

Оригинальная статья / Original article

УДК: 618

DOI: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-6-103-110>



Лабораторные показатели костного метаболизма у недоношенных детей и детей экстракорпорального оплодотворения

Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Вахитова Г.А., Шангареева З.А., Хабибуллина А.Р., Хафизова Н.Р., Шагарова С.В.

Башкирский медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия

Резюме

Цель. Изучить показатели костного метаболизма у недоношенных детей, рожденных естественным путем, и детей, рожденных с помощью ЭКО.

Материал и методы. Проведено исследование недоношенных детей, разделенных на 4 группы: в зависимости от способа рождения и веса: 1-я – дети, рожденные при помощи ЭКО, с очень малым весом; вторая группа – аналогично первой, но дети с экстремально малой массой; третья – дети с очень малым весом, рожденные естественным способом, с; четвертая – похожа на 3-ю, но с экстремально малой массой. Определен уровень кальция, паратгормона, кальцитонина и С-концевых телопептидов коллагена I типа.

Результаты и обсуждение. Диагностика недостаточности витамина D возможна только при измерении определенных биохимических параметров, прежде всего, уровней его метаболитов в крови. Клинические симптомы недостаточности витамина D в виде рахита, остеомаляции, остеопороза и внескелетных проявлений в результате дефицита этого витамина возникают в течение длительного периода времени. Наиболее информативным показателем обеспеченности организма витамином D является содержание кальцидиола [25(OH)D] как в сыворотке, так и плазме крови. Недостаточность витамина D выявлена у более чем половины (67,7±4,8%) недоношенных новорожденных на первом году жизни. Оказалось, что у недоношенных детей, рожденных разными способами, отмечается дефицит витамина D у 8 %, недостаточность – у 67,7 %, и нормальное содержание у – 27,5 %. У детей в раннем возрасте наблюдается нарушение костного метаболизма (повышение уровня кальция, паратгормона, кальцитонина, с одной стороны и снижение С-концевых телопептидов коллагена I типа – с другой). Данные изменения были ассоциированы с весом детей, при этом, агрессивные расстройства были отмечены у детей с экстремально низким весом. У недоношенных детей (с массой тела меньше 1500 г) следует рекомендовать мониторинг уровня витамина D в крови и С-концевых телопептидов коллагена I типа.

Заключение. Костное моделирование имеет большое преимущество – за счет анализа уровней содержания биомаркеров в сыворотке крови недоношенных детей оно дает возможность установить особенности остеогенеза.

Ключевые слова: ЭКО, недоношенные дети, витамин D, костный метаболизм

Источник финансирования: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Шангареева З.А., Вахитова Г.А., Хабибуллина А.Р., Хафизова Н.Р., Шагарова С.В. Лабораторные показатели костного метаболизма у недоношенных детей и детей экстракорпорального оплодотворения. *Вестник восстановительной медицины*. 2021; 20 (6): 103-110. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-6-103-110>

Для корреспонденции: Мерзлякова Динара Рафкатовна, e-mail: Dinara-merzlykova@mail.ru

Статья получена: 09.03.2021

Статья принята к печати: 28.08.2021

Laboratory Parameters of Bone Metabolism in Premature Infants and Children Born Using In Vitro Fertilization

Natalya A. Druzhinina, Dinara R. Merzlyakova, Gulnaz A. Vakhitova, Zilia A. Shangareeva, Aliya R. Khabibullina, Naila R. Hafizova., Sania V. Shagarova
Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the indicators of bone metabolism in premature babies born naturally and children born with IVF.

Material and methods. The premature babies' study was conducted, they were divided into 4 groups: depending on the method of birth and weight: 1st-children born with IVF, with very low weight; the second group – similar to the first, but children with extremely low weight; the third – children with very low weight, born naturally, with ; the fourth – similar to the 3rd, but with extremely low weight. The level of calcium, parathyroid hormone, calcitonin and C-terminal telopeptides of type I collagen was determined.

Results and discussion. Diagnosis of vitamin D deficiency is possible only by measuring certain biochemical parameters, primarily the levels of its metabolites in the blood. Clinical symptoms of vitamin D deficiency in the form of rickets, osteomalacia, osteoporosis and extra-skeletal manifestations as a result of this vitamin deficiency occur over a long period of time. The most informative indicator of the body's vitamin D supply is the content of calcidiol [25 (OH)D] in both serum and blood plasma. Vitamin D deficiency was detected in more than half (67.7±4.8%) of premature newborns in the first year of life. It seemed that in premature babies born in different ways, vitamin D deficiency was noted in 8 %, insufficiency – in 67.7 %, and the normal content in 27.5 %. In children at an early age, there is a violation of bone metabolism (an increase in the level of calcium, parathyroid hormone, calcitonin, on the one hand, and a decrease in the C-terminal telopeptides of type I collagen, on the other). These changes were associated with the weight of children, while aggressive disorders were noted in children with extremely low weight. In premature infants (with a body weight of less than 1500 g), monitoring of the level of vitamin D in the blood and C-terminal telopeptides of type 1 collagen should be recommended.

Conclusion. Bone modeling has a great advantage due to the analysis of the blood serum biomarkers levels in premature infants, it enables to establish the features of osteogenesis.

Keywords: IVF, premature infants, vitamin D, bone metabolism

Acknowledgments: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Vakhitova G.A., Shangareeva Z. A., Khabibullina A.R., Hafizova N.R., Shagarova S.V. Laboratory Parameters of Bone Metabolism in Premature Infants and Children Born Using In Vitro Fertilization. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 20(6): 103-110. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-6-103-110>

For correspondence: Dinara R. Merzlyakova, e-mail: Dinara-merzlyakova@mail.ru

Received: Mar 09, 2021

Accepted: Aug 28, 2021

Недостаточность макро- и микроэлементов и витаминов в организме как матери, так и ребенка, возникающая нередко первично (нарушение их поступления), или вторично (изменения усвоения их всасывания), не вызывает сомнения и является актуальным вопросом в медицинской практике. На данный момент многие педиатры и акушеры особый интерес уделяют вопросам минерального обмена, костного обмена и остеопении новорожденных и состояния их здоровья [1-3]. Среди этиологических факторов, предрасполагающих к рахиту недоношенных, следует назвать следующие:

1. низкий гестационный возраст (ГВ) – обычно < 31 недели;
2. внутриутробная гипотрофия или задержка внутриутробного развития (ЗВУР);
3. низкая масса тела при рождении (< 1500 г);
4. перенесенная гипоксия/асфиксия;
5. эндогенный дефицит минеральных веществ при рождении;
6. недостаточное поступление витамина D при оральном/энтеральном/парентеральном питании;
7. экзогенный дефицит Ca, PO₄, Mg и Cu, поступающих в организм алиментарным путем;
8. незрелость Ca-регулирующих систем и т.д.

К 28-му дню болезни среди младенцев с массой тела при рождении < 1000 г. распространенность рахита не-

доношенных достигает 56%, а впоследствии приближается к 100% [4].

На данном этапе наблюдается огромный прогресс в разработке биохимических методов диагностики метаболических нарушений костной ткани. Имеются биохимические показатели, уровень которых связан с костным метаболизмом (ПТГ, Ca, метаболиты витамина D, общая щелочная фосфатаза), а также специфические биохимические показатели костного метаболизма (остеокальцин, костная щелочная фосфатаза, гидроксипролин, кальцидол). Основные маркеры костного метаболизма:

1. маркеры костеобразования: сывороточный остеокальцин, сывороточная общая и костная щелочная фосфатаза, сывороточные С-концевые пропептиды проколлагена 1-ого типа, М-концевые пропептиды проколлагена 1-го типа;
2. маркеры резорбции: тартратрезистентная кислая фосфатаза, перекрестные соединения, пиридинолин и деоксипиридинолин, тесно связанные с ними С- и N – концевые телопептиды коллагена 1-го типа (поперечные сшивки), кальций и ии гидроксипролин [3-4].

При исследовании особенностей костного метаболизма новорожденных детей чаще в практике используется сывороточный остеокальцин, который является распространённым неколлагеновым белком костного матрикса и специфичным для костной ткани и дентина.

Выявлено, что у 77 % обследованных новорожденных детей этот показатель был ниже нормы. Помимо того, у обследуемых детей был снижен сывороточный кальцидол в крови. Вместе с тем известно, что дефицит витамина D, как правило, ассоциируется со снижением кальцидола (25-OHD). Полученные результаты, можно интерпретировать как изменения в костной ткани новорожденного ребенка в сторону снижения костной массы [4-6].

Таким образом, необходимость применения современных биохимических маркеров (определение С-концевых телопептидов коллагена I типа) костного ремоделирования позволяет оценить состояние метаболизма в костной ткани детей, влекущее за собой развитие остеопении [4].

Сегодня недостаточность витамина D обрела статус сильной эпидемии и затронула большое количество населения планеты. Показатели достаточно тревожные, в России и США дефицит витамина D у женщин составляет 73,9–84,0 и 75 % соответственно, а в Японии и Южной Корее около 90 % [5-7]. Терминология акцентирует внимание на костных аспектах болезни, таким образом, игнорируя полиорганный характер этого вида патологии, включая поражение нервной системы недоношенных младенцев [3, 16]. Лабораторными критериями остеопении являются сниженный уровень сывороточного фосфора, повышенный уровень щелочной фосфатазы, а также гиперкальциемия и гиперкальциурия, которые сопровождают недостаточное поступление фосфора. Нижней границей сывороточного фосфора у недоношенных детей чаще принимается величина 1,3 ммоль/л, хотя можно встретить показатели 1,6–1,8 ммоль/л. Щелочная фосфатаза – неспецифичный показатель, поэтому и нормальные показатели щелочной фосфатазы не исключают остеопению [4, 5]. Целенаправленно профилактику остеопении недоношенных детей надо начинать с обеспечения адекватного содержания витамина D в организме беременной. Что касается обеспечения недоношенных детей витамином D, то в настоящее время нет единого мнения в отношении необходимой дозы для профилактики и лечения. У недоношенных детей остеопения чаще развивается с бронхолегочной дисплазией, холестазом, у детей с задержкой внутриутробного развития, некротизирующим энтероколитом, вследствие плацентарной недостаточности, а также при многоплодной беременности. Плод накапливает в III триместре около 80% кальция и фосфора. Одни авторы утверждают, что кальций в III триместре накапливается со скоростью 90–150 мг/кг/сут. с максимальным поступлением (150 мг/кг/сут.) в период 36–38 недель беременности, по другим данным – со скоростью 100–130 мг/кг/сут. с максимальным накоплением между 32-й и 36-й неделей, поэтому, чем меньше срок гестации, на котором произошли роды, тем выше и чаще риск и степень последующего развития дефицита кальция и фосфора.

Минерализация костей к постконцептуальному возрасту 38–40 недель остается сниженной у недоношенных детей. Сниженное поступление, прежде всего, кальция и фосфора после рождения ребенка имеет наибольшее негативное влияние на рост костей и минерализацию, в малой степени в патогенезе участвует дефицит витамина D [3, 8, 24]. Важное влияние на кальциево-фосфорный обмен и процессы формирования скелета имеет практика вскармливания недоношенных детей. Риском развития гиповитаминоза D также является наличие сопутствующей патологии: наличие синдрома мальабсорбции и нефротического синдрома, избыточная масса тела в связи с депонированием витамина D в подкожно-жировой

клетчатке, прием некоторых лекарственных препаратов, таких как противоэпилептические препараты, рифампицин, клостеринамин. Имеется незначительный объем информации о значимых различиях содержания витамина D в сыворотке крови у детей с различными генотипами, с нарушениями обмена витамина D [3-6].

В естественных условиях витамин D (холекальциферол) продуцируется в кожных покровах под воздействием солнечных лучей. С пищей его можно получить из молочных, морских и других продуктов питания. Витамин D в печени трансформируется в кальцифедиол (25(OH)D), а в почках превращается в кальцитриол (1,25 дигидроксивитамин D). Витамин D и его активные формы играют ряд важных функций – костных (управление метаболизмом костно-мышечной системы) и внекостных (регуляции иммунного процесса, воспалительного ответа, регенерации и др.). Нормальный уровень витамина D существенно снижает и структуру заболеваемости, и общую смертность [8-10]. Актуальность проблемы, связанной с дефицитом в организме матери и ребенка тех или иных витаминов, макро- и микроэлементов, возникающих чаще всего при нарушении их поступления, усвоения или из-за избыточных потерь, не вызывает сомнения [3]. Неблагоприятные факторы, которые воздействуют на беременную, могут приводить к нарушению развития плода, способствовать нарушению формирования костного скелета и минерализации костей еще во внутриутробном периоде. Делая акцент на недостаточность минерализации костной ткани уже в периоде новорожденности, можно сказать, что она может способствовать нарушению нормального развития и формирования скелета, препятствовать достижению оптимальной, генетически predetermined пиковой массы и плотности костей в более позднем периоде детства [3-5].

Дефицит витамина D является причиной нарушения фосфорно-кальциевого обмена и развития ряда патологий остеопатий, рахита, гиперпаратиреоза, поликистозных яичников, онкологических заболеваний и др. [11-13].

Цель. Изучить показатели костного метаболизма у недоношенных детей, рожденных естественным путем, и детей, рожденных с помощью ЭКО.

Материал и методы

Проведено исследование недоношенных детей, на базе ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» (г. Уфа). Результаты обработаны и анализированы на базе кафедры педиатрии с курсом ИДПО «Башкирский государственный медицинский университет».

Исследуемые дети рандомизированы на 4 группы в зависимости от способа рождения и веса: 1-я – дети, рожденные при помощи ЭКО, с очень малым весом (n=52); вторая группа (n=49) – аналогично первой, но дети с экстремально малой массой; третья (n=46) – дети с очень малым весом, рожденные естественным способом; четвертая (n=42) – похожа на 3-ю, но с экстремально малой массой.

Для сравнения изучаемых показателей с референсным уровнем исследованы 15 доношенных детей с нормальным весом.

Критерии включения: недоношенные дети, рожденные естественным путем и при помощи ЭКО, согласие родителей на участие в исследовании, соблюдение инструкции врача, отсутствие патологий, удовлетворительное состояние, срок гестации 24-34 недели, возраст – 3–36 месяцев.

Критерии невключения: собственный отказ родителей, наличие заболеваний (инфекционных, соматиче-

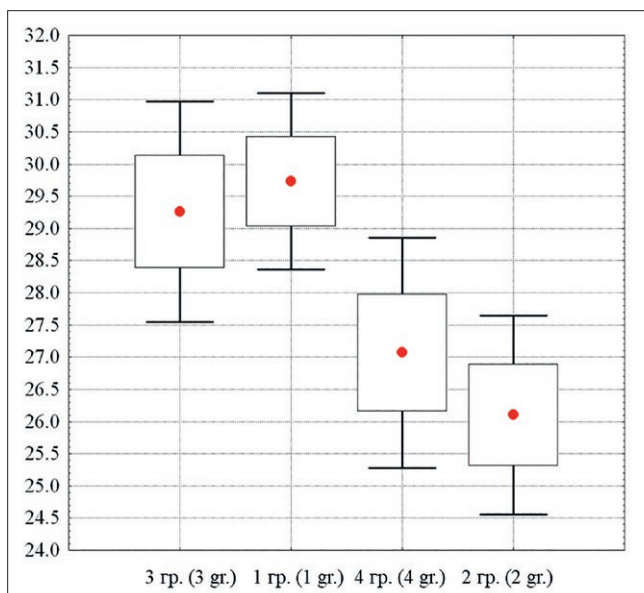


Рис. 1. Уровень витамина D к году жизни недоношенных детей

Fig. 1. The level of vitamin D by the year of life of premature babies

ских, аномальных и др.), доношенные дети, дети с нормальным весом, период гестоза меньше 24 и более 34 недели, возраст – старше 36 месяцев.

Исследовалось состояние костного метаболизма недоношенных новорожденных на протяжении года жизни ребенка. Всем исследуемым новорожденным выполнена оценка минерального обмена после года от рождения с целью изучения обеспеченности кальцидиолом (25(OH)D), паратгормоном, кальцием, кальцитонином и С-концевыми тепопептидами в плазме крови при помощи набора реагентов на иммуноферментном анализаторе Bio-Plex® 200 (США).

Срок исследования: к году жизни.

Статистическая обработка полученных результатов проведена при помощи программы «Statistica 6.0». при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Витамин D играет важную роль в регулировании минерального баланса между фосфором и кальцием в организме ребенка, по этой причине его потребность у детей высока. При этом дефицит витамина D сопровождается нарушением соотношения кальция и фосфора, что приводит к развитию ряда патологий у малышей [14-16].

Наши исследования показали, что у недоношенных детей уровень витамина D к концу года в среднем превышал группу нормы на 18,6 % ($p > 0,05$).

При проведении сравнительного анализа недоношенных детей с низким весом в зависимости от способа рождения установлено, что содержание витамина D в сыворотке детей 3-й группы было ниже 1-й на 16,5 % ($p < 0,05$) и у детей 2-й группы относительно 4-й на 24,9 % ($p < 0,05$) (рис. 1).

Известно, что механизм, поддерживающий стабильный уровень кальция плазмы крови, складывается лишь к концу 1-го месяца жизни – в нормальных условиях, а у недоношенных формируется еще позднее. Это создает у последних определенные сложности в совершенствовании фосфатно-кальциевого гомеостаза. Следует также отметить, что это также и касается доношенных детей с массой менее 2500 г, более того, имеется особая группа

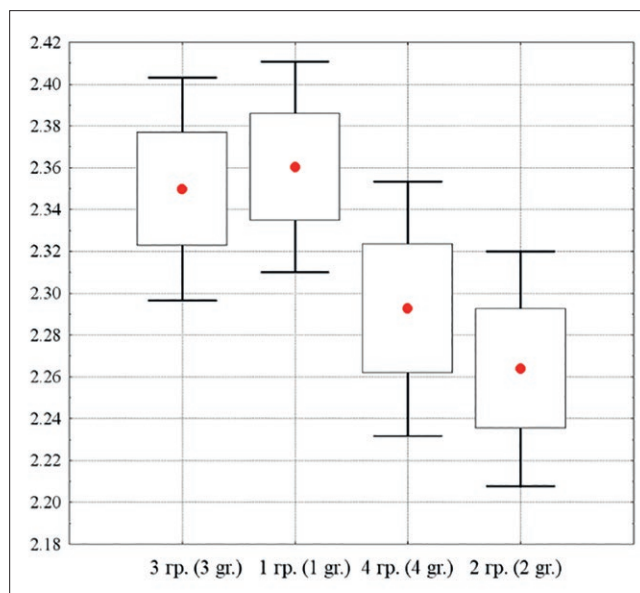


Рис. 2. Уровень содержания кальция у групп недоношенных детей

Fig. 2. The level of calcium content in groups of premature infants

новорожденных, имеющих гетерохронную формирования отдельных систем. Практический интерес представляют дети, рожденные с низкой и экстремально низкой массой тела, у которых проблема остеопении является острой [17–19].

При изучении уровня кальция у недоношенных детей установлено, что показатель уровня кальция в исследуемых группах недоношенных детей был в пределах возрастной нормы (2,15-2,55 ммоль/л). Содержание кальция в плазме крови в группах (1-ой, 3-ей) недоношенных детей с очень низким весом было близко к норме. У детей с экстремально низкой массой уровень кальция сыворотки был понижен при сравнении с исходной группой: у детей 2-ой группы – на 19,1 % ($p < 0,05$), и у 4-ой – на 14,6 % ($p < 0,05$).

При сравнении содержания кальция в зависимости от веса выявлено отсутствие отличий между 1-й и 3-й группами и 2-й и 4-й группами (рис. 2).

При этом результаты сопоставления групп по способу рождения показали значимые различия. Уровень кальция в третьей группе значимо превышал вторую на 14,2 % ($p < 0,05$). В первой группе концентрация кальция значимо превосходила 2-ю и 4-ю группы на 18,2 и 12,6 % ($p < 0,05$) соответственно.

Фосфатно-кальциевый баланс у детей регулируется многими факторами. Нейроэндокринный контроль является неременным условием в управлении фосфатно-кальциевым гомеостазом, осуществляемый рядом гормонов, в основном, кальцитонином и паратгормоном. Под их непосредственным воздействием происходит транспорт минералов в кишечнике и почках для оптимизации их функций, поэтому нарушение продукции и регуляции паратгормона и кальцитонина сопровождается развитием остеопений [20–23].

При исследовании уровня паратгормона у недоношенных детей выявлено, что его содержание было в пределах референсного значения (15-65 пг/мл) (рис. 3).

При сравнении содержания паратгормона у недоношенных детей в ассоциации с весом не наблюдалось достоверное отличие между первой и третьей ($p > 0,60$), второй и четвертой ($p > 0,68$) (рис. 3).

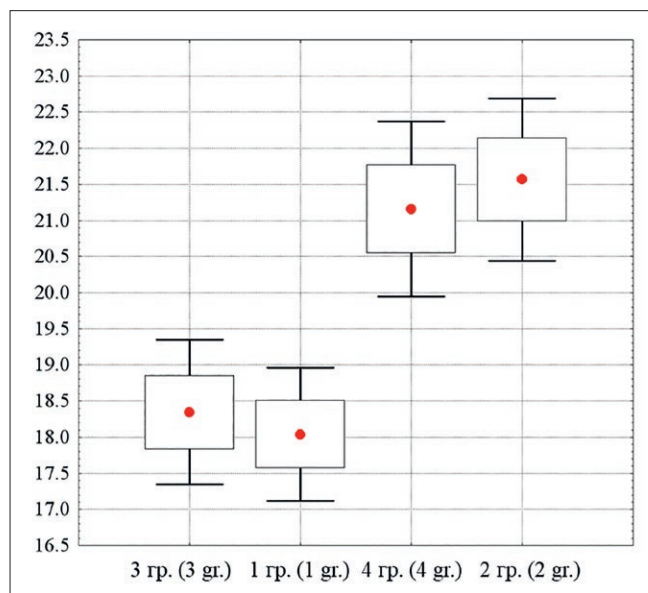


Рис. 3. Уровень содержания паратгормона у групп недоношенных детей

Fig. 3. The level of parathyroid hormone in the groups of premature infants

У детей 4-й группы (с экстремально низким весом при естественном способе рождения) содержание паратгормона значительно превосходило 3-ю (на 22,7 %, $p < 0,05$). В то же время количество паратгормона в плазме крови 2-й группы было повышено относительно первой группы на 28,3 % ($p < 0,05$) (рис. 3).

Показатель уровня кальцитонина в исследуемых группах недоношенных детей был в пределах возрастной нормы (до 45 пг/мл) (рис. 4).

Сывороточное содержание кальцитонина в группах недоношенных детей слабо отличалось в зависимости от веса детей: уровень кальцитонина в первой и третьей группах не отличался ($p > 0,58$), а также между второй и четвертой группами ($p > 0,88$). Содержание кальцитонина у групп недоношенных детей значительно, но слабо различалось – $\eta^2 = 5\%$, $F = 3,7$, $p < 0,02$. На рисунке 4 видно, что в группах детей, рожденных с ОНМТ и детей с ОНМТ (ЭКО) показатели достаточно близки и значительно не различались ($3,74 \pm 0,84$ и $3,83 \pm 0,84$ пг/мл, $p > 0,58$). То же самое имеет место и в группах детей, рожденных с ЭНМТ и детей с ЭНМТ (ЭКО) ($3,37 \pm 0,97$ пг/мл и $3,35 \pm 0,95$ пг/мл, $p > 0,89$). При этом в обеих группах (3-й и 1-й) детей, рожденных с очень низкой массой тела, уровень кальцитонина значительно превышал обе группы (4-ю и 2-ю) детей, рожденных с экстремально низкой массой (на 21,7 и 24,1 %, $p < 0,05$).

Органическая матрица костей в основном состоит из коллагена I типа, синтезируемого молодыми клетками (остеобластами), регулирует прочность материала костной ткани. В состав коллагена I типа входят 3 аминокислотных цепочки, связанных в форме палочковидной спирали. Коллаген I типа имеет N-(амино) и C-(карбокси-) фрагменты. Коллаген I типа при разрушении костного материала под действием протеолиза отщепляется в молекулярные продукты, в частности C-телопептид. При этом C-терминальный пептид содержит альфа-форму аспартата, которая трансформируется в бета-форму. Последняя при деформации костной ткани поступает в кровь и служит показателем деградации коллагена I типа [24, 25].

При изучении C-концевых телопептидов коллагена I типа установлено, что его концентрация в крови была ниже группы нормы на 18,3 % ($p < 0,05$). Уровень содер-

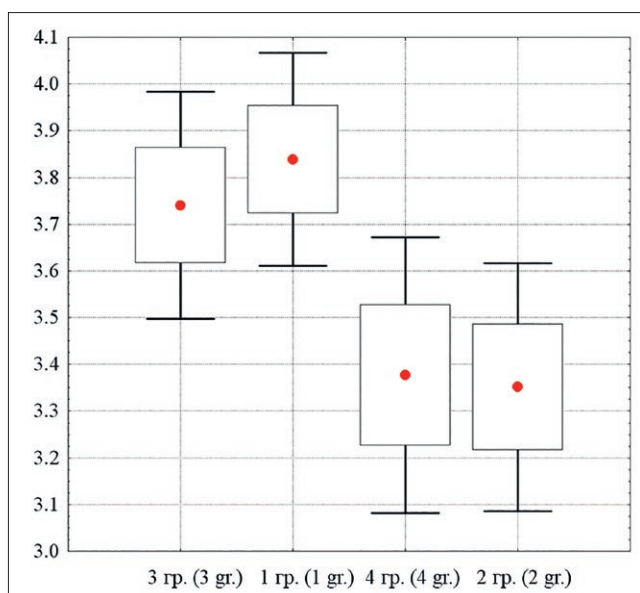


Рис. 4. Уровень содержания кальцитонина у групп недоношенных детей

Fig. 4. The level of calcitonin in the groups of premature infants

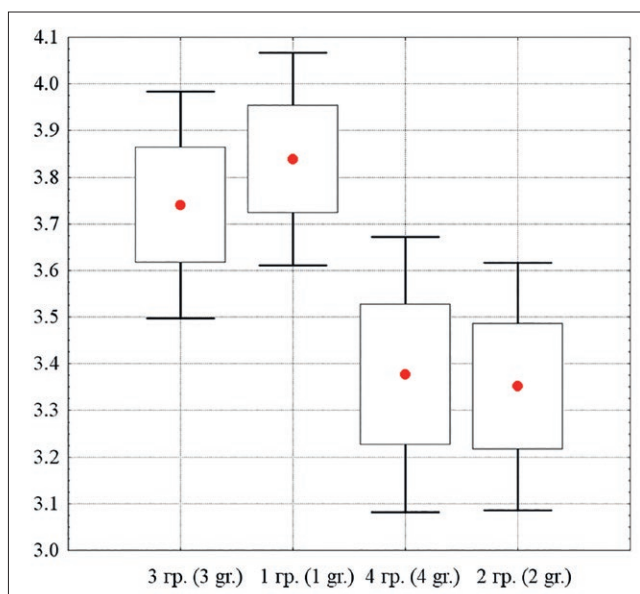


Рис. 5. Уровень содержания C-концевых телопептидов у групп недоношенных детей

Fig. 5. The level of C-terminal telopeptides in the groups of premature infants

жания C-концевых телопептидов коллагена I типа по группам недоношенных детей значительно, но относительно слабо различается – $\eta^2 = 10\%$, $F = 6,7$, $p < 0,0003$. Как видно на рисунке 5, в группе детей, рожденных с ЭНМТ (ЭКО), уровень C-концевых телопептидов коллагена I типа значительно ($p < 0,007 \div < 0,0003$) ниже, чем в трех остальных – $0,73 \pm 0,07$ нг/мл против $0,77 \pm 0,04$ нг/мл в группе детей с ОНМТ, рожденных естественным путем, против $0,79 \pm 0,07$ нг/мл в группе недоношенных детей с ОНМТ (ЭКО) и соответственно $0,79 \pm 0,08$ нг/мл в группе ЭНМТ. При этом различия в этих трех группах статистически незначимы ($p > 0,29 \div > 0,92$), но сам показатель был ниже возрастной нормы (0,9–4,0 нг/моль), что свидетельствует у недоношенных детей о резком замедлении процессов роста костной ткани и костного ремоделирования. Как

видно из рисунка 5, во 2-ой группе уровень С-концевых телопептидов коллагена I типа был значительно ниже остальных групп – 1-ой, 3-ей и 4-ой на 21,1, 17,6 и 23,8 % ($p < 0,05$) соответственно.

Заключение

У недоношенных детей, рожденных разными способами, отмечается дефицит витамина D у 8 %, недостаточность – у 67,7 % и нормальное содержание у – 27,5 %.

У детей в раннем возрасте наблюдается нарушение костного метаболизма (повышение уровня кальция, паратормона, кальцитонина, с одной стороны и снижение С-концевых телопептидов коллагена I типа – с другой). Данные изменения были ассоциированы с весом детей, при этом агрессивные расстройства были отмечены у детей с экстремально низким весом. Поэтому только по-

казатели фосфорно-кальциевого обмена у большинства недоношенных детей находились в пределах референсных значений, и не могут быть использованы с целью косвенной оценки статуса витамина D.

У недоношенных детей (с массой тела меньше 1500 г) следует рекомендовать мониторинг уровня витамина D в крови и С-концевых телопептидов коллагена I типа.

Костное моделирование имеет большое преимущество за счет анализа уровней содержания биомаркеров в сыворотке крови недоношенных детей, оно дает возможность установить особенности остеогенеза. Выявленные закономерности остеогенеза на фоне низкого содержания витамина D на первом году жизни у недоношенных детей позволяют отнести их к группе высокого риска развития остеопении.

Список литературы

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. Москва. Гэотар Медиа. 2015: 464 с.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. Москва. Торус Пресс. 2017: 576 с.
3. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Москва. ПедиатрЪ. 2018: 96 с.
4. Берестовская В.С., Ивашикина Т.М., Понкратова Т.С., Котова Т.Н., Омарова П.Ш., Хлехлина Ю.В. Возрастная динамика уровня сывороточных костных маркеров у здоровых детей. Клиническая лабораторная диагностика. 2010; (11): 7-10.
5. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. Москва. Геотар-Медиа. 2014: 760 с.
6. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Творогова Т.М., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Результаты многоцентрового когортного исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России (2013-2014 гг.). Педиатрия. 2014; 13(6): 30-34.
7. Мальцев С.В., Шакирова Э.М., Сафина Л.З., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014; 93(5): 32-38.
8. Вахлова И.В., Зюзева Н.А. Обеспеченность витамином D и эффективность его профилактического назначения у детей раннего возраста. Практическая медицина. 2017; 5(106): 31-36.
9. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Арутюнян Т.М., Касьянова А.Н., Анисимов Г.С., Абрамская Л.М., Борисова Ю.В., Майкова И.Д. Статус витамина D у детей Юга России в осенне-зимнем периоде года. Медицинский совет. 2015; (14): 14-19.
10. Pfothner K.M., Shubrook J.H. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. Journal of Osteopathic Medicine. 2017; 117(5): 301-305. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2017.055>
11. Eichenwald E.C., Hansen A.R., Stark A.R., Martin C.R. Cloherty and Stark's manual of neonatal care. Wolters Kluwer. 2016; (8): 1173 p.
12. Onwuneme C., Martin F., McCarthy R., Carroll A., Segurado R., Murphy J., Twomey A., Murphy N., Kilbane M., McKenna M., Molloy E. The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants. The Journal of Pediatrics. 2015; 166(5): 1175-1180. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.055>
13. Hashemipour S., Lalooha F., Mirdamadi S.Z., Ziaee A., Ghaleh T.D. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomised clinical trial. British Journal of Nutrition. 2013; 110(9): 1611-6. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001244>
14. Hanson C., Jones G., Lyden E., Kaufmann M., Armas L., Anderson-Berry A. Vitamin D metabolism in the premature newborn: A randomized trial. Clinical Nutrition. 2016; 35(4): 835-41. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.07.023>
15. Soliman A., Salama H., Alomar S., Shatla E., Ellithy K., Bedair E. Clinical, biochemical, and radiological manifestations of vitamin D deficiency in newborns presented with hypocalcemia. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2013; 17(4): 697-703. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.113764>
16. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K., Michigami T., Tiosano D., Mughal M.Z., Mäitie O., Ramos-Abad L., Ward L., DiMeglio L.A., Atapattu N., Cassinelli H., Braegger C., Pettifor J.M., Seth A., Idris H.W., Bhatia V., Fu J., Goldberg G., Sävdahl L., Khadgawat R., Pludowski P., Maddock J., Hyppönen E., Oduwole A., Frew E., Aguiar M., Tulchinsky T., Butler G., Högl W. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016; 101(2): 394-415. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2175>
17. Lai S.H., Liao S.L., Tsai M.H., Hua M.C., Chiu C.Y., Yeh K.W., Yao T.C., Huang J.L. Low cord-serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with poor lung function performance and increased respiratory infection in infancy. PLOS ONE. 2017; 12(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173268>
18. Abrams S.A., the Committee on nutrition Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. Pediatrics. 2013; (131): 1676-1678. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0420>
19. Uauy R. Proceedings of the Global Neonatal Consensus Symposium: feeding the preterm infant. Pediatrics. 2013; 162(3): S1-116.
20. Huang J., Xie Z.F. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta-analysis of case-control studies. Journal of the Neurological Sciences. 2012; 313(1-2): 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.09.024>
21. Elidrisy A.T. The return of congenital rickets: are we missing occult cases? Springer. 2016; 99(3): 227-236. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0146-2>
22. Hartl Ch., Obermeier V., Gerdes L.A., Brügel M., Rüdiger von Kries, Tania Kümpfel T. Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients. Journal of the Neurological Sciences. 2017; 375(15): 160-164. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.059>
23. Spigna G.DI, Del Puente A., Covelli B., Abete E., Varriale E., Salzano S., Postiglione L. Vitamin D receptor polymorphisms as tool for early screening of severe bone loss in women patients with rheumatoid arthritis. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2016; 20(22): 4664-4669.
24. Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B., Konstantynowicz J., Mascarenhas M.R., Haq A., Povorozyuk V., Balatska N., Barbosa A.P., Karonova T., Rudenka E., Misiorowski W., Zakharova I., Rudenka A., Łukaszewicz Ja., Marciniowska-Suchowierska E., Łaszcz N., Abramowicz P., Bhattoa H.P., Wimalawansa S.J. Vitamin D supplementation guidelines. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2018; (175): 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
25. Forst T., Kunt T., Pohlmann T., Goitom K., Engelbach M., Beyer J., Pfützner A. Biological activity of C-peptide on the skin microcirculation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Journal of Clinical Investigation. 1998; 101(10): 2036-2041. <https://doi.org/10.1172/JCI2147>

References

- Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D i smena paradigmy [Vitamin D-paradigm shift]. Moscow. Geotar-Media. 2015: 464 p. (In Russ.).
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D i smena paradigmy [Vitamin D-paradigm shift]. Moscow. Torus Press. 2017: 576 p. (In Russ.).
- Nacionalnaya programma «Nedostatocnost vitamina D u detey i podrostcov Rossiyscoy Federacii: sovremennye podhody k korrekcii» [The national program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to treatment». Moscow. *Pediatr.* 2018: 96 p. (In Russ.).
- Berestovskaya V.S., Ivashikina T.M., Ponkratova T.S., Kotova T.N., Omarova P.S., Khlekhlina Yu.V. Vosrastnaya dinamika urovnya svyazannykh kostnykh markerov u zdorovykh detey [Age dynamics of the level of serum bone markers in healthy children]. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2010; (11): 7-10 (In Russ.).
- Kishkun A.A. Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki [Guide to laboratory diagnostic methods]. Moscow. Geotar-Media. 2014: 760 p. (In Russ.).
- Zakharova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E., Yatsyk G.V., Malyavskaya S.I., Vakhlova I.V., Shumatova T.A., Romantsova E.B., Romanyuk F.P., Klimov L.Ya., Pirozhkova N.I., Kolesnikova S.M., Kuryaninova V.A., Tvorogova T.M., Vasilyeva S.V., Mozhukhina M.V., Evseeva E.A. Resultaty mnogocentrovogo kogortnogo issledovaniya «Rodnichok» po isucheniu nedostatocnosti vitamina D u detey rannego vosrasta v Rossii (2013-2014 gg.) [Vitamin D Insufficiency in Children of Tender Years in Russia: the Results of a Multi-Centre Cohort Study «Rodnichok» (2013-2014 years)]. *Journal «Pediatria» named after G.N. Speransky.* 2014; 13(6): 30-34 (In Russ.).
- Maltsev S.V., Shakirova E.M., Safina L.Z., Zakirova A.M., Suleymanova Z.Ya. Ocenka obespechennosti vitaminom D detey i podrostcov [Assessment of vitamin D availability in children and adolescents. Pediatrics]. *Journal «Pediatria» named after G.N. Speransky.* 2014; 93(5): 32-38 (In Russ.).
- Vakhlova I.V., Zyuzeva N.A. Obespechennost vitaminom D i ineffektivnost ego profilacticheskogo nasnacheniy u detey rannego vosrasta [Vitamin D provision and evaluation of use preventive doses of vitamin D among infants]. *Practical medicine.* 2017; 5(106): 31-36 (In Russ.).
- Klimov L.Ya., Zakharova I.N., Kuryaninova V.A., Dolbnaya S.V., Arutyunyan T.M., Kasyanova A.N., Anisimov G.S., Abramskaya L.M., Borisova Yu.V., Maikova I.D. Status vitamina D u detey uga Rossii v osenne-simnem periode goda [The status of vitamin D in children of the South of Russia in the autumn-winter period of the year]. *Medical Council.* 2015; (14): 14-19 (In Russ.).
- Pfotenauer K.M., Shubrook J.H. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *Journal of Osteopathic Medicine.* 2017; 117(5): 301-305. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2017.055>
- Eichenwald E.C., Hansen A.R., Stark A.R., Martin C.R. Cloherty and Stark's manual of neonatal care. Wolters Kluwer. 2016; (8): 1173 p.
- Onwuneme C., Martin F., McCarthy R., Carroll A., Segurado R., Murphy J., Twomey A., Murphy N., Kilbane M., McKenna M., Molloy E. The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants. *The Journal of Pediatrics.* 2015; 166(5): 1175-1180. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.055>
- Hashemipour S., Lalooha F., Mirdamadi S.Z., Ziaee A., Ghaleh T.D. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomised clinical trial. *British Journal of Nutrition.* 2013; 110(9): 1611-6. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001244>
- Hanson C., Jones G., Lyden E., Kaufmann M., Armas L., Anderson-Berry A. Vitamin D metabolism in the premature newborn: A randomized trial. *Clinical Nutrition.* 2016; 35(4): 835-41. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.07.023>
- Soliman A., Salama H., Alomar S., Shatla E., Ellithy K., Bedair E. Clinical, biochemical, and radiological manifestations of vitamin D deficiency in newborns presented with hypocalcemia. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2013; 17(4): 697-703. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.113764>
- Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K., Michigami T., Tiosano D., Mughal M.Z., Maitie O., Ramos-Abad L., Ward L., DiMeglio L.A., Atapattu N., Cassinelli H., Braegger C., Pettifor J.M., Seth A., Idris H.W., Bhatia V., Fu J., Goldberg G., Sävedahl L., Khadgawat R., Pludowski P., Maddock J., Hyppönen E., Oduwole A., Frew E., Aguiar M., Tulchinsky T., Butler G., Högl W. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016; 101(2): 394-415. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2175>
- Lai S.H., Liao S.L., Tsai M.H., Hua M.C., Chiu C.Y., Yeh K.W., Yao T.C., Huang J.L. Low cord-serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with poor lung function performance and increased respiratory infection in infancy. *PLOS ONE.* 2017; 12(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173268>
- Abrams S.A., the Committee on nutrition Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics.* 2013; (131): 1676-1678. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0420>
- Uauy R. Proceedings of the Global Neonatal Consensus Symposium: feeding the preterm infant. *The Journal of Pediatrics.* 2013; 162(3): S1-116.
- Huang J., Xie Z.F. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta-analysis of case-control studies. *Journal of the Neurological Sciences.* 2012; 313(1-2): 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.09.024>
- Elidrissi A.T. The return of congenital rickets: are we missing occult cases? *Springer.* 2016; 99(3): 227-236. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0146-2>
- Hartl Ch., Obermeier V., Gerdes L.A., Brügel M., Rüdiger von Kries, Tania Kümpfel T. Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences.* 2017; 375(15): 160-164. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.059>
- Spigna G.Di, Del Puente A., Covelli B., Abete E., Varriale E., Salzano S., Postiglione L. Vitamin D receptor polymorphisms as tool for early screening of severe bone loss in women patients with rheumatoid arthritis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2016; 20(22): 4664-4669.
- Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B., Konstantynowicz J., Mascarenhas M.R., Haq A., Povoroznyuk V., Balatska N., Barbosa A.P., Karonova T., Rudenka E., Misiorowski W., Zakharova I., Rudenka A., Łukaszewicz Ja., Marcinowska-Suchowierska E., Łaszcz N., Abramowicz P., Bhattoa H.P., Wimalawansa S.J. Vitamin D supplementaytion guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2018; (175): 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
- Forst T., Kunt T., Pohlmann T., Goitom K., Engelbach M., Beyer J., Pfütznr A. Biological activity of C-peptide on the skin microcirculation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation.* 1998; 101(10): 2036-2041. <https://doi.org/10.1172/JCI2147>

Информация об авторах:

Дружинина Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра педиатрии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России.

E-mail: druzh51@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1890-2470>

Мерзлякова Динара Рафкатовна, аспирант, кафедра педиатрии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России.

E-mail: Dinara-merzlykova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9037-7124>

Вахитова Гульназ Абрековна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра педиатрии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России.

E-mail: vgafn@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9452-0901>

Шангареева Зилия Асгатовна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии с курсом педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России.

E-mail: shangareeva 2001@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8745-9989>

Хабибуллина Алия Рашитовна, ассистент кафедры педиатрии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет.

E-mail: aliyarkhab@mail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2356-6667>

Хафизова Наиля Римовна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра педиатрии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России.

E-mail: nailjak@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1452-9998>

Шагарова Сания Валеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России.

E-mail: Valeeva-47@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6357-0789>

Вклад авторов:

Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р. – концепция и дизайн исследования; Шагарова С.В., Хабибуллина А.Р. – сбор материала; Вахитова Г.А., Хафизова Н.Р., Шангареева З. А. – выполнение текстовой части работы.

Information about the authors:

Natalia A. Druzhinina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics with the course, Bashkir State Medical University.

E-mail: druzh51@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1890-2470>

Dinara R. Merzlyakova, Postgraduate Student, Department of Pediatrics with the course IAPE, Bashkir State Medical University, Pediatrician of the Catamnesis Office, Republican Children's Clinical Hospital.

E-mail: Dinara-merzlyakova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9037-7124>

Gulnaz A. Vakhitova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics with the course IAPE, Bashkir State Medical University.

E-mail: vgafn@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9452-0901>

Zilia A. Shangareeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics with a course in pediatrics, Neonatology and simulation center of IDPO Bashkir State Medical University.

E-mail: shangareeva2001@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8745-9989>

Aliya R. Khabibullina, Assistant, Department of Pediatrics, Bashkir State Medical University.

E-mail: aliyarkhab@mail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2356-6667>

Naila R. Khafizova Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics with the course IAPE, Bashkir State Medical University.

E-mail: nailjak@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1452-9998>

Sania V. Shagarova, Dr. Sci. (Med.), Professor; Department of Pediatrics with the course, Bashkir State Medical University.

E-mail: Valeeva-47@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6357-0789>

Contribution:

Druzhinina N.A., Merzlyakova D. R. – concept and design of the study; Shagarova S.V., Khabibullina A.R. – collection of material; Vakhitova G.A., Afizova N.R., Shangareeva Z.A. – execution of the text part of the work.

