M. Kolodny, G. El-H. Fuleihan, E. W. Seely // *N Engl J Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 1173—1177.

150. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor muscle tissue / H. A. Bischoff-Ferrari, M. Borchers, F. Gudat [et al.] // *Histochem J.* — 2001. — Vol. 33. — P. 19—24.

151. Influence of vitamin D levels on bone mineral density and osteoporosis / M. Sadat-Ali, A. H. Al Elq, H. A. Al-Turki [et al.] // *Annals of Saudi Medicine.* — 2011. — Vol. 31, № 6. — P. 602—608.

152. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and vitamin D. — Washington, DC : National Academy Press, 2010.

153. IOF position statement vitamin D recommendations for older adults / B. Dawson-Hughes, A. Mithal, J. P. Bonjour [et al.] // *Osteoporos. Int.* — 2010. — Vol. 21, № 7. — P. 1151—1154.

154. Iyer, P. Detecting disorders of vitamin D deficiency in children: an update / P. Iyer, F. Diamond // *Adv Pediatr.* — 2013. — Vol. 60, № 1. — P. 89—106.

155. Jones, G. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D / G. Jones, D. E. Prosser, M. Kaufmann // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* — 2012. — Vol. 523, № 1. — P. 9—18.

156. Lippi, G. Vitamin D deficiency among Italian children / G. Lippi, M. Montagnana, G. Targher // *CMAJ* 177. — 2007. — № 12. — P. 1529—1530.

157. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study / P. Mahon, N. Harvey, S. Crozier [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. — 2010. — Vol. 25, № 1. — P. 14—19.

158. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents / K. D. Cashman, T. R. Hill, A. A. Cotter, C. A. Boreham [et al.] // *Am J Clin Nutr*. — 2008. — Vol. 87, № 4. — P. 1039—1044.

159. Low vitamin D Status in mother-newborn pairs in Greece / P. Nicolaidou, Z. Hatzistamatiou, A. Papadopoulou [et al.] // *Tissue Int*. 2006. — Vol. 78. — P. 337—342.

160. Macdonald, H. M. Large-scale population-based study shows no evidence of association between common polymorphism of the VDR gene and BMD in British women / H. M. Macdonald, F. E. McGuigan, A. Stewart // *J. Bone Miner. Res.* — 2006. — Vol. 21, № 1. — P. 151—162.

161. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size / R. Morley, J. B. Carlin, J. A. Pasco, J. D. Wark // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* — 2006. — Vol. 91, № 3. — P. 906—912.

162. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development / A. J. Whitehouse, B. L. Holt, M. Serralha [et al.] // *Pediatrics*. — 2012. — Vol. 29, № 3. — P. 485—493.

163. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia / L. M. Bodnar, J. M. Catov, H. N. Simhan [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2007. — Vol. 92, № 9. — P. 3517—3522.

164. Maternal vitamin D predominates over genetic factors in determining neonatal circulating vitamin D concentrations / B. Novacovic, J. Galati, A. Chen [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. — 2012. — Vol. 96. — P. 188—195.

165. Maternal vitamin D status affects bone growth in early childhood — a prospective cohort study / H. T. Viljalkanen, T. Korhonen, T. Hytinantti [et al.] // *Osteoporos Int*. — 2011. — Vol. 22, № 3. — P. 883—891.

166. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study / V. K. Javaid, S. R. Crozier, N. C. Harvey [et al.] // *Lancet*. — 2006. — Vol. 367. — P. 36—43.

167. Meta-analysis of All Cause Mortality According to Serum 25-Hydroxyvitamin D / C. F. Garland, J. J. Kim, S. B. Mohr [et al.] // *Am J Public Health*. — 2014. — Vol.104, № 8. — E. 43—50.

168. Molgaard, C. Vitamin D and bone health in early life / C. Molgaard, K. Michaelsen // *Proc Nutr Soc*. — 2003. — Vol. 62. — P. 823—828.

169. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary / T. J. Aspray, W. Bowring [et al.] // *Age Ageing*. — 2014. — Vol. 28. — P. 093.

170. Norman, A. W. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health / A. W. Norman // *Am. J. Clin Nutr*. — 2008. — Vol. 88, № 2. — P. 491—499.

171. Norman, A. W. Vitamin D / A. W. Norman, H. H. Henry // *Present Knowledge in Nutrition* / eds. B. A. Bowman, R. M. Russell. — 9-th ed. — Washington DC : ILSI Press, 2006.

172. Phenobarbital suppresses vitamin D3 25-hydroxylase expression: a potential new mechanism for drug-induced osteomalacia / F. Hosseinpour, M. Ellfolk, M. Norlin, K. Wikvall // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2007. — Vol. 357, № 3. — P. 603—607.

173. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. Rev / M. J. Gomez de Tejada Romero, M. Sosa Henriquez, J. Del Pino Montes [et al.] // *Osteoporos. Metab. Miner*. — 2011. — Vol. 3, № 1. — P. 53—64.

174. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study on younger and older adults / H. A. Bischoff-Ferrari, T. Dietrich, E. J. Orav [et al.] // *The American Journal of Medicine*. — 2004. — Vol. 116, № 9. — P. 634—639.

175. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004 / J. Kumar, P. Muntner, F. J. Kaskel, S. M. Hailpern, L. M. Melamed // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 124. — P. 362—370.

176. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescent / C. M. Gordon, K. C. DePeter, H. A. Feldman, E. Grace, S. L. Emans // Arch Adolesc Med. — 2004. — Vol. 158, № 6. — P. 531—537.

177. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement / C. Munns, M. R. Zacharin, S. P. Rodda [et al.] // Med J Aust. — 2006. — Vol. 185, № 5. — P. 268—272.

178. Prosser, D. E. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D / D. E. Prosser, G. Jones // Trends Biochem. Sci. — 2004. — Vol. 29, № 12. — P. 664—673.

179. Rajah, J. Vitamin D and calcium status in urban children attending an ambulatory clinic service in the United Arab Emirates / J. Rajah, A. Haq, J. M. Pettifor // Dermato-Endocrinol. — 2012. — Vol. 4, № 1. — P. 1—5.

180. Ramagopalan, S. V. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding Associations with disease and evolutions / S. V. Ramagopalan, A. Heger, A. J. Berlanga // Genome Res. — 2010. — Vol. 20, № 10. — P. 1352—1360.

181. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium intake affect rates of bone calcium deposition during pregnancy and the early postpartum / K. O. O'Brien, C. M. Donangelo, L. D. Ratchie [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. — 2012. — Vol. 96. — P. 64—72.

182. Shellhaas, R. A. Prevalence and risk factors for vitamin D insufficiency among children with epilepsy / R. A. Shellhaas, A. K. Barks, S. M. Joshi // Pediatr. Neurol. — 2010. — Vol. 42, № 6. — P. 422—426.

183. Shin, Y. H. Vitamin D status and childhood health / Y. H. Shin, H. J. Shin, Y. J. Lee // Korean J. Pediatr. — 2013. — Vol. 56, № 10. — P. 417—423.

184. Siddiqui, T. S. Presentation and predisposing factors of nutritional rickets in children of Hazara Division / T. S. Siddiqui, M. I. Rai // J Ayub Med Coll Abbottabad. — 2005. — Vol. 17, № 3. — P. 29—32.

185. Spence, J. T. Secondary prevention of vitamin D-deficiency rickets / J. T. Spence, J. R. Serwint // Pediatrics. — 2004. — Vol. 113. — P. e70.

186. Springbett, P. Photoprotection and vitamin D status / P. Springbett, S. Buglass, A. R. Young // *J Photochem Photobiol B*. — 2010. — Vol. 101, № 2. — P. 160—168.

187. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know / A. C. Ross, J. E. Manson, S. A. Abrams [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2011. — Vol. 96, № 1. — P. 53—58.

188. The effects of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants / L. A. Basile, S. N. Taylor, C. L. Wagner, R. L. Horst, B. W. Hollis // *Breastfeed Med*. — 2006. — Vol. 1, № 1. — P. 27—35.

189. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation / P. Lips, D. Hosking, K. Lippuner [et al.] // *J Intern Med*. — 2006. — Vol. 260. — P. 245—254.

190. The reemerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney / P. D. Robinson, W. Hogler, M. E. Craig [et al.] // *Arch Dis Child*. — 2006. — Vol. 91, № 7. — P. 564—568.

191. Viswanathan, A. Chronic pediatric inflammatory disease: Effect on bone / A. Viswanathan, F. A. Sylvester // *Rev. Endocr. Metab. Disord*. — 2008. — Vol. 9. — P. 107—122.

192. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management / R. Francis, T. Aspray, W. Fraser [et al.] — The National Osteoporosis Society, 2013. — 28 p.

193. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India / R. K. Marwaha, N. Tandon, D. R. Reddy, R. Aggarwal [et al.] // *Am J Clin Nutr*. — 2005. — Vol. 82. — P. 477—482.

194. «Vitamin D and cognition in older adults»: updated international recommendations. / C. Annweiler, E. Dursun, F. Feron [et al.] // *J Intern Med*. — 2015. — Vol. 277, № 1. — P. 45—57.

195. Vitamin D and its relation to bone mineral density in postmenopause women / P. J. Labronici, S. S. Blunck, F. R. Lana [et al.] // *Revista Brasileira de Ortopedia*. — 2013. — Vol. 48, № 3. — P. 228—235.

196. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus / C. L. Wagner S. N. Taylor, A. Dawodu [et al.] // *Nutrients*. — 2012. Vol 4, № 3. — P. 2008—2030.

197. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / P. Bergman, A. U. Lindh, L. Björkhem-Bergman, J. D. Lindh // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 6. — e65835.

198. Vitamin D concentrations, endothelialprogenitor cells, and cardiovascular risk factors / N. A. Mikirova, G. Belcaro, J. A. Jackson, N. H. Riordan // *PanMinerva Med*. — 2010. — Vol. 52, № 2. — P. S81—S87. (Suppl. 1).

199. Vitamin D deficiency and osteoporosis in stroke survivors: an analysis of National Examination Survey (NHANES) / D. Uluduz, M. M. Adil, B. Rahim [et al.] // *J Vasc Interv Neurol*. — 2014. — Vol. 7, № 1. — P. 23—28.

200. Vitamin D deficiency: Evidence safety, and recommendations for the Swiss populations. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012 [Electronic resource] / H. A. Bischoff-Ferrari, P. Burckhardt, K. Quack-Loetscher [et al.]. — URL:<http://www.iccidd.org/p1420008045.html>.

201. Vitamin D deficiency: Universal risk factor for multifactorial diseases? / M. H. De Borst, R. A. de Boer, R. P. Stolk [et al.] // *Curr. Drug Targets*. — 2011. — Vol. 12, № 1. — P. 97—106.

202. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence / P. Pludowski, M. F. Holick, S. Pils [et al.] // *Autoimmun Rev* 2013. — Vol. 12, № 10. — P. 976—989.

203. Vitamin D insufficiency in adolescent males in Southern Tasmania: prevalence, determinants, and relationship to bone turnover markers / G. Jones, T. Dwyer, K. L. Hynes, V. Parameswaran, T. M. Greenaway // *Osteoporos Int*. — 2005. — Vol. 16, № 6. — P. 636—641.

204. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies / J. Y. Dong, W. G. Zhang, J. J. Chen [et al.] // *Nutrients*. — 2013. — Vol. 5, № 9. — P. 3551—3562.

205. Vitamin D status of mothers and their neonates in Kuwait / A. M. Molla, M. A. Badawi, M. S. Hammoud [et al.] // *Pediatrics International*. — 2005. — Vol. 47. — P. 649—652.

206. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women / M. Haugen, A. L. Brantsaeter, L. Trogstad [et al.] // *Endocrinology*. — 2009. — Vol. 20, № 5. — P. 720—726.

207. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / R. Rizzoli, S. Boonen, M. L. Brandi [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. — 2013. — Vol. 29, № 4. — P. 305—313.

208. Vitamin D3 Supplementation and Antibiotic Consumption — Results from a Prospective, Observational Study at an Immune-Deficiency Unit in Sweden / A. C. Norlin, S. Hansen, E. Wahren-Borgström [et al.] // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11, № 9. — e0163451.

209. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada / L. M. Ward, I. Gaboury, M. Ladhany, S. Zlotkin // *CMAJ*. — 2007. — Vol. 177, № 2. — P. 161—166.

210. Vitamin status after bariatric surgery: a randomized study of gastric bypass and duodenal switch / E. T. Aasheim, S. Bjorkman, T. T. Sovik, M. Engstrom, S. E. Hanvold, T. Mala, T. Olbers, T. Bohmer // *American Journal of Clinical Nutrition*. — 2009. — Vol. 90, № 1. — P. 15—22.

211. Vogiatzi, M. G. Drugs, and therapeutics committee of the pediatric endocrine society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature / M. G. Vogiatzi, E. Jacobson-Dickman, M. D. DeBoer // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2014. — Vol. 99, № 4. — P. 1132—1141.

212. Wacker, M. Vitamin D — effect on skeletal and extraskkeletal health and the need for supplementation / M. Wacker, M. F. Holick // *Nutrients*. — 2013. — Vol. 5, № 1. — P. 111—148.

213. Wagner, C. L. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescent / C. L. Wagner, F. R. Greer // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 122, № 5. — P. 1142—1152.

214. Webb, A. R. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status / A. R. Webb, O. Engelson // *Photochem. Photobiol.* — 2007. — Vol. 82, № 6. — P. 1697—1703.