

Сучасні протоколи по застосуванню вітаміну D у дітей з профілактичною та лікувальною метою

С. І. Єсипова, Ю. В. Марушко, Т. В. Гищак

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

В оглядовій статті розглянуто сучасні аспекти профілактичного та лікувального застосування вітаміну D залежно від віку, стану здоров'я та рівня вітаміну D у крові. Багатогранна дія вітаміну D в організмі людини зумовлена наявністю рецепторів до вітаміну D₃ (VDR) у більшості органів і тканин організму. Це підтверджує роль вітаміну D як у процесах формування кісткової системи, так і у багатьох його позакісткових ефектах.

Метою роботи було узагальнення даних літератури та аналіз сучасних протоколів застосування вітаміну D у клінічній практиці.

Дефіцит вітаміну D та кальцію пов'язаний з рахітом, остеомалациєю та підвищеним ризиком переломів і остеопорозу. Дані багатьох досліджень свідчать про значення забезпеченості організму вітаміном D у більшості пацієнтів із ревматоїдними захворюваннями. Встановлено, що низькі концентрації 25(OH)D у сироватці крові виявляються значно частіше у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА). Щодо профілактичної дози вітаміну D, більшість настанов рекомендують щоденне споживання в діапазоні від 400 до 600 МО/день, верхня межа дози вітаміну D знаходиться в діапазоні від 1000 до 4000 МО на день.

Значення вітаміну D у дитячому віці, розуміння його плейотропної дії вимагає напрацювання алгоритму саплементативної вітаміну D у клінічній практиці відповідно до оновлених рекомендацій клінічних практичних настанов щодо добавок вітаміну D та кальцію у дітей.

Ключові слова: вітамін D, діти, дефіцит, настанова, рекомендації, профілактика.

Modern protocols for the use of vitamin D in children for preventive and therapeutic purposes

S. I. Yesipova, Yu. V. Marushko, T. V. Hyschak

The review article examines modern aspects of the preventive and therapeutic use of vitamin D depending on age, health status and the level of vitamin D in the blood. The multifaceted effect of vitamin D in the human body is due to the presence of vitamin D₃ receptors (VDR) in most organs and tissues of the body. This confirms the role of vitamin D both in the formation of the skeletal system and in many of its extraosseous effects.

The purpose of the work is to summarize literature data and analyze modern protocols for the use of vitamin D in clinical practice.

Main part. Vitamin D and calcium deficiency are associated with rickets, osteomalacia, and an increased risk of fractures and osteoporosis. Data from many studies indicate the importance of vitamin D supply in the majority of patients with rheumatoid diseases. It has been found that low serum 25(OH)D concentrations occur significantly more often in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Regarding the prophylactic dose of VD, most guidelines recommend a daily intake in the range of 400 to 600 IU/day, with an upper dose limit of vitamin D ranging from 1000 to 4000 IU per day.

The importance of vitamin D in pediatric age and understanding of its pleiotropic effect requires the development of an algorithm for vitamin D supplementation in clinical practice in accordance with the updated recommendations of clinical practice guidelines regarding vitamin D and calcium supplements in children.

Keywords: vitamin D, children, deficiency, installation, recommendations, prevention.

Широковідомий вплив вітаміну D на здоров'я скелета, але існують й інші його біологічні позаскелетні ефекти, оскільки рецептор вітаміну D було виявлено в клітинах, які не беруть участь у метаболізмі кісткової тканини [1, 2].

Дефіцит вітаміну D є поширеною глобальною проблемою, особливо у маленьких дітей [1–6], і розуміння його позаскелетних дій вимагає перегляду політики саплементативної вітаміну D. Це призвело до оновлення рекомендацій щодо рівнів споживання вітаміну D та клінічної практики.

Клінічна настанова «Профілактика та лікування аліментарного рахіту», наказ МОЗ України № 730 від 17.04.2023 є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією глобального консенсусу Global Consensus Recommendations on Prevention and

Management of Nutritional Rickets, 2016, що був обраний робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги дітям з аліментарним рахітом та ґрунтується на даних доказової медицини [7].

Метою роботи було узагальнення даних літератури та аналіз сучасних протоколів застосування вітаміну D у клінічній практиці.

Значення вітаміну D у дитячому віці

Вітамін D відіграє важливу роль у рості та ремодельованні кісток остеобластами та остеокластами і є необхідним для підтримки гомеостазу кальцію, фосфору та магнію в організмі, регулюючи разом із гормоном паращитоподібної залози (ПТГ) всмоктування їх в кишечнику та всмоктування/виділення нирками [8, 9].

У дітей гострий дефіцит вітаміну D може спричинити розвиток рахіту, метаболічних захворювань кісток внаслідок недостатньої мінералізації зростаючої кістки. Після закриття пластини росту у дітей старшого віку та дорослих використовується термін «остеомаліція» для опису демінералізації кістки в місцях її ремоделювання [10].

Оскільки рецептори вітаміну D₃ (VDR) наявні більш ніж у 40 органах і тканинах організму (кишечник, нирки, кістки, імунні клітини, шкіра, серце та мозок) [11–14], ці органи здатні утворювати 1,25(OH)₂D локально паракринним механізмом.

Зазначене вище підтверджує наявність у вітаміні D великої кількості інших біологічних функцій. Відомо, що вітамін D відіграє важливу роль у підтриманні нормальної роботи імунної системи та має значення для полегшення перебігу деяких захворювань, зокрема інфекцій, аутоімунних захворювань [15–17], деяких форм раку [18], цукрового діабету 1-го і 2-го типів [19] і серцево-судинних захворювань [20]. Особливе значення вітамін D має для новонароджених і дітей раннього віку, оскільки бере участь у важливих фізіологічних процесах регуляції, таких як розвиток легень, дозрівання імунної системи та диференціація нервової системи [21].

Дефіцит вітаміну D підвищує ризик сепсису новонароджених [22], некротизуючого ентероколіту [23], респіраторного дистрес-синдрому [24] і бронхолегеневої дисплазії [22].

Біохімічні критерії дефіциту вітаміну D

Визначення статусу вітаміну D базується на вимірюванні циркулюючої концентрації 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D), а не на повністю активній формі вітаміну D, 1,25-дигідроксивітаміну D (1,25(OH)₂D) [25].

Рекомендація Глобального консенсусу щодо профілактики та лікування рахіту у дітей (2016) [26] щодо статусу вітаміну D була зроблена на підставі переконливих доказів того, що ризик аліментарного рахіту зростає при рівнях 25(OH)D нижче 30 нмоль/л. Різні групи експертів запропонували інші критерії для класифікації статусу VD (табл. 1). Більшість рекомендацій і консенсусів рекомендують,

щоб концентрація 25(OH)D у сироватці крові була вищою за 20 нг/мл (50 нмоль/л). Важливо зазначити, що всі рекомендації передбачають адекватне споживання та засвоєння кальцію та фосфору, що не завжди може бути так.

Отже, враховуючи що Клінічна настанова базується на доказах Глобального консенсусу, рекомендації щодо класифікації статусу вітаміну D на основі рівня 25(OH)D у сироватці крові наступні:

- Достатній – >50 нмоль/л
- Недостатність – 30–50 нмоль/л
- Дефіцит – <30 нмоль/л [7].

Посилаючись на клінічні настанови щодо класифікації статусу вітаміну D та доведеного корисного позаскелетного ефекту концентрації – 25(OH)D у межах 75–125 нмоль/л на стан здоров'я дітей різного віку Робоча група пропонує таку класифікацію статусу вітаміну D:

- Достатній: 75–125 нмоль/л (30–50 нг/мл);
- Недостатній: 50–75 нмоль/л (20–30 нг/мл);
- Дефіцит: нижче 50 нмоль/л (нижче 20 нг/мл).

Метою Клінічної постанови є надання медичним працівникам рекомендацій щодо профілактики, діагностики та лікування аліментарного рахіту. Аліментарний рахіт (АР) на тлі дефіциту вітаміну D та/або дефіциту кальцію в раціоні харчування залишається значною глобальною проблемою громадського здоров'я [27–33], оскільки АР може впливати на здоров'я дітей, з наслідками, які зберігаються у дорослому віці.

АР – це порушення диференціювання хондроцитів та мінералізації пластинки росту з дефектом мінералізації остеоїдів, що спричиняється дефіцитом вітаміну D та/або низьким споживанням кальцію у дітей. Діагноз АР встановлюється на підставі даних анамнезу, фізикального обстеження, біохімічних аналізів та підтверджується рентгенологічними дослідженнями.

Клінічні ознаки АР: потовщення зап'ясть та щиколоток, затримка закриття тім'ячка (в нормі закривається до 2 років), затримка прорізування зубів (відсутність різців до 10 міс, відсутність молярів до 18 міс), деформація гомілки (О-видне викривлення

Таблиця 1

Класифікація статусу вітаміну D за концентрацією 25(OH)D у сироватці крові: рекомендації різних груп експертів

Організація	Достатність вітаміну D	Недостатність вітаміну D	Дефіцит вітаміну D
Глобальні консенсусні рекомендації щодо профілактики та лікування аліментарного рахіту	>20 нг/мл (>50 нмоль/л)	12-20 нг/мл (30-50 нмоль/л)	<12 нг/мл (<30 нмоль/л)
Американська академія педіатрії (AAP)	>20 нг/мл (>50 нмоль/л)	15–20 нг/мл (40–50 нмоль/л)	<15 нг/мл
Інститут медицини (МOM)	>20 нг/мл (>50 нмоль/л)	12–20 нг/мл (30–50 нмоль/л)	<12 нг/мл (<30 нмоль/л)
Педіатричне ендокринне товариство (PES)	>20 нг/мл (>50 нмоль/л)	15–20 нг/мл (37,5–50 нмоль/л)	<15 нг/мл (<37,5 нмоль/л)
Ендокринне товариство	≥30 нг/мл (≥75 нмоль/л)	20–29 нг/мл (50–72,5 нмоль/л)	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)
Ініціатива щодо якості результатів захворювань нирок Національного фонду нирок (KDOQI)	>30 нг/мл (≥75 нмоль/л)	16–30 нг/мл (40–75 нмоль/л)	≤15 нг/мл (≤37,5 нмоль/л)

ніг (*genu valgum*), X-видне викривлення ніг (*genu valgum*), змішана форма викривлення ніг), рахітичні чотки, випинання лобних бугрів, краніотабес, біль у кістках, неспокій та дратівливість [27–33].

Рентгенографічні ознаки AP: розширення, розволокнення та келихоподібна деформація метафізів та їх грубий трабекулярний рисунок, розширення пластинки росту, остеопенія, деформації таза, включаючи звуження нижньої апертури таза (ризик утруднених пологів і летального наслідку).

Діти з рентгенологічно підтвердженим рахітом мають підвищений ризик переломів.

Типовими лабораторними показниками при AP є зниження рівня 25ОНD, фосфору та кальцію у сироватці крові та кальцію у сечі. З іншого боку, сироватковий паратгормон (ПТГ), лужна фосфатаза (ЛФ) та рівень фосфору у сечі незмінно підвищені [34, 35].

Важливим аспектом розвитку AP є фактор споживання кальцію. Так, у країнах, що розвиваються, де споживання кальцію зазвичай дуже низьке, а молочних продуктів мало або вони взагалі відсутні, дефіцит кальцію в раціоні харчування є основною причиною AP серед дітей, які не належать до групи немовлят [7]. Дефіцит вітаміну D та кальцію пов'язані з рахітом, остеомаліцією та підвищеним ризиком переломів і остеопорозу [36, 37].

Остеопороз – системне захворювання скелета, що характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітектоники кісткової тканини, що призводить до підвищення крихкості кістки й ризику переломів [38]. На сьогодні остеопороз є проблемою охорони здоров'я у промислово розвинутих країнах, що вражає близько 30% жінок і 8% чоловіків віком старше 50 років в Європі [39].

Хоча остеопороз зазвичай вважають розладом дорослих, стає все більш очевидним, що він може виникнути у дитинстві та підлітковому віці [40]. Саме в ці вікові періоди відбувається мінералізація кісткової матриці та основне збільшення кісткової та м'язової маси [41], а суб'єкти досягають піку кісткової маси наприкінці цього періоду. Якщо цей пік не є оптимальним, це сприятиме розвитку остеопорозу у дорослому віці [41]. Тому дитинство – це дуже важливий період для формування міцної опорно-рухової системи. За останні кілька десятиліть остеопороз у дітей стає все більш визнаним.

Як генетичні, так і набуті педіатричні захворювання кісток можуть погіршити міцність кісток, що призведе до переломів у дитинстві. Якщо ці стани не лікувати, вони призводять до зменшення кісткової маси, деформацій і погіршують якість життя з потенційними довгостроковими наслідками [42, 43]. Факторами, що впливають на структуру та якість кісток, є генетична передумова, хронічні системні захворювання, м'язові розлади, порушення обміну речовин, а також застосування лікарських засобів.

Первинний остеопороз зазвичай виникає внаслідок основного генетичного дефекту і належить до станів спадкової крихкості кісток, спричинених внутрішніми дефектами скелета з аномальним складом кісткової тканини. Найпоширенішим станом є недосконалий

остеогенез [44, 45]. Було виявлено більше 24 генів, які його викликають [46]. Причинні гени впливають на синтез колагену типу I, мінералізацію кісток, остеобласти або дисфункцію остеоцитів [47, 48].

Діти з первинним остеопорозом входять до гетерогенної групи з широким спектром скелетних та екстраскелетних характеристик, починаючи від легких до летальних форм. Ці умови призводять до серйозних захворювань кісток і низького накопичення кісткової маси. Тому своєчасне розпізнавання є важливим для початку лікування та спеціалізованої допомоги [49–51]. Основними клінічними ознаками є повторні переломи, деформації скелета, низький зріст, блакитні склери, недосконалий дентиногенез, втрата слуху та ослаблення зв'язок [52].

Вторинний або набутий остеопороз розвивається у дітей і дорослих з хронічними системними захворюваннями внаслідок самої хвороби або її лікування. Найпоширенішими причинами є запальні, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нирок, м'язів, а також такі ліки, як кортикостероїди. У будь-якому віці недостатнє харчування, іммобілізація та відсутність фізичної активності є додатковими факторами ризику розвитку остеопорозу. Діти та підлітки з остеопорозом можуть мати в анамнезі повторні переломи, деформації або біль у спині. Випадкове виявлення переломів хребців на бічних рентгенограмах хребта свідчать про необхідність діагностики остеопорозу [53].

Вітамін D індукує як мінералізацію, так і резорбцію кісткової тканини, тому на сьогодні за своєю дією на кістку він розглядається як стероїдний гормон системної дії [54]. Крім того, доведений вплив вітаміну D на синтез колагену і протеогліканів, що зумовлює його додаткову дію на процес формування кістки. Механізм дії VD пов'язаний також із посиленням транспорту кальцію і фосфору в кишечнику, реабсорбції кальцію в нирках, тому гіповітаміноз D супроводжується демінералізацією кісткової тканини [55]. Хронічний дефіцит VD призводить до остеомаліції, яка може ускладнювати перебіг остеопорозу. Прогресуюча гіпомінералізація кістки погіршує біомеханічні властивості останньої й підвищує ризик виникнення переломів.

Враховуючи це, з метою профілактики остеопорозу рекомендується забезпечити належне споживання кальцію та вітаміну D₃ відповідно до чинних рекомендацій. Концентрацію 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові слід підтримувати на рівні вище 50 нмоль/л (20 нг/дл).

Рекомендації щодо добавок кальцію та вітаміну D

Рекомендації стосовно щоденного споживання кальцію або вітаміну D дещо відрізняються відповідно до різних настанов і консенсусів.

Щодо профілактичної дози вітаміну D, більшість настанов рекомендують щоденне споживання в діапазоні від 400 до 600 МО/день [56–59]. Що стосується профілактичної дози кальцію, в цілому настанови рекомендують добавки кальцію для дітей у діапазоні від 400 до 1150 мг на день [60–62].

Зведена схема рекомендацій щодо профілактичних доз вітаміну D відповідно до різних рекомендацій

Вік пацієнта	Рекомендована добова доза (МО/день)	Рекомендована інтермітуюча доза	Верхня допустима добова доза (МО)
Немовлята < 6 міс	400–600	–	1000
Немовлята з 6 до 12 міс	600–800	–	1000
Діти з 1 до 10 років	600–1000	–	2000
Підлітки з 11 до 18 років	800–2000	25 000 МО 2–5 тиж	4000
Дорослі з 18 до 75 років	1000–2000	25 000 МО 2–4 тиж	4000
Дорослі ≥ 75 років	2000–4000	25 000 МО 1–2 тиж	4000

Таблиця 3

Максимально допустимі значення для щоденної дози споживання вітаміну D

Вік	Максимальне допустиме добове споживання вітаміну D UL
0–5 міс	25 µg (мкг) (1000 МО)
6–12 міс	35 µg (мкг) (1400 МО)
1–10 років	50 µg (мкг) (2000 МО)
11–17 років	100 µg (мкг) (4000 МО)
Дорослі (старше 18 років)	100 µg (мкг) (4000 МО)
Вагітні та жінки у період годування грудьми	100 µg (мкг) (4000 МО)

Примітки: Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); EFSA Journal 2012; 10 (7): 2813.

EFSA Journal 2018; 16(8):5365

У табл. 2 наведено рекомендовані дози вітаміну D для профілактики низького статусу вітаміну D у різних вікових групах відповідно до різних рекомендацій [56–59].

За рекомендаціями настанов і консенсусів верхня межа дози вітаміну D знаходиться у діапазоні від 1000 до 4000 МО на день [56–59].

У 2018 році Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (EFSA) встановило максимально допустимі значення для щоденної дози споживання вітаміну D (VD2 або VD3) для різних вікових груп (табл. 3).

Відповідно до рекомендації Клінічної настанови (КН) «Профілактика та лікування аліментарного рахіту» (Україна, 2023) [7] **саплементация вітаміном D для профілактики рахіту та остеомаліції** наступна:

- 400 МО/добу (10 мкг) є достатнім для профілактики рахіту та рекомендується для усіх немовлят від народження до 12 міс незалежно від способу їх вигодовування.
- Після 12-місячного віку усі діти та дорослі повинні задовольняти свої харчові потреби у вітаміні D за допомогою дієти та/або саплементацияі, що становить щонайменше 600 МО/добу (15 мкг), як рекомендовано ІОМ.

З іншого боку, існують рекомендації більш високих щоденних доз вітаміну D. Комітет з питань харчування Французького товариства педіатрії (2012) зазначає дози 1000–1200 МО/добу протягом усієї лактації дітям, які знаходяться на виключно грудному вигодовуванні, та 600–800 МО/добу дітям віком до 18 міс, які вживають молоко, збагачене вітаміном D₃ [63]. Хоча Італійське педіатричне товариство рекомендує щоденне введення 400 МО/добу вітаміну D для всіх немовлят від першого дня життя до одного року незалежно від типу вигодовування, це дозування рекомендовано немовлятам за відсутності факторів ризику дефіциту вітаміну D, тоді як за наявності факторів ризику дефіциту вітаміну D можна приймати до 1000 МО/добу вітаміну D [64]. Ендокринне товариство також рекомендує щоденне споживання 400–1000 МО вітаміну D у дітей віком до 1 року з ризиком дефіциту вітаміну D та 600–1000 МО від 1 до 18 років [65].

Однак навіть цих доз вітаміну D на день може бути недостатньо для задоволення потреб груп високого ризику. Наприклад, дослідження в регіонах

Середземномор'я та Близького Сходу вказують на те, що для підвищення рівня 25(OH)D до >30 нг/мл (75 нмоль/л) і підтримки цих рівнів може знадобитися до 2000 МО вітаміну D на день протягом року [66, 67]. Канадське педіатричне товариство рекомендує додавати 800 МО вітаміну D щодня для немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні та проживають у північних районах протягом зими [68]. Потреба у вітаміні D може бути ще вищою для немовлят темношкірих матерів (якщо ці матері не отримували достатню кількість вітаміну D під час вагітності) і тих, хто живе у вищих широтах.

Отже, відповідно до існуючих в педіатричній спільноті рекомендацій, харчову добавку вітаміну D можна застосовувати як в дозі 400 МО, так і від 500 до 2000 МО навіть дітям до року. Тому в якості саплементацияі для підтримання здоров'я кісток та реалізаціяі екстраскелетних функцій вітаміну D заслуговує на увагу дієтична добавка «Детрімакс® Бебі» у краплях по 500 МО.

На думку робочої групи КН [7], для передчасно народжених дітей, рекомендується щоденне споживання вітаміну D від 400 до 700 МО/кг/добу (10–17,5 мкг/кг/добу) протягом перших місяців життя з максимальною дозою 1000 МО/добу (25 мкг/добу) для дітей з масою тіла менше 1800 г при народженні. Адекватне надходження вітаміну D можна контр-

олювати шляхом вимірювання рівня 25ОНD у сироватці крові на 3–4 тиж життя, а потім щомісяця для адаптації кількості вітаміну D для потреб кожної дитини (*Enteral Nutrition in Preterm Infants: ESPGHAN Position Paper 2022*).

На додаток до споживання 400 МО/добу вітаміну D, не пізніше 26-го тижня має бути введений прикорм, який включає продукти, збагачені кальцієм. Для немовлят віком 0–6 та 6–12 міс достатнє споживання кальцію становить 200 та 260 мг/добу відповідно. У дитячому та підлітковому віці необхідно забезпечити споживання щонайменше 500 мг/добу елементарного кальцію [7].

Дані багатьох досліджень свідчать про значення забезпеченості організму вітаміном D у більшості пацієнтів із ревматоїдними захворюваннями [69–71]. За результатами досліджень у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О. М. Лук'янової НАМН України», недостатність або дефіцит вітаміну D фіксують у 82,6% пацієнтів із ревматоїдними захворюваннями, і лише у 17,4% хворих концентрація 25(ОН)D у сироватці крові достатня [72, 73].

Встановлено, що низькі концентрації 25(ОН)D у сироватці крові виявляються значно частіше у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) за наявності факторів ризику розвитку D-вітамінної недостатності: висока активність, тривалий перебіг хвороби, часті загострення суглобового синдрому, застосування глюкокортикоїдної терапії, коморбідна патологія та часті інтеркурентні захворювання, недостатнє перебування в умовах природної інсоляції та обмежене вживання продуктів харчування, що містять вітамін D [74]. У таких пацієнтів існує високий ризик розвитку дефіциту вітаміну D та поза загостренням основного захворювання спостерігаються симптоми, що свідчать про порушення кальцієво-фосфорного обміну (ізолювані або генералізовані осалгії, міалгії, вторинний остеопороз, загальна слаб-

кість, ознаки вегетативних розладів нервової системи) [73, 74].

Доведено, що достатнє споживання вітаміну D обернено пов'язане з ризиком розвитку ревматоїдного артриту, тобто додаткове застосування цього вітаміну знижує частоту розвитку захворювання. Також зазначають, що рівні метаболітів вітаміну D у крові можуть бути пов'язані з поточною тяжкістю хвороби та функціональною недостатністю у пацієнтів з раннім ревматоїдним артритом [75, 76].

Для запобігання негативного впливу недостатності вітаміну D вважається доцільним індивідуальний підхід до вибору добових доз та тривалості застосування препаратів або дієтичних добавок вітаміну D у пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом залежно від ступеня недостатності вітаміну D в організмі та особливостей перебігу основного захворювання. Дози насичення можуть коливатися від 4000 МО до 6000 МО з переходом на підтримувальну дозу 2000 МО. У подібних випадках заслуговує на увагу застосування вітаміну D₃ в капсулах Детрімакс® з олійною основою та вищим рівнем біодоступності порівняно з таблетованими формами [77].

ВИСНОВКИ

Враховуючи сукупність даних про негативні наслідки для організму дефіциту вітаміну D, більш активна тактика щодо виявлення, профілактики та лікування недостатності кальциферолу має стати частиною щоденної практичної діяльності медичних працівників.

Зниження забезпеченості організму вітаміном D є важливою проблемою в дитячій клінічній практиці, що вимагає призначення препаратів або дієтичних добавок вітаміну D відповідно до рекомендацій діючих настанов.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Єсипова Світлана Іванівна – канд. мед. наук, доц., кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-8872-936X

Марушко Юрій Володимирович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000000180669369

Гишчак Тетяна Віталіївна – д-р мед. наук, проф., кафедра педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-7920-7914

Information about the authors

Yesipova Svitlana I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics of the Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-8872-936X

Marushko Yuri V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of the Department of Pediatrics of the Institute of Postgraduate Education Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000000180669369

Hyshchak Tatyana V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pediatrics of the Institute of Postgraduate Education Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-7920-7914

ПОСИЛАННЯ

1. Tan ML, Abrams SA, Osborn DA. Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD013046. doi: 10.1002/14651858.CD013046.pub2.
2. Lockau L, Atkinson SA. Vitamin D's role in health and disease: How does the present inform our understanding of the past? *Int J Paleopathol.* 2018;23:6-14. doi: 10.1016/j.ijpp.2017.11.005.
3. Marushko YuV, Yesipova SI, Hyshchak TV, Boyko NS. Vitamin D sufficiency and the effect of its deficiency on the course of allergic diseases in children. *Mod Pediatr Ukr.* 2022;126(6):101-08.
4. Marushko YuV, Hyshchak TV. Prevention of vitamin D deficiency in children. The state of the problem in the world and in Ukraine. *Mod Pediatr Ukr.* 2021;116(4):36-45.
5. Marushko YuV, Esipova SI, Gishchak TV. Influence of vitamin D provision on the course of acute respiratory infections in children. *Mod Pediatr Ukr.* 2021;119(7):73-80.
6. Nutrition and Allergies EFSA Panel on Dietetic Products. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J.* 2012;10(7):2813. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2813.
7. Ministry of Health of Ukraine. Evidence-based clinical guideline Prevention and treatment of alimentary rickets [Internet]. 2023. Order No. 730. 2023 April 17. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/profilaktyka-ta-likuvannya-alimentarnogo-rahitu/>.
8. Uday S, Höglér W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rev.* 2017;15(4):293-302. doi: 10.1007/s11914-017-0383-y.
9. Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord.* 2017;22(1):27-41. doi: 10.1007/s40519-016-0312-6.
10. Gallagher JC, Bikle DD. Vitamin D: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):17-8. doi: 10.1016/j.ecl.2017.09.001.
11. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
12. Silva ICJ, Lazaretti-Castro M. Vitamin D metabolism and extraskeletal outcomes: an update. *Arch Endocrinol Metab.* 2022;66(5):748-55.
13. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMr070553.
15. de la Torre LP, Moreno AM, González Guzmán MDC, López Martínez R, Ríos AC. Vitamin D is not useful as a biomarker for disease activity in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2020;16(2):110-15. doi: 10.1016/j.reuma.2018.02.016.
16. Gupta P, Dabas A, Seth A, Bhatia VL, Khadgawat R, Kumar P, et al. Indian Academy of Pediatrics Revised (2021) Guidelines on Prevention and Treatment of Vitamin D Deficiency and Rickets. *Indian Pediatr.* 2022;59(2):142-58.
17. Meena N, Singh Chawla SP, Garg R, Batta A, Kaur S. Assessment of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity. *J Nat Sci Biol Med.* 2018;9(1):54-8. doi: 10.4103/jnsbm.JNSBM.128.17.
18. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, et al. Vitamin D in European children: statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2017;176(6):829-31. doi: 10.1007/s00431-017-2903-2.
19. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Front Horm Res.* 2018;50:161-76. doi: 10.1159/000486083.
20. Zittermann A. Vitamin D Status, Supplementation and Cardiovascular Disease. *Anticancer Res.* 2018;38(2):1179-86. doi: 10.21873/anticancer.12338.
21. Yang Y, Li Z, Yan G, Jie Q, Rui C. Effect of different doses of vitamin D supplementation on preterm infants - an updated meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(22):3065-74. doi: 10.1080/14767058.2017.1363731.
22. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, Erener-Ercan T, Demir F, Tunc T, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol.* 2015;35(1):39-45. doi: 10.1038/jp.2014.146.
23. Cetinkaya M, Erener-Ercan T, Kalayci-Oral T, Babayigit A, Cebeci B, Semerci SY, et al. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a new risk factor for necrotizing enterocolitis in preterm infants? *J Perinatol.* 2017;37(6):673-8. doi: 10.1038/jp.2017.18.
24. Dogan P, Ozkan H, Koksul N, Bagci O, Varal IG. Vitamin D deficiency and its effect on respiratory distress syndrome in premature infants: results from a prospective study in a tertiary care centre. *Afr Health Sci.* 2020;20(1):437-43. doi: 10.4314/ahs.v20i1.50.
25. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):669-84. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.014.
26. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
27. Ward LM, Ladhani M, Zlotkin S. Severe vitamin D deficiency: A persistent yet preventable problem among Canadian youth. *Paediatr Child Health.* 2017;22(1):43-4. doi: 10.1093/pch/pxw006.
28. Munns CF, Simm PJ, Rodda CP, Garnett SP, Zacharin MR, Ward LM, et al. Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. *Med J Aust.* 2012;196(7):466-8. doi: 10.5694/mja11.10662.
29. Kubota T, Nakayama H, Kitaoka T, Nakamura Y, Fukumoto S, Fujiwara I, et al. Incidence rate and characteristics of symptomatic vitamin D deficiency in children: a nationwide survey in Japan. *Endocr J.* 2018;65(6):593-99. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0008.
30. Zhang M, Shen F, Petryk A, Tang J, Chen X, Sergi C. 'The English Disease': Historical Notes on Rickets, the Bone-Lung Link and Child Neglect Issues'. *Nutr.* 2016;(8):722.
31. Darraj H, Hakami KM, Maghrabi R, Bakri N, Alhazmi MH, Names AA, et al. Nutritional Rickets Among Children: A Retrospective Study from Saudi Arabia. *Pediatric Health Med Ther.* 2023;14:301-08. doi: 10.2147/PHMT.S425459.
32. Thacher TD, Pludowski P, Shaw NJ, Mughal MZ, Munns CF, Höglér W. Nutritional rickets in immigrant and refugee children. *Public Health Rev.* 2016;37:3. doi: 10.1186/s40985-016-0018-3.
33. Atapattu N, Shaw N, Höglér W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res.* 2013;74(5):552-6. doi: 10.1038/pr.2013.139.
34. Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, Mason RS, McGrath JJ, Thompson MJ, et al. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust.* 2013;198(3):142-3. doi: 10.5694/mja11.11592.
35. Pettifor JM. *Pediatric Bone: Biology and Diseases*, ed 2. Amsterdam: Elsevier; 2012, pp 625-54.
36. Cashman KD, Kehoe L, Kearney J, McNulty B, Walton J, Flynn A. Adequacy of calcium and vitamin D nutritional status in a nationally representative sample of Irish teenagers aged 13-18 years. *Eur J Nutr.* 2022;61(8):4001-14. doi: 10.1007/s00394-022-02939-3.
37. Pettifor J. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1725-9. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1725S.Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, et al. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;(2):1917789. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789.
38. European Partnership for the Study of Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Recommendations for the algorithm for the management of patients with osteoarthritis of the knee joint in Europe and around the world: from a special commission. *Ukr Revmatol J.* 2016;65(3):15-30.
39. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, Mir-Perelló C, Palmou-Fontana N, Sevilla-Pérez B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18(1):20. doi: 10.1186/s12969-020-0411-9.
40. Mir-Perelló C, Galindo ZR, González Fernández MI, Graña GJ, Sevilla PB, Magallares LB, et al. Prevention and early diagnosis of childhood osteoporosis: are we doing the right thing? *Rev Osteoporos y Metab Miner.* 2018;10(1):30-6.
41. Ciancia S, van Rijn RR, Höglér W, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, Renes JS. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. *Eur J Pediatr.* 2022;181(7):2549-61. doi: 10.1007/s00431-022-04455-2.
42. Gordon CM, Zemel BS, Wren TA, Leonard MB, Bachrach LK, Rauch F, et al. The Determinants of Peak Bone Mass. *J Pediatr.* 2017;180:261-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.056.
43. Pitukcheewanont P, Austin J, Chen P, Punyasawat N. Bone health in children and adolescents: risk factors for low bone density. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10(3):318-35.
44. Jovanovic M, Guterman-Ram G, Marini JC. Osteogenesis Imperfecta: Mechanisms and Signaling Pathways Connecting Classical and Rare OI Types. *Endocr Rev.* 2022;43(1):61-90. doi: 10.1210/endo/bnab017.
45. Claeys L, Storoni S, Eekhoff M, Eiting M, Wisse L, Pals G, et al. Collagen transport and related pathways in Osteogenesis Imperfecta. *Hum Genet.* 2021;140(8):1121-41. doi: 10.1007/s00439-021-02302-2.
46. Niu Z, Lai Y, Zhou W, Liu L, Tan S, He G, et al. Analysis of the clinical and genetic characteristics of a Chinese family with osteogenesis imperfecta type I. *Mol Genet Genomic Med.* 2022;10(9):e2019. doi: 10.1002/mgg3.2019.
47. Arundel P, Bishop N. Primary Osteoporosis. *Endocrine development.* 2015;28:162-75. doi: 10.1159/000381037.

48. Boudin E, Fijalkowski I, Hendrickx G, Van Hul W. Genetic control of bone mass. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;432:3-13. doi: 10.1016/j.mce.2015.12.021.
49. Marrani E, Giani T, Simonini G, Cimaz R. Pediatric Osteoporosis: Diagnosis and Treatment Considerations. *Drugs.* 2017;77(6):679-95. doi: 10.1007/s40265-017-0715-3.
50. Kämpe AJ, Mäkitie RE, Mäkitie O. New Genetic Forms of Childhood-Onset Primary Osteoporosis. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(6):361-9. doi: 10.1159/000439566.
51. Mäkitie O, Zillikens MC. Early-Onset Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2022;110(5):546-61. doi: 10.1007/s00223-021-00885-6.
52. van Dijk FS. Genetics of Osteoporosis in Children. *Endocrine development.* 2015;28:196-209. doi: 10.1159/000381046.
53. Saraff V, Högl W. Endocrinology and adolescence: Osteoporosis in children: diagnosis and management. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(6):185-97. doi: 10.1530/EJE-14-0865.
54. Song L, Papaioannou G, Zhao H, Luderer HF, Miller C, Dall'Osso C, et al. The Vitamin D Receptor Regulates Tissue Resident Macrophage Response to Injury. *Endocrinol.* 2016;157(10):4066-75. doi: 10.1210/en.2016-1474.
55. Taylor SN. Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(2):30-41. doi: 10.1159/000505635.
56. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava BA, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11):1498-513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
57. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319-27. doi: 10.5603/ep.2013.0012.
58. Rusińska A, Pludowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokół D, et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246.
59. Protocols created during the implementation of the project. Improving the quality of personal health care by regulating the most risky diagnostic and treatment protocols for patient safety [Internet]. No. VP1-4.3-VRM-02-V-05-015. Available from: <https://sam.lrv.lt/diagnostikos-gydymo-metodikos-ir-rekomendacijos/diagnostikos-ir-gydymo-protokolai>.
60. Child Health Society of Chinese Preventive Medicine Association (CHSCP-MA). Consensus on calcium nutrition for children in China. *Chin J Woman Child Health Res.* 2019;30:262-9.
61. He L, Zhou P, Zhou X, Tian S, Han J, Zhai S. Evaluation of the clinical practice guidelines and consensuses on calcium and vitamin D supplementation in healthy children using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II instrument and Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare statement. *Front Nutr.* 2022;9:984423. doi: 10.3389/fnut.2022.984423.
62. New reference values for calcium. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(3):186-92. doi: 10.1159/000354482.
63. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briand A, Chouraqui JP, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr.* 2012;19(3):316-28. doi: 10.1016/j.arcped.2011.12.015.
64. Di Mauro G, Saggese G. Italian Consensus on vitamin D in Infants and Children. *Prev Soc Pediatr.* 2015;3:154-88.
65. Wood CL, Cheatham TD. Vitamin D: increasing supplement use among at-risk groups (NICE guideline PH56). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016;101(1):43-5. doi: 10.1136/archdischild-2015-308299.
66. Brustad N, Yousef S, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H, Chawes BL. Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation Among Children Aged 0 to 6 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e227410. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.7410.
67. Carboo JA, Dolman-Macleod RC, Malan L, Lombard MJ. High-dose oral vitamin D supplementation for prevention of infections in children aged 0 to 59 months: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2023;82. doi: 10.1093/nutrit/nuad082.
68. Nutrition for healthy term infants: Recommendations from birth to six months. A joint statement of Health Canada, Canadian Paediatric Society, Dietitians of Canada, and Breastfeeding Committee for Canada. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canada-food-guide/resources/nutrition-healthy-term-infants/nutrition-healthy-term-infants-recommendations-birth-six-months.html#a6>.
69. Bruzzese V, Zullo A, Picchianti DA, Ridola L, Lorenzetti R, Marrese C, et al. Vitamin D deficiency in patients with either rheumatic diseases or inflammatory bowel diseases on biologic therapy. *Intern Emerg Med.* 2016;11(6):803-7. doi: 10.1007/s11739-016-1415-9.
70. Mailhot G, White JH. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients.* 2020;12(5):1233. doi: 10.3390/nu12051233.
71. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(6):717-34. doi: 10.1002/acr.23870.
72. Wu CY, Yang HY, Luo SF, Huang JL, Lai JH. Vitamin D Supplementation in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Nutrients.* 2022;14(8):1538. doi: 10.3390/nu14081538.
73. Finch SL, Rosenberg AM, Vatanparast H. Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):34. doi: 10.1186/s12969-018-0250-0.
74. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(9):1884-92. doi: 10.3899/jrheum.131421.
75. Huo X, Clarke R, Halsey J, Jackson R, Lehman A, Prince R, et al. Calcium Supplements and Risk of CVD: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Curr Dev Nutr.* 2023;7(3):100046. doi: 10.1016/j.cdnut.2023.100046.
76. Zandonadi RP. An Overview of Nutritional Aspects in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Nutrients.* 2022;14(20):4412. doi: 10.3390/nu14204412.
77. Grossmann RE, Tangpricha V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: a systematic review. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(8):1055-61. doi: 10.1002/mnfr.200900578.

Стаття надійшла до редакції 26.10.2023. – Дата першого рішення 02.11.2023. – Стаття подана до друку 07.12.2023