

Клинические рекомендации

Недостаточность витамина D. Рахит

Кодирование по Международной E55
статистической классификации
болезней и проблем, связанных со
здоровьем:

Возрастная группа: дети

Год утверждения: 202_

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Российская ассоциация эндокринологов**
- **Ассоциация медицинских генетиков**
- **Национальная ассоциация детских реабилитологов**

Оглавление	
Список сокращений.....	3
Термины и определения.....	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)...	12
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	14
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...	14
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	15
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	18
2.1 Жалобы и анамнез.....	18
2.2 Физикальное обследование.....	18
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	19
2.4 Инструментальные диагностические исследования	22
2.5 Иные диагностические исследования	23
2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов	23
2.5.2 Дифференциальная диагностика	23
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	24
3.1 Консервативное лечение.....	24
3.1.1 Патогенетическая терапия	24
3.1.1.1 Лечение недостаточности витамина D.....	24
3.1.1.2 Лечение дефицита витамина D/рахита.....	25
3.1.2 Симптоматическая терапия	26
3.2 Хирургическое лечение	27
3.3 Иное лечение.....	27
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	27
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	30

5.1 Антенатальная профилактика.....	30
5.2 Диспансерное наблюдение.....	33
5.3 Вакцинация.....	34
6. Организация оказания медицинской помощи	34
6.1 Показания для плановой госпитализации	34
1.2 Показания для неотложной/экстренной госпитализации.....	35
1.3 Показания к выписке пациента из стационара	35
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	35
7.1 Исходы и прогноз	35
Критерии оценки качества медицинской помощи	35
Список литературы.....	37
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	45
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	49
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	52
Приложение А3.1 Физиологические системы и процессы, реагирующие на гормонально активную форму витамина D.	54
Приложение А3.2. Основные продукты, являющиеся источником витамина D	55
Приложение А3.3. Дифференциальная диагностика различных форм рахита	56
Приложение А3.4. Биохимические показатели кальций-фосфорного обмена при дефиците витамина D	60
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	61
Приложение В. Информация для пациентов	62
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	64

Список сокращений

БАД – биологически активные добавки
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГФФ – гипофосфатазия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИИГ – инфантильная гиперкальциемия
КИ – клинические исследования
КС – краниосиностоз
КТ – компьютерная томография
МПК – минеральная плотность костей
НО – несовершенный остеогенез
ПТГ – паратиреоидный гормон
РНП – рекомендуемая норма потребления
СД1/СД2 – сахарный диабет 1-го/2-го типа
УФ – ультрафиолетовый
ХБП – хроническая болезнь почек
ЩФ – щелочная фосфатаза
VDBP - витамин D-связывающий белок
VDR – рецептор витамина D
FGF23 – фактор роста фибробластов 23
25(OH)D - 25-гидроксиголекальциферол (кальцидиол)
1,25(OH)₂D - 1,25-дигидроксиголекальциферол (кальцитриол)

...** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 24.12.2022) <Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи)

- Применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии при условии подписанного информированного добровольного согласия (согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями)

Термины и определения

Верхний допустимый уровень потребления – наибольший уровень суточного потребления пищевых веществ, который не представляет опасности развития неблагоприятных воздействий на показатели состояния здоровья практически у всех лиц

Верхний предел безопасного потребления — величина потребления пищевых веществ, которая безопасна для большинства здоровых людей и выше которой у части людей через какое-либо время могут проявляться побочные явления и симптомы токсичности

Гипервитаминоз D - патологическое состояние, вызванное D-витаминной интоксикацией, сопровождающееся гиперкальциемией и отложением солей кальция во многих тканях.

Лечебные (терапевтические) дозы витамина – дозы, существенно превышающие рекомендуемое суточное потребление и предназначенные для курсового применения по назначению и под контролем врача.

Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах – уровень суточного потребления пищевых веществ, достаточный для удовлетворения физиологических потребностей не менее чем 97,5 процентов населения с учетом возраста, пола, физиологического состояния и физической активности

Профилактические дозы - близкие к физиологической потребности или рекомендуемому суточному потреблению и предназначенные для постоянного восполнения недостаточного содержания витамина в питании

Рекомендуемое суточное потребление - усредненная величина необходимого поступления пищевых веществ, обеспечивающих оптимальную реализацию физиолого-биохимических процессов.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Недостаточность витамина D – состояние, характеризующееся снижением концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови ниже нормальных значений, которое может потенциально приводить к снижению всасывания кальция в кишечнике, развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышению риска переломов.

Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови характеризует **статус витамина D** (*табл.1.1.1*); однако, критерии недостаточности и дефицита витамина D, остаются дискуссионными [116], а пороги, используемые для определения этих состояний, основаны на ассоциации концентраций 25(ОН)D с клиническими признаками рахита и повышением уровня щелочной фосфатазы и других маркеров метаболизма костной ткани (более подробно эта информация изложена в разделе 1.5). Недостаточность и дефицит витамина D связаны со многими хроническими заболеваниями и значительно увеличивают риск инфекций.

Таблица 2.1. Интерпретация концентраций 25(ОН)D в сыворотке крови [116]

Статус витамина D	Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови, нг/мл (нмоль/л)
Дефицит	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)
Недостаточность	20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л)
Целевой уровень	30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л)
Безопасное превышение целевого уровня	50–60 нг/мл (125–150 нмоль/л)
Превышение целевого уровня (не определено как токсичное)	60–100 нг/мл (150–250 нмоль/л)
Потенциальная токсичность	>100 нг/мл (>250 нмоль/л)

Превышение целевых концентраций витамина D при сопутствующей гиперкальциемии и снижении активности паратиреоидного гормона может быть потенциально токсичным. **Гипервитаминоз D** - патологическое состояние, вызванное D-витаминной интоксикацией, сопровождающееся гиперкальциемией и отложением солей кальция во многих тканях [42].

Рахит - заболевание детей грудного и раннего возраста, возникающее в результате изменений в кальциево-фосфатном гомеостазе, приводящих к нарушению минерализации костной ткани. Клиническая картина рахита зависит от возраста пациента, продолжительности болезни, а также от этиологической причины патологического процесса.

В то же время, в настоящее время известно более 20 приобретенных или наследственных причин рахита. Последние обусловлены мутациями в генах, участвующих в метаболизме или действии витамина D, реабсорбции или синтезе фосфатов почками, или деградацией фактора роста фибробластов 23 (FGF23, или фосфатурического гормона) [1, 2, 123], при этом при некоторых таких состояниях - уровень 25(OH)D сохраняется в сыворотке крови в пределах нормы [40].

Витамин D-дефицитный (или алиментарный, классический) рахит - вызванный дефицитом витамина D и / или дефицитом кальция в пище, является наиболее частой причиной рахита. В 2016 г. принят Глобальный консенсус по профилактике и лечению рахита алиментарной этиологии, в котором рахит определен как нарушение дифференцировки хондроцитов, минерализации зон роста и остеоида у детей, вызванное дефицитом витамина D и/или недостаточным поступлением кальция [3, 123]. Таким образом, дефицит витамина D, дефицит кальция, дефицит фосфора и ацидоз дистальных почечных канальцев - основные этиологические причины возникновения рахита [1]. Патологический процесс локализуется при рахите, главным образом, в метафизарных зонах костей; костные проявления рахита наиболее выражены у детей первых 2-3 лет жизни.

Дефицит витамина D вызывает рахит у младенцев и детей, а также остеомаляцию во всех возрастных группах. Ранее считали, что риск рахита выше в социально-экономически неблагополучных регионах. Однако, в настоящее время доказано, что данное состояние может развиться у любого ребенка – в случае, если не обеспечивается достаточное потребление витамина D в форме лекарственных средств, биологически активных добавок или в виде обогащенных пищевых продуктов, особенно при наличии предрасполагающих факторов, в том числе при ограниченном воздействии солнечного света и/или у детей с хроническими заболеваниями.

Остеомаляция — нарушение минерализации костного матрикса в уже созревшей костной ткани — хотя и присутствует у детей с рахитом, но как термин обычно используется для описания дефекта минерализации после завершения роста кости.

Клинические последствия недостаточности витамина D менее изучены, однако устойчиво низкая концентрация витамина негативно влияет на минеральную плотность костей даже при отсутствии рахита.

В данных клинических рекомендациях рассматривается рахит, возникший в результате недостаточного поступления витамина D и кальция с пищей или рахита алиментарной этиологии.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Витамин D существует в двух формах – холекальциферол и эргокальциферол, которые известны как витамин D₃ и витамин D₂ и отличаются строением боковой цепи; различия не влияют на обмен веществ, обе формы витамина D функционируют как гормоны. Всасывание витамина D₃ и витамина D₂ практически не отличается [4], однако трансформация эргокальциферола в активные формы витамина D происходит более медленно, поэтому витамин D₂ реже используется для компенсации дефицита витамина.

Холекальциферол (витамин D₃) синтезируется под действием ультрафиолетовых (УФ) лучей в коже и поступает в организм с пищей. Во время пребывания на солнце 7-дигидрохолестерин в коже превращается в провитамин D, а затем преобразуется в витамин D₃.

Эргокальциферол (витамин D₂) вырабатывается грибами, содержится в дрожжах и хлебе, поступает в организм только с пищей, в том числе в виде обогащенных витамином D₂ продуктов питания, либо в виде биологических активных добавок [1].

Большая часть территории России расположена в зоне низкой инсоляции, и большинство населенных пунктов характеризуются малым числом солнечных дней в году (40-70). Помимо этого, для синтеза витамина D необходим не просто солнечный свет, а УФ-излучение спектра В, которое достигает поверхности Земли далеко не во всех регионах страны. При сочетании неблагоприятных факторов (недостаточная интенсивность УФ-излучения спектра В, темный цвет кожи, плохие экологические условия, использование кремов с защитными факторами, гиподинамия и т.д.) синтез витамина D резко снижается [1].

Витамин D становится биологически активным после прохождения этапов ферментативных преобразований гидроксилированием. На первом этапе метаболизма витамин D связывается с витамин D-связывающим белком (VDBP) плазмы крови, который взаимодействует с альбумином и транспортируется в печень. В купферовских клетках печени под воздействием мембранного фермента семейства цитохрома P450 25-

гидроксилазы (CYP3F4) холекальциферол превращается в первый активный метаболит – 25-гидроксихолекальциферол [25(OH)D], или кальцидиол. В осуществлении этой реакции также задействованы цитохромы CYP2C9 и CYP2D6 [5].

25(OH)D является основной формой витамина D, циркулирующей в крови. Образование 25(OH)D в печени регулируется по механизму обратной связи и поддерживается на относительно постоянном уровне. Уровень этого метаболита в крови может служить критерием обеспеченности организма витамином D [6].

Второй этап метаболизма происходит в почках с помощью фермента 1 α -гидроксилазы (CYP27B1), преобразующего 25(OH)D в биологически активный гормон кальцитриол – 1,25-дигидроксихолекальциферол [1,25(OH)₂D]. Именно 1,25(OH)₂D вместе с паратиреоидным гормоном (ПТГ) и тиреокальцитонином обеспечивает фосфатно-кальциевый гомеостаз, процессы минерализации и роста костей.

25(OH)D метаболизируется в 1,25(OH)₂D также в различных тканях и клетках организма, участвуя в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки, способствует синтезу интерлейкинов и цитокинов, в том числе кателицидина D – противомикробного полипептида в макрофагах, а также обеспечивает другие внескелетные эффекты витамина D [7, 8].

1,25(OH)₂D (кальцитриол) связывается с рецептором в целевых тканях. Кальцитриол имеет в 100 раз большее сродство к рецептору витамина D (VDR), чем 25(OH)D. Связываясь с ним, кальцитриол вызывает изменение транскрипции на уровне всего генома. На сегодня экспрессия гена рецептора VDR установлена практически во всех тканях организма человека [10]. Молекулярные эффекты активированного VDR включают влияние на уровни гормонов, факторов роста и воспаления, белков, уровня кальция в крови [11]. Результаты физиологических исследований, клинических наблюдений, рандомизированных контролируемых исследований показывают, что дефицит витамина D является универсальным фактором риска различных многофакторных заболеваний [12, 13,14] (см. Приложение А3.1).

Фармакологические и физико-химические исследования показали, что абсорбция витамина D в тонком кишечнике наиболее полно происходит из растворов так называемых мицелл. Мицеллы – наночастицы (10 – 1000 нм в диаметре) с «жировой начинкой» (содержащей витамин D) и гидрофильной оболочкой, которая позволяет наночастицам равномерно распределяться по всему объему водного раствора. Именно за счет образования мицелл и происходит «солюбилизация» витамина D (т.е. переход в водорастворимую форму) [15]. В норме мицеллы, содержащие витамин D, образуются при транзите в кишечнике под действием природных эмульгаторов – желчных и жирных кислот. Благодаря

процессу мицеллообразования (эмульгации) происходит всасывание в тонкой кишке не только витамина D, но и сложных липидов (например, лецитина), других жирорастворимых витаминов (А, Е и К) [1].

Факторы, обуславливающие развитие рахита у детей

1. **Высокие темпы роста и развития детей в раннем возрасте** и повышенная потребность в минеральных компонентах, особенно у недоношенных детей (табл.1.1).

2. **Дефицит кальция и фосфора в пище, связанный с дефектами питания.** Основная патогенетическая причина рахита - недостаточное потребление с питанием витамина D, кальция и фосфора, не обеспечивающее потребности ребенка в этих пищевых веществах

Таблица 1.1 - Потребности в витамине D, кальции и фосфоре детей раннего возраста (по МР 2.3.1.0253-21 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации) [92]

Показатели (в сут.)	Возрастные группы			
	0-3 мес.	4-6 мес.	7-11 мес.	1-2 г
Витамин D, мкг (МЕ)	10 мкг (400 МЕ)			15 мкг (600 МЕ)
Кальций, мг	400	500	600	800
Фосфор, мг	300	400	500	600

Новорожденные и недоношенные дети – наиболее чувствительные группы населения по развитию недостаточности витамина D. Обеспеченность витамином D новорожденного, а также ребенка в период его внутриутробного развития, напрямую зависит от содержания витамина D у матери. Концентрация 25(OH)D в пуповинной крови ребенка составляет 50-80% от уровня в крови матери независимо от срока гестации. Дефицит витамина D широко распространен среди беременных женщин, что объясняет высокий уровень дефицита витамина D у детей первого месяца жизни [16, 17, 18, 19]. Прием витаминно-минеральных комплексов или обогащенных микронутриентами пищевых продуктов, содержащих витамин D, в прегравидарный период, в течение беременности и лактации приводит к улучшению обеспеченности женщины и ее ребенка.

Известно, что витамин D проходит через плаценту, вероятно, с помощью пассивного или облегченного транспорта и преимущественно в форме 25(OH)D, затем метаболизируется в 1,25(OH)₂D в почках новорожденного ребенка. Эта способность отмечена уже на 24-й неделе гестации. Считается, что основным источником фетального 1,25(OH)₂D являются почки ребенка в период внутриутробного развития [16, 19, 20].

Значимым фактором риска развития недостаточности витамина D у детей грудного возраста выступает исключительно грудное вскармливание. Содержание витамина D в грудном молоке низкое (от 15 до 50 МЕ/л) даже у матери, получающей достаточное количество витамина D. Младенцы, находящиеся на исключительно грудном вскармливании и потребляющие в среднем 750 мл грудного молока в день, получают от 10 до 40 МЕ в день (от 0,25 до 1 мкг/день) витамина D при отсутствии пребывания на солнце или дополнительной дотации витамина D [21, 22]. В грудном молоке содержание кальция колеблется от 15 до 40 мг/дл, дети первых месяцев жизни за сутки получают от 180 до 350 мг кальция при потребности для детей первых 6 месяцев жизни 400 - 500 мг/сутки, во втором полугодии – 600 мг/сут, на 2-м году жизни - 800 мг/сут. Содержание фосфора в грудном молоке колеблется от 5 до 15 мг/дл; дети первых месяцев жизни за сутки получают от 50 до 180 мг фосфора. Для детей первого полугодия необходимое количество фосфора составляет не менее 300 мг [1, 23]. Длительное вскармливание грудным молоком на фоне позднего введения прикорма (в 7-8 месяцев и позже) может явиться причиной развития у ребенка гиповитаминоза даже при соблюдении кормящими матерями полноценной сбалансированной диеты [24].

Недостаточность витамина D у детей, находящихся на искусственном вскармливании, встречается реже, так как детские смеси являются преимущественно обогащенными. Однако искусственное вскармливание также требует дотации витамина D. При введении прикорма источником витамина D служат каши промышленного производства, обогащенные витаминно-минеральным комплексом (в том числе кальцием и витамином D). В **Приложении А3.2** представлены основные продукты, являющиеся источником витамина D [25, 26]. В патогенезе рахита доказано отрицательное влияние дефицита в пищевом рационе витаминов А, С, группы В (особенно В1, В2, В6), фолиевой кислоты, таких микроэлементов, как цинк, медь, железо, магний, марганец и др. Легче возникает и тяжелее протекает рахит при избыточном употреблении однообразной пищи, в том числе мучных изделий.

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

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

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

6. Экзо- или эндогенный дефицит витамина D, низкий уровень метаболита витамина D как модулятора обмена фосфатов и кальция.

7. Сниженная двигательная и опорная нагрузка (при различных хронических заболеваниях / состояниях) и связанные с этим вторичные нарушения обмена кальция.

Клиническая манифестация рахита, как правило, встречается в весеннее и зимнее время года, особенно у детей, родившихся с октября по апрель, проживающих в регионах с недостаточной инсоляцией, частыми туманами, облачностью, или в районах экологического неблагополучия.

Таким образом, основными предрасполагающими к развитию рахита факторами являются высокие темпы роста ребенка в первые месяцы жизни; наличие белково-энергетической недостаточности, недоношенность, задержка внутриутробного развития, морфофункциональная незрелость и другие патологические состояния (табл. 1.2).

Таблица 1.2 - Группы риска по развитию рахита алиментарной этиологии.

Фоновые состояния	Патологические состояния
<p>Отягощенная наследственность по нарушениям фосфорно-кальциевого обмена. Недоношенность. Морфофункциональная незрелость. Пренатальная гипотрофия. Многоплодная беременность. Повторные роды с малыми промежутками между ними. Нерациональное вскармливание Снижение двигательной активности (тугое пеленание, длительная иммобилизация). Недостаточная инсоляция. Смуглая кожа. Заболевания эпидермиса</p>	<p>Синдром мальабсорбции (целиакия, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, экссудативная энтеропатия и др.). Применение антиконвульсантов у детей Хроническая патология почек, печени, желчевыводящих путей. Частые респираторные заболевания</p>

У детей с низкой массой тела при рождении развитие рахита связано с дефицитом фосфора на фоне усиленного роста и малого количества данного элемента в пище. Гипокальциемия, вторичный гиперпаратиреозидизм, низкая тубулярная реабсорбция фосфатов и последующая гипофосфатемия могут развиваться при синдроме мальабсорбции. Повышенная пигментация кожи (в том числе у людей негроидной, или экваториальной расы) обуславливает более низкие уровни 25(OH)D и, как следствие, высокий риск развития

дефицита витамина D. Тем не менее у людей темным оттенком кожи в связи с влиянием полиморфизма витамин-D-связывающего белка отмечается более высокая минеральная плотность костной ткани и низкий риск переломов по сравнению с представителями светлокожей расы [9].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях изучали возможную связь недостаточности витамина D и различных патологических состояний, однако причинно-следственной взаимосвязи установлено не было. Описаны предположения о связи с иммунологическими нарушениями, такими как рассеянный склероз [48], сахарный диабет 1 типа (СД 1 тип) [49], ревматоидный артрит [50], воспалительные заболевания кишечника [51], а также с психическими расстройствами [52, 53], заболеваниями сердечно-сосудистой системы [54], онкологической патологией [55, 56, 57]. Исследования, проведенные в США среди детей подросткового возраста, показали, что низкие концентрации 25(OH)D могут быть сопряжены с артериальной гипертензией, гипергликемией, метаболическим синдромом (даже с поправкой на расу/этническую принадлежность, индекс массы тела, социально-экономический статус и физическую активность) [58], инфекциями верхних дыхательных путей [59, 60], пищевой аллергией и бронхиальной астмой [61, 62, 63, 64, 65].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

На сегодняшний день нет точных данных по распространенности и заболеваемости рахитом у детей.

Наибольшее количество исследований уровня витамина D среди населения проведено на территории северной части РФ в связи с естественным низким уровнем инсоляции. Изучение обеспеченности витамином D детей и подростков в Приамурье выявило клинические маркеры низкого уровня витамина D у 26,2% обследованных детей: недостаточность витамина D – в 16% случаев, дефицит – в 9 %; случаев авитаминоза выявлено не было [27]. При обследовании детей и подростков в Северо-Западном округе выявлена высокая распространенность недостаточности витамина D во всех возрастных группах [28, 29]. У детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет и школьников в Приволжском округе в зимний период средний уровень кальцидиола составил $18,2 \pm 1,0$ нг/мл, лишь у 14,8% пациентов выявлены показатели 25(OH)D, соответствующие нормальной обеспеченности. При обследовании школьников достаточный уровень обеспеченности витамином D выявлен в 11,2% случаев [30, 31].

По данным многоцентрового проспективного когортного фармакоэпидемиологического исследования по оценке обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D (исследование РОДНИЧОК-1), в РФ 66% детей в возрасте до 3 лет жизни имеют недостаточный уровень витамина D. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о высокой частоте недостаточности и дефиците витамина D в различных регионах РФ независимо от географического положения. Лишь 34% детей раннего возраста имеют показатели 25(OH)D выше 30 нг/мл, 24% детей относятся к группе с недостаточностью и 42% - к группе, испытывающей дефицит витамина D [32, 33, 34]. Самая низкая распространенность недостатка витамина D зарегистрирована в Северо-Западном и Центральном регионах. Самая низкая частота дефицита витамина D (> 10 нг/мл) наблюдается у детей Москвы и Екатеринбурга, что обусловлено наибольшей частотой дотации рациона препаратами холекальциферола у детей раннего возраста, проживающих в этих городах [34]. Напротив, низкие уровни обеспеченности витамином D выявлены в городах Юга России и Дальнего Востока, расположенных ниже 45-й широты Северного полушария [33, 34].

Также была выполнена работа по изучению обеспеченности витамином D детей старшей возрастной группы [35, 36]. Большая часть обследованных (70,6%) имела дефицит витамина D, при этом уровень кальцидиола не превышал 10 нг/мл у каждого пятого ребенка, и лишь каждый двадцатый подросток имел нормальную обеспеченность витамином D. В исследовании, проведенном в Хабаровском крае, показана разница обеспеченности витамином D в зависимости от проживания в одной из трех географических зон региона, так, у детей северной географической зоны края значения 25(OH)D в сыворотке крови были значительно ниже, по сравнению со сверстниками из центральной и южной зон, при этом в южной зоне чаще выявлялись дети с достаточной обеспеченностью витамином D [37].

Что касается других стран, согласно крупным популяционным исследованиям, в США общая распространенность недостаточности витамина D (определяемая как концентрация 25(OH)D в сыворотке < 20 нг/мл) в детском возрасте составляет приблизительно 15 %, уровень 25(OH)D < 10 нг/мл обнаружен у 1–2% детей [38, 39, 43, 44].

Частота гиповитаминоза D у беременных женщин и новорожденных детей варьирует в разных странах в зависимости от расы, образа жизни, времени года и приема витамина D во время беременности. Так, уровень 25(OH)D в крови менее 20 нг/мл наблюдался у 18% неиспаноязычных белокожих матерей США, у 42-48% беременных в Канаде, Австралии и Великобритании, у 68-82% - в Финляндии, Индии, Новой Зеландии, афроамериканских матерей в США, у 98% женщин ОАЭ [17].

По результатам исследования, проведенного в ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И.Кулакова в 2015-2016 гг., большинство детей независимо от гестационного возраста рождаются с недостаточным уровнем витамина D. Медианы значений витамина D на первой неделе жизни не превышали 15 нг/мл; у 85% новорожденных уровень 25(ОН)D был ниже 20 нг/мл, а у 1/3 детей – ниже 10 нг/мл. У глубоко недоношенных новорожденных, обследование которых проводилось в течение всего года, был выявлен наиболее низкий уровень 25(ОН)D зимой и наиболее высокий – летом: 8,1 нг/мл [3,3-14,5] и 17,9 [4,5-29,3], соответственно [1].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E55 – Недостаточность витамина D

E55.0 – Рахит активный

E55.9 - Недостаточность витамина D неуточненная

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В настоящее время, учитывая современные представления о фосфорно-кальциевом гомеостазе и метаболизме витамина D, а также с точки зрения клинической целесообразности предлагается использование классификации рахита у детей раннего возраста **по степени тяжести [45]:**

- Рахит легкий - I степени;
- Рахит средней тяжести – II степени;
- Рахит тяжелый – III степени.

По периоду заболевания:

- Разгар;
- Реконвалесценция;
- Остаточные явления.

Период начальных проявлений вследствие неспецифичности проявлений в настоящее время выделять не принято.

По течению:

- Острое;
- Подострое.

В зависимости от **основной причины развития рахитического процесса** выделяют три формы заболевания [46, 47]:

Кальцийдефицитный рахит – вызван дефицитом кальция\$ как правило, возникает из-за недостаточного потребления витамина D или неспособности метаболизировать пищевой витамин D в активную форму. В некоторых случаях вызван недостаточным потреблением или усвоением кальция при нормальном уровне витамина D.

Фосфатдефицитный рахит – характеризуется низким уровнем фосфора в сыворотке крови, вызванным потерей фосфатов почками или, реже, недостаточным поступлением фосфатов (при недоношенности), при повышенной потребности в фосфатах в условиях быстрого роста, нарушении всасывания в кишечнике и др.

Витамин D-дефицитный рахит - часто ассоциирован не только с дефицитом витамина D, но и с нарушениями обмена кальция и фосфора, что и определяет клиническую картину заболевания (в т.ч. лабораторные и рентгенологические изменения).

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

У большинства пациентов недостаточность витамина D протекает бессимптомно.

Временные рамки от момента развития дефицита витамина D (снижения уровня 25(OH)D менее 20 нг/мл или 50 нмоль/л) до возникновения клинических проявлений рахита четко не установлены, поэтому крайне важно осуществлять адекватную профилактику и лечение недостаточности витамина D.

Клиническая картина витамин D дефицитного рахита чаще всего встречается у младенцев и детей раннего (преддошкольного) возраста, и проявляется в основном скелетными изменениями, иногда сопровождающимися симптомами, вызванными гипофосфатемией и/или гипокальциемией.

Костные признаки рахита у детей раннего возраста обусловлены быстрыми темпами роста, высокой скоростью ремоделирования костной ткани, дефицитом в растущем организме фосфатов и кальция при несовершенстве путей их транспорта, метаболизма и утилизации (гетерохрония созревания). Признаки и симптомы со стороны скелета могут включать:

- отсроченное закрытие большого родничка (в норме закрывается к 2 годам);

- отсроченное прорезывание зубов (отсутствие резцов к 10 мес, отсутствие моляров к 18 мес);
- деформации нижних конечностей (О-образное/ X-образное/Z-образное искривление ног);
- рахитические четки (увеличение реберно-грудинных сочленений: ощущается при пальпации по передней поверхности грудной клетки, латеральнее сосковой линии);
- выступание лобных бугров;
- краниотабес (размягчение костей черепа, обычно выявляется при пальпации лобных швов в первые 3 мес жизни);
- отечность в области лучезапястных и голеностопных суставов;
- рентгенологические признаки (остеопороз в местах наибольшего роста костей, нечеткость ядер окостенения, расширение зон роста расширение/уплощение/блюдецобразная деформация, шероховатость поверхности и трабекулярность метафизов; истончение коркового слоя диафизов, нарушение четкости границ между эпифизом и метафизом);
- деформации таза, в том числе сужение выхода из малого таза (риск патологического течения родов и смерти);

При тяжелом течении - стойкие и клинически значимые деформации; патологические переломы.

Внекостные проявления рахита развиваются вместе с костными симптомами и включают проявления гипокальциемии и гипофосфатемии: снижение мышечного тонуса, замедленное формирование двигательных навыков, гиперрефлексию, гипокальциемические судороги и тетанию, ларингоспазм, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, дыхательную недостаточность, дисфункцию эритроцитов, лейкоцитов, метаболический ацидоз, признаки энцефалопатии, беспокойство и раздражительность, повышение внутричерепного давления, отставание в прибавке массы тела и росте. При тяжелом течении - гипокальциемическую дилатационную кардиомиопатию (сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, остановку сердца, смерть).

К осложнениям рахита можно отнести состояния, связанные с повышенным риском переломов конечностей, компрессионных переломов позвоночника, переломов шейки бедра, тяжелого корешкового синдрома, уменьшения роста за счет снижения высоты тел позвонков при выраженном остеопорозе.

Для диагноза рахит I степени характерны костные изменения: податливость при пальпации костей черепа, краниотабес, утолщения на ребрах, в местах перехода хряща в кость – «четки», умеренная гипотония мышц. Выявление только симптомов нарушения

вегетативной деятельности (потливость, беспокойство, раздражительность) не является основанием для диагноза, как это было принято ранее.

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

Рахит III степени (тяжелый) характеризуется грубыми деформациями черепа (западение переносицы, «олимпийский» лоб), грудной клетки (килевидная/воронкообразная), позвоночника (рахитический кифоз); утолщением эпифизов костей предплечья («рахитические браслеты») и фаланг пальцев («нити жемчуга»), нижних конечностей (X- или O-образные); нарушаются время и порядок прорезывания зубов (отсутствие резцов к 10 месяцам, отсутствие моляров к 18 месяцам), возможны переломы костей, выраженная мышечная гипотония, увеличение в объеме живота, задержка в развитии статических функций.

В **период разгара** рахита преобладают симптомы поражения костей, выраженность которых зависит от степени тяжести и течения процесса: остеомаляция, остеоидная гиперплазия, гипоплазия костной ткани, костные деформации, изменения со стороны мышечной системы, связочного аппарата, внутренних органов и органов кроветворения, соответствующие средней и тяжелой степени рахита.

При **реконвалесценции** симптомы активного рахита купированы (деформация костей, мышечная гипотония, анемия, симптомы со стороны нервной системы, восстанавливается функция других органов и систем). В биохимическом анализе крови содержание фосфора нормализуется, могут сохраняться небольшая гипокальциемия и повышенная активность щелочной фосфатазы.

Остаточные явления рахита могут отмечаться у детей старше 2–3 лет, когда сохраняется деформация костей – последствия рахита II или III степени. У ребенка нормальные показатели содержания кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Деформация трубчатых костей после 3 лет исчезает в результате ремоделирования костной ткани, но сохраняются изменения со стороны плоских костей (увеличение теменных и лобных бугров, уплощение затылка, деформация костей таза), нарушение прикуса, деформация грудной клетки.

Течение алиментарного рахита может быть острым и подострым. *Острое течение* выявляется у быстрорастущих детей в первые шесть месяцев жизни и характеризуется преобладанием остеомаляции над процессами остеоидной гиперплазии, интенсивным

нарастанием симптомов. *Подострое течение* чаще наблюдается у детей с внутриутробной или постнатальной гипотрофией, у недоношенных детей или младенцев, получающих недостаточную дозу витамина D; отличается более медленным развитием симптомов болезни и преобладанием процессов остеоидной гиперплазии над остеомаляцией.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз «Недостаточность витамина D» устанавливается на основании анамнеза, данных объективного осмотра, результатов биохимических исследований (см. разделы 2.1,2.2,2.3,2.4), ключевым критерием диагностики недостаточности витамина D является уровень 25(OH)D витамина D в крови (см. раздел 2.3)[3].

В настоящее время предлагается рассматривать витамин D-дефицитный рахит как синдром, включающий клинико-лабораторный комплекс нарушений — дефицит витамина D, признаки остеомаляции и/или признаки остеоидной гиперплазии, нарушение обмена фосфора и кальция, минерализации метафизарных зон, повышение активности щелочной фосфатазы.

Диагноз рахита не должен основываться только на таких патологических симптомах, как позднее прорезывание зубов, позднее закрытие большого родничка, задержка статико-моторного развития.

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на следующие симптомы и анамнестические события при постановке диагноза рахит:

- *недоношенность;*
- *исключительно грудное вскармливание;*
- *отсроченное закрытие большого родничка (в норме закрывается к двум годам);*
- *отсроченное прорезывание зубов;*
- *переломы костей в анамнезе.*

Однако перечисленные клинические проявления не являются патогномоничными.

2.2 Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на основные клинические проявления рахита:

- *отечность в области лучезапястных и голеностопных суставов;*
- *увеличение реберно-грудных сочленений («рахитические четки»);*
- *увеличение черепа (фронтальных бугров);*
- *краниотабес;*
- *деформация грудной клетки с расширением нижней апертуры и втяжением ребер (гаррисонова борозда)*
- *варусная, реже вальгусная деформация нижних конечностей;*
- *мышечная гипотония («лягушачий» живот).*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

• **Рекомендовано** детям с подозрением на рахит/недостаточность витамина D исследование 25(OH)D в крови (кальцидиол), как наиболее информативного показателя оценки статуса витамина D с диагностической целью [69, 70, 71].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: 25(OH)D (кальцидиол) имеет период полураспада около 2-3 недель. Биологически активный кальцитриол циркулирует в значительно меньших количествах (его концентрации в 1000 раз ниже), имеет короткий период полураспада (4 ч) и не отражает состояние резервов витамина D в организме. Уровень кальцитриола остается нормальным или может повышаться на фоне дефицита витамина D за счет вторичного гиперпаратиреоза, и его определение целесообразно лишь при диагностике врожденных или приобретенных нарушений метаболизма витамина D (например, при дефиците 24-гидроксилазы) [72].

Критерии определения статуса витамина D в таблице 1 [3, 66, 116]:

- *Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) соответствует дефициту витамина D;*
- *концентрация 25(OH)D в сыворотке крови в диапазоне ≥ 20 и < 30 нг/мл (≥ 50 и < 75 нмоль/л) соответствует недостаточности витамина D.*

• **Рутинный скрининг дефицита витамина D (исследование 25(OH)D в крови) доношенным новорожденным и недоношенным детям, родившимся после 31-й недели гестации, не рекомендуется** ввиду отсутствия доказательной базы по преимуществу такого подхода, а также его высокой стоимости [3].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: скрининг на дефицит витамина D следует проводить пациентам, имеющим факторы риска его развития; показанием для исследования 25(OH)D в крови служит гипокальциемия, признаки врожденного рахита, метаболическая болезнь костей.

- **Рекомендовано** исследование 25(OH)D в крови новорожденным и недоношенным детям, имеющим факторы риска дефицита витамина D, а также получающим препарат группы витамин D (колекальциферол**) в дозе выше профилактической [3, 73, 74,75].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: при персистирующем холестазе (более 10 дней), экзокринной недостаточности поджелудочной железы необходимо мониторинг исследования 25(OH)D в крови и других жирорастворимых витаминов [76].

- **Рекомендовано** исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови всем пациентам с дефицитом витамина D/рахитом с целью оценки кальциевого обмена с коррекцией по альбумину [1, 41].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: следует оценивать уровень кальция, скорректированный на альбумин, с целью исключения ложно завышенных или ложно заниженных показателей кальциемии при изменении концентрации плазменных белков, особенно при уровне альбумина менее 40 г/л и более 45 г/л.

Формулы для расчета альбумин-скорректированного кальция:

- *общий кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция плазмы (ммоль/л) + 0.02 x (40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л));*
- *общий кальций плазмы (мг/дл) = измеренный уровень общего кальция плазмы (мг/дл) + 0.8 x (4 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/дл));*
- *коэффициент пересчёта: [кальций] мг/дл x 0,25 ==> [кальций] ммоль/л [41].*

- **Рекомендовано** всем лицам, получающим более 2000 МЕ препаратов группы витамин D (колекальциферол**) в день, проводить мониторинг концентрации кальция (Исследование уровня кальция в моче, исследование уровня креатинина в моче (Исследование кальция и креатинина в моче с расчетом почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина) через один-два месяца, чтобы исключить гиперкальциемию [41].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: гиперкальциемия наиболее вероятна у лиц с инактивирующими мутациями в гене CYP24A1.

- **Рекомендовано** при возникновении симптомов гиперкальциемии (слабость, тошнота, рвота, запоры, снижение массы тела, гипотония, изменение сознания) на фоне приема профилактических или лечебных доз препаратов группы «витамин D и его аналоги» (колекальциферол**) исследование уровня общего кальция крови с целью проведения дифференциальной диагностики [77, 78].

Комментарий: данное состояние характерно для пациентов с мутациями в гене *CYP24A1* или *SLC34A1*, ответственных за развитие идиопатической инфантильной гиперкальциемии (ИИГ) 1 и 2 типов соответственно [77,78]. Ген *CYP24A1* кодирует фермент 24-гидроксилазу, участвующий в инактивации активных форм витамина D. Мутации *CYP24A1* приводят к накоплению активных метаболитов витамина D в отсутствие ферментативной работы 24-гидроксилазы, способствуя развитию гиперкальциемии. Ген *SLC34A1* кодирует Na-Pi котранспортер IIa типа в почках. Вследствие нарушения его работы происходит избыточная потеря фосфора с мочой, развитие гипофосфатемии и накопление активных метаболитов витамина D в отсутствие ингибирующего влияния фактора роста фибробластов 23 (FGF23) [78,79]. ИИГ может проявляться при назначении профилактических доз Препаратов группы «витамин D и его аналоги» (D3)[80,81].

- При выявлении дефицита витамина D на фоне адекватного лечения **рекомендуется** оценить уровень неорганического фосфора в крови, исследование 25(OH)D в крови, активность щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови (ПТГ) для оценки кальций-фосфорного обмена (**Приложение А3.4**) [43, 82].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: с увеличением тяжести дефицита витамина D снижается концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и повышается уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) и щелочной фосфатазы. Повышение ПТГ мобилизует кальций из костей, а концентрация кальция в сыворотке крови остается в пределах нормы или умеренно снижается при легкой и умеренной недостаточности витамина D, несмотря на снижение всасывания кальция из кишечника. Однако концентрация кальция может быть низкой при тяжелом дефиците витамина D. Снижение всасывания в кишечнике и повышение концентрации ПТГ приводят к прогрессивному снижению концентрации фосфора [82]. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови обычно значительно выше возрастных норм при алиментарном рахите, тогда как уровень повышен в меньшей степени при распространенной форме наследственного фосфопенического рахита (сцепленная с X-хромосомой гипофосфатемия). Выраженное повышение уровня щелочной фосфатазы

является маркером активности заболевания. При наследственных формах фосфопенического рахита активность щелочной фосфатазы в сыворотке имеет тенденцию к умеренному повышению (от 400 до 800 МЕ/л), тогда как при кальципеническом рахите значения часто достигают более высоких уровней (часто до 2000 МЕ/л) [83].

При некоторых формах фосфопенического рахита (опосредованных избытком FGF23, таких как X-хромосомная гипофосфатемия и индуцированная опухолью остеомалация) концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови может быть низкой или неадекватно нормальной (с учетом окружающей гипофосфатемии, что должно влиять на увеличение продукции метаболита). При других формах фосфопенического рахита (не опосредованных избытком FGF23, таких как наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциемией) концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке может быть повышена.

- **Рекомендовано** исследование уровня креатинина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), определение активности аспаратаминотрансферазы в крови (АСТ) детям с выраженными проявлениями рахита, рефрактерного к лечению, в целях дифференциальной диагностики [83].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Для определения спектра и тяжести костных нарушений пациентам с наличием клинических признаков рахита или остеомалации на фоне дефицита витамина D и нарушения кальций-фосфорного обмена **рекомендуется** рентгенологическая оценка структурных изменений скелета, включая рентгенографию таза, рентгенографию нижней конечности, рентгенографию верхней конечности, рентгенографию грудной клетки [3].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: конкретные показания для проведения рентгенографии какой-либо области скелета при диагностике рахита не разработаны, в связи с этим вопрос о необходимости и объеме рентгеновских исследований решается по индивидуальным показаниям.

Рентгенологическая картина в период разгара характеризуется специфическим поражением эпиметафизарных зон трубчатых костей, так называемым рахитическим метафизом – размытыми зонами минерализации, расширением метафизарных зон,

бокаловидной деформацией эпиметафизарных отделов костей, нечеткостью ядер окостенения; определяются остеопения и грубый трабекулярный рисунок диафизарных отделов. Наблюдаются также расширение зон роста, блюдцеобразная деформация метафизов, неровность и вогнутость их краев.

2.5 Иные диагностические исследования

2.5.1 Консультации и наблюдение специалистов

- **Рекомендовано** ведение пациентов с рахитом мультидисциплинарной командой специалистов с целью оказания качественной медицинской помощи [76].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей, показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-детского эндокринолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-стоматолога, врача-нефролога, врача-кардиолога, врача-пульмонолога, врача-сурдолога–оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-педиатра/врача-неонатолога/врача общей практики (семейного врача), специалиста по медицинской реабилитации (врача по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины/врача по лечебной физкультуре/врача-физиотерапевта или др.), а также по показаниям врачей других специальностей.

2.5.2 Дифференциальная диагностика

Существует целый ряд заболеваний и патологических состояний, проявляющихся синдромом рахита [66, 67, 68]. При постановке диагноза витамин D-дефицитный рахит следует исключить в рамках дифференциальной диагностики наследственно обусловленные формы рахита, называемые рахитоподобными заболеваниями, генетически детерминированные остеопатии или витамин D-резистентные формы рахита, например, наследственный гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит, почечный тубулярный ацидоз, болезнь де Тони-Дебре-Фанкони и др (Приложение А3.3).

Резистентную форму рахита следует исключить в случае:

- еслиотягощен семейный анамнез по аналогичным заболеваниям;
- заболевание прогрессирует клинически с развитием деформаций костной системы (рахит III степени), несмотря на коррекцию питания и применение лечебных доз препаратов группы витамин D в рекомендуемых дозировках в течение 1 месяца;

- заболевание сопровождается отставанием в физическом развитии (прежде всего в росте).

Соответствующие дифференциально-диагностические клинические и лабораторные критерии приведены в **приложении А3.3**.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Основой терапии недостаточности витамина D/дефицита витамина D/рахита у детей является назначение препарата группы «Витамин D и его аналоги» - колекальциферола** в лечебных дозах [1,72], далее, для поддержания достаточного уровня концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, продолжают прием профилактических доз [72, 84, 85, 116].

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Патогенетическая терапия

В зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови определяется лечебная доза колекальциферола**, назначаемая на 1 месяц или до достижения целевого уровня 25(OH)D, с дальнейшим переходом на профилактический прием (см. табл. 2).

Таблица 2. Лечебные дозы #колекальциферола** при недостаточности витамина D/дефицита витамина D/рахита у детей [1, 72, 116].

Уровень 25(OH)D в крови	Лечебная доза ¹
21 – 29 нг/мл	2000 МЕ/сут – 1 месяц
11 – 20 нг/мл	3000 МЕ/сут – 1 месяц
≤10 нг/мл	4000 МЕ/сут – 1 месяц

¹ – после лечебной дозы по достижении целевого уровня 25(OH)D назначается профилактическая доза

3.1.1.1 Лечение недостаточности витамина D

- Для лечения недостаточности витамина D у детей с уровнем 25(OH)D ≥ 20 , но < 30 нг/мл (≥ 50 но < 75 нмоль/л) в сыворотке крови **рекомендовано** назначение препарата группы витамина D и его аналогов (колекальциферола**) в терапевтической дозе 2000

МЕ/сут под контролем уровня 25(ОН)D, с последующим назначением профилактической дозы с целью коррекции недостаточности [1, 72, 69].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: При лечении недостаточности витамина D, предпочтение отдается форме D3 (колекальциферол**), которая обладает сравнительно большей эффективностью в достижении и сохранении целевых значений 25(ОН)D в сыворотке крови. Терапию проводят в течение 1 месяца или до достижения целевого уровня (≥ 30 нг/мл или 75 нмоль/л). Препараты группы витамин D (колекальциферол**) в терапевтической дозе могут назначаться в случаях подтверждения его дефицита, при регулярном контроле уровня 25(ОН)D в крови.

Контроль возможной передозировки колекальциферола** следует проводить по уровню кальция в суточной моче (не более 2 мг/кг в сутки).

Повышение уровня 25(ОН)D в крови до 50–60 нг/мл (или 125–150 нмоль/л) безопасно; превышение данного уровня не означает гипervитаминоза, но требует коррекции дозы колекальциферола**. Потенциально токсичный уровень – концентрация 25(ОН)D более 100 нг/мл (или более 250 нмоль/л) [70, 89, 118].

Лечение рахита препаратами группы витамин D может быть эффективным только при условии адекватного поступления кальция и фосфатов в организм ребенка с учетом его физиологических потребностей.

Детям с ожирением или нарушениями всасывания в ЖКТ, или при приеме лекарств, влияющих на метаболизм витамина D, могут потребоваться более высокие терапевтические дозы (в два-три раза выше, чем у детей без этих состояний, т.е. до 6000 МЕ/сут) [90].

3.1.1.2 Лечение дефицита витамина D/рахита

- Для лечения дефицита витамина D/рахита у детей с уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови ≥ 10 и < 20 нг/мл (≥ 25 и < 50 нмоль/л) **рекомендовано** использование препарата группы витамин D и его аналоги (колекальциферол**) в терапевтической дозе 3000 МЕ/сут в течение 1 месяца с последующим контролем 25(ОН)D и назначением профилактической дозы при достижении уровня 30 нг/мл и более [1, 72].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- Для лечения дефицита витамина D/рахита у детей при снижении уровня 25(ОН)D менее 10 нг/мл (менее 25 нмоль/л) **рекомендовано** использование препаратов витамина D и его аналогов (колекальциферол**) в терапевтической дозе 4000 МЕ/сут в течение 1

месяца с последующим контролем уровня 25(OH)D в крови и назначением профилактической дозы при достижении уровня 30 нг/мл и более (см. таблицу 2) [1, 72].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- При сохранении уровня 25(OH)D в крови ниже нормы (менее 30 нг/мл) у детей на фоне лечебного курса (1 месяц) препаратов группы витамин D и его аналогов (колекальциферол**) в терапевтической дозе - **рекомендовано** продолжить лечебную дозировку в зависимости от уровня 25(OH)D в крови на 15 дней с контролем исследования уровня 25-ОН витамина D в крови (кальцидиола) с целью достижения нормального уровня 25(OH)D [1, 72].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- Детям, получающим лечебные дозы препарата группы витамина D (колекальциферол**) рекомендуется оценка статуса витамина D (исследование уровня 25(OH)D в крови с целью своевременная диагностика гипервитаминоза и коррекция терапии [83].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: сроки и интенсивность мониторинга уровня 25(OH)D в сыворотке крови зависят от тяжести исходного дефицита/недостаточности [83].

3.1.2 Симптоматическая терапия

- При недостаточном потреблении кальция с продуктами питания **рекомендуется** назначение лекарственных средств, содержащих кальций, как в изолированном виде, так и в виде комбинаций (например, препараты кальция в комбинации с витамином D и/или другими препаратами) в дозе 1000–2000 мг/сут (по кальцию) для обеспечения суточной потребности в этом элементе [3, 41, 91].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: Кальций является строительным материалом для костной ткани, основным участником кальций-фосфорного обмена. Таким образом, адекватное поступление кальция необходимо для максимальной реализации функций витамина D. Кальций содержится во многих продуктах питания, поэтому следует стремиться к максимальному обеспечению суточной потребности в кальции путем достаточного употребления его с пищей.

В соответствии с действующими нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах [92] для детей в возрасте 0–6 мес потребность в кальции составляет 400–500 мг/сут, во втором полугодии жизни – 600 мг/сут, на втором году жизни норма потребления этого макроэлемента составляет 800 мг/сут.

*В соответствии с инструкцией может быть использован, например, кальция карбонат + колекальциферол**.*

3.2 Хирургическое лечение

- **Не показано**

3.3 Иное лечение

- **Не показано**

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Методы реабилитации и возможности санаторно-курортного лечения у пациентов с недостаточностью витамина D и рахитом в настоящее время не имеют высокого уровня доказательств.

Следует учесть, что реабилитация и санаторно-курортное лечение не могут заменить адекватную дозацию препаратов группы «витамин D и его аналоги»

Реабилитация детей с рахитом

Основными реабилитационными задачами у детей с рахитом в период разгара заболевания являются: нормализация нервно-мышечной проводимости, улучшение обмена веществ, восстановление нарушенных функций органов дыхания и системы кровообращения, предотвращение возможных деформаций опорно-двигательного аппарата [93,94].

Положительное значение для восстановления детей после устранения дефицита витамина D имеет рациональное питание, достаточное пребывание на свежем воздухе, проведение общего медицинского массажа и лечебной гимнастики (лечебная гимнастика при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей) [1, 95].

- **Рекомендовано** рассмотреть возможность проведения ранней реабилитации: пациентам с диагностированным рахитом могут быть назначены общеукрепляющие мероприятия (Лечебная гимнастика общеукрепляющая, общий медицинский массаж) с целью устранения функциональных нарушений органов и систем и улучшения синтеза и

обмена витамина D в организме [1, 72, 95].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: Ранняя реабилитация проводится одновременно с лечением препаратом группы «витамин D и его аналоги» (см. раздел 3).

Основными способами решения реабилитационных задач является поглаживающий массаж (спины, живота, конечностей) и пассивные физические упражнения, выполняемые после массажа с соблюдением необходимых методических правил (теплыми руками, медленно, в пределах физиологической амплитуды движений в суставе). При наличии безусловных двигательных рефлексов можно использовать рефлекторные упражнения. Для предотвращения деформаций опорно-двигательного аппарата используют позиционирование на плоском матрасе с обязательной частой сменой положения.

Так, у недоношенных новорожденных получены данные, которые указывают на эффективность программы ежедневных упражнений пассивной мобилизации с мягким давлением на сустав, продолжительностью от 10 до 15 минут в день, в течение 4-8 недель в отношении минерализации костей, измеряемой с помощью ультразвукового исследования, рентгеноденситометрии и биомаркеров костеобразования [94]

Реабилитация в период реконвалесценции рахита

Задачами реабилитации ребенка в период реконвалесценции рахита являются: ликвидация мышечной гипотонии, выравнивание нарушений психомоторного развития, восстановление утраченных или задержанных двигательных навыков, профилактика и коррекция деформаций опорно-двигательного аппарата, так как у большинства пациентов наблюдается одновременная гиперслабость и повышенная эластичность кожи и связочного аппарата.

- **Рекомендовано** рассмотреть возможность проведения реабилитации пациентам с диагностированным рахитом в период реконвалесценции: УФО длинноволнового спектра (Ультрафиолетовое облучение кожи, Общая ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона), солнечные ванны, солевые и хвойные ванны (Ванны ароматические лечебные, Ванны лекарственные лечебные, Ванны минеральные лечебные), и другие общеукрепляющие мероприятия (лечебная гимнастика общеукрепляющая, лечебная гимнастика при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей, общий медицинский массаж, лечебное плавание в бассейне, лечебная физкультура в бассейне, гидрокинезотерапия при заболеваниях и травмах суставов) с целью устранения функциональных нарушений органов и систем и улучшения синтеза и обмена витамина D в организме ребенка [96].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: с ребенком проводят индивидуальные занятия лечебной гимнастикой продолжительностью 12-15 мин 2-3 раза в день. В занятиях массаж со всеми приемами используют, прежде всего, для наиболее пораженных мышц (спина, живот, ягодицы). Согласно имеющимся у ребенка двигательным навыкам, назначают гимнастические упражнения. Для развития задержанных двигательных навыков - массаж соответствующих мышечных групп, пассивные упражнения, мышечная стимуляция. Проводятся упражнения для коррекции деформаций скелета.

Наряду с базовым лечением детям с рахитом назначают диетотерапию, сбалансированную по Са, Р, белку, витаминам С, А, группы В. Соотношение белков, жиров и углеводов должно быть соответственно 1:3:6. Максимальная абсорбция кальция в кишечнике отмечается тогда, когда соотношение Са:Р в продуктах питания составляет 2:1, что имеет место в грудном молоке. Массаж применяют, если ребенок прибавляет в массе. Когда ребенок ест и не прибавляет в массе, массаж лучше отложить.

Из физических методов в комплексном лечении включают общее УФО (Общая ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона); с 6-месячного возраста используют соляно-хвойные ванны (после курса УФО).

Помимо массажа и лечебной физкультуры, которые назначаются через 2 недели после начала медикаментозной терапии, детям с рахитом может проводиться бальнеолечение (хвойные, соленые ванны на курс лечения 10—15 ванн). Бальнеолечение проводится 2—3 раза в год. Морские ванны проводятся в течение 10-15 мин, с температурой воды +33...+35°C. Желательны плавание и упражнения в воде, упражнения в ходьбе в ванне по рифленому резиновому коврику [96].

При наличии вторичных скелетных деформаций реабилитационные мероприятия направлены первоначально на облегчение боли при активных двигательных нагрузках.

- Рекомендовано при стойких и значительных деформациях конечностей пациентам после перенесенного рахита проведение длительной физической терапии и ортопедической хирургии по показаниям врача-травматолога-ортопеда [93, 97].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: с обезболивающей целью можно использовать такие методы, как лед (Применение пузыря со льдом, Гипотермия местная контактная), тепло (Применение грелки) или тейпирование (Услуги по медицинской реабилитации детей с нейро-ортопедической патологией методами лечебного тейпирования). Далее, после проведения анализа его осанки и характера ходьбы, ребенку предлагается индивидуальная кинезотерапия (лечебная гимнастика общеукрепляющая, лечебная гимнастика при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей, общий медицинский массаж,

лечебное плавание в бассейне, лечебная физкультура в бассейне, гидрокинезотерапия при заболеваниях и травмах суставов).

Физическая терапия в послеоперационном периоде основывается на тех же принципах, что и нехирургическое лечение. При наличии ротационных деформаций конечностей к физическим упражнениям и массажу по показаниям прибавляют ортезирование. Использование ортопедических приспособлений способствует уменьшению боли и улучшению качества движений (например, применение специальных стелек и специальной обуви уменьшает дискомфорт в стопах, голенях, бедрах).

Использование вспомогательных средств передвижения, включая ходунки и инвалидные коляски, также необходимы в послеоперационном периоде.

На фоне адекватной реабилитации большинство ротационных деформаций устраняются самостоятельно к восьми годам [97].

Реабилитационные мероприятия при недостаточности витамина D:

Реабилитационные мероприятия при недостаточности витамина D носят комплексный характер, включая:

- дотацию препаратов группы «витамин D и его аналоги»;
- коррекцию диеты с включением продуктов с высоким содержанием витамина D и кальция;
- пребывание на воздухе (исключая риск избыточности инсоляции и при отсутствии противопоказаний): 5–30-минут (лицо, руки, кисти и ноги без солнцезащитного крема) с 10:00 до 16:00 ежедневно или, по крайней мере, два раза в неделю [98,99].

Прямых физиотерапевтических вмешательств при дефиците витамина D не существует. Есть данные, предполагающие, что физические упражнения и прием препаратов группы «витамин D и его аналоги» обладают взаимно потенцирующим эффектом [99,100].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Накоплено достаточно данных [1, 32, 33, 34, 116], свидетельствующих о том, что только лишь инсоляция не может обеспечивать адекватную профилактику недостаточности витамина D.

5.1 Антенатальная профилактика

Антенатальная профилактика проводится всем беременным и женщинам, готовящимся к зачатию. Комплексный подход, включает:

- дотацию препарата группы витамина D и его аналогов (колекальциферола**),

- соблюдение режима дня (достаточный по продолжительности сон в дневной период и ночью, пребывание на свежем воздухе не менее 2—4 часов ежедневно),

- рациональное питание: в среднем, рацион беременной должен содержать не менее 170 г мяса, 70 г рыбы (3-4 раза в неделю), 50 г творога, 20 г сыра, 200 г хлеба, 500 г овощей, 0,5 л молока или кисломолочных продуктов (вместо молока возможно использование специальных молочных напитков, предназначенных для беременных и кормящих женщин для предупреждения нарушений фосфорно-кальциевого обмена у плода и матери во время беременности и в период лактации) [117],

- регулярный прием специализированных витаминных комплексов (предназначенных для беременных).

- Женщинам, готовящимся к зачатию, и беременным **рекомендован** препарат группы витамина D и его аналогов (колекальциферол**) в дозе 800-2000 МЕ/сут с целью антенатальной профилактики рахита и поддержания целевого уровня витамина D у будущего ребенка [41, 101, 102, 103].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: на основании исследования уровня 1,25-ОН витамина D в крови доза может быть подобрана индивидуально; в случаях, когда исследование не проведено, назначают 2000 МЕ/сут [116]. Прием препарата группы витамин D потенциально может снизить риск преэклампсии, внутриутробной смертности, преждевременных родов, неонатальной смертности [119]

Выявленный гиповитаминоз D подлежит обязательной коррекции [104, 105, 106, 116].

Коррекция дефицита и недостаточности витамина D проводится с использованием доз не выше 4000 МЕ в сутки в первом триместре [101, 102, 107, 120].

Результаты систематического обзора Cochrane свидетельствуют о том, что прием беременными женщинами доз витамина D в диапазоне выше общепринятых профилактических (от 600 до 4000 МЕ в сутки) может снизить риск гестационного диабета, однако не оказывает значимого влияния на риск преэклампсии, преждевременных родов и низкой массы тела при рождении, тогда как прием беременными женщинами витамина D в количестве 4000 МЕ в сутки и выше, по-видимому, не оказывает значимого положительного влияния [116, 121].

5.1.2 Постнатальная профилактика

Постнатальная профилактика включает рациональное питание ребенка, соблюдение режима дня (включая пребывание на открытом воздухе и достаточную двигательную

активность) и дотацию препарата группы витамин D. Следует помнить о максимально допустимых профилактических дозах препарата группы витамина D и его аналогов (колекальциферола**) (табл. 3).

Таблица 3. Верхние пределы суточного потребления холекальциферола для профилактики дефицита витамина D (в зависимости от возраста) [116, 121]

Возраст	Допустимый верхний уровень потребления, МЕ / сут (мкг / сут)
Младенцы в возрасте 0-6 месяцев	1000 (25)
Младенцы в возрасте 7-12 месяцев	1400 (35)
Дети в возрасте 1-10 лет	2000 (50)
Подростки в возрасте 11-18 лет	4000 (100)
Беременные и кормящие женщины	4000 (100)

- **Рекомендовано** всем детям (при отсутствии противопоказаний) проводить профилактику недостаточности витамина D и рахита (препаратом группы витамин D - колекальциферолом**) в дозах, соответствующих возрастной потребности, особенностям индивидуального метаболизма, круглогодично, непрерывно, включая летние месяцы [1, 116].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: дети должны получать витамин D регулярно и непрерывно.

- Недоношенным детям независимо от вида вскармливания и применения обогатителей грудного молока **рекомендована** ежедневная профилактическая дотация витамина D (препаратом группы витамин D - колекальциферолом**) в течение первых 3-4 х месяцев жизни в дозе 500-1000 МЕ/кг/сут при максимальной суточной дозе не более 1000 МЕ. Указанная профилактическая дозировка соответствует 300-525 МЕ/сут при массе тела 750 г, 400-700 МЕ/сут при массе тела 1000 г и 600-1000 МЕ/сут при массе тела 1500 г с целью предупреждения развития витамин D-дефицитного состояния [103].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- **Рекомендовано** всем доношенным новорожденным детям независимо от типа питания начинать профилактическую дотацию препаратов группы витамин D (колекальциферол**) в дозе 500 МЕ/сут через несколько дней после рождения с целью предупреждения развития витамин D-дефицитного состояния [3, 73, 89, 108, 109].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: препараты группы витамин D (колекальциферол**), зарегистрированные в РФ в форме растворов, содержат в 1 дозе (1 капле) 500 МЕ; профилактическую дотацию осуществляют в дозе 500 МЕ/сут до достижения возраста 1 месяц. Дети с малым размером родничка не имеют противопоказаний к профилактическому назначению препаратов группы витамина D (колекальциферол**), если сохраняют возрастные темпы роста окружности головы [1, 103].

- Детям в возрасте 1 – 12 мес **рекомендуется** профилактическая дотация препарата группы витамин D (колекальциферол**) в дозе 500-1000 МЕ/сут (для детей Севера России в возрасте 6-12 мес – 1000-1500 МЕ/сут) с целью предупреждения развития витамин D-дефицитного состояния [1, 116, 119]

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- Детям в возрасте 12 мес – 18 лет мес **рекомендуется** профилактическая дотация препарата группы витамин D (колекальциферол**) в дозе 1000-2000 МЕ/сут. с целью предупреждения развития витамин D-дефицитного состояния [1,72, 116, 119].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- **Рекомендовано** своевременное введение в рацион ребенка творога и кисломолочных напитков, наиболее богатых легкоусвояемым кальцием, а также яичного желтка, содержащего жирорастворимые витамины с целью поддержания адекватного нутритивного статуса и комплексной профилактики недостаточности витамина D [3].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- В рамках неспецифической профилактики **рекомендовано** правильное формирование режима дня ребенка, достаточное пребывание его на свежем воздухе, физическая активность, в т.ч. широкое пеленание грудных детей для обеспечения достаточной двигательной активности [2].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

5.2 Диспансерное наблюдение

- Пациентам с недостаточностью витамина D и отсутствием биохимических изменений или признаков рахита **не рекомендовано** интенсивное динамическое

наблюдение вследствие нецелесообразности [82, 116, 119].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарий: во врачебной практике, как правило, при недостаточности витамина D оценивается уровень 25(OH)D через 2-3 месяца терапии препаратами группы витамина D и далее по показаниям.

Положительный терапевтический эффект достигается только при комплексном подходе: при оптимизации вскармливания ребенка, сбалансированном поступлении солей кальция, фосфора, витамин D-терапии, а также при использовании естественных общеоздоровительных мероприятий.

Порядок диспансеризации детей с рахитом определяется педиатром или врачом общей практики индивидуально, в зависимости от степени тяжести рахита и наличия сопутствующей патологии (сроки и количество биохимических исследований, консультации ортопеда, невролога, эндокринолога и других профильных специалистов).

5.3 Вакцинация

Недостаточность витамина D и рахит (после купирования острого состояния, при стабильном течении, т.е. отсутствии тяжелых осложнений) не являются противопоказанием к вакцинации с использованием вакцин любого типа [110, 111].

В условиях эпидемиологического неблагополучия необходимо рассмотреть проведение экстренной вакцинации или заместительной иммунопрофилактики на фоне лечения основного заболевания [112].

6. Организация оказания медицинской помощи

Оказание медицинской помощи пациентам с рахитом или дефицитом/недостаточностью витамина D осуществляется, как правило, в амбулаторно-поликлиническом звене. Некоторым пациентам может быть показана госпитализация в стационар по поводу фонового заболевания (см. раздел «Этиология и патогенез») или осложнений.

Пациентам с рахитом или дефицитом/недостаточностью витамина D, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условий, форм, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

6.1 Показания для плановой госпитализации

Проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей, а также отсутствие эффекта от ранее проводимой терапии.

1.2 Показания для неотложной/экстренной госпитализации

Наличие/риск серьезных осложнений либо угрожающих жизни состояний, требующих неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения – согласно клиническим проявлениям и соответствующим рекомендациям.

1.3 Показания к выписке пациента из стационара

1. Отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершении диагностических мероприятий.
2. Стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
3. Выполнение плана обследования и лечения пациента, в случаях, когда пациенту даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению.
4. Необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Исходы и прогноз

Прогноз при недостаточности/дефиците витамина D, в том числе витамин D-дефицитного рахита при адекватной коррекции и отсутствии сопутствующей патологии благоприятный.

Относительно благоприятный прогноз при тяжелом рахите и сохранении его остаточных последствий.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 3 Критерии качества оказания специализированной медицинской помощи.

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено исследование уровня 25(ОН)D в крови при диагностике недостаточности витамина D и рахита	Да/Нет

2.	<p>Выполнено определение показателей кальций-фосфорного обмена при сохранении дефицита 25(ОН)D / клинических проявлений рахита на фоне получения лечебных доз</p> <ul style="list-style-type: none"> - уровень кальция в крови и моче - определение уровня неорганического фосфора в крови - исследование уровня паратиреоидного гормона в крови - исследование активности щелочной фосфатазы в крови 	Да/Нет
3.	<p>Пациентам с тяжелыми клиническими признаками рахита и нарушениями кальций-фосфорного обмена выполнена обзорная рентгенография тазовых костей, рентгенография длинных трубчатых костей, рентгенография нижней конечности, рентгенография верхней конечности, рентгенография грудины.</p>	Да/Нет
4.	<p>При установлении 25(ОН)D ≥ 20 но < 30 нг/мл (≥ 50 но < 75 нмоль/л) назначен препарат группы витамина D и его аналогов (колекальциферол**) в терапевтической дозе 2000 МЕ/сут в течение 1 месяца и последующим назначением профилактической дозы при достижении уровня 30 нг/мл и более</p>	Да/Нет

Список литературы

1. Национальная программа Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции / Союз педиатров России [и др.]. — М.: ПедиатрЪ, 2021. — 116 с.
2. Студеникин В. М., Казакова К. А., Акоев Ю. С., Мигали А. В. Рахит, недостаточность витамина D и всемирный консенсус по профилактике и лечению нутритивного рахита: взгляд российских педиатров. Рос. Педиатр. Журн. 2017;20(2):116–122.
3. Craig F. Munns, Nick Shaw, Mairead Kiely, et al., Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 2, 1 February 2016, Pages 394–415, <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2175>
4. Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev.* 2018 Jan 1;76(1):60-76
5. Prosser D. E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci.* 2004; 29(12):664–673.
6. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73–78.
7. Holick M. F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116:2062–72.
8. Holick M. F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353–73.
9. Camille E. Powe, Michele K. Evans, Julia Wenger, et al. Vitamin D — Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans. *N Engl J Med.* 2013;369:1991–2000.
10. Norman A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2008;88(2):491–499.
11. de Borst M. H., de Boer R. A., Stolk R. P., et al. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases? *Curr Drug Targets.* 2011;12(1):97–106
12. Norman A.W., Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med.* 2010;235:1034–1045.
13. Grundmann M, von Versen-Höynck F. Vitamin D-roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:146.
14. Шилин Д. Е. Витамин-гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2010;12:17–23.
15. Carre M, Miravet L, Hioco D. Solubilization of vitamin D3 in a micellar solution. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1972; 166(6):807–811.
16. Proceedings of the Global Neonatal Consensus Symposium: feeding the preterm infant, October 13-15, 2010, Chicago, Illinois. Guest Ed. R. Uauy. *J Pediatr.* 2013; 162(3 Suppl):S1–116.
17. Dawodu A., Tsang R.C. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Adv Nutr.* 2012;3(3):353–361.
18. Streym V.S., Moller K.U., Rejnmark L., Heickendorff L., Mosekilde L., Vestergaard P. Maternal and infant vitamin D status during the first 9 months of infant life—a cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(10):1022–1028.

19. Mimouni F.B. Vitamin D in the Newborn, Part I: Assessment of status and deficiency risk factors. *Vitamin D in the newborn, Part II: Bases for current dietary recommendations in term and preterm neonates. Neoreviews.* 2014;15:e187–198.
20. Salle B.L., Delvin E.E., Lapillonne A., Bishop N.J., Glorieux F.H. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1317S–1324S.
21. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2005 May-Jun;34(3):367-72. doi: 10.1177/0884217505276157.
22. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012 Mar;129(3):e827-41. doi: 10.1542/peds.2011-3552. Epub 2012 Feb 27.
23. Norms of physiological needs for energy and nutrients for different population groups of the Russian Federation. MR 2.3.1.2432-08-3.2.1. Moscow: Ratsional'noe pitanie; 2008. (in Russian)
24. Singh J., Moghal N., Pearce S. H. S., Cheetham T. The investigation of hypocalcaemia and rickets. *Arch Dis Child.* 2003; 88:403–407.
25. Бушуева Т. В., Боровик Т. Э., Звонкова Н. Г., и др. Роль питания в обеспечении витамином D. *Практическая медицина.* 2017;5(106):14–18.
26. Hossein-nezhad A., Holick M. F. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(6):567–79.
27. Борисенко Е.П., Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения Амурской области. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2016;60:57–61.
28. Малявская С.И., Захарова И.Н., Кострова Г.Н., и др. Обеспеченность витамином D населения различных возрастных групп, проживающих в городе Архангельске. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14(6):681–685.
29. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Голышева Е.В. и др. Обеспеченность витамином D детей и коррекция его дефицита в различных возрастных группах населения Арктической зоны РФ. *Практическая медицина.* 2017;5(106):41–44.
30. Мальцев С.В., Шакирова Э.М., Сафина Л.З., и др. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2014;93(5):32–38.
31. Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп в зимний период. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017;62(2):99–103.
32. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В., и др. Обеспеченность витамином D и коррекция его недостаточности у детей раннего возраста в Российской Федерации (фрагмент Национальной программы). *Практическая медицина.* 2017;5(106):22–28.
33. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования: зима 2013–2014 гг.). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2014;93(2):75–80.
34. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.). *Вопросы современной педиатрии.* 2014;13(6):30–34.
35. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Соловьева Е.А., и др. Недостаточность витамина D у детей города Москвы в зависимости от сезона года. *Практическая медицина.* 2017;5(106):28–31.
36. Лиманова О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю., и др. Сезонные вариации обеспеченности витаминами и микроэлементами. *Медицинский совет.* 2016;7:20–27.

37. Сенькевич О.А., Чернобровкина М.А., Ковальский Ю.Г. Обеспеченность витамином D детей в возрасте 7–8 лет, проживающих в разных географических зонах (48–52° северной широты): одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(6):487–492. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2461>
38. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? Pediatrics. 2009 Nov;124(5):1404–10. doi: 10.1542/peds.2008-2041.
39. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. Pediatrics. 2009 Mar;123(3):797-803. doi: 10.1542/peds.2008-1195.
40. Reeves G.D., Bachrach S., Carpenter T.O., Mackenzie W. Vitamin D-deficiency rickets in adopted children from the former Soviet Union: an uncommon problem with unusual clinical and biochemical features. Pediatrics. 2000; 106 (6): 1484–8.
41. Клинические рекомендации по недостаточности витамина D. 2021. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
42. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. Nutrients. 2018 Jul 24;10(8):953.
43. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Amato V, Saggese G. Bone turnover in children with vitamin D deficiency rickets before and during treatment. Acta Paediatr. 2000 May;89(5):513-8.
44. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, Williams AL, Kleinman PK, Perez-Rossello J, Cox JE. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008 Jun;162(6):505-12. doi: 10.1001/archpedi.162.6.505.
45. Баранов А.А., Тутельян В.А. и др. Методические рекомендации. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Москва 2019 г.
46. Lapatsanis P., Makaronis G., Vretos C., Doviadis S. Two types of nutritional rickets in infants J. Clin. Nutr. 29: 1222–1226, 1976.
47. Bouillon R. The Many Faces of Rickets New England / R. Bouillon // Journal of Medicine March 5, 1998 — Vol. 338. — No. 10
48. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, et al; Canadian Collaborative Study Group. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. BMJ. 2005 Jan 15;330(7483):120. doi: 10.1136/bmj.38301.686030.63.
49. Willis JA, Scott RS, Darlow BA, et al. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002 May;15(5):645-7. doi: 10.1515/jpem.2002.15.5.645.
50. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al; Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum. 2004 Jan;50(1):72-7. doi: 10.1002/art.11434.
51. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. J Nutr. 2000 Nov;130(11):2648-52. doi: 10.1093/jn/130.11.2648.
52. Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, et al. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. J Affect Disord. 1999 Apr;53(1):35-48. doi: 10.1016/s0165-0327(98)00097-4.
53. Räsänen P, Hakko H, Järvelin MR. Prenatal and perinatal risk factors for psychiatric diseases of early onset. Results are different if seasons are categorised differently. BMJ. 1999 Jun 12;318(7198):1622-3.

54. Juonala M, Voipio A, Pahkala K, et al. Childhood 25-OH vitamin D levels and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1469-76. doi: 10.1210/jc.2014-3944. Epub 2015 Feb 10.
55. Bodiwala D, Luscombe CJ, French ME, et al. Susceptibility to prostate cancer: studies on interactions between UVR exposure and skin type. *Carcinogenesis.* 2003 Apr;24(4):711-7. doi: 10.1093/carcin/bgg021.
56. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet.* 1989 Nov 18;2(8673):1176-8. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91789-3.
57. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med.* 1990 Nov;19(6):614-22. doi: 10.1016/0091-7435(90)90058-r.
58. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER 3rd, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics.* 2009 Sep;124(3):e371-9. doi: 10.1542/peds.2009-0213. Epub 2009 Aug 3. PMID: 19661053;
59. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009 Feb 23;169(4):384-90. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.
60. Science M, Maguire JL, Russell ML, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis.* 2013 Aug;57(3):392-7. doi: 10.1093/cid/cit289. Epub 2013 May 15.
61. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Apr;131(4):1109-16, 1116.e1-6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.017. Epub 2013 Feb 27.
62. Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: shedding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb;131(2):324-9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1562.
63. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 May 1;179(9):765-71. doi: 10.1164/rccm.200808-1361OC. Epub 2009 Jan 29.
64. Gupta A, Bush A, Hawrylowicz C, Saglani S. Vitamin D and asthma in children. *Paediatr Respir Rev.* 2012 Dec;13(4):236-43; quiz 243. doi: 10.1016/j.prrv.2011.07.003. Epub 2011 Sep 1. PMID: 23069123.
65. Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Aug 31;10(8):e0136841. doi: 10.1371/journal.pone.0136841.
66. Holick M. F., et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrin Metab.* July 2011; 96(7):1911–1930.
67. Мальцев С.В. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии / С.В. Мальцев, Н.Н. Архипова, Э.М. Шакирова. — Казань, 2012. — 114 с.
68. Plotkin H. Disorders of bone mineralization. *Medscape,* Aug 21 2008 (<https://emedicine.medscape.com/article/985766-overview>).
69. Tripkovic L. et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis // *Am J Clin Nutr.* 2012. Vol. 95, № 6. P. 1357–1364.
70. Holick M. F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.

71. Holick M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73–78.
72. Мельниченко Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Громова О.А., Драпкина О.М., Каронова Т.Л., Куликова К.С., Крупинова Ю.А., Лесняк О.М., Мазурина Н.В., Панов А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Рюткина Л.А., Суплотова Л.А. Профилактика и лечение дефицита витамина D: выбор оптимального подхода. (Совместная позиция Российской ассоциации эндокринологов, Союза педиатров России и Российской ассоциации по остеопорозу) // *Вопросы современной педиатрии.* 2021. №4 с.2-8.
73. Eichenwald E.C., Hansen A.R., Stark A.R., Martin C.R. *Cloherty and Stark’s manual of neonatal care.* 8th ed. Wolters Kluwer., 2016. 1124 p.
74. Tiwari S., Kumar R., Singla S., Dudeja A., Nangia S., Saili A. Congenital rickets presenting as refractory respiratory distress at birth. *Indian J Pediatr.* 2014;81(8):800–802.
75. Erdeve O., Atasay B., Arsan S., Siklar Z., Ocal G., Berberoğlu M. Hypocalcemic seizure due to congenital rickets in the first day of life. *Turk J Pediatr.* 2007; 49(3):301–303.
76. Rickets <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/95720>
77. E. De Paolis, G. L. Scaglione, M. De Bonis, A. Minucci, and E. Capoluongo, “CYP24A1 and SLC34A1 genetic defects associated with idiopathic infantile hypercalcemia : from genotype to phenotype,” vol. 57, no. 11, pp. 1650–1667, 2019
78. Goltzman D. Approach to Hypercalcemia. [Updated 2023 Apr 17]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279129/>
79. N. Lenherr-Taube et al., “Mild Idiopathic Infantile Hypercalcemia — Part 1 : Biochemical and Genetic Findings,” vol. 106, no. 10, pp. 2915–2937, 2021, doi: 10.1210/clinem/dgab431
80. M. Wo, “Long-term outcome of the survivors of infantile hypercalcaemia with CYP24A1 and SLC34A1 mutations,” vol. 25, no. October 2020, pp. 1484–1492, 2021, doi: 10.1093/ndt/gfaa178
81. Ю. В. Тихонович, А. А. Колодкина, К. С. Куликова, Ю. Ю. Голубкина, and Н. Ю. Калинин, «Идиопатическая гиперкальциемия детей грудного возраста. Описание клинических случаев, обзор литературы» vol. 63, no. 1, pp. 51–57, 2017, doi: 10.14341/probl201763151-57
82. UTD. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents?search=vitamin%20d&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H2420892944
83. UTD Overview of rickets in children https://www.uptodate.com/contents/overview-of-rickets-in-children?search=vitamin%20d&topicRef=14590&source=see_link#H6
84. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. [Federal Law “Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv” dated April 12, 2010 N 61-ФЗ. (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. Ссылка активна на 17.08.2021.
85. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 23.08.2016 № 43357). [Order of the Ministry of Health of Russia dated April 01, 2016 N 200н “Ob utverzhdenii pravil nadlezhashchei klinicheskoi praktiki” (Registered with the Ministry of Justice of Russia on August 23, 2016 N 43357). (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203764. Ссылка активна на 17.08.2021.

86. Niramitmahapanya S, Harris SS, Dawson-Hughes B. Type of dietary fat is associated with the 25-hydroxyvitamin D3 increment in response to vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3170-4.
87. Духанин А.С. Препараты витамина D: от действующего начала к терапевтическим эффектам // ЛВ. 2022. №9.
88. Торшин И. Ю., Громова О. А., Фролова Д. Е., Гришина Т. Р., Лапочкина Н. П. Фармакокинетический анализ препаратов витамина D для перорального приема // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018; (3): 57-64.
89. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Мед. 2017. С. 417–420.
90. Voas SR, Hageman JR, Ho LT, Liveris M. Very high-dose ergocalciferol is effective for correcting vitamin D deficiency in children and young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009 Jul;8(4):270-2. doi: 10.1016/j.jcf.2009.04.004.
91. Thacher T.D., Smith L., Fischer P.R., Isichei C.O., Cha S.S., Pettifor J.M. Optimal dose of calcium for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 2016; 31 (11): 2024–31. doi: 10.1002/jbmr.2886.
92. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021 г.
93. Haffner, D., Leifheit-Nestler, M., Grund, A. et al. Rickets guidance: part II—management. *Pediatr Nephrol* 37, 2289–2302 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05505-5>
94. Torró-Ferrero G, Fernández-Rego FJ, Gómez-Conesa A. Physical Therapy to Prevent Osteopenia in Preterm Infants: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2021 Jul 30;8(8):664. doi: 10.3390/children8080664
95. Хлебовец Н.И. Рахит: лечение и профилактика // Журнал ГрГМУ. 2011. №4 (36). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rahit-lechenie-i-profilaktika> (дата обращения: 11.04.2023).
96. Массаж в детском возрасте: руководство для врачей / С. В. Матвеев, А. А. Потапчук, М. Д. Дидур. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022.<https://www.lvrach.ru/2003/02/4530068>
97. <https://www.therapy-specialists.com/Injuries-Conditions/Pediatric/Pediatric-Issues/Guide-for-Rotational-Deformities-in-Children/a~3265/article.html>
98. Office of Dietary Supplements National Institutes of Health. Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D. Available at: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#ref>. Accessibility verified March 28, 2013
99. https://www.physio-pedia.com/Vitamin_D_Deficiency
100. Mori B, Barcellos JFM, Lima LER, Zaranza V, Autran RG, Camargo EB, Souza CSM. Relationship between vitamin D and physical activity: systematic review and meta-analysis. *Braz J Biol.* 2022 Nov 28;82:e263882
101. Hollis B.W. et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness // *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 26, № 10. P. 2341–2357.
102. Palacios C. et al. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. Vol. 2019, № 10.
103. Embleton ND, Moltu SJ, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, Gerasimidis K, van Goudoever JB, Haiden N, Iacobelli S, Johnson MJ, Meyer S, Mihatsch W, de Pipaon MS, Rigo J, Zachariassen G, Bronsky J, Indrio F, Köglmeier J, de Koning B, Norsal L, Verduci E, Domellöf M. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the

- ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Feb 1;76(2):248-268. doi: 10.1097/MPG.0000000000003642
104. Wagner C.L., McNeil R., Hamilton S.A., Winkler J., Warner G. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):137e1-13.
105. Stelmach I., Majak P., Jerzynska J., et al. Cord serum 25-hydroxyvitamin D correlates with early childhood viral-induced wheezing. *Respiratory Medicine.* 2015;109(1):38-43.
106. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я, Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., и др. , Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Пробл. эндокр.. 2016. №4.
107. Karamali M. et al. Effects of high-dose Vitamin D supplementation on metabolic status and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia // *Horm. Metab. Res.* 2015. Vol. 47, № 12. P. 867-872.
108. Pfothenauer K.M., Shubrook J.H. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *J Am Osteopath Assoc.* 2017 May 1; 117(5):301-305.
109. Misra M., Pacaud D., Petryk A., Collett-Solberg P.F., Kappy M. 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. *Pediatrics.* 2008 Aug;122(2):398-417.
110. Приказ Минздрава России от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»
111. Методические указания МУ 3.3.1.1095—02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок, «Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации» (утв. Минздравом России 12.04.2019) 56с <https://67.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/25b/25bdfddb953e80e06fd35364abac0836.pdf>
112. Постановление Главного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 года №4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»
113. Коденцова В.М., Рисник Д.В., Павлович С.В., Ладодо О.Б. Оптимизация обеспеченности микронутриентами кормящих женщин и новорожденных на исключительно грудном вскармливании посредством обогащения рациона женщины. *Гинекология.* 2021; 23 (3): 222-230. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.20087
114. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // *Остеопороз и остеопатии.* 2018. Т. 21, №3. С.15-20. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10038>
115. Платонова Н.М., Рыбакова А.А., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Андреева Е.Н., Покусаева В.Н., Бойко Е.Л., Трошина Е.А. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ // *Проблемы эндокринологии* 2020. Т.66, № 6. С. 81-87. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12693>
116. Płudowski, P., Kos-Kudła, B., Walczak, M., Fal, A., Zozulińska-Ziółkiewicz, D., Sieroszewski, P., ... & Misiorowski, W. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: a 2023 update in Poland. *Nutrients.* 2023; 15(3), 695. doi: [10.3390/nu15030695](https://doi.org/10.3390/nu15030695)
117. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витамин D – алиментарный фактор профилактики заболеваний, обусловленных его дефицитом. *Медицинский совет.* 2022;16(6): 70-80 <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2->

118. Jakobsen J., Christensen T Natural Vitamin D in Food: To what degree does 25-hydroxyvitamin D contribute to the vitamin D activity in food? *JBMR Plus* (WOA), 2021, 5 (1): e10453. DOI: 10.1002/jbm4.1
119. Marie B Demay, Anastassios G Pittas, Daniel D Bikle, Dima L Diab, Mairead E Kiely, Marise Lazaretti-Castro, Paul Lips, Deborah M Mitchell, M Hassan Murad, Shelley Powers, Sudhaker D Rao, Robert Scragg, John A Tayek, Amy M Valent, Judith M E Walsh, Christopher R McCartney, Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 109, Issue 8, August 2024, Pages 1907–1947, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>
120. EFSA. Summary of Tolerable Upper Intake Levels – version 4 (September 2018) https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/UL_Summary_tables.pdf
121. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens), Turck, D., Bohn, T., Castenmiller, J., ... Naska, A. (2023). Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate. *EFSA Journal*, 21(8), 1–219 pp. <http://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8145>
122. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Факторы, влияющие на эффективность применения витамина D. *Лечащий Врач*. 2024;(5):62-70. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.011>
123. Haffner, D., Leifheit-Nestler, M., Grund, A. *et al.* Rickets guidance: part I—diagnostic workup. *Pediatr Nephrol* **37**, 2013–2036 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05328-w>

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Алексеева А.А.** – к.м.н., заместитель руководителя КДЦ для детей-врач-педиатр, заведующая многопрофильным педиатрическим дневным стационаром-врач-аллерголог-иммунолог, в.н.с. отдела клинической иммунологии и аллергологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского»
2. **Анисимова И.В.** — к.м.н., заведующая отделом организации медицинской помощи-врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
3. **Баранов А.А.**, академик РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
4. **Батышева Т.Т.**, - профессор, д.м.н., президент ассоциации детских реабилитологов России, директор ГБУЗ НПЦ детской психоневрологии ДЗМ, заведующий кафедрой неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО МИ РУДН, главный внештатный специалист детский реабилитолог Минздрава России, заслуженный врач России
5. **Безлепкина О.Б.**, – д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России - директор Института детской эндокринологии
6. **Беляева И.А.**, д.м.н., руководитель отдела преемственной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им.Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России, Почетный профессор Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины
7. **Бомбардинова Е.П.**, - д.м.н., главный научный сотрудник отдела преемственной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им.Б.В.Петровского», врач-неонатолог
8. **Быкова О.В.**, – д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом ГБУЗ «Научно-практического Центра Детской психоневрологии ДЗМ, профессор кафедры

неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО МИ РУДН, Москва

9. **Вишнёва Е.А.**, д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», Минобрнауки по научной работе, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

10. **Ивардава М.И.**, к.м.н., заведующий отделением общей педиатрии, врач-педиатр, заведующая отделом разработки научных подходов к ведению детей с двигательными нарушениями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России

11. **Кайтукова Е.В.** – к.м.н., заместитель руководителя по медицинской деятельности - руководитель консультативно-диагностического центра для детей, врач-гастроэнтеролог, в.н.с. отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

12. **Карасева М.С.**, - врач-педиатр, лаборант-исследователь НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России

13. **Климов Ю.А.** - к.м.н., заместитель директора по медицинской работе ГБУЗ «НПЦ ДП» ДЗМ; заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО "РГСУ"

14. **Коденцова В. М.**, профессор, д. б. н., гл. н. с. ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

15. **Комарова Е.В.**, д.м.н., заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», гл.н.с. отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний врач-гастроэнтеролог, член Союза педиатров России

16. **Куцев С.И.**, - академик РАН, профессор, д.м.н., Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ), директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России

17. **Намазова-Баранова Л.С.**, - акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой

факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

18. **Петеркова В.А.** - академик РАН, профессор, д.м.н., научный руководитель Института Детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный внештатный детский специалист эндокринолог Минздрава России, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

19. **Петряйкина Е.Е.** - д.м.н., директор РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, профессор кафедры доказательной медицины ФНМО МИ РУДН, Главный внештатный специалист детский эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы

20. **Привалова Т.Е.** – к.м.н., доцент, заведующая учебной частью кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, в.н.с. отдела социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей, заведующая отделением-врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России

21. **Пырьева Е.А.** - к. м. н., заведующий лабораторией возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», доцент кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

22. **Селимзянова Л.Р.**, - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

23. **Тихонов С.В.** – к.б.н., ученый секретарь, ГБУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры неврологии, физической и реабилитационной медицины ФНМО МИ РУДН, Москва

24. **Турти Т.В.**, - д.м.н., главный научный сотрудник отдела прекоцепционной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им.Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии

педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
Член Союза педиатров России

25. **Федосеенко М.В.**, - к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

26. **Эфендиева К.Е.** – к.м.н., заместитель руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущий научный сотрудник отдела клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Клинические рекомендации созданы на основании обзора литературы и современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению пациентов с метаболическими болезнями.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи общей практики (семейные врачи);
2. Врачи-педиатры;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи-акушеры-гинекологи;
5. Врачи-генетики;
6. Врачи-лабораторные генетики;
7. Врачи-неврологи;
8. Врачи-нейрохирурги
9. Врачи–травматологи-ортопеды
10. Врачи-хирурги
11. Врачи детские хирурги
12. Врачи-кардиологи
13. Врачи-детские кардиологи
14. Врачи-нефрологи;
15. Врачи-рентгенологи;
16. Врачи-офтальмологи;
17. Врачи функциональной диагностики;
18. Врачи физической и реабилитационной медицины
19. Врачи-психиатры;
20. Врачи-оториноларингологи;
21. Врачи-сурдологи-оториноларингологи
22. Врачи-анестезиологи-реаниматологи

23. Врачи ревматологи
24. Врачи-неонатологи
25. Врачи-пульмонологи
26. Врачи эндокринологи
27. Врачи-детские эндокринологи
28. Врачи-стоматологи
29. Врачи-детские стоматологи
30. Медицинские психологи;
31. Студенты медицинских ВУЗов;
32. Обучающиеся в ординатуре и аспирантуре.

Таблица 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 5. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования

4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 6. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
2. Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»
3. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р «Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг»
4. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
5. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
6. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
7. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
8. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».

9. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
10. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
11. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);
12. МР 2.3.1.0253-21 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации

Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Приложение А3.1 Физиологические системы и процессы, реагирующие на гормонально активную форму витамина D.

Таблица 7 Физиологические системы и процессы, регулируемые активной формой витамина D [1].

Физиологические системы	Физиологические процессы и влияние на них 1,25(OH) ₂ D	Нарушения и болезни, связанные с дефицитом витамина D
Гомеостаз кальция	Всасывание кальция в кишечнике, ремоделирование костей скелета	Рахит, остеомаляция, остеопороз
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла	Повышение риска рака простаты, молочной железы, колоректального рака, лейкемии и других видов рака
Иммунная система	Стимуляция функции макрофагов и синтеза антимикробных пептидов	Повышенная частота инфекционных заболеваний, в т.ч. туберкулеза, а также аутоиммунных заболеваний, в частности сахарного диабета 1-го типа, рассеянного склероза, псориаза, язвенного колита, юлезни Крона
β-клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина	Нарушение секреции инсулина, толерантности к глюкозе; сахарный диабет
Сердечно-сосудистая система	Регуляция ренин-ангиотензиновой системы, свертывания крови, фибринолиз, функционирование сердечной мышцы	Высокорениновая (почечная) гипертония, повышенный тромбогенез, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда
Мышечная система	Развитие скелетной мускулатуры	Повышенная частота миопатий
Мозг	Наличие рецептора витамина D и 1α-гидроксилазы витамина D в тканях мозга человека	Недостаток витамина D в период внутриутробного развития приводит к нарушениям поведенческих реакций во взрослом состоянии (исследования на мышах), у взрослых и пожилых людей повышает риск болезни Паркинсона и умственной деградации

Приложение А3.2. Основные продукты, являющиеся источником витамина D

Таблица А3.2.1. Содержание витамина D [25, 26] в некоторых пищевых продуктах

Продукты		Содержание витамина D ₃
Необогатенные	Рыбий жир	400 – 1000 МЕ/1 ч. л.
	Печень трески	4000 МЕ/100 г
	Лосось свежий, дикий	600 - 1000 МЕ/100 г
	Лосось свежий, аквакультура	100 - 250 МЕ/100 г
	Лосось консервированный	300 - 600 МЕ/100 г
	Сардина консервированная	300 МЕ/100 г
	Макрель консервированная	250 МЕ/100 г
	Тунец консервированный	230 МЕ/100 г
	Желток куриного яйца	20 МЕ/1 желток
Обогатенные	Молоко питьевое	100 МЕ/230 мл
	Адаптированная молочная смесь	100 МЕ/230 мл
	Йогурт	100 МЕ/230 мл
	Сливочное масло	56 МЕ/100 г
	Сыр	100 МЕ/85 г
	Зерновые завтраки	около 100 МЕ/1 порцию
	Апельсиновый сок	100 МЕ/230 мл

Ч.л.- чайная ложка

Таблица А3.2.2. Содержание холекальциферола и 25(ОН)D₃¹ в некоторых пищевых продуктах [119].

Пищевой продукт	Содержание, мкг/100 г	
	Витамин D	25(ОН)D ₃
Молоко цельно е	0,10	0,007
Сливки 38%-ной жирности	0,119	0,054
Сыр	0,140	0,053
Грудка куриная	0,040	0,16
Бедро куриное с кожей	0,18	0,34
Говядина	0,06	0,100
Свинина	0,11-0,88	0,11-0,38
Яйцо куриное	1,34	0,43

¹ Доля 25(ОН)D₃, витаминная активность которого примерно в 5 раз выше, чем холекальциферола, в продуктах животного происхождения варьирует и может достигать 1/3-1/2 от общего содержания этого витамина.

Приложение А3.3. Дифференциальная диагностика различных форм рахита

Таблица А3.3.1. Лабораторные показатели при рахите различной этиологии

Нарушение	Кальций сыворотки крови	Фосфор сыворотки крови	ПТГ	25(ОН)D	ЩФ	Кальций мочи	Фосфор мочи
Дефицит витамина D	N, ↓	↓	↑	↓	↑	↓	↑
Дефицит кальция	N, ↓	↓	↑	N	↑	↓	↑
Дефицит фосфора	N	↓	N, ↓	N	↑	↑	↓

Таблица А3.3.2. Дифференциальная диагностика рахита [123].

Расстройство (аббревиатура; OMIM#)	Ген (локализация)	Ок	Pi	ALP	U _{Ca} /Cr _{ea}	U _P /Crea	ТМП / СКФ	FGF23	ПТГ	25(ОН)D ^a	1,25 (ОН) ₂ D	Патогенез
Рахит и / или остеомаляция с высоким уровнем ПТГ (кальципенический рахит)												
Алиментарный рахит (дефицит витамина D и / или кальция)	NA	N, ↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Различается	↓	N	↑↑↑	↓↓, N	варьирует	Дефицит витамина D
Витамин D-зависимый рахит типа 1A (VDDR1A; OMIM # 264700)	<i>CYP27B1</i> (12q14.1)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Различается	↓	N, ↓	↑↑↑	N	↓	Нарушение синтеза 1,25 (ОН) ₂ D
Витамин D-зависимый рахит типа 1B (VDDR1B; OMIM # 600081)	<i>CYP2R1</i> (11p15.2)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Различается	↓	N	↑↑↑	↓↓	варьирует	Нарушение синтеза 25 (ОН)D
Витамин D-зависимый рахит типа 2A (VDDR2A; OMIM # 277440)	<i>VDR</i> (12q13.11)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Различается	↓	N, ↓	↑↑↑	N	↑↑	Нарушение передачи сигналов VDR
Витамин D-зависимый рахит типа 2B (VDDR2B; OMIM # 264700)	<i>HNRNPC</i>	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Различается	↓	N	↑↑↑	N	↑↑	Нарушение передачи сигналов VDR
Витамин D-зависимый рахит 3-го типа (VDDR3; OMIM # в стадии рассмотрения)	<i>CYP3A4</i>	↓	↓	↑↑↑	↓	Различается	↓	?	↑↑↑	↓	↓	↑ инактивация 1,25 (ОН) ₂ D
Фосфопенический рахит												
Рахит и / или остеомаляция, вызванные дефицитом фосфатов в пище или нарушением их биодоступности												
Дети с очень низкой массой тела при	NA	N, ↑	↓	↑, ↑↑	?	↓	N ^b	N, ↓	N	N	N, ↑	Дефицит фосфатов

Расстройство (аббревиатура; OMIM#)	Ген (локализация)	Ок	Pi	ALP	U _{Ca} /Cr _{ea}	U _P /Crea	ТМП / СКФ	FGF23	ПТГ	25(OH)D ^a	1,25(OH) ₂ D	Патогенез
рождении на грудном вскармливании Использование диеты из натуральных или гипоаллергенных смесей или родительского питания Чрезмерное употребление фосфатсвязывающих препаратов Желудочно-кишечная хирургия или заболевания												
Рахит и / или остеомаляция с истощением фосфатов почечных канальцев из-за повышенных уровней FGF23 и / или передачи сигналов												
X-сцепленная гипофосфатемия (XLH; OMIM #307800)	<i>PHEX</i> (Xp22.1)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ Экспрессия FGF23 в костях и нарушение расщепления FGF23
Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (ADHR; OMIM #193100)	<i>FGF23</i> (12p13.3)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	Белок FGF23 устойчив к деградации
Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 1 (ARHR1; OMIM #241520)	<i>DMP1</i> (4q22.1)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ Экспрессия FGF23 в костях
Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 2 (ARHR2; OMIM #613312)	<i>ENPP1</i> (6q23.2)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ Экспрессия FGF23 в костях
Ассоциированный с синдромом Рейна (ARHR3; OMIM #259,775)	<i>FAM20C</i> (7q22.3)	N	↓	↑, ↑↑	?	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ Экспрессия FGF23 в костях
Фиброзная дисплазия (FD; OMIM #174800)	<i>GNAS</i> (20q13.3)	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ Экспрессия FGF23 в костях
Остеомаляция, вызванная опухолью (ТЮ)	NA	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ Экспрессия FGF23 в опухолевых клетках
Синдром кожно-скелетной гипофосфатемии (SFM; OMIM #163200)	<i>NRAS</i> (1p13.2) <i>HRAS</i> (11p15.5) <i>KRAS</i> (12p12.1)	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ Экспрессия FGF23 при диспластических поражениях костей
Остеоглофоническая дисплазия (ОГД)	<i>FGFR1</i> (8p11.23)	N	↓	↑, N	N	↑	↓	N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ Экспрессия FGF23 в костях

Расстройство (аббревиатура; OMIM#)	Ген (локализация)	Ок	Pi	ALP	U _{Ca} /Cr _{ea}	U _P /Crea	ТМП / СКФ	FGF23	ПТГ	25(OH)D ^a	1,25(OH) ₂ D	Патогенез
(OMIM # 166250)												
Гипофосфатемический рахит и гиперпаратиреоз (OMIM # 612089)	<i>KLOTHO</i> (13q13.1)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑	↑↑	N	N ^d	Неизвестно; транслокация промотора <i>KLOTHO</i>
Рахит и / или остеомаляция вследствие первичной потери фосфатов в почечных канальцах												
Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (HHRH; OMIM # 241530)	<i>SLC34A3</i> (9q34.3)	N	↓	↑(↑↑)	N, ↑	↑	↓	↓	Низкий уровень N, ↓	N	↑↑	Потеря функции NaPi2c в проксимальном канальце
X-сцепленный рецессивный гипофосфатемический рахит (Заболевание вмятин 1; OMIM # 300554)	<i>CLCN5</i> (Xp11.23)	N	↓	↑(↑↑)	N, ↑	↑	↓	варьируется	варьируется	N	↑	Потеря функции CLCN5 в проксимальном канальце
Гипофосфатемия и нефрокальциноз (NPHLOP1; OMIM #612286) Синдром Фанкони-ренотубулярный 2 (FRTS2; OMIM #613388)	<i>SLC34A1</i> (5q35.3)	N	↓	↑(↑↑)	↑	↑	↓	↓	варьируется	N	↑	Потеря функции NaPi2a в проксимальном канальце
Цистиноз (OMIM # 219800) и другие наследственные формы синдрома Фанкони	<i>CTNS</i> (17p13.2)	N, ↓	↓	↑(↑↑)	N, ↑	↑	N, ↓	N, ↑ ^e	N, ↑ ^e	N	N ^d	Накопление цистина в проксимальных канальцах
Ятрогенная проксимальная тубулопатия	NA	N	↓	↑(↑↑)	варьируется	↑	↓	↓	варьируется	N	↑	Токсичность лекарственных средств

N = нормальный; ↑ = повышенный; ↑↑ или ↑↑↑ = очень повышенный; ↑(↑↑) = может варьироваться в широких пределах: Са - уровень кальция в сыворотке крови; Pi - уровень фосфата в сыворотке крови; Щелочная фосфатаза ALP; U_{Ca}/crea - соотношение кальция и креатинина в моче; U_P/Crea - соотношение фосфата и креатинина в моче; ТмП / СКФ = максимальная скорость реабсорбции фосфата в почечных канальцах, приведенная в норму к скорости клубочковой фильтрации; FGF23 = фактор роста фибробластов 23; РТН = паратиреоидный гормон; 1,25 (OH)₂D = 1,25-дигидроксивитамин; 25 (OH) D = кальцидиол; NA = неприменимо; ^a = save: сообщалось, что распространенность дефицита витамина D достигает 50% у здоровых детей; ^b = нормальный после восстановления Pi, но ложно сниженный до восстановления; ^c = РТН может быть умеренно повышен; ^d = снижен относительно концентрации фосфата в сыворотке крови; ^e = в зависимости от стадии при хроническом заболевании почек

Таблица А3.3.3. Типичные клинические признаки некоторых наследственных заболеваний, протекающих с симптомокомплексом рахита [123].

Клинические особенности ²	Предполагаемое патологическое состояние
<i>В любом возрасте:</i> Симптоматическая гипокальциемия: судороги, тетания и гипотония <i>Дети раннего возраста:</i> раздражительность, нарушения питания, апноэ, стридор, черепно-мозговые травмы, большой родничок	Алиментарный рахит и Витамин D-зависимый рахит
Частичная или полная алопеция	Витамин D-зависимый рахит тип 2А и 2В
<i>В любом возрасте:</i> непропорционально низкий рост <i>Младенцы:</i> краниосиностоз	Наследственные формы гипофосфатемии, опосредованной FGF23
Сирингомиелия, мальформация Арнольда-Киари, энтезопатия, остеоартрит (взрослые)	X-сцепленная гипофосфатемия
Дебют клинических симптомов в раннем детстве	Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит, опухоль-индуцированный рахит, алиментарный рахит
Анемия	Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит
Пятна цвета «кофе с молоком» на кожных покровах	Фиброзная дисплазия (синдром Маккьюна Олбрайта)
Дисморфизм лица, отсутствие прорезывания зубов, низкий рост	Остеоглофоническая дисплазия
Черепно-лицевые аномалии, включая гипоплазию носа, гипоплазию средней части лица, экзофтальм, внутричерепную кальцификацию, нейросенсорную тугоухость, задержку развития, эпилепсию, большой родничок и несовершенный мелогенез	Синдром Рейна
Гиперкальциурия, нефрокальциноз или почечнокаменная болезнь, снижение слуха	Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, нефропатический цистиноз, дентальная болезнь, ацидоз дистальных почечных канальцев
Полиурия, полидипсия, эпизоды лихорадки из-за обезвоживания	Синдром Фанкони, например, нефропатический цистиноз

² Неспецифическими признаками, которые могут наблюдаться при различных формах рахита являются: увеличение лобных бугров, аномалии зубочелюстной системы, гипоплазия эмали, утолщение запястий и лодыжек (расширенный метафиз), увеличенные реберно-хрящевые соединения (рахитические четки), деформация грудной клетки, искривление ног, переломы, боль в костях, мышечная слабость, переваливающаяся походка, гипотония, сердечная недостаточность (тахикардия, тахипноэ, гепатомегалия и отеки), отставание в росте.

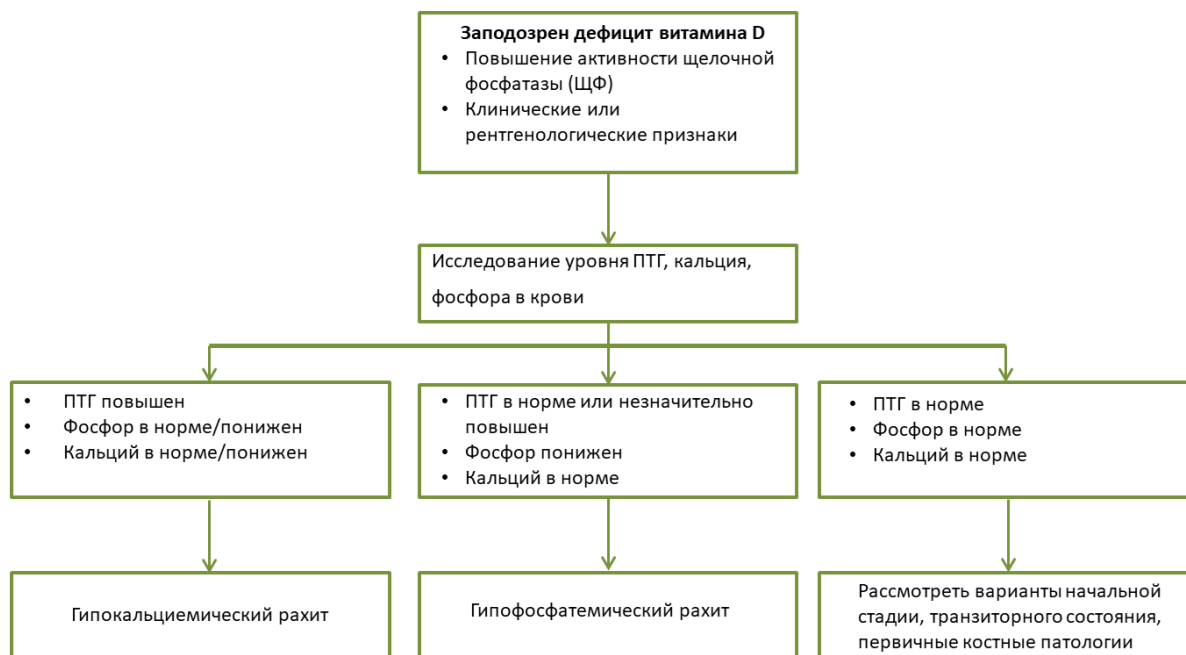
Приложение А3.4. Биохимические показатели кальций-фосфорного обмена при дефиците витамина D

Таблица 10. Биохимические показатели при рахите различной степени тяжести [82].

	Ca ⁺⁺	фосфаты	ЩФ	ПТГ	25-ОН Д	1,25-ОН Д	рентгенография
Дефицит витамина D							
Легкий	N или ↓	N или ↓	↑	↑	↓	N	Снижена минерализация костей
Средний	N или ↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑	Рахитические изменения +
Тяжелый	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	↑ или N или ↓	Рахитические изменения ++
Дефицит кальция с нормальным уровнем витамина D							
	N или ↓	↓	↑↑	↑↑	N	↑ или N или ↓ (зависит от причины)	Разная степень рахитических изменений
Дефицит фосфатов (из-за потерь с почками)							
	N или ↑	↓↓	↑	Обычно N или немного ↑ (при опосредованном и избытком FGF23) Низкий/нормальный (если не опосредован избытком FGF23 или питанием)	N	N или ↓ (если опосредуется избытком FGF23) ↑↑ (если не опосредуется избытком FGF23)	Разная степень рахитических изменений

Примечания: ЩФ – щелочная фосфатаза; ПТГ – паратиреоидный гормон; 25(ОН)D – кальцидиол; 1,25-ОН D – кальцитриол; FGF23 – фактор роста фибробластов 23.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



ПТГ – паратиреоидный гормон

Приложение В. Информация для пациентов

Все дети, особенно новорожденные и недоношенные, нуждаются в постоянной круглогодичной дотации витамина D для нормального роста костей и полноценного развития. Дети, не получающие достаточного объема витамина D с пищевыми добавками, могут развить недостаточность витамина D, в более тяжелых случаях рахит в возрастной группе детей до трех лет.

К клиническим проявлениям рахита относят костные изменения: податливость при пальпации костей черепа, утолщения на ребрах, в местах перехода хряща в кость – «четки», сниженный тонус мышц, увеличенные лобные и теменные бугры, изменение грудной клетки с втяжением ребер – «гаррисонова борозда». В тяжелых случаях могут формироваться грубые деформации черепа (западение переносицы, «олимпийский» лоб), грудной клетки (килевидная деформация грудной клетки («куриная грудь»), воронкообразная деформация грудной клетки («грудь сапожника»)), позвоночника (рахитический кифоз), нарушаются время и порядок прорезывания зубов, возможны переломы костей, задержка в психофизическом развитии.

Особенно высок риск развития недостаточности витамина D и рахита у недоношенных детей и детей грудного возраста на исключительно грудном вскармливании, поскольку грудное молоко содержит витамин D в малом количестве. Вследствие этого необходимо вводить дополнительно профилактические дозы витамина D, утвержденные в педиатрическом сообществе.

К факторам, повышающим риск развития недостаточности витамина D относятся:

- нерациональное питание или элиминационные ограничения, приводящие к пониженному потреблению витамина D и кальция;
- темный цвет кожи;
- низкая инсоляция;
- прием ряда медикаментов;
- сопутствующие заболевания, нарушающие процесс всасывания витамина D кальция в кишечнике (муковисцидоз, целиакия и др.).

Продукты и напитки, содержащие витамин D:

- Обогащенные детские смеси, молоко, кисломолочные продукты;
- Рыба морская жирных сортов (лосось, скумбрия, тунец);
- Зерновые продукты, обогащенные витамином D и др.

Помимо продуктов, активные формы витамина D образуются в коже под воздействием солнечного света. Однако необходимо прямое попадание УФ на кожу, одежда и солнцезащитные кремы снижают уровень поступающего УФ-излучения, что является противопоказанием в связи с вероятностью получения ожогов и онкогенных заболеваний кожи.

К сожалению, не только проживание в странах с недостаточной инсоляцией ведет к недостаточной обеспеченности витамином D, именно поэтому профилактическая дотация витамина требуется ребенку круглогодично во всех регионах РФ, в том числе в южных.

Детям, находящимся в группе риска по дефициту витамина D или имеющим развернутую клиническую картину, проводится анализ на определение уровня витамина D в крови, в зависимости от результатов, врач решает вопрос о назначении лечебных доз витамина D.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не применяются