

[illegible]

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови.....	3
Список скорочень.....	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	6
Анотація	7
Резюме консенсусних рекомендацій.....	8
Методи.....	15
Визначення аліментарного рахіту та взаємозв'язок між статусом вітаміну D та споживанням кальцію	16
Профілактика та лікування аліментарного рахіту та остеомалії.....	23
Профілактика аліментарного рахіту/остеомалії: Виявлення факторів ризику	30
Профілактика остеомалії під час вагітності та лактації, вродженого рахіту	33
Оцінка тягаря аліментарного рахіту та стратегій громадського здоров'я щодо його профілактики.....	38
Висновок	43
Список літератури	44

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Машкевич Олександра Григорівна	директор Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України, голова робочої групи
Бекетова Галина Володимирівна	завідувачка кафедри дитячих і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, заслужений лікар України, експерт МОЗ, заступник голови робочої групи з клінічних питань
Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
Антипкін Юрій Геннадійович	директор Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», академік НАМН України, д.мед.н., професор, президент Асоціації педіатрів України (за згодою)
Балацька Наталія Іванівна	професорка кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор
Кінча-Поліщук Тамара Анатоліївна	провідна наукова співробітниця ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», к.мед.н.
Марциняк Степан Михайлович	завідувач консультативно-поліклінічним відділенням ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», д.мед.н.
Охотнікова Олена Миколаївна	завідувачка кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор
Павел Плудовські/ Pawel Pludowski (Варшава, Польща)	професор відділу біохімії, радіоімунології та експериментальної медицини Меморіального інституту здоров'я дитини (Варшава, Польща), Президент EVIDAS (Європейської асоціації з вітаміну D) (за згодою)

Том Д. Тахер / Tom D. Thacher (Рочестер, Мінесота, США)	професор сімейної медицини, консультант відділу сімейної медицини клініки Мейо (за згодою)
Фролова Тетяна Володимирівна	завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії № 1 Харківського національного медичного університету, заслужена діячка науки та техніки України, д.мед.н., професор
Яблонь Ольга Степанівна	завідувачка кафедри педіатрії № 1 Вінницького Національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».
-----------------------------	---

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Омельченко Людмила Іванівна	головна наукова співробітниця відділення дитячої ревматології та автозапальних захворювань Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», заслужена діячка науки і техніки України, д.мед.н., професор
Волосовець Олександр Петрович	завідувач кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Список скорочень

25ОНD	25-гідроксивітамін D
AP	аліментарний рахіт
КН	Клінічна настанова
ЛФ	лужна фосфатаза
МЦКТ	мінеральна щільність кісткової тканини
ПТГ	паратиреоїдний гормон
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
УФВ	ультрафіолетові промені групи В
PES	Товариство дитячої ендокринології (PES Pediatric Endocrine Society)
ІОМ	Інститут медицини

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана Клінічна настанова (КН) 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 стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. КН була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту - Опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

Запропонована КН не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не є гарантією успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати, як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному закладі охорони здоров'я. КН «Профілактика та лікування аліментарного рахіту» має на меті надання допомоги лікарю та пацієнту в прийнятті раціонального рішення у різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості медичної допомоги на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги.

Дана КН містить інформацію стосовно обґрунтування лікувальних, профілактичних та організаційних заходів, що спрямовані на запобігання поліпрагмазії. Запропонована КН не повинна розцінюватися, як сталий стандарт медичного обстеження та лікування, а скоріше визначає мінімально необхідний комплекс діагностично-лікувальних заходів. Сучасний розвиток медицини передбачає постійне вдосконалення заходів щодо діагностики, лікування та профілактики хвороб з урахуванням вимог доказової медицини. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розробку медико-технологічних документів, які допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових втручань.

Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets 2016

Анотація

Передумови: Поширений у всьому світі дефіцит вітаміну D та кальцію спричиняє аліментарний рахіт та остеомаліцію – захворювання, які негативно позначаються на здоров'ї, зростанні та розвитку немовлят, дітей та підлітків; наслідки можуть бути летальними або даватися взнаки у дорослому віці. Метою цього консенсусного документу, заснованого на засадах доказової медицини, є надання медичним працівникам рекомендацій щодо профілактики, діагностики та лікування аліментарного рахіту, а організаторам охорони здоров'я – основи для роботи з його викорінення. **Докази:** Проведено систематичний пошук літератури з питань визначення, діагностики, лікування та профілактики аліментарного рахіту у дітей. Рекомендації були розроблені за системою GRADE (градація сили рекомендації, розробки й оцінювання), яка описує силу рекомендацій та якість підтверджуючих доказів. **Процес:** Тридцять три призначені експерти з дитячої ендокринології, педіатрії, дієтології, епідеміології, громадського здоров'я та економіки охорони здоров'я у п'яти робочих групах оцінювали докази з конкретних питань. Консensusна група, що представляла 11 міжнародних наукових організацій, взяла участь у багатоденній конференції в травні 2014 року для досягнення глобального консенсусу, заснованого на доказах. **Результати:** У цьому консенсусному документі встановлюється діагноз аліментарного рахіту та його діагностичні критерії, а також описується клінічне лікування рахіту та остеомаліції. Фактори ризику, зокрема у матерів і немовлят, ранжуються, та пропонуються конкретні рекомендації щодо профілактики, включаючи фортифікацію харчових продуктів та саплементацию, як у клінічних умовах, так і в умовах громадського здоров'я. **Висновок:** Рахіт, остеомаліція та дефіцит вітаміну D і кальцію є глобальними проблемами громадського здоров'я немовлят, дітей та підлітків, які можна попередити. Впровадження міжнародних програм профілактики рахіту, включаючи саплементацию та фортифікацію продуктів харчування, є нагальною потребою.

Резюме консенсусних рекомендацій¹

Розділ 1: Визначення аліментарного рахіту та взаємозв'язок між статусом вітаміну D та споживанням кальцію

1.1 Визначення та діагностика аліментарного рахіту

- Аліментарний рахіт (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. (1⊕⊕⊕)
- Діагноз АР встановлюється на підставі даних анамнезу, фізикального обстеження, біохімічних аналізів та підтверджується рентгенологічними дослідженнями. (1⊕⊕⊕)

1.2 Статус вітаміну D

- Консенсус рекомендує наступну класифікацію статусу вітаміну D, засновану на рівнях 25-гідроксिवітаміну D (25OHD) у сироватці крові: (1⊕⊕⊕)
 - Достатній, >50 нмоль/л
 - Недостатній, 30-50 нмоль/л
 - Дефіцит, <30 нмоль/л

Коментар робочої групи:

Посилаючись на клінічні настанови щодо класифікації статусу вітаміну D та доведеного корисного позаскелетного ефекту концентрації 25(OH)D в межах 75-125 нмоль/л на стан здоров'я дітей різного віку пропонуємо 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).

Джерела:

Phudowski, P.; Kos-Kudła, B.; Walczak, M.; Fal, A.; Zozulińska-Ziółkiewicz, D.; Sieroszewski, P.; Peregud-Pogorzelski, J.; Lauterbach, R.; Targowski, T.; Lewiński, A.; Spaczyński, R.; Wielgoś, M.; Pinkas, J.; Jackowska, T.; Helwich, E.; Mazur, A.; Ruchała, M.; Zygmunt, A.; Szalecki, M.; Bossowski, A.; Czech-Kowalska, J.; Wójcik, M.; Pyrżak, B.; Żmijewski, M.A.; Abramowicz, P.; Konstantynowicz, J.; Marcinowska-Suchowierska, E.; Bleizgys, A.; Karras, S.N.; Grant, W.B.; Carlberg, C.; Pilz, S.; Holick, M.F.; Misiorowski, W. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients* **2023**, *15*, 695.

Phudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dębski R, Decsi T, Dobrzańska A, Franek E, Głuszko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Książyk JB, Książopolska-Orłowska K, Lewiński A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W,

¹ Градація доказів: 1 = сильна рекомендація; 2 = слабка рекомендація. Якість доказів: ⊕⊕⊕ = висока; ⊕⊕○ = помірна; ⊕○○ = низька якість.

Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Tałaj M, Varbiro S, Żmijewski MA. 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.

1.3 Токсичність вітаміну D

- Токсичність визначається, як гіперкальціємія та рівень 25ОНD у сироватці крові >250 нмоль/л, з гіперкальціурією та пригніченням паратиреоїдного гормону (ПТГ). (1⊕⊕⊕)

1.4 Споживання кальцію з їжею для профілактики рахіту

- Для немовлят віком 0-6 та 6-12 місяців достатнє споживання кальцію становить 200 та 260 мг/добу відповідно. (1⊕⊕⊕)
- У дітей віком від 12 місяців споживання кальцію з їжею < 300 мг/добу підвищує ризик розвитку рахіту незалежно від рівня 25ОНD у сироватці крові. (1⊕⊕○)
- Для дітей старше 12 місяців Консенсус рекомендує наступну класифікацію споживання кальцію з їжею: (1⊕⊕○)
 - Достатнє, >500 мг/добу
 - Недостатнє, 300-500 мг/добу
 - Дефіцит, <300 мг/добу

1.5 Дефіцит вітаміну D та переломи

- Діти з рентгенологічно підтвердженим рахітом мають підвищений ризик переломів. (1⊕⊕○)
- Діти з простим дефіцитом вітаміну D не мають підвищеного ризику переломів. (1⊕⊕○)

Розділ 2: Профілактика та лікування аліментарного рахіту та остеомалії

2.1 Прийом вітаміну D для профілактики рахіту та остеомалії

- 400 МО/добу (10 мкг) є достатнім для профілактики рахіту та рекомендується для усіх дітей віком від народження до 12 місяців, незалежно від способу їх вигодовування. (1⊕⊕⊕)
- Діти старші 12 місяців та дорослі повинні задовільняти свої потреби у вітаміні D за допомогою дієти та/або прийому додаткового вітаміну D у дозуванні щонайменше 600 МО/добу (15 мкг), відповідно до рекомендацій Інституту медицини (IOM). (1⊕⊕⊕)

Коментар робочої групи: Враховуючи особливі потреби передчасно народжених дітей, на основі наявних на даний момент даних 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 контролювати шляхом вимірювання рівня 25OHD у сироватці крові на 3 – 4 тижні життя, а потім щомісяця до виписки з стаціонару для адаптації кількості вітаміну D для потреб кожної дитини (Enteral Nutrition in Preterm Infants: ESPGHAN Position Paper 2022).

2.2 Цільовий рівень споживання вітаміну D

- У здорових дітей рутинний скринінг 25OHD не рекомендується, а отже, для цієї популяції не визначено конкретного порогового рівня 25OHD для призначення вітаміну D. (1⊕⊕⊕)

2.3 Кандидати для профілактичного призначення вітаміну D

Із 12-місячного віку у разі відсутності фортифікованих харчових продуктів вітаміном D слід призначати:

- Дітям із симптоматичним дефіцитом вітаміну D в анамнезі, які потребують лікування (1⊕⊕⊕)

Коментар робочої групи: до цієї групи відносять пацієнтів, які перенесли аліментарний рахіт, діти із ускладненнями гіпокальціємії (судоми, кардіоміопатія).

- Дітям та дорослим з високим ризиком дефіциту вітаміну D, з факторами або станами, що знижують синтез або споживання вітаміну D (1⊕⊕⊕)
- Вагітним жінкам (див. розділ 3.1)

2.4 Доза вітаміну D та кальцію для лікування аліментарного рахіту

- Для лікування АР мінімальна рекомендована доза вітаміну D становить 2 000 МО/добу (50 мкг) протягом щонайменше 3 місяців. (1⊕⊕⊕)
- Пероральний кальцій, 500 мг/добу, у вигляді дієтичного харчування або додаткового прийому, слід регулярно застосовувати разом з вітаміном D під час лікування, незалежно від віку або ваги. (1⊕⊕⊕)

Коментар робочої групи: У випадку відсутності ефекту через три місяці терапії вітаміном D та кальцієм, рекомендовано:

- оцінити комплаєнс (дотримування рекомендацій лікаря) та за потреби провести визначення:

- креатиніну та бікарбонатів сироватки крові з метою виключення метаболічного ацидозу та хронічних захворювань нирок,
- 25ОНD, загального кальцію, фосфору, лужної фосфатази, паратгормону в сироватці крові та TmP/GFR (показник максимальної реабсорбції фосфору до швидкості клубочкової фільтрації з метою виключення спадкових рахітоподібних захворювань.

Джерело: Dieter Haffner, Maren Leifheit-Nestler, Andrea Grund & Dirk Schnabel. Rickets guidance: part I —diagnostic workup.2021.

2.5 Відповідний шлях введення та тривалість терапії

- Рекомендується пероральне застосування, що швидше відновлює рівень 25ОНD, ніж внутрішньом'язове (в/м) введення. (1⊕⊕⊕)
- Для щоденного застосування однаково ефективні як вітамін D₂, так і D₃. (1⊕⊕⊕)
- При застосуванні одноразових великих доз перевага надається D₃ порівняно з D₂, оскільки перший має довший період напіввиведення. (1) Лікування вітаміном D рекомендується протягом щонайменше 12 тижнів, проте деякі діти можуть потребувати більш тривалого лікування. (1⊕⊕⊕)

Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу вітамін D₂ - ергокальциферол, а лікарського засобу вітамін D₃ – холекальциферол.

Розділ 3: Профілактика аліментарного рахіту/остеомалачії: Ідентифікація факторів ризику

3.1 Дієтичні звички у споживанні поживних речовин серед матерів, пов'язані з аліментарним рахітом у немовлят

- Слід запобігати дефіциту вітаміну D у матерів шляхом забезпечення споживання жінками дітородного віку 600 МО/добу вітаміну D, рекомендованих ІОМ. (1⊕⊕⊕)
- Вагітні жінки повинні отримувати 600 МО/добу вітаміну D, бажано у вигляді комбінованого лікарського засобу з іншими рекомендованими мікроелементами, такими як залізо та фолієва кислота. (2⊕⊕O)

3.2 Раннє вигодовування, прикорм, догодовування та споживання поживних речовин, пов'язані з рахітом у немовлят

- На додаток до споживання 400 МО/добу вітаміну D, прикорм, що вводиться не пізніше 26 тижня, повинен включати продукти, збагачені кальцієм. (1⊕⊕⊕)

- У дитячому та підлітковому віці необхідно забезпечити споживання щонайменше 500 мг/добу елементарного кальцію. (1⊕⊕⊕)

3.3 Зв'язок впливу сонячного випромінювання з аліментарним рахітом

- Оскільки ультрафіолетові промені групи В (УФВ) запускають епідермальний синтез провітаміну D3, обмежене перебування на сонці підвищує ризик дефіциту вітаміну D та АР. (1⊕⊕⊕)
- Фактори навколишнього середовища, такі як широта, сезон, час доби, хмарність та забруднення, впливають на доступність УФВ, тоді як особисті фактори, такі як час, проведений на відкритому повітрі, пігментація шкіри, закритий одяг, вік, конституція та генетика, впливають на реакцію на дозу УФВ та циркуляцію 25ОНD. (2⊕⊕O)
- Немає безпечного порогу ультрафіолетового опромінення, що дозволяє забезпечити достатній синтез вітаміну D без підвищення ризику раку шкіри у населення. (2⊕⊕O)

Розділ 4: Профілактика остеомалії під час вагітності та лактації, вроджений рахіт

4.1 Взаємозв'язок між вітаміном D під час вагітності та ростом і кістковою масою дитини

- Вагітні жінки повинні отримувати 600 МО/добу вітаміну D додатково. Це забезпечить достатню кількість материнського 25ОНD, особливо у жінок з ризиком дефіциту, для запобігання підвищенню рівня лужної фосфатази пуповинної крові (ЛФК), збільшенню розміру тім'ячка, неонатальній гіпокальціємії та вродженому рахіту, а також для покращення формування зубної емалі. (2⊕⊕O)
- Існує мало доказів того, що саплементация вітаміном D матерів захищає або покращує антропометричні показники при народженні (2⊕OO), та немає доказів того, що саплементация вітаміном D захищає або покращує короткострокове або довгострокове зростання або приріст кісткової маси. (2⊕⊕O)

4.2 Вплив саплементации кальцієм під час вагітності на кісткову масу немовлят

- Вагітні жінки не потребують споживання кальцію понад рекомендовані дози для невагітних для покращення розвитку кісткової тканини новонароджених. (1⊕⊕⊕)

4.3 Вплив кальцію або вітаміну D

- Салементация кальцієм або вітаміном D до грудного молока у період вагітності або годування груддю Жінки, в період лактації, повинні

дотримуватися дієтичних рекомендацій щодо вітаміну D (600 МО/добу) для власних потреб, але не для потреб немовляти. (1⊕⊕⊕)

- Жінкам, в період лактації, не слід приймати велику кількість вітаміну D, як саплементції для немовлят. (2⊕⊕○)
- Вагітні та жінки вперіод лактації, повинні дотримуватися норм споживання кальцію. Споживання кальцію матерями під час вагітності або годування груддю не пов'язане з концентрацією кальцію у грудному молоці. (1⊕⊕⊕)

4.4 Причини та лікування вродженого рахіту

- Додаткове призначення матерям 600 МО/добу вітаміну D та забезпечення їх рекомендованим споживанням кальцію або відповідна терапія захворювань матері, які призводять до гіпокальціємії або дефіциту вітаміну D, запобігають вродженому рахіту. (2⊕○○)

Розділ 5: Оцінка тягаря аліментарного рахіту та стратегії громадського здоров'я щодо його профілактики

5.1 Оцінка тягаря хвороби

- Поширеність рахіту слід визначати за допомогою популяційних вибірок, звітів про випадки захворювання з центрів контролю або за допомогою обов'язкової звітності. (1⊕⊕⊕)
- Скринінг на предмет АР повинен базуватися на клінічних ознаках з подальшим рентгенологічним підтвердженням підозрюваних випадків. (1⊕⊕⊕)
- Популяційний скринінг за допомогою сироваткового 25ОНD, сироваткової ЛФК або рентгенографічних досліджень не показаний. (1⊕⊕⊕)

5.2 Стратегії громадського здоров'я щодо профілактики рахіту

- Повсюдно вводити саплементцію вітаміном D усім немовлятам від народження до 12 місяців, незалежно від способу їх вигодовування. Після 12 місяців – усім групам ризику та вагітним жінкам. Саплементція вітаміном D повина бути включена до програми первинної медико-санітарної допомоги дітям разом з іншими необхідними мікроелементами та імунізацією (1⊕⊕⊕), а також до програми антенатальної допомоги разом з іншими рекомендованими мікроелементами. (2⊕⊕○)
- Визнати АР, остеомалію та дефіцит вітаміну D і кальцію глобальними проблемами громадського здоров'я у немовлят, дітей та підлітків, яким можна запобігти. (1⊕⊕⊕)

- Впроваджувати програми профілактики рахіту в групах населення з високою поширеністю дефіциту вітаміну D та обмеженим споживанням вітаміну D та/або кальцію, а також у групах немовлят та дітей, які належать до групи ризику розвитку рахіту. (1⊕⊕⊕)
- Контролювати дотримання рекомендованого споживання вітаміну D і кальцію та здійснювати епіднагляд за АР. (1⊕⊕⊕)
- Фортифікувати основні продукти харчування вітаміном D і кальцієм, за необхідності, на основі дієтичних моделей. Фортифікація харчових продуктів може запобігти рахіту та покращити статус вітаміну D у немовлят, дітей та підлітків, якщо використовуються відповідні продукти харчування та забезпечується достатнє збагачення, якщо фортифікація підтримується відповідним законодавством та якщо цей процес належним чином контролюється. Слід заохочувати або фінансувати вживання дітьми місцевих харчових продуктів, що є джерелами кальцію. (1⊕⊕⊕)
- Сприяти вирішенню проблеми впливу дефіциту вітаміну D на здоров'я населення як з клінічної точки зору, так і з точки зору громадського здоров'я. (1⊕⊕⊕)

5.3 Економічні витрати/вигоди профілактичних програм

- Економічна ефективність програм застосування саплементації та фортифікації харчових продуктів потребує подальшого вивчення. (1⊕⊕○)

Аліментарний рахіт (АР) на тлі дефіциту вітаміну D та/або дефіциту кальцію в раціоні харчування, залишається значною глобальною проблемою громадського здоров'я, незважаючи на доступність саплементації та численні опубліковані рекомендації щодо його профілактики [1-8]. Це викликає занепокоєння, оскільки АР може мати значний вплив на здоров'я немовлят, дітей та підлітків, з наслідками, які зберігаються у дорослому віці. Захворюваність і смертність, пов'язані з АР, можуть бути руйнівними, з істотними, але недостатньо визнаними наслідками для суспільства та економіки охорони здоров'я. Ознаки АР та остеомалії включають: (1) гіпокальціємічні судоми та тетанічні спазми; (2) кардіоміопатію, що становить загрозу для життя; (3) біль у кістках та м'язову слабкість; (4) деформації кінцівок та тазу; (5) затримку зростання; (6) затримку розвитку та (7) зубні аномалії [9, 10]. Тривожним є те, що АР також може призвести до смерті від серцевої недостатності, спричиненої гіпокальціємічною кардіоміопатією, навіть у розвинених країнах [11]. Крім того, звуження нижньої апертури тазу після АР у дитячому віці може призвести до утруднених пологів і смерті матері та плода [12]. Незважаючи на інтенсивну увагу до ролі статусу вітаміну D у здоров'ї та захворюваннях, у всьому світі не вдалося впровадити рекомендації

громадського здоров'я та викорінити найтяжчі прояви дефіциту вітаміну D та кальцію у найбільш вразливих груп населення – АР та остеомалії дитячого віку. Тому метою цієї консенсусної заяви є надання клініцистам ясності та рекомендацій щодо розпізнавання, визначення суспільного тягаря та лікування АР і остеомалії, а також надання можливості клініцистам та органам охорони здоров'я розробити відповідні клінічні та медичні заходи для запобігання цій виснажливій, дороговартісній та недооціненій глобальній проблемі охорони здоров'я.

Методи

З огляду на значні відмінності у визначенні, діагностиці та лікуванні АР в усьому світі, Європейське товариство дитячої ендокринології вирішило вивчити сучасну передову практику в галузі АР та сформулювати рекомендації, що засновуються на доказах. Були зібрані експерти з наступних товариств: Товариства дитячої ендокринології (PES), Азіатсько-Тихоокеанського товариства дитячої ендокринології (APPES), Японського товариства дитячої ендокринології (JSPE), Латиноамериканської асоціації дитячої ендокринології (SLEP), Австралазійської педіатричної ендокринної групи (APEG), Індійського товариства дитячої та підліткової ендокринології (ISPAE), Африканського товариства дитячої та підліткової ендокринології (ASPAE), Китайського товариства дитячої ендокринології та метаболізму (CSPEM), Британського товариства харчування та Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN). Цей консенсусний документ включає в себе зведені докази до кінця 2014 року.

У роботі над документом брали участь фахівці з Європи, Північної Америки (США та Канади), Латинської Америки, Азії, Африки та Австралії зі збалансованим спектром професійного стажу та досвіду. Крім того, експерт з розробки настанов, заснованих на доказах, виступив в якості консультанта. Члени групи заявили щодо усіх потенційних конфліктів інтересів на першому засіданні групи. Тридцять три учасники були віднесені до однієї з п'яти груп, за якими були закріплені теми 1-5, і у кожній групі було призначено головуємого. Кожен учасник підготував науково обґрунтований огляд літератури, що стосувався певного питання, які були оголошені перед початком конференції (що проходила впродовж трьох днів у травні 2014 року).

Кожна група представила переглянуті резюме для обговорення на конференції у повному складі. Цей звіт ґрунтується на розглянутих питаннях. Детальний опис класифікації GRADE (розробка, оцінка та експертиза ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій) був опублікований в іншому документі [13]. Рекомендації ґрунтувалися на опублікованих результатах досліджень та, у випадку необхідності - на консенсусній думці фахівців.

Для розробки КН використовувалися найкращі доступні наукові дані. Перевага надавалася статтям, написаним англійською мовою, ідентифікованим за допомогою пошуку в PubMed з використанням MeSH-термінів. Для кожного пункту описані рекомендації та докази з модифікацією градації доказів наступним чином: 1 = сильна рекомендація (стосується більшості пацієнтів за більшості обставин, користь явно переважає ризик); 2 = слабка рекомендація (консенсусна думка робочої групи або повинна бути розглянута; найкраща дія може залежати від обставин або цінностей пацієнта, користь та ризик тісно збалансовані або невизначені). Якість доказів позначається наступним чином: $\oplus\oplus\oplus$ = висока якість [проспективні когортні дослідження або рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) з низьким ризиком упередженості]; $\oplus\oplus\bigcirc$ = помірна якість (обсерваційні дослідження або дослідження з методологічними недоліками, непослідовними або непрямими доказами); $\oplus\bigcirc\bigcirc$ = низька якість (серії випадків або несистематичні клінічні спостереження) [13].

Цільовою аудиторією цих рекомендацій є педіатри загального профілю та спеціалісти, інші фахівці, які надають допомогу пацієнтам з АР, а також органи охорони здоров'я, зокрема у країнах з економікою, що розвивається.

1 Визначення аліментарного рахіту та взаємозв'язок між статусом вітаміну D та споживанням кальцію

1.1 Визначення та діагностика аліментарного рахіту

1.1.1 Рекомендації

- АР – це порушення диференціювання хондроцитів та мінералізації пластинки росту та дефект мінералізації остеоїдів, що спричиняється дефіцитом вітаміну D та/або низьким споживанням кальцію у дітей. ($1\oplus\oplus\oplus$)
- Діагноз АР встановлюється на підставі даних анамнезу, фізикального обстеження, біохімічних аналізів та підтверджується рентгенологічними дослідженнями. ($1\oplus\oplus\oplus$)

1.1.2 Докази

Мінералізація кісток вимагає достатнього надходження основних мінеральних іонів, кальцію та фосфору, а вітамін D оптимізує їх всмоктування з кишечника. При недостатній концентрації кальцію в сироватці крові, спричиненій або дефіцитом вітаміну D, або недостатнім споживанням кальцію з їжею, паратиреоїдний гормон (ПТГ) стимулює остеокластичну резорбцію кісток для вивільнення накопичених кісткових мінералів у кров і підтримання нормального рівня кальцію в сироватці крові [14]. Захворювання кісток (рахіт та остеомаліяція) розвиваються після того, як підвищений ПТГ призвів до

низького рівня фосфору у сироватці крові, внаслідок порушення реабсорбції фосфору нирками [15].

Таблиця 1. Клінічні ознаки, пов'язані з АР

<i>Ознаки та симптоми з боку кісток</i> Потовщення зап'ясть та щиколоток Затримка закриття тім'ячка (в нормі закривається до 2 років) Затримка прорізування зубів (відсутність різців до 10 місяців, відсутність молярів до 18 місяців) Деформація гомілки (О-видне викривлення ніг (genu varum), Х-видне викривлення ніг (genu valgum), змішана форма викривлення ніг) Рахітичні чотки (збільшені костохондральні суглоби – промацуються спереду, латерально від лінії сосків) Виступання лобних бугрів Краніотабес (розм'якшення кісток черепа, зазвичай виявляється при пальпації черепних швів у перші 3 місяці) Біль у кістках, неспокій та дратівливість
<i>Рентгенографічні ознаки</i> Розширення, розволокнення та келихоподібна деформація метафізів та їх грубий трабекулярний рисунок Розширення пластинки росту Остеопенія Деформації тазу, включаючи звуження нижньої апертури тазу (ризик утруднених пологів і летального наслідку) Довготривалі деформації, що відповідають клінічним деформаціям Перелом у результаті мінімальної травми
<i>Некісткові ознаки</i> Гіпокальціємічні судоми та тетанія Гіпокальціємічна дилатаційна кардіоміопатія (серцева недостатність, аритмія, зупинка серця, смерть) Відсутність набору ваги та слабке лінійне зростання Затримка загального моторного розвитку з м'язовою слабкістю Підвищений внутрішньочерепний тиск

АР – це порушення дефектного апоптозу хондроцитів пластинки росту та мінералізації матриксу у дітей. Остеомаліяція – це аномальна мінералізація матриксу у сформованій кістці, і хоча вона присутня у дітей з рахітом, вона використовується для опису дефектів мінералізації кісткової тканини після завершення зростання. У дітей з основними захворюваннями, такими як мальабсорбція жирів, захворюваннями печінки, нирковою недостатністю та захворюваннями, що потребують повного парентерального харчування, також

може розвинутисть АР, що коротко розглядається у цій КН. До АР не відносять рахіт, пов'язаний зі спадковими порушеннями метаболізму вітаміну D, включаючи дефіцит 1α -гидроксилази та дефекти рецепторів вітаміну D, або вроджений чи набутий гіпофосфатемічний рахіт.

АР має широкі та потенційно тяжкі клінічні ознаки та наслідки (Табл. 1) [8]. Порушення мінералізації призводить до рентгенологічного розширення пластинки росту, а також до розволокнення та формування кехихоподібної форми метафізів, що підтверджують діагноз АР.

Лише біохімічного аналізу крові недостатньо для діагностики АР і він не дозволяє диференціювати, чи первинною причиною АР є дефіцит вітаміну D або кальцію в раціоні харчування, оскільки комбінований дефіцит є поширеним явищем. Типовими лабораторними показниками при АР є зниження рівня 25ОНD, фосфору та кальцію у сироватці крові та кальцію в сечі. З іншого боку, сироватковий ПТГ, лужна фосфатаза (ЛФ) та рівень фосфору в сечі незмінно підвищені [10,16].

Статус вітаміну D оцінюється шляхом вимірювання рівня загального 25ОНD у крові. Загальний 25ОНD визначається на основі припущення, що 25ОНD₂ і 25ОНD₃ мають однакову біологічну цінність [16]. Існує значна варіабельність між лабораторними методами вимірювання концентрації 25ОНD в сироватці крові [17]. Імунологічні аналізи популярні завдяки своїй зручності та високій пропускній здатності; однак перехресна реактивність між метаболітами вітаміну D [25ОНD₂, 25ОНD₃ та 24,25(ОН)₂D] та високі рівні оціночної похибки в декількох автоматизованих аналізах ставлять під сумнів їхню надійність, особливо у випадку високих та низьких концентрацій 25ОНD [18]. Національним інститутом стандартів і технологій (NIST) [19] та Гентським університетом [20] були розроблені референтні методики виконання вимірювань 25ОНD в сироватці крові вищого порядку на основі рідинної хроматографії з ізотопним розведенням та тандемною мас-спектрометрією. В останні роки точність аналізів 25ОНD покращилася, в тому числі завдяки діяльності Програми стандартизації вітаміну D [21], спрямованої на стандартизацію результатів різних методик вимірювання щодо результатів референтних методик виконання вимірювань [22]. Значне зменшення міжлабораторної варіабельності сироваткового 25ОНD спостерігається при використанні рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією із застосуванням стандартних референтних матеріалів NIST [23].

Дефіцит кальцію в раціоні харчування діагностується шляхом збору анамнезу споживання кальцію. Оскільки джерела кальцію можуть відрізнятися в різних країнах і регіонах, ми рекомендуємо клініцистам розробити опитувальник щодо споживання кальцію з їжею, специфічний для їхньої країни/регіону.

1.2 Статус вітаміну D

1.2.1 Рекомендації

- Комісія рекомендує наступну класифікацію статусу вітаміну D на основі рівня 25ОНD у сироватці крові: (1⊕⊕⊕)
 - Достатній, >50 нмоль/л
 - Недостатність - 30-50 нмоль/л
 - Дефіцит, <30 нмоль/л

Коментар робочої групи:

Посилаючись на клінічні настанови щодо класифікації статусу вітаміну D та доведеного корисного позаскелетного ефекту концентрації 25(ОН)D в межах 75-125 нмоль/л на стан здоров'я дітей різного віку пропонуємо 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).

Джерела:

Pludowski, P.; Kos-Kudła, B.; Walczak, M.; Fal, A.; Zozulińska-Ziółkiewicz, D.; Sieroszewski, P.; Peregud-Pogorzelski, J.; Lauterbach, R.; Targowski, T.; Lewiński, A.; Spaczyński, R.; Wielgoś, M.; Pinkas, J.; Jackowska, T.; Helwich, E.; Mazur, A.; Ruchała, M.; Zygmunt, A.; Szalecki, M.; Bossowski, A.; Czech-Kowalska, J.; Wójcik, M.; Pyrzak, B.; Żmijewski, M.A.; Abramowicz, P.; Konstantynowicz, J.; Marcinowska-Suchowierska, E.; Bleizgys, A.; Karras, S.N.; Grant, W.B.; Carlberg, C.; Pilz, S.; Holick, M.F.; Misorowski, W. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients* **2023**, *15*, 695.

Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, Dębski R, Decsi T, Dobrzańska A, Franek E, Glusko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Książyk JB, Książopolska-Orłowska K, Lewiński A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Tałała M, Varbiro S, Żmijewski MA. 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.

1.2.2 Докази

Наведене у цій КН визначення дефіциту вітаміну D в контексті мінералізації скелета та метаболізму мінеральних іонів для профілактики АР ґрунтується на переконливих доказах [1,2,24-27], що підтверджуються збільшенням частоти АР при концентрації 25ОНD <30 нмоль/л (1 нг/мл = 2,5 нмоль/л). Наведене визначення узгоджується з визначенням ІОМ [28]. Потенційний вплив на здоров'я підтримання сироваткової концентрації 25ОНD >50 нмоль/л виходить за рамки цієї КН та розглядається в інших джерелах [29]. Слід зазначити, що

про АР повідомлялося у дітей з концентрацією 25ОНD >30 нмоль/л [2,5,6,30] і що АР може не виникати при дуже низьких концентраціях 25ОНD, але більш ймовірно, що він виникає при дефіциті, який підтримується протягом тривалого часу, тобто при хронічному дефіциті. Більшість дітей з дефіцитом вітаміну D мають безсимптомний перебіг [15], що підкреслює взаємозв'язок між рівнем 25ОНD у сироватці крові та споживанням кальцію з їжею у підтримці концентрації кальцію в сироватці крові та цілісності кісткової тканини (рис. 1).

Хоча найбільш значущим функціональним наслідком дефіциту вітаміну D є розвиток остеомалачії та АР, також повідомлялося щодо його впливу на біохімічні показники та щільність кісткової тканини. Лабораторні спостереження демонструють, що ПТГ підвищується, коли рівень 25ОНD падає нижче 34 нмоль/л [7]. Більше того, усі пацієнти з АР у цьому дослідженні мали рівні 25ОНD < 34 нмоль/л, а ПТГ був підвищений у всіх, крім 1 пацієнта. У сукупності ці дані свідчать про те, що рівень 25ОНD 30-34 нмоль/л може бути критичним порогом, після якого зростає ймовірність виникнення АР. Сезонні коливання рівня 25ОНD від 13 до 24 нмоль/л [31] підкреслюють важливість підтримання рівня 25ОНD >50 нмоль/л (тобто достатнього), щоб запобігти тривалим періодам зниження рівня 25ОНD <30 нмоль/л з ризиком розвитку АР.

1.3 Токсичність вітаміну D

1.3.1 Рекомендація

- Токсичність визначається як гіперкальціємія та рівень 25ОНD у сироватці крові >250 нмоль/л з гіперкальціурією та пригніченням ПТГ² (1⊕⊕⊕)

1.3.2. Докази

Інтоксикація переважно спостерігається у немовлят та дітей раннього віку після впливу високих доз вітаміну D (240 000 - 4 500 000 МО) [32-37]. Високі концентрації 25ОНD можуть викликати гіперкальціємію, гіперкальціурію, а при тривалому застосуванні – нефрокальциноз та ниркову недостатність. Щоб забезпечити великий резерв безпеки, група вважала за доцільне використовувати концентрацію 250 нмоль/л, як рекомендовану верхню межу сироваткового рівня 25ОНD – незважаючи на те, що симптоматична токсичність за даними РКД була зареєстрована лише при рівнях > 500 нмоль/л [32]. У здорових немовлят повідомлялося про гіперкальціємію та гіперкальціурію за відсутності підвищених концентрацій 25ОНD, що може

² У регіонах, де аналіз на 25ОНD не є легкодоступним, пригнічення ПТГ за наявності гіперкальціємії та фармакологічних доз вітаміну D може підтвердити діагноз токсичності вітаміну D. Якщо аналіз на ПТГ також недоступний, слід розглянути можливість токсичності за наявності симптоматичної гіперкальціємії у поєднанні з фармакологічними дозами вітаміну D.

бути пов'язано з генетичною варіабельністю метаболізму вітаміну D [38,39].

Коментар робочої групи:

Гіперчутливість до вітаміну D супроводжується гіперкальціємією та гіперкальціурією за відсутності підвищених концентрацій 25OHD в сироватці крові. Виникає при мутації гену SLC34A1 чи CYP24A1 або на тлі захворювання, що супроводжується гранулемами (лімфома, саркоїдоз, туберкульоз, грибові захворювання та ін.)

1.4 Споживання кальцію з їжею для профілактики рахіту

1.4.1 Рекомендації

- Для немовлят віком 0-6 та 6-12 місяців достатній рівень споживання кальцію становить 200 та 260 мг/добу відповідно. (1⊕⊕⊕)
- У дітей віком від 12 місяців споживання кальцію з їжею < 300 мг/добу призводить до підвищення ризику розвитку рахіту незалежно від рівня 25OHD у сироватці крові. (1⊕⊕O)
- Для дітей старше 12 місяців група експертів рекомендує наступну класифікацію споживання кальцію з їжею: (1⊕⊕O)
 - Достатнє, >500 мг/добу
 - Недостатнє, 300-500 мг/добу
 - Дефіцит, <300 мг/добу

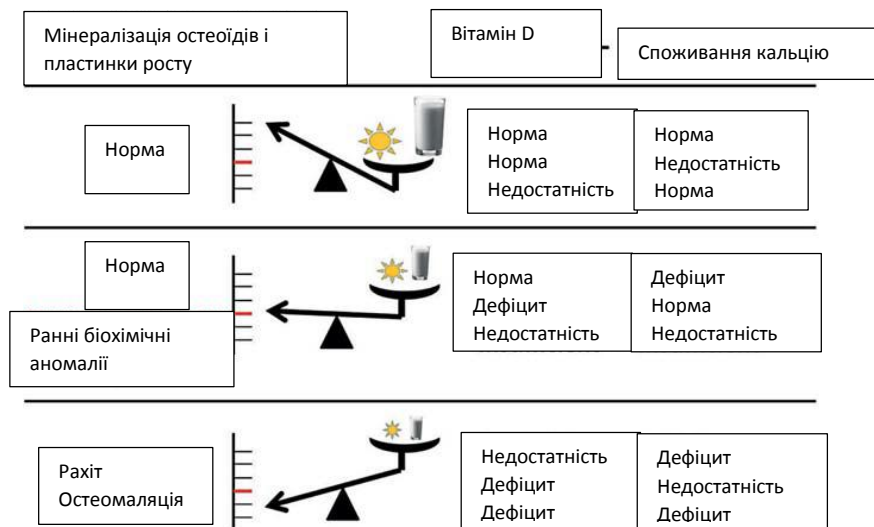


Рис. 1. Біохімічні порушення в патогенезі рахіту на основі триступеневої класифікації статусу вітаміну D (позначений сонцем) та споживання кальцію (позначений склянкою молока). Рисунок Höglер [246], з дозволу Elsevier 2015.

1.4.2 Докази

У країнах, що розвиваються, де споживання кальцію, як правило, дуже низьке, а молочних продуктів мало або вони взагалі відсутні, дефіцит кальцію в раціоні харчування є основною причиною АР серед дітей, які не належать до групи немовлят.

У 2011 році ІОМ рекомендував адекватне споживання кальцію для немовлят, дітей та дорослих [16]. Адекватне споживання для немовлят базувалося на вмісті кальцію у грудному молоці, що становить 200 та 260 мг/добу для дітей віком 0-6 та 6-12 місяців відповідно. Для дітей 1-18 років ІОМ встановив добову потребу в кальції на рівні 700-1300 мг/добу, залежно від віку [28]. Однак, точно визначити дефіцит кальцію в раціоні харчування без надійного біомаркера стану споживання кальцію неможливо, а даних, які б вказували на найнижчий рівень споживання кальцію, що запобігає АР, небагато. Дані з Нігерії, Індії та Бангладеш [6,30,40-43] висвітлили роль низького споживання кальцію з їжею в патогенезі АР серед дітей. Хоча деякі з цих дітей також мали субоптимальний рівень 25ОНD, інші мали значення >50 нмоль/л, що вказує на взаємодію між кальцієм та вітаміном D у патогенезі АР (рис. 1). Ці дослідження свідчать про те, що у дітей віком >12 місяців споживання кальцію з їжею <300 мг/добу значно підвищує ризик АР незалежно від рівня 25ОНD у сироватці крові, а при щоденному споживанні >500 мг АР не спостерігається.

1.5 Дефіцит вітаміну D та переломи

1.5.1 Рекомендації

- Діти з рентгенологічно підтвердженим рахітом мають підвищений ризик переломів. (1 $\oplus\oplus\bigcirc$)
- Діти з простим дефіцитом вітаміну D не мають підвищеного ризику переломів. (1 $\oplus\oplus\bigcirc$)

1.5.2. Докази

На підставі даних наявних обсерваційних досліджень та описів клінічних випадків, діти з клінічними, біохімічними та рентгенологічними ознаками АР мають підвищений ризик переломів. Ретроспективне дослідження показало, що переломи спостерігалися у 7 з 45 (17,5%) немовлят та дітей раннього віку з АР у віці від 2 до 14 місяців [44]. Однак, переломи траплялися лише у рухливих дітей з вираженими рентгенологічними ознаками рахіту. Хоча жоден з переломів не вважався характерним для невинної травми (жорстокого поводження з дитиною), двоє немовлят мали бічні або передньо-бокові переломи ребер. У національному дослідженні, проведеному у Канаді, в 11 із 108 пацієнтів із АР (11,1%) спостерігалися переломи, хоча дані щодо ділянок кісток та кількості переломів не були представлені [1]. Також повідомлялося щодо переломів у клінічних випадках або серіях випадків АР у

дітей раннього віку та підлітків [45-50], але детальна інформація щодо кількості, місця та типу переломів була відсутня.

Було висловлено припущення, що рентгенологічні ознаки рахіту можуть бути помилково прийняті за характерні ознаки для невинної травми [51,52], але необхідні біохімічні та рентгенологічні дані щодо цих випадків для підтвердження висновків авторів були відсутні. Крім того, рівні 25ОНD у сироватці крові подібні у немовлят з випадковими та невинними травмами [53]. Таким чином, простий дефіцит вітаміну D, тобто дефіцит вітаміну D без біохімічних або рентгенологічних ознак рахіту, не був пов'язаний з підвищеним ризиком переломів у немовлят та дітей.

2 Профілактика та лікування аліментарного рахіту та остеомалії

2.1 Саплементация вітаміном D для профілактики рахіту та остеомалії

2.1.1 Рекомендації

- 400 МО/добу (10 мкг) є достатнім для профілактики рахіту та рекомендується для усіх немовлят від народження до 12 місяців, незалежно від способу їх вигодовування. (1⊕⊕⊕)
- Після 12-місячного віку усі діти та дорослі повинні задовольняти свої харчові потреби у вітаміні D за допомогою дієти та/або саплементации, що становить щонайменше 600 МО/добу (15 мкг), як рекомендовано ІОМ. (1⊕⊕⊕)

Коментар робочої групи: Враховуючи особливі потреби передчасно народжених дітей, на основі наявних на даний момент даних 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 контролювати шляхом вимірювання рівня 25ОНD у сироватці крові на 3 – 4 тижні життя, а потім щомісяця до випуску для адаптації кількості вітаміну D для потреб кожної дитини (Enteral Nutrition in Preterm Infants: ESPGHAN Position Paper 2022).

2.1.2. Докази

Лише незначна кількість опублікованих досліджень включали профілактику рентгенологічних або клінічних ознак рахіту в якості результату. У зв'язку з цим ми також проаналізували дослідження, в яких оцінювався вплив різних схем³ прийому вітаміну D на рівні 25ОНD та інші кісткові параметри, такі як

³³³ Зауважте, що термін 'саплементация' можна тлумачити, як додатковий вітамін D, який надходить із харчових добавок, полівітамінів загального призначення або фортифікованих продуктів.. У контексті цієї КН

мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ)) з метою профілактики АР шляхом підтримання рівнів вище рахітичного діапазону, тобто >30 нмоль/л [54].

У немовлят та дітей 400 МО/добу вітаміну D, що призначається в період раннього дитинства, достатньо для запобігання рентгенологічним ознакам рахіту в короткостроковій перспективі (до 12 місяців) [54]. Зокрема, РКД продемонструвало, що прийом вітаміну D у дозі 400 МО/добу є достатнім для запобігання рентгенологічним ознакам рахіту у віці 6 місяців, навіть у немовлят, які народилися з дефіцитом вітаміну D [25]. На додаток, не було виявлено жодного випадку рентгенологічно підтвердженого рахіту після прийому 400 МО/добу вітаміну D протягом 12 місяців, тоді як захворюваність становила 3,8% у немовлят та дітей раннього віку у Туреччині, які не отримували додаткового вітаміну D [55]. Крім того, у 2-річному спостереженні за немовлятами у Канаді, які отримували 400 МО/добу вітаміну D, не було зареєстровано жодного випадку рентгенологічно підтвердженого рахіту [1]. В усьому світі не було зареєстровано рентгенологічно підтвердженого рахіту у немовлят або дітей, які отримували 400 МО/добу на регулярній, щоденній основі. Крім того, в РКД було продемонстровано, що ця доза частіше призводить до досягнення рівнів 25ОНD вище рахітичного діапазону (тяжкий дефіцит) порівняно з 100 або 200 МО/добу [25].

Також коротко розглядалася профілактика дефіциту вітаміну D за відсутності АР. У подвійному сліпому РКД немовлят без дефіциту вітаміну D (25ОНD >50 нмоль/л) оцінювався вплив 400, 800, 1200 та 1600 МО вітаміну D тричі на добу [54]. Дози 400 МО/добу забезпечували підтримання рівня 25ОНD >50 нмоль/л у 97% немовлят через 12 місяців; дози 800 і 1200 МО/добу не мали додаткової користі з погляду параметрів МЩКТ, а 1600 МО/добу викликали занепокоєння щодо потенційної токсичності. Дослідження у немовлят з дефіцитом вітаміну D (25ОНD <25 нмоль/л) показало, що одноразова доза 100 000 МО забезпечувала підтримання рівня 25ОНD вище 37,5 нмоль/л протягом 3 місяців без гіперкальціємії, тоді як більш високі дози приводили до неприйнятно високих рівнів 25ОНD [56].

У немовлят та дітей раннього віку з рівнем 25ОНD <50 нмоль/л, для яких щоденний прийом вітаміну D є не ідеальним, можна розглянути переривчасті болюсні дози 50 – 100 000 МО кожні 3 місяці, однак необхідно дослідити безпеку та ефективність такого підходу.

Таблиця 2. Фактори ризику АР та остеомалаяції та їх профілактика

<i>Материнські фактори</i>

Йдеться про додатковий вітамін D до вітаміну D вище, ніж у стандартних харчових джерелах, за виключенням збагачених дитячих сумішей.

Дефіцит вітаміну D Темна пігментація шкіри Одяг, що закриває все тіло Висока широта в зимово-весняний сезон Інші причини обмеженого впливу сонячного випромінювання (УФВ), наприклад, переважне перебування в приміщенні, інвалідність, забруднення, хмарність Дієта з низьким вмістом вітаміну D Дієта з низьким вмістом кальцію Бідність, недоїдання, спеціальні дієти
<i>Фактори малюкового/дитячого віку</i> Неонатальний дефіцит вітаміну D на тлі материнського дефіциту/дефіциту вітаміну D Відсутність у раціоні харчування немовлят вітаміну D Тривале грудне вигодовування без відповідного прикорму з 6 місяців Висока широта в зимово-весняний сезон Темна пігментація шкіри та/або обмежений вплив сонячних променів (УФВ), наприклад, переважне знаходження у приміщенні, інвалідність, забруднення, хмарність Дієта з низьким вмістом вітаміну D Дієта з низьким вмістом кальцію Бідність, недоїдання, спеціальні дієти
<i>Запобігання факторам ризику:</i> Сонячне випромінювання (вміст ультрафіолету в сонячному світлі залежить від широти і пори року) Саплементация вітаміном D Стратегічна фортифікація широковживаних харчових продуктів Достатнє споживання кальцію

2.2 Цільовий рівень саплементации вітаміну D

2.2.1 Рекомендація

- У здорових дітей рутинний скринінг на 25OHD не рекомендується, а отже, для цієї популяції не визначено конкретного порогового рівня 25OHD для призначення вітаміну D. (1⊕⊕⊕)

2.2.2. Докази

Найкращий підхід до моніторингу після призначення саплементации для профілактики рахіту, спричиненого дефіцитом вітаміну D, не вивчався у дослідженнях. Обґрунтованим параметром моніторингу є забезпечення рівня 25OHD > 30-34 нмоль/л для профілактики АР. З погляду біохімії падіння концентрації 25OHD < 34 нмоль/л асоціюється з підвищенням рівня ПТГ, але ця точка перетину залежить переважно від споживання кальцію [7].

Часте співіснування дефіциту кальцію в раціоні харчування та дефіциту вітаміну D змінює поріг розвитку рахіту [57]. У той же час, моніторинг концентрації 25ОНD, як політика громадського здоров'я для усіх осіб є недоцільним; на щастя, групи високого ризику можуть бути легко ідентифіковані на основі клінічного профілю (таблиця 2).

2.3 Кандидати для профілактичної саплементачії вітаміном D після 12-місячного віку

2.3.1 Рекомендації

У разі відсутності фортифікації продуктів харчування вітаміном D слід призначати прийом додаткового вітаміну D:

- Дітям із симптоматичним дефіцитом вітаміну D в анамнезі, які потребують лікування (1⊕⊕⊕)

Коментар робочої групи: до цієї групи відносять пацієнтів, які перенесли аліментарний рахіт, діти із ускладненнями гіпокальціємії (судоми, кардіоміопатія).

- Дітям та дорослим з високим ризиком дефіциту вітаміну D з факторами або станами, що знижують синтез або споживання вітаміну D (1⊕⊕⊕)
- Вагітним жінкам (див. розділ 3.1)

2.3.2. Докази

Прийом вітаміну D у вигляді саплементачії є доступним і прийнятним способом забезпечення адекватного споживання вітаміну D, незалежно від харчування [58]. Консенсусні рекомендації щодо додаткового прийому вітаміну D були розроблені різними педіатричними/ендокринологічними групами [16, 59-62]. Незважаючи на численні дослідження щодо дефіциту вітаміну D у дітей та первинні оцінки ефективності різних програм саплементачії вагітних жінок, жінок у період лактації, немовлят, дітей та підлітків, з багатьох аспектів цієї теми існує більше думок, ніж доказів. Однак, існують переконливі, високоякісні докази того, що вітамін D слід призначати групам ризику. Усі групи ризику (таблиця 2) є особливо вразливими і, за відсутності фортифікації продуктів харчування, потребують саплементачії вітаміном D.

Фортифікація вітаміном D молочних сумішей для дітей раннього віку є загальноприйнятим і рекомендується усіма країнами Європи, Австралією, Новою Зеландією та Американською педіатричною академією [60]. Фортифікація молока вітаміном D є обов'язковим у Канаді, а у США за бажанням доступне фортифіковане «збагачене молоко» [63].

Саплементачія може бути корисною для дітей з хронічними захворюваннями та станами, що впливають на синтез/всмоктування/метаболізм вітаміну D, до

того ж такі діти можуть потребувати більш високих доз [58], але вони не розглядаються у цій КН щодо АР.

2.4 Доза вітаміну D та кальцію для лікування аліментарного рахіту

2.4.1 Рекомендації

- Для лікування АР мінімальна рекомендована доза вітаміну D становить 2 000 МО/добу (50 мкг.) протягом щонайменше 3 місяців. (1⊕⊕⊕)
- Кальцій для перорального застосування, 500 мг/добу, або у вигляді дієтичного харчування, або у вигляді саплементації, слід регулярно застосовувати разом з вітаміном D під час лікування незалежно від віку або ваги. (1⊕⊕⊕)

Коментар робочої групи: У випадку відсутності ефекту через три місяці терапії вітаміном D та кальцієм, рекомендовано:

- оцінити комплаєнс (дотримування рекомендацій лікаря) та за потреби провести визначення:
- креатиніну та бікарбонатів сироватки крові з метою виключення метаболічного ацидозу та хронічних захворювань нирок,
- 25ОНD, загального кальцію, фосфору, лужної фосфатази, паратгормону в сироватці крові та TmP/GFR (показник максимальної реабсорбції фосфору до швидкості клубочкової фільтрації з метою виключення спадкових рахітоподібних захворювань).

Джерело: Dieter Haffner, Maren Leifheit-Nestler, Andrea Grund & Dirk Schnabel. Rickets guidance: part I —diagnostic workup.2021.

2.4.2. Докази

Більшість досліджень стверджують, що різні дози, які, зазвичай, застосовуються для лікування дефіциту вітаміну D, є безпечними, а гіперкальціємія та/або гіперкальціурія спостерігається як побічний ефект лише у незначній кількості осіб та, зазвичай, виникають при дозі в діапазоні від 300 000 до 600 000 МО [64]. У невеликому дослідженні дітей з АР (n = 17) дози 1 700 – 4 000 МО вітаміну D₂ забезпечували швидке підвищення концентрації 25ОНD протягом 1 тижня і нормалізацію рівнів кальцію, фосфору та ЛФ через 10 тижнів [65]. У іншому дослідженні у дітей віком від 2 до 36 місяців з АР (n = 19) 5 000 - 10 000 МО перорального вітаміну D₃ і 0,5-1,0 г кальцію щодня забезпечували нормалізацію сироваткового ПТГ, кальцію та фосфу протягом 3 тижнів, хоча рівні ЛФ залишалися підвищеними [66]. Одночасне застосування кальцію з вітаміном D видається доцільним та рекомендується кількома дослідженнями [67,68]. У 123 нігерійських дітей з АР внаслідок дефіциту кальцію комбінована кінцева точка рівня ЛФ < 350 Од/л та рентгенологічні докази майже повного вилікування рахіту

спостерігалися у більшого відсотка пацієнтів, які отримували комбінацію кальцію та вітаміну D (58%) або лише кальцій (61%), ніж у тих, хто отримував тільки вітамін D (19%) [5]. У той же час, у 67 індійських дітей з АР внаслідок комбінованого дефіциту кальцію та вітаміну D повне вилікування через 12 тижнів спостерігалось у вищого відсотка пацієнтів при застосуванні комбінованої терапії (50%), ніж при лікуванні лише вітаміном D (15,7%) або окремо кальцієм (11,7%) [30]. Комбіноване лікування є доцільним, оскільки дослідження показали, що в раціоні харчування дітей та підлітків з АР, як правило, низький вміст як вітаміну D, так і кальцію [5,6,30,69].

2.5 *Належний шлях застосування та тривалість лікування*

2.5.1 Рекомендації

- Ми рекомендуємо надати перевагу пероральному застосуванню, яке швидше відновлює рівень 25ОНD, ніж в/м введення. (1⊕⊕⊕)
- Для щоденного прийому однаково ефективні як вітамін D₂, так і D₃. (1⊕⊕⊕)
- При застосуванні разових великих доз перевага надається вітаміну D₃ порівняно з D₂, оскільки перший має більш тривалий період напіввиведення. (1⊕⊕⊕)
- Рекомендується прийом вітаміну D протягом щонайменше 12 тижнів, проте деякі діти можуть потребувати більш тривалого лікування. (1⊕⊕⊕)

2.5.2 Докази

У деяких дослідженнях порівнювалося в/м та пероральне введення вітаміну D, але більшість з них проводилися у дорослих і, отже, вони можуть бути не зовсім релевантними для дітей із АР. Вітамін D вводили перорально або в/м 24 здоровим добровольцям (вік 50-78 років) у дозі 600 000 МО (D₂ або D₃) [70]. Пікові рівні 25ОНD спостерігалися на 30 і 120 день у тих, хто отримував пероральне та в/м лікування, відповідно. В іншому дослідженні у 92 дорослих з 25ОНD < 75 нмоль/л порівнювали застосування 300 000 МО вітаміну D₃ в/м з 50 000 МО D₃ перорально, що застосовувалося 6 разів протягом 3 місяців [71]. Більша частка суб'єктів, які отримували пероральне лікування, мали 25ОНD > 75 нмоль/л через 3 та 6 місяців, порівняно з суб'єктами, які отримували в/м лікування.

В одному РКД у 61 дитини з АР порівнювали застосування одноразової в/м дози 600 000 МО вітаміну D₃ з щотижневою пероральною дозою 60 000 МО D₃ протягом 10 тижнів [72]. Через 1, 4 та 12 тижнів між групами не було відмінностей у профілях кісткової тканини, концентраціях 25ОНD або побічних ефектах. Мета-аналіз досліджень, в яких порівнювали призначення

вітаміну D₂ та D₃, показав, що при введенні болюсних доз вітамін D₃ був більш ефективним щодо підвищення концентрації 25OHD, але не було виявлено значних відмінностей при застосуванні щоденних доз [73].

РКД щодо тривалості лікування дітей з АР відсутні, а більшість літератури являє собою оглядові статті. В огляді, проведеному на замовлення PES, рекомендується щоденний пероральний прийом препарату протягом 8-12 тижнів [74]. Аналогічна тривалість щоденного лікування від 8 до 12 тижнів рекомендована в оглядах з Великобританії [75,76]. Тривалість 3 місяці рекомендована в консенсусній заяві з Австралії та Нової Зеландії [77]. Враховуючи обмеженість доказів, ми рекомендуємо мінімальну тривалість лікування 12 тижнів для досягнення комплексного результату та нормалізації ЛФ, враховуючи, що деякі діти можуть потребувати більш тривалого лікування.

У кількох дослідженнях вивчалася концепція короткотривалої терапії високими дозами, тобто призначення високої дози, що вводиться одноразово або розділеними дозами протягом декількох днів. Цей підхід був підтриманий через простоту застосування та високу комплаєнтність. Три різні одноразові пероральні дози (150 000, 300 000 або 600 000 МО) у 56 дітей у віці 3-36 місяців із АР у Туреччині не вплинули на швидкість лікування рахіту через 30 днів [64].

Однак, у 8 суб'єктів (2-х у групі 300 000 МО та 6-ти у групі 600 000 МО) розвинулася гіперкальціємія. У нещодавньому дослідженні, проведеному в Індії, порівнювалися разові пероральні дози 300 000 та 600 000 МО вітаміну D₃ у 76 дітей з рахітом віком від 6 місяців до 5 років [78]. Через 12 тижнів в усіх дітей спостерігалася рентгенологічне вилікування з порівняним зниженням ЛФ і ПТГ. Однак, гіперкальціємія виникла у 5 дітей (6,5%) – 2-є отримували 300 000 МО, і 3-є отримували 600 000 МО. У кількох оглядових статтях відстоюються різні рекомендації щодо короткострокової терапії високими дозами, які не підкріплені доказовою базою [75-77]. Нечисленні дослідження, в яких порівнювалося щоденний прийом з короткостроковою терапією високими дозами, включали групи з різними характеристиками суб'єктів. Хоча рекомендується щоденний прийом, як перша лінія лікування, все ж визнається, що у деяких ситуаціях короткострокова терапія високими дозами може бути більш практичною. Тому ми надаємо рекомендації щодо дози вітаміну D для обох варіантів лікування (таблиця 3). Будь-яке лікування повинно супроводжуватися саплементацією (див. розділи 2.1 та 2.3).

Таблиця 3. Лікувальні дози вітаміну D при аліментарному рахіті

Вік	Добова доза для 90 днів, МО	Разова доза, МО	Підтримуюча добова доза, МО
<3 місяців	2 000	НД	400

3 - 12 місяців	2 000	50 000	400
>12 місяців до 12 років	3 000 – 6 000	150 000	600
>12 років	6 000	300 000	600
НД = немає даних. Через 3 місяці необхідно повторно оцінити відповідь на лікування, оскільки може знадобитися подальше лікування. Забезпечити добове споживання кальцію не менше 500 мг. Для перерахунку з МО в мкг показник МО необхідно розділити на 40.			

3 Профілактика аліментарного рахіту/остеомалаяції: Виявлення факторів ризику

3.1 Дієтичні звички та споживання поживних речовин серед матерів, пов'язані з аліментарним рахітом у немовлят

3.1.1 Рекомендації

- Слід уникати дефіциту вітаміну D у матерів шляхом забезпечення споживання жінками дітородного віку 600 МО/добу, рекомендованих ІОМ. (1⊕⊕⊕)
- Вагітні жінки повинні отримувати 600 МО/добу вітаміну D, бажано у вигляді комбінованого препарату з іншими рекомендованими мікроелементами, такими як залізо та фолієва кислота. (2⊕⊕O)

3.1.2. Докази

Дієта матері та споживання поживних речовин, як прогностичний фактор дитячого рахіту не розглядалися в літературі як апріорна гіпотеза. Однак, наявні дані були зібрані під час інтервенційних досліджень вітаміну D, опису клінічних випадків або серій випадків у жінок під час вагітності.

Багато випадків АР включали дані щодо рівня 25ОНD у матері і, у деяких випадках, інформацію щодо дієти [79-81]. Неонатальний дефіцит вітаміну D завжди спричинений дефіцитом у матері і може мати небезпечні для життя наслідки, такі як гіпокальціємічні судоми та дилатаційна кардіоміопатія у немовлят, які не отримують вітамін D [11]. Гіпокальціємія (див. розділ 4.1.2) або інші ранні біохімічні ознаки рахіту (підвищення ЛФ і ПТГ) присутні до появи рентгенологічних ознак АР у новонароджених і немовлят, які не отримують прикорм [82,83]. Високий відсоток немовлят, матері яких мають симптоматичний дефіцит вітаміну D, належать до груп високого ризику, та мають дефіцит вітаміну D, перебуваючи виключно на грудному вигодовуванні [11,24,83-85].

У канадському дослідженні серії випадків 6-ти немовлят корінного походження мали гіпокальціємічні судоми протягом перших 30 днів життя, з

підозрою на дефіцит вітаміну D у матері або підтвердженим дефіцитом вітаміну D та відсутністю його прийому під час вагітності [86]. Усі вони перебували на штучному вигодовуванні, що свідчить про те, що, хоча споживання вітаміну D було б достатнім за звичайних обставин, у цих немовлят пероральне надходження вітаміну D із молочними сумішами було недостатнім для лікування наявного у них тяжкого неонатального дефіциту. Профілактика дефіциту у матері має вирішальне значення, і усі матері повинні задовольняти свої потреби у вітаміні D, які сьогодні встановлені на рівні 600 МО/добу, хоча це значення не ґрунтується на прямих доказах, отриманих в результаті РКД щодо застосування вітаміну D у вагітних жінок [28]. Потенційно може знадобитися більш високе споживання вітаміну D для профілактики як материнського, так і неонатального дефіциту [87]. Профілактика вродженого дефіциту вітаміну D описана в розділі 4.4.

3.2 Раннє вигодовування, прикорм, догодовування та споживання поживних речовин, пов'язані з аліментарним рахітом у немовлят

3.2.1 Рекомендації

- На додаток до споживання 400 МО/добу вітаміну D, прикорм, що вводиться не пізніше 26 тижня, повинен включати продукти, збагачені кальцієм. (1⊕⊕⊕)
- У дитячому та підлітковому віці необхідно забезпечити споживання щонайменше 500 мг/добу елементарного кальцію. (1⊕⊕⊕)

3.2.2. Докази

Існують численні, але низькоякісні докази з численних описів клінічних випадків, серій випадків [11,48,49,88] та обсерваційних досліджень [1,2,45 50,85,89-99], що виключно грудне вигодовування без додавання вітаміну D є основним фактором ризику розвитку АР у немовлят. Крім того, тривале грудне вигодовування з пізнім введенням прикорму пов'язують з АР у немовлят, які не отримують додаткового вітаміну D [26,100-105]. Численні дані спостережень [55,106-111] та РКД [25] свідчать про те, що немовлята, які отримують додатково вітамін D впродовж першого року життя, не мають ризику розвитку АР. Докази щодо забезпечення немовлят вітаміном D у дозі 400 МО/добу представлені в розділі 2.1.

Докази, переважно з країн, що розвиваються, демонструють, що традиційні дієти з низьким вмістом кальцію призводять до розвитку АР [30,43,69, 93, 112-114]. Тому спеціальні дієти в дитячому віці, наприклад, такі, що виключають молоко та молочні продукти, соєве або рисове молоко, які не призначені спеціально для немовлят, та/або веганські та макробіотичні дієти, можуть

сприяти виникненню АР у немовлят [115-120]. Рекомендації щодо достатнього споживання кальцію представлені в розділі 1.4.

3.3 Зв'язок впливу сонячного випромінювання з аліментарним рахітом

3.3.1 Рекомендації

- Оскільки ультрафіолетові промені групи В (УФВ) запускають епідермальний синтез превітаміну D₃, обмежене перебування на сонці підвищує ризик дефіциту вітаміну D та АР. (1⊕⊕⊕)
- Фактори навколишнього середовища, такі як широта, сезон, час доби, хмарність і забруднення, впливають на доступність УФВ, тоді як особисті фактори, такі як час, проведений на відкритому повітрі, пігментація шкіри, закритий одяг, вік, конституція та генетика, впливають на дозозалежний ефект УФВ та циркулюючий 25ОНD. (2⊕⊕O)
- Немає безпечного порогу ультрафіолетового випромінювання, що дозволяє забезпечити достатній синтез вітаміну D у населення без підвищення ризику раку шкіри. (2⊕⊕O)

3.3.2. Докази

Сонячне випромінювання (УФВ діапазону 290-315 нм) стимулює синтез превітаміну D з епідермального 7-дегідрохолестерину, який ізомеризується до холекальциферолу і в подальшому метаболізується до 25ОНD. Вплив сонця збільшує циркуляцію 25ОНD [121-123]. Припускаючи наявність УФВ, здатність людини до синтезу вітаміну D збільшується при більш тривалому епідермальному впливі. Однак на експозицію можуть впливати такі фактори навколишнього середовища, як широта, висота над рівнем моря, сезон, час доби, хмарність та якість повітря [123-129], а також особисті фактори, такі як професія, спосіб життя, культура, наприклад, одяг, та уподобання, які можуть впливати на час, проведений на відкритому повітрі, та/або площу поверхні шкіри, що піддається впливу сонячних променів [130-133]. Нарешті, дозозалежний ефект циркулюючого 25ОНD на опромінення шкіри УФВ залежить, серед іншого, від пігментації шкіри, віку, конституції, генетичних факторів та вихідного рівня 25ОНD [121,131,134-138].

Численні дані глобальних спостережень свідчать про зв'язок між обмеженою епідермальною експозицією та АР, як наслідком дефіциту вітаміну D [85, 139-143]. УФ-випромінювання викликає рак шкіри, а вплив УФ-випромінювання від сонячного світла та штучних джерел на початку життя підвищує ризик розвитку раку шкіри [144]. Не маючи достовірних доказів, які б враховували варіації віку, кольору шкіри, широти місцевості, часу доби та пори року, наразі недоцільно надавати рекомендації щодо безпечного сонячного

випромінювання для населення в цілому. Усі фактори ризику узагальнені в таблиці 2

4 Профілактика остеомалачії під час вагітності та лактації, вродженого рахіту

4.1. Взаємозв'язок під час вагітності між вітаміном D та зростанням і кістковою масою дитини

4.1.1 Рекомендації

- Вагітні жінки повинні отримувати 600 МО/добу вітаміну D додатково . Це забезпечить оптимальний рівень материнського 25ОНD, особливо у жінок з ризиком дефіциту, для запобігання: підвищенню рівня ЛФ пуповинної крові, збільшенню розміру тім'ячка, неонатальній гіпокальціємії та вродженому рахіту, а також для покращення формування зубної емалі. (2⊕⊕O)
- Існує мало доказів того, що саплементация вітаміном D матерів захищає або покращує антропометричні показники при народженні (2⊕OO), та немає доказів того, що саплементация вітаміном D захищає або покращує короткострокове або довгострокове зростання або приріст кісткової маси. (2⊕⊕O)

4.1.2. Докази

Існують помірні докази того, що низький статус вітаміну D у жінки під час вагітності пов'язаний із підвищеним рівнем ЛФ пуповинної крові та більшим розміром тім'ячка при народженні [145,146]. Помірні та сильні докази з двох РКД [145,147], двох контрольованих досліджень [148,149] та одного обсерваційного дослідження [150] вказують на те, що низький рівень вітаміну D у матері під час вагітності збільшує ризик гіпокальціємії у новонароджених; однак, менше РКД та контрольоване дослідження не підтвердили ці висновки [146,151]. Єдине масштабне контрольоване дослідження свідчить про те, що прийом вітаміну D під час вагітності покращує формування зубної емалі у дітей [148].

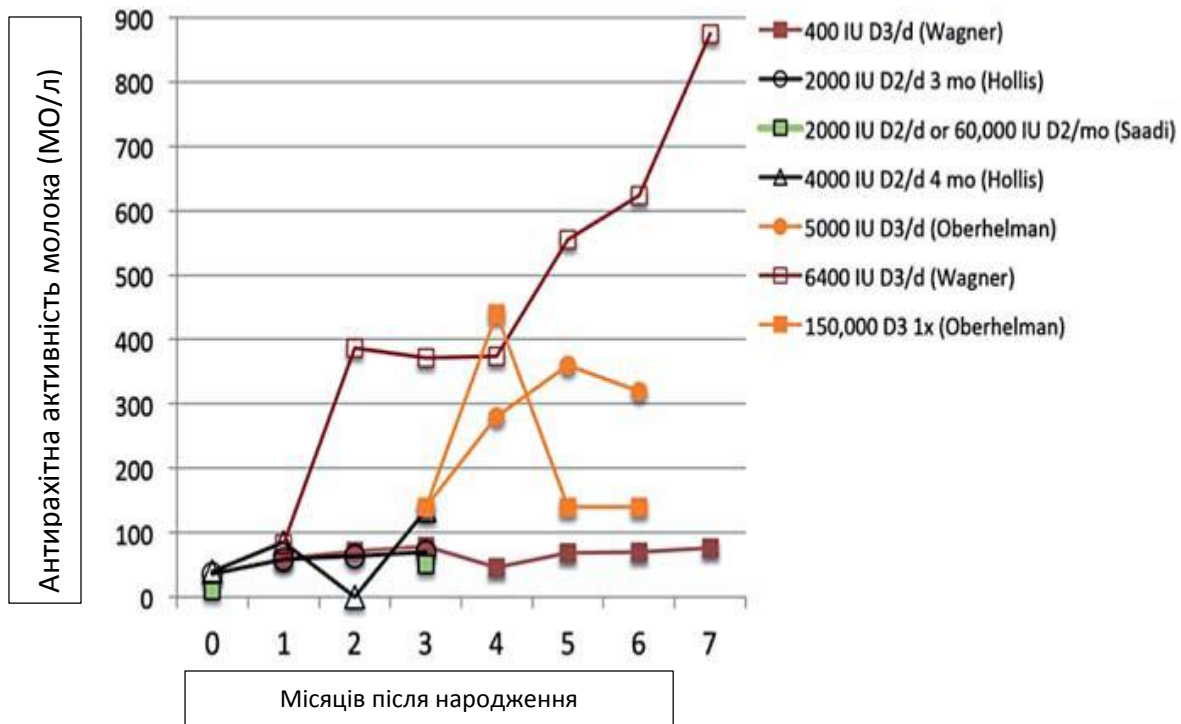


Рис. 2. Подвійні сліпі РКД показали, що споживання матерями вітаміну D у дозуванні 1 000 – 6 400 МО/добу пов'язане з підвищенням концентрації вітаміну D у грудному молоці [156,168,169,171]. Лінії однакового кольору представляють одне і те саме дослідження, а в умовних позначеннях вказана доза саплементції вітаміном D (МО/добу, якщо не вказано інше). Oberhelman та ін. [171] наводять лише дані щодо концентрації холекальциферолу в молоці.

Існують суперечливі дані щодо зв'язку між статусом вітаміну D у жінки під час вагітності та антропометрією при народженні. У трьох РКД помірної та високої якості з використанням щоденних доз або одноразових високих доз не було виявлено зв'язку [151-153], тоді як у двох контрольованих дослідженнях помірного рівня доказовості було виявлено позитивний зв'язок [146,147]. Три РКД низької та високої якості не виявили жодної різниці в антропометрії при народженні у дітей матерів, які отримували 400, 2 000 або 4 000 МО/добу; жодне з досліджень не включало групу плацебо [87,154,155].

Існують суперечливі дані щодо зв'язку між рівнем 25OHD у сироватці крові матері та лінійним зростанням дитини впродовж першого року життя [152,156-158] та недостатні або слабкі докази зв'язку між рівнем 25OHD у сироватці крові матері та масою або щільністю кісткової тканини при народженні [150,159-162] або у більш пізньому дитинстві [158,163,164].

4.2 Вплив саплементції кальцієм під час вагітності на кісткову масу немовлят

4.2.1 Рекомендація

- Вагітні жінки не потребують споживання кальцію понад рекомендовану норму для невагітних, для покращення стану кісткової тканини новонароджених. (1⊕⊕⊕)

4.2.2. Докази

Дослідження додаткового вживання кальцію під час вагітності не виявили вродженого або неонатального рахіту, але у трьох РКД, що вивчали прийом додаткового кальцію під час вагітності, вимірювали кісткову тканину новонароджених [165-167]. Ці РКД проводилися в Західній Африці, де типове споживання кальцію з їжею складає 250-300 мг/добу [165], у США з середнім споживанням близько 2000 мг/добу [166], і у багатоцентровому дослідженні Всесвітньої організації охорони здоров'я у популяціях із споживанням кальцію з їжею приблизно 600 мг/добу (Аргентина, Перу, Індія, Єгипет, В'єтнам, Південна Африка) [167].

Прийом кальцію матір'ю не впливає на мінералізацію кісткової тканини новонароджених, що було оцінено за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у дослідженнях Гамбії та США, за винятком останнього дослідження потомства жінок з найнижчим квінтилем споживання кальцію з їжею (<600 мг/день). Не було виявлено впливу прийому додаткового кальцію матір'ю на антропометрію новонароджених або немовлят, що узгоджується зі обсерваційними дослідженнями.

4.3 Вплив саплементації кальцію або вітаміну D у період вагітності або лактації на вміст кальцію або вітаміну D у грудному молоці

4.3.1 Рекомендації

- Жінки, у період лактації, повинні дотримуватися дієтичних рекомендацій щодо вітаміну D (600 МО/добу) для власних потреб, але не для потреб немовляти. (1⊕⊕⊕)
- Жінкам в період лактації не слід приймати велику кількість вітаміну D, як засобу, що доповнює харчування немовляти. (2⊕⊕○)
- Вагітні та жінки в період лактації, повинні приймати кальцій відповідно до рекомендацій. Прийом кальцію вагітними або жінками під час лактації не пов'язаний із концентрацією кальцію у грудному молоці. (1⊕⊕⊕)

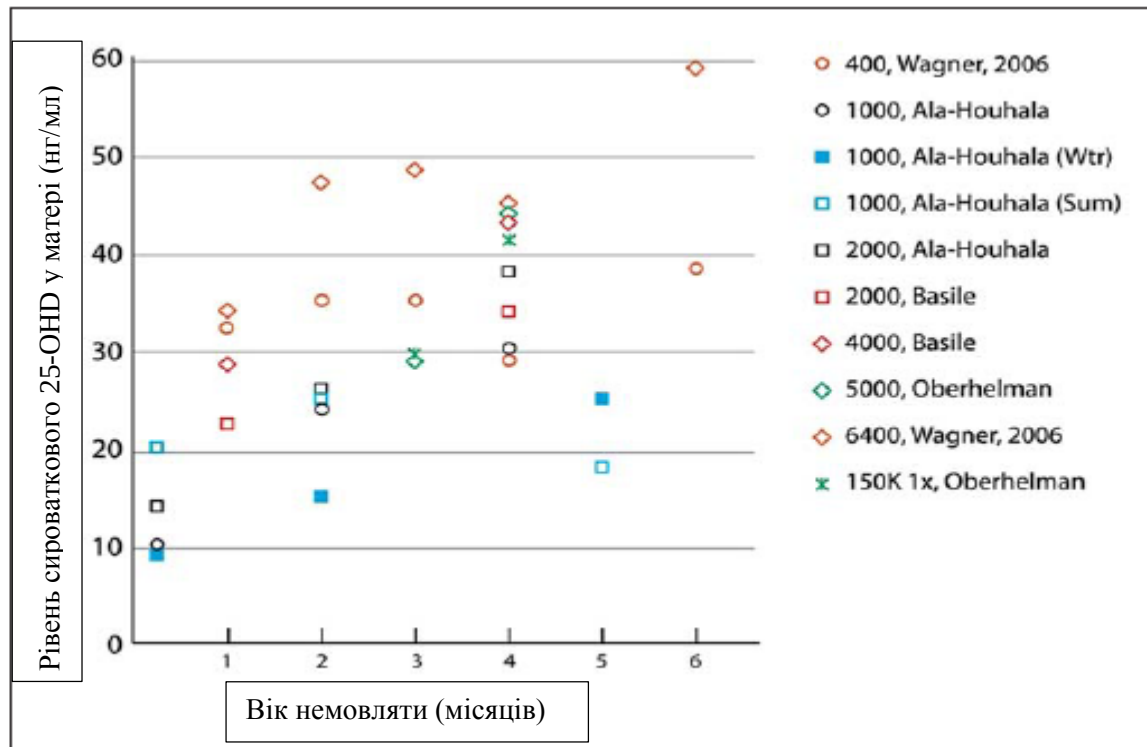


Рис. 3. Подвійні сліпі РКД показали, що концентрація 25ОНД в сироватці крові матері підвищується при додатковому споживанні вітаміну D [169,171,174,182]. У більшості досліджень прийом вітаміну D починали невдовзі після народження. Маркери однакового кольору позначають одне і те саме дослідження, а в умовних позначеннях вказана доза вітаміну D (в МО/добу, якщо не вказано інше). 1 нг/мл = 2,5 нмоль/л. Wtr = зима; Sum = літо.

4.3.2. Докази

Споживання вітаміну D матерями під час лактації корелює з активністю вітаміну D у молоці. Кілька подвійних сліпих РКД виявили, що високе споживання вітаміну D матерями (2 000, 4 000 та 6 400 МО/добу) пов'язане з вищою концентрацією вітаміну D у грудному молоці (рис. 2) [168-171].

Було запропоновано доповнювати раціон матерів великою кількістю вітаміну D, як засобом підвищення концентрації 25ОНД як у сироватці крові матері (рис. 3), так і немовляти [172-175]. Прийом вітаміну D матерями у дозуванні до 4 000 МО/добу, ймовірно, є безпечним під час вагітності та лактації [16]. Однак, враховуючи дані про те, що немовлята матерів, які отримували 2 000 МО/добу або більше, мають подібні концентрації 25ОНД у сироватці крові, як і немовлята, які отримували 400 МО/добу (рис. 4), а також занепокоєння щодо безпеки та нашу власну рекомендацію щодо застосування 400 МО вітаміну D на добу немовлятам, ми рекомендуємо матерям приймати рекомендовану дозу (600 МО/добу), а не більш високі дози вітаміну D. Споживання кальцію жінками під час вагітності або лактації не впливає на концентрацію кальцію у грудному молоці. Лише одне обсерваційне дослідження виявило слабкий зв'язок між прийомом кальцію жінками під час вагітності та рівнем кальцію у грудному молоці на 40-й день (зріле молоко)

[176]. Численні дослідження, включаючи два РКД [177,178] та два обсерваційних дослідження [179,180], не виявили зв'язку між споживанням кальцію матерями та концентрацією кальцію у грудному молоці. Вплив прийому вітаміну D жінками під час вагітності на концентрацію кальцію або вітаміну D у молоці не досліджувався. Два подвійних сліпих РКД виявили, що концентрація 25OHD в сироватці крові матері або прийом вітаміну D (до 4 000 МО/добу) під час лактації не були пов'язані з концентрацією кальцію в молоці [181,182].

4.4 Причини та лікування вродженого рахіту

4.4.1 Рекомендація

- Прийом матерями 600 МО/добу вітаміну D та забезпечення рекомендованого споживання кальцію або відповідна терапія станів матері, що призводять до гіпокальціємії або дефіциту вітаміну D, запобігає вродженому рахіту. (2⊕00)

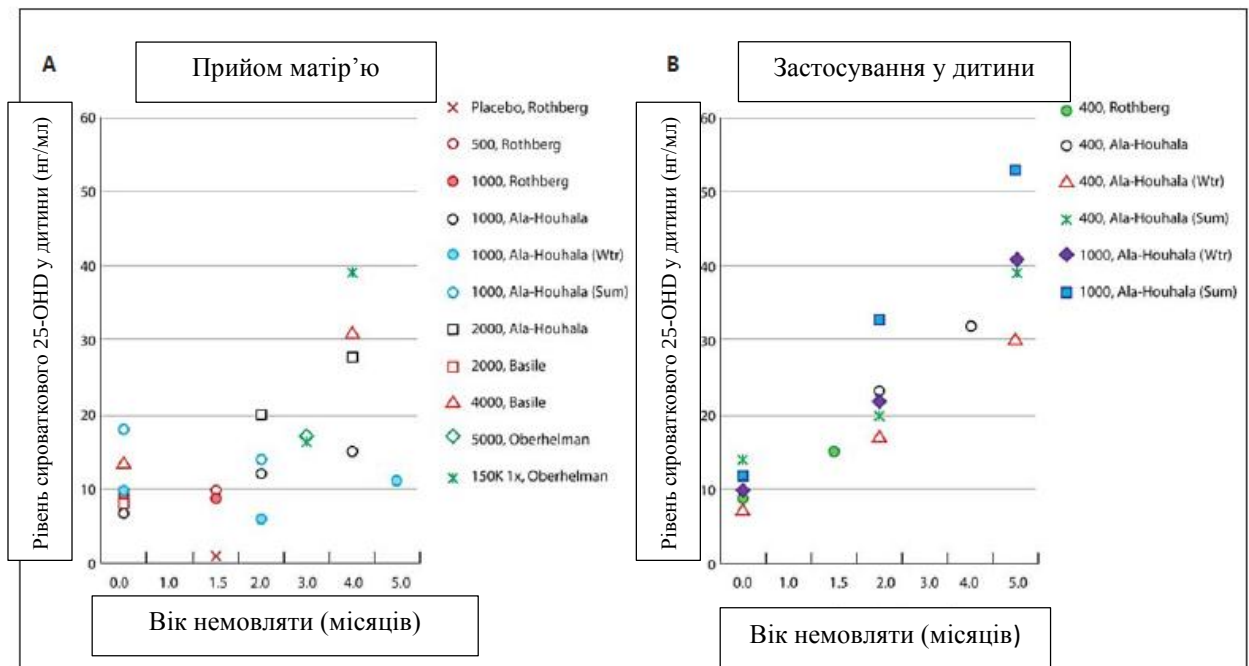


Рис. 4. Концентрації 25OHD у сироватці крові немовлят за віком у РКД, в яких вітамін D отримувала або мати (А), або немовля (В) [171,173,175,182]. Маркери однакового кольору позначають одне і те саме дослідження, а в умовних позначеннях вказана доза додаткового вітаміну D (в МО/добу, якщо не вказано інше). 1 нг/мл = 2,5 нмоль/л. Wtr = зима; Sum = літо.

4.4.2. Докази

У медичній літературі описано близько 80 випадків вродженого рахіту, який визначається наявністю біохімічних та рентгенологічних ознак рахіту у немовлят протягом перших 4 тижнів життя. Як правило, матері дітей із вродженим рахітом мають остеомаліцію з тяжким дефіцитом вітаміну D, низьким споживанням кальцію та гіпокальціємією під час пологів і не приймали препарати вітаміну D під час вагітності [83,183-197]. У рідкісних

випадках вроджений рахіт може виникати на тлі тяжкої тривалої гіпокальціємії матері, не спричиненої дефіцитом вітаміну D, наприклад, гіпопаратиреозу, що погано піддається лікуванню [198-201], ниркової недостатності [202-206], застосування фосфатовмісних клізм [207], або ятрогенної гіпермагніємії [208].

Механізми розвитку вродженого рахіту залишаються недостатньо вивченими, зокрема з погляду впливу зниженого поступання кальцію в організм матері, як загальної первинної материнської аномалії що впливає на мінералізацію скелету плода. Очевидно, що вроджений рахіт виникає лише в екстремальних метаболічних ситуаціях. Справедливо стверджувати, що усі зареєстровані випадки вродженого рахіту можна було б попередити за допомогою прийому вітаміну D, достатнього споживання кальцію під час вагітності та належної терапії материнських станів, пов'язаних з тривалою гіпокальціємією або дефіцитом вітаміну D. Докази щодо терапії вродженого рахіту дуже обмежені, але рахіт, як правило, реагує на вітамін D з додаванням кальцію або без нього.

5 Оцінка тягаря аліментарного рахіту та стратегій громадського здоров'я щодо його профілактики

5.1 Оцінка тягаря захворювання

5.1.1 Рекомендації

- Поширеність рахіту слід визначати за допомогою популяційних вибірок, звітів щодо випадків захворювання з центрів контролю або за допомогою обов'язкової звітності. (1⊕⊕⊕)
- Скринінг на АР повинен базуватися на клінічних ознаках з подальшим рентгенологічним підтвердженням підозрюваних випадків. (1⊕⊕⊕)
- Популяційний скринінг за допомогою сироваткового 25ОНD, сироваткової ЛФ або рентгенографії не показаний. (1⊕⊕⊕)

5.1.2. Докази

Випадки АР все частіше спостерігаються у країнах з високим та низьким рівнем доходу [55,209-213]. За різними методологіями, частота АР становить 2,9, 4,9, 7,5 та 24 на 100 000 населення в Канаді [1], Австралії [2], Великобританії [3] та США [99], відповідно. Багато досліджень проводяться на базі лікарень та дають додаткову інформацію щодо тягаря АР. Немовлята з АР можуть мати гіпокальціємічні судоми. Частота розвитку дилатаційної кардіоміопатії, пов'язаної з АР та гіпокальціємією, невідома, але вона є потенційно найбільш смертельним та економічно витратним ускладненням АР [11]. Методи, що використовуються для діагностики АР в описах клінічних випадків [102], малих та великих серіях випадків [104, 214-217] широко варіюють, і багато з них потребують рентгенографічного підтвердження [209]. Опитування лікарів можуть допомогти оцінити тягар захворювання, але їх

було проведено небагато [1,2]. Популяційні дослідження дають найбільш точну оцінку тягаря хвороби [3,99,211,218-221]. Незважаючи на різні методології, опубліковані звіти вказують на те, що найбільший тягар АР спостерігається в Африці, Азії та на Близькому Сході через уникання сонця або недостатності кальцію в раціоні харчування [209,213].

Навіть у країнах з високим рівнем доходу спостерігається відродження АР, в основному серед іммігрантів африканського, азіатського або близькосхідного походження. Таке загальне зростання захворюваності на АР у країнах з високим рівнем доходу відповідає збільшенню кількості осіб у групах етнічних меншин, іммігрантів та біженців [1-4,99,222]. Захворюваність серед корінного європейського населення стабільна або знижується. У регіонах із низькою поширеністю АР, включення АР до переліку захворювань, що підлягають реєстрації, потенційно є найбільш економічно ефективним засобом виявлення випадків та епідеміологічного нагляду [1,2,4,99,222].

Вимірювання сироваткового 25ОНD є корисним для діагностики дефіциту вітаміну D при АР, але не для популяційного скринінгу [223,224]. Підвищений рівень сироваткової ЛФ використовувався як скринінговий інструмент для виявлення АР [225]. Однак, гострі захворювання, прийом ліків, захворювання печінки, стрибки росту та транзиторна гіперфосфатаземія немовлят і дітей можуть призводити до підвищення рівня ЛФ. З огляду на інвазивність венепункції, високу вартість та низьку позитивну прогностичну цінність, визначення сироваткових ЛФ та 25ОНD не може бути рекомендовано для популяційного скринінгу. Хоча рентгенограми зап'ясть і колінних суглобів забезпечують остаточне підтвердження активного рахіту [226], променеве навантаження не дозволяє рекомендувати скринінгові рентгенограми у дітей без симптомів.

5.2 Стратегії громадського здоров'я щодо профілактики рахіту

5.2.1 Рекомендації

- Повсюдно застосовувати саплементацію вітаміну D усім немовлятам від народження до 12 місяців, незалежно від способу їх вигодовування. Після 12 місяців – усім групам ризику та вагітним жінкам. Саплементація вітаміном D повинна бути включена до програми первинної медико-санітарної допомоги дітям разом з іншими необхідними мікроелементами та імунізацією (1⊕⊕⊕), а також до програми антенатальної допомоги разом з іншими рекомендованими мікроелементами. (2⊕⊕○)
- Визнати АР, остеомаліцію та дефіцит вітаміну D та кальцію глобальними проблемами громадського здоров'я у немовлят, дітей та підлітків, які можна попередити. (1⊕⊕⊕)

- Впроваджувати програми профілактики рахіту у групах населення з високою поширеністю дефіциту вітаміну D або обмеженим споживанням вітаміну D та/або кальцію, а також у групах немовлят і дітей, які належать до групи ризику розвитку рахіту. (1⊕⊕⊕)
- Контролювати дотримання рекомендованого споживання вітаміну D та кальцію та здійснювати епіднагляд за АР. (1⊕⊕⊕)
- Фортифікувати основні продукти харчування вітаміном D і кальцієм, за необхідності, на основі дієтичних моделей. Фортифікація харчових продуктів може забезпечити попередження рахіту та збільшити рівень вітаміну D у немовлят, дітей та підлітків, якщо використовуються відповідні харчові продукти та забезпечується достатнє збагачення, якщо фортифікація підтримується відповідним законодавством та якщо процес належним чином контролюється. Слід заохочувати або фінансувати споживання дітьми місцевих харчових джерел кальцію. (1⊕⊕⊕)
- Сприяти вирішенню проблеми впливу дефіциту вітаміну D на здоров'я населення як з клінічної точки зору, так і з точки зору громадського здоров'я. (1⊕⊕⊕)

5.2.2. Докази

5.2.2.1 Саплементация вітаміном D. Немовлята віком 0-12 місяців та підлітки мають підвищений ризик АР та остеомалії внаслідок дефіциту вітаміну D через швидкий ріст. Вітамін D міститься в обмеженій кількості продуктів харчування, і його споживання, окрім фортифікованих продуктів, має незначний вплив на загальний статус вітаміну D. Програми, які надають мікронутрієнтні саплементції, забезпечують найшвидше покращення мікронутрієнтного статусу окремих осіб або цільових груп населення [227,228].

5.2.2.2 Фортифікація харчових продуктів вітаміном D. Фортифікація найбільш поширених харчових продуктів забезпечує безпечне адекватне споживання для запобігання дефіциту при мінімальних витратах. Обов'язкова фортифікація основних продуктів харчування вітаміном D і кальцієм забезпечує достатність харчування [229]. Після фортифікації вітаміном D молока в Північній Америці та молока, маргарину і зернових у Великій Британії поширеність АР різко знизилася – настільки, що його вважали майже викоріненим [16, 63, 228].

Дослідження у дорослих та дітей підкреслюють необхідність належної фортифікації та споживання відповідних продуктів харчування [230] групами населення, які належать до групи ризику [231], щоб споживання вітаміну D більшістю членів популяції відповідало дієтичним рекомендаціям [232,233]. Оскільки фортифікація вітаміном D продуктів, багатих на кальцій, є оптимальним для здоров'я кісток, молочні продукти зазвичай фортифікують

вітаміном D. У країнах, де молочні продукти не є широко розповсюдженими, борошно, маргарин, харчова олія або продукти на основі сої можуть бути збагачені вітаміном D.

Хоча у декількох дослідженнях оцінювалася ефективність фортифікації продуктів харчування вітаміном D для підвищення концентрації 25OHD у різних вікових групах та спільнотах, відносно невелика кількість цих досліджень була спрямована на дітей. Систематичний огляд та мета-аналіз РКД на основі харчових продуктів показав, що фортифіковані вітаміном D продукти забезпечують підвищення рівня 25OHD у сироватці крові та зменшують поширеність дефіциту (<30 нмоль/л) у дорослих, за умови вибору відповідних засобів на основі аналізу звичного раціону [234]. Фортифікація борошна чапаті (6 000 МО/кг) забезпечило підвищення рівня 25OHD приблизно з 12,5 нмоль/л до 48 нмоль/л у дітей протягом 6-місячного періоду [235]. Фортифікація молока та маргарину, за оцінками, призвело до збільшення споживання вітаміну D у 4-річних дітей з 176 до 360 МО/добу (від 4,4 до 9 мкг/добу) та концентрації 25OHD з 55 до 65 нмоль/л [236]. Фортифікація молока також була успішною стратегією для поліпшення статусу вітаміну D у школярів в Індії [237]. Потреба у фортифікації продуктів та саплементції вітаміном D може змінюватися для населення залежно від впливу сонячного випромінювання (див. розділ 3) [238].

5.2.2.3 Фортифікація харчових продуктів кальцієм. Недостатнє споживання кальцію з їжею є фактором ризику АР у дітей старше 12 місяців із низьким споживанням молочних продуктів, що є поширеною ситуацією в країнах із низьким рівнем доходу. ІОМ рекомендує споживання кальцію в дозі 500 мг/добу дітям віком 1-3 роки, коли вони піддаються найбільшому ризику АР, на основі даних щодо затримки кальцію у дослідженнях абсорбції [16]. У популяціях з низьким споживанням молочних продуктів, наприклад, в Африці та деяких частинах Азії, місцеві харчові джерела кальцію або фортифікація основних продуктів харчування кальцієм можуть забезпечити адекватне споживання кальцію дітьми [213,239]. Солі кальцію можна використовувати для фортифікації дитячих сумішей, прикорму та основних продуктів харчування в районах з низьким споживанням молочних продуктів. Карбонат кальцію для фортифікації харчових продуктів доступний за дуже низькою ціною [227].

Фортифікація харчових продуктів ефективно збільшила споживання кальцію з їжею шляхом використання фортифікованих кальцієм ладду в раціоні дітей раннього віку із малозабезпечених індійських сімей [240] та шляхом фортифікації кальцієм каш для дітей віком від 7 до 12 років [241]. У Сполучених Штатах понад 1100 продуктів харчування фортифіковані

кальцієм, проте молочні продукти складають понад 65% споживання кальцію підлітками [242]. У Великобританії фортificaція борошна кальцієм є важливим джерелом споживання кальцію (16% від загального споживання) для дівчат-підлітків [243]. Дані досліджень щодо фортificaції борошна кальцієм або прийнятності диверсифікації раціону харчування з метою включення місцевих та доступних за ціною продуктів, багатих на кальцій, у країнах, що розвиваються, є обмеженими. Періодичний моніторинг АР є важливим для визначення ефективності програм фортificaції та/або саплементачії раціону харчування для профілактики АР.

5.2.2.4 Зміцнення здоров'я. Надання інформації медичним працівникам та організаціям, медичним страховикам, політикам, урядовцям, працівникам галузі охорони здоров'я та широкій громадськості має життєво важливе значення для вирішення проблеми дефіциту вітаміну D у галузі громадського здоров'я. Вони повинні бути забезпечені рекомендаціями щодо важливості належного споживання вітаміну D та кальцію у дітей, підлітків, вагітних та жінок під час грудного вигодовування [244]. Національні та глобальні стратегії зміцнення громадського здоров'я мають важливе значення для підвищення обізнаності фахівців та громадськості, а глобальні дії щодо захисту усіх дітей від дефіциту вітаміну D та кальцію є обов'язковими.

5.3 Економічні витрати/вигоди профілактичних програм

5.3.1 Рекомендація

- Економічна ефективність програм саплементачії та фортificaції харчових продуктів харчування потребує подальшого вивчення. (1⊕⊕⊕)

5.3.2. Докази

Політика саплементачії вітаміном D дітей азійського походження протягом перших 2 років життя у Великобританії підкріплюється дуже слабкими доказами [245]. Однак, цей звіт мав методологічні обмеження, які не дозволяють зробити будь-які висновки. Необхідні термінові дослідження для моделювання економічної ефективності альтернативних стратегій саплементачії вітаміном D та програм фортificaції харчових продуктів. Майбутні економічні моделі повинні включати такі питання:

- Ресурси, пов'язані з різними стратегіями саплементачії
- Непрямі витрати на лікування та витрати, пов'язані з ускладненнями
- Використання ресурсів поточної практики
- Ефективність різних підходів
- Очікувана комплаєнтність
- Такі наслідки, як якість життя, пов'язана з рівнем 25OHD, і

- Витрати на охорону здоров'я, спричинені як скелетними, так і позаскелетними наслідками дефіциту вітаміну D

Витрати на програми саплементації та/або фортифікації вітаміном D будуть відрізнятися в залежності від цільового рівня 25ОНD та характеристик популяції. Необхідно провести аналіз підгруп, орієнтований на групи високого ризику, як наприклад люди з темнопігментованою шкірою, обмеженим перебуванням на сонці та низьким споживанням кальцію.

Висновок

Дефіцит вітаміну D слід розглядати, як основний глобальний пріоритет громадського здоров'я. АР може мати тяжкі наслідки, включаючи смерть від кардіоміопатії або ускладнених пологів, міопатію, судоми, пневмонію, довічну деформацію та інвалідність, порушення росту та біль. АР – це «верхівка айсберга», і його відродження свідчить про широко розповсюджений дефіцит вітаміну D з важкими наслідками для громадського здоров'я. АР та остеомалія – це захворювання, яким можна повністю запобігти, частота яких зростає в усьому світі, і їх слід розглядати як глобальну епідемію. Ми виступаємо за викорінення АР та остеомалії шляхом саплементації вітаміном D усіх немовлят, вагітних жінок та осіб з груп високого ризику, а також впровадження міжнародних програм з фортифікації продуктів харчування для забезпечення достатнього споживання вітаміну D та кальцію в раціоні харчування усього населення.

Цей консенсусний документ забезпечує організаторів охорони здоров'я довідковою базою для роботи в напрямку глобального викорінення рахіту.

Список літератури

1. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S: Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ* 2007;177:161-166.
2. Munns CF, Simm PJ, Rodda CP, et al: Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. *Med J Aust* 2012;196:466-468.
3. Callaghan AL, Moy RJ, Booth IW, DeBelle G, Shaw NJ: Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2006;91:606-607.
4. Beck-Nielsen SS, Jensen TK, Gram J, Brixen K, Brock-Jacobsen B: Nutritional rickets in Denmark: a retrospective review of children's medical records from 1985 to 2005. *Eur J Pediatr* 2009;168:941-949.
5. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al: A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med* 1999;341:563-568.
6. Balasubramanian K, Rajeswari J, Gulab, et al: Varying role of vitamin D deficiency in the etiology of rickets in young children vs adolescents in northern India. *J Trop Pediatr* 2003;49:201-206.
7. Atapattu N, Shaw N, Högl W: Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res* 2013;74:552-556.
8. Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, et al: Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2013;198:142-143.
9. Pettifor JM: Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children; in Feldman D, Pike JW, Adams J (eds): *Vitamin D*, ed 3. London, Elsevier, 2011, pp 1107-1128.
10. Pettifor JM: Nutritional rickets; in Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H (eds): *Pediatric Bone: Biology and Diseases*, ed 2. Amsterdam, Elsevier, 2012, pp 625-654.
11. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, et al: Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. *Heart* 2008;94:581-584.
12. Loudon I: Deaths in childbed from the eighteenth century to 1935. *Med Hist* 1986;30:1-41.
13. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, et al: A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:666-673.
14. Thacher TD, Clarke BL: Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86:50-60.
15. Tiosano D, Hochberg Z: Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab* 2009;27:392-401.
16. Institute of Medicine: *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, National Academies Press, 2011.
17. Carter GD: Accuracy of 25-hydroxyvitamin D assays: confronting the issues. *Curr Drug Targets* 2011;12:19-28.
18. Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M: State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem* 2012;58:531-542.
19. Tai SS, Bedner M, Phinney KW: Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in

- human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2010;82:1942-1948.
20. Stepman HC, Vanderroost A, Van Uytvanghe K, Thienpont L: Candidate reference measurement procedures for serum 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 by using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2011;57:441-448.
 21. Semplos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM: Vitamin D Standardization Program (VDSP). Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;243:32-40.
 22. Carter GD, Phinney KW: Assessing vitamin D status: time for a rethink? *Clin Chem* 2014;60:809-811.
 23. Yates AM, Bowron A, Calton L, et al: Interlaboratory variation in 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 is significantly improved if common calibration material is used. *Clin Chem* 2008;54:2082-2084.
 24. Dawodu A, Agarwal M, Sankarankutty M, Hardy D, Kochiyil J, Badrinath P: Higher prevalence of vitamin D deficiency in mothers of rachitic than nonrachitic children. *J Pediatr* 2005;147:109-111.
 25. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al: Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr* 1992;120:733-739.
 26. Majid Molla A, Badawi MH, al-Yaish S, Sharma P, el-Salam RS, Molla AM: Risk factors for nutritional rickets among children in Kuwait. *Pediatr Int* 2000;42:280-284.
 27. Molla AM, Al Badawi M, Hammoud MS, et al: Vitamin D status of mothers and their neonates in Kuwait. *Pediatr Int* 2005;47:649-652.
 28. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al: The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-58.
 29. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP: Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
 30. Aggarwal V, Seth A, Aneja S, et al: Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in Indian children: a case control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3461-3466.
 31. Benitez-Aguirre PZ, Wood NJ, Biesheuvel C, Moreira C, Munns CF: The natural history of vitamin D deficiency in African refugees living in Sydney. *Med J Aust* 2009;190:426-428.
 32. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD: Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1132-1141.
 33. Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acuña M: Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:651-654.
 34. Joshi R: Hypercalcemia due to hypervitaminosis D: report of seven patients. *J Trop Pediatr* 2009;55:396-398.
 35. Barrueto F Jr, Wang-Flores HH, Howland MA, Hoffman RS, Nelson L: Acute vitamin D intoxication in a child. *Pediatrics* 2005;116:e453-e456.
 36. Bereket A, Erdogan T: Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. *Pediatrics* 2003;111:899-901.

37. Kara C, Gunindi F, Ustyol A, Aydin M: Vitamin D intoxication due to an erroneously manufactured dietary supplement in seven children. *Pediatrics* 2014;133:e240-e244.
38. Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R, et al: Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2693-2701.
39. Vanstone MB, Oberfield SE, Shader L, Ardeshipour L, Carpenter TO: Hypercalcemia in children receiving pharmacologic doses of vitamin D. *Pediatrics* 2012;129:e1060-e1063.
40. Pettifor JM, Ross P, Wang J, Moodley G, Couper-Smith J: Rickets in children of rural origin in South Africa: is low dietary calcium a factor? *J Pediatr* 1978;92:320-324.
41. Legius E, Proesmans W, Eggermont E, Vandamme-Lobaerts R, Bouillon R, Smet M: Rickets due to dietary calcium deficiency. *Eur J Pediatr* 1989;148:784-785.
42. Eyberg CJ, Pettifor JM, Moodley G: Dietary calcium intake in rural black South African children. The relationship between calcium intake and calcium nutritional status. *Hum Nutr Clin Nutr* 1986;40:69-74.
43. Okonofua F, Gill DS, Alabi ZO, Thomas M, Bell JL, Dandona P: Rickets in Nigerian children: a consequence of calcium malnutrition. *Metabolism* 1991;40:209-213.
44. Chapman T, Sugar N, Done S, Marasigan J, Wambold N, Feldman K: Fractures in infants and toddlers with rickets. *Pediatr Radiol* 2010;40:1184 -1189.
45. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML: Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000;137:153-157.
46. Hazzazi MA, Alzeer I, Tamimi W, Al Atawi M, Al Alwan I: Clinical presentation and etiology of osteomalacia/rickets in adolescents. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24:938-941.
47. Agarwal A, Gulati D, Rath S, Walia M: Rickets: a cause of delayed walking in toddlers. *Indian J Pediatr* 2009;76:269-272.
48. Bloom E, Klein EJ, Shushan D, Feldman KW: Variable presentations of rickets in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2004;20:126-130.
49. Senniappan S, Elazabi A, Doughty I, Mughal MZ: Case 2: fractures in under-6-month- old exclusively breast-fed infants born to immigrant parents: nonaccidental injury? (case presentation). Diagnosis: pathological fractures secondary to vitamin D deficiency rickets in under-6-months-old, exclusively breast-fed infants, born to immigrant parents. *Acta Paediatr* 2008;97:836-837, 992-993.
50. Mylott BM, Kump T, Bolton ML, Greenbaum LA: Rickets in the dairy state. *WMJ* 2004;103:84-87.
51. Paterson CR: Vitamin D deficiency rickets simulating child abuse. *J Pediatr Orthop* 1981;1:423-425.
52. Paterson CR: Vitamin D deficiency rickets and allegations of non-accidental injury. *Acta Paediatr* 2009;98:2008-2012.
53. Schilling S, Wood JN, Levine MA, Langdon D, Christian CW: Vitamin D status in abused and nonabused children younger than 2 years old with fractures. *Pediatrics* 2011;127:835-841.
54. Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al: Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA* 2013;309:1785-1792.
55. Beser E, Cakmakci T: Factors affecting the morbidity of vitamin D deficiency rickets and primary prevention. *East Afr Med J* 1994;71:358-362.

56. Zeghoud F, Ben-Mekhbi H, Djeghri N, Garabédian M: Vitamin D prophylaxis during infancy: comparison of the long-term effects of three intermittent doses (15, 5, or 2.5 mg) on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Am J Clin Nutr* 1994;60:393-396.
57. Pettifor JM: Calcium and vitamin D metabolism in children in developing countries. *Ann Nutr Metab* 2014;64(suppl 2):15-22.
58. Holmlund-Suila E, Koskivirta P, Metso T, Andersson S, Mäkitie O, Viljakainen H: Vitamin D deficiency in children with a chronic illness - seasonal and age-related variations in serum 25-hydroxy vitamin D concentrations. *PLoS One* 2013;8:e60856.
59. Wagner CL, Greer FR: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-1152.
60. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al: Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:692-701.
61. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930.
62. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al: Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr* 2012;19:316-328.
63. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN: Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1710S-1716S.
64. Cesur Y, Caksen H, Gündem A, Kirimi E, Odabaş D: Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deficiency rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:1105-1109.
65. Markestad T, Halvorsen S, Halvorsen KS, Aksnes L, Aarskog D: Plasma concentrations of vitamin D metabolites before and during treatment of vitamin D deficiency rickets in children. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:225-231.
66. Kruse K: Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr* 1995;126:736-741.
67. Kutluk G, Cetinkaya F, Başak M: Comparisons of oral calcium, high dose vitamin D and a combination of these in the treatment of nutritional rickets in children. *J Trop Pediatr* 2002;48:351-353.
68. Oginni LM, Sharp CA, Badru OS, Risteli J, Davie MW, Worsfold M: Radiological and biochemical resolution of nutritional rickets with calcium. *Arch Dis Child* 2003;88:812-817.
69. Thacher T, Glew RH, Isichei C, et al: Rickets in Nigerian children: response to calcium supplementation. *J Trop Pediatr* 1999;45:202-207.
70. Cipriani C, Romagnoli E, Pepe J, et al: Long-term bioavailability after a single oral or intramuscular administration of 600,000 IU of ergocalciferol or cholecalciferol: implications for treatment and prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2709-2715.
71. Zabihyeganeh M, Jahed A, Nojomi M: Treatment of hypovitaminosis D with pharmacologic doses of cholecalciferol, oral vs intramuscular; an open labeled RCT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:210-216.
72. Mondal K, Seth A, Marwaha R, et al: A randomized controlled trial on safety and efficacy of single intramuscular versus staggered oral dose of 600,000 IU vitamin D in treatment of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 2014;60:203-210.
73. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al: Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1357-1364.

74. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M: Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
75. Pearce SH, Cheetham TD: Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340:b5664.
76. Shaw NJ, Mughal MZ: Vitamin D and child health. 2. Extraskelatal and other aspects. *Arch Dis Child* 2013;98:368-372.
77. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, et al: Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust* 2006;185:268-272.
78. Mittal H, Rai S, Shah D, et al: 300,000 IU or 600,000 IU of oral vitamin D3 for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2014;51:265-272.
79. Elidrissy AT, Sedrani SH, Lawson DE: Vitamin D deficiency in mothers of rachitic infants. *Calcif Tissue Int* 1984;36:266-268.
80. Bhakhri BK, Debata PK: Nutritional rickets presenting with myelofibrosis. *Indian J Pediatr* 2010;77:1437-1439.
81. Brinsmead T, Frawley K, Conwell LS: Images in pediatric endocrinology: vitamin D deficiency rickets and other nutritional deficiencies in a 12-month-old infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:13-14.
82. Sanyal D, Raychaudhuri M: Infants with dilated cardiomyopathy and hypocalcemia. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(suppl 1):S221-S223.
83. Soliman A, Salama H, Alomar S, Shatla E, Ellithy K, Bedair E: Clinical, biochemical, and radiological manifestations of vitamin D deficiency in newborns presented with hypocalcemia. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:697-703.
84. Robinson PD, Högl W, Craig ME, et al: The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child* 2006;91:564-568.
85. Al-Atawi MS, Al-Alwan IA, Al-Mutair AN, Tamim HM, Al-Jurayyan NA: Epidemiology of nutritional rickets in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20:260-265.
86. Gross ML, Tenenbein M, Sellers EA: Severe vitamin D deficiency in 6 Canadian First Nation formula-fed infants. *Int J Circumpolar Health* 2013;72:20244.
87. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW: Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2337-2346.
88. Brown J, Nunez S, Russell M, Spurney C: Hypocalcemic rickets and dilated cardiomyopathy: case reports and review of literature. *Pediatr Cardiol* 2009;30:818-823.
89. Ahmed I, Atiq M, Iqbal J, Khurshid M, Whittaker P: Vitamin D deficiency rickets in breast-fed infants presenting with hypocalcaemic seizures. *Acta Paediatr* 1995;84:941-942.
90. Bachrach S, Fisher J, Parks J: An outbreak of vitamin D deficiency rickets in a susceptible population. *Pediatrics* 1979;64:871-877.
91. Binet A, Kooh S: Persistence of vitamin D-deficiency rickets in Toronto in the 1990s. *Can J Public Health* 1996;87:227-230.
92. Cesur Y, Yuca SA, Kaya A, Yilmaz C, Bay A: Vitamin D deficiency rickets in infants presenting with hypocalcaemic convulsions. *West Indian Med J* 2013;62:201-204.
93. DeLucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO: Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3539-3545.
94. Haworth JC, Dilling LA: Vitamin-D-deficient rickets in Manitoba, 1972-1984. *CMAJ* 1986;134:237-241.

95. Lazol JP, Cakan N, Kamat D: 10-year case review of nutritional rickets in Children's Hospital of Michigan. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:379-384.
96. Matsuo K, Mukai T, Suzuki S, Fujieda K: Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency rickets in Hokkaido, Japan. *Pediatr Int* 2009;51:559-562.
97. Peng LF, Serwint JR: A comparison of breastfed children with nutritional rickets who present during and after the first year of life. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42:711-717.
98. Salama MM, El-Sakka AS: Hypocalcemic seizures in breastfed infants with rickets secondary to severe maternal vitamin D deficiency. *Pak J Biol Sci* 2010;13:437-442.
99. Thacher TD, Fischer PR, Tebben PJ, et al: Increasing incidence of nutritional rickets: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2013;88:176-183.
100. Akpede GO, Omotara BA, Ambe JP: Rickets and deprivation: a Nigerian study. *J R Soc Promot Health* 1999;119:216-222.
101. El Hag AI, Karrar ZA: Nutritional vitamin D deficiency rickets in Sudanese children. *Ann Trop Paediatr* 1995;15:69-76.
102. Kaper BP, Romness MJ, Urbanek PJ: Nutritional rickets: report of four cases diagnosed at orthopaedic evaluation. *Am J Orthop* 2000;29:214-218.
103. Kruger DM, Lyne ED, Kleerekoper M: Vitamin D deficiency rickets. A report on three cases. *Clin Orthop Relat Res* 1987;224:277-283.
104. Mughal MZ, Salama H, Greenaway T, Laing I, Mawer EB: Lesson of the week: florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. *BMJ* 1999;318:39-40.
105. Siddiqui TS, Rai MI: Presentation and predisposing factors of nutritional rickets in children of Hazara Division. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2005;17:29-32.
106. Lerch C, Meissner T: Interventions for the prevention of nutritional rickets in term born children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD006164.
107. Ozkan B, Doneray H, Karacan M, et al: Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *Eur J Pediatr* 2009;168:95-100.
108. Pedersen P, Michaelsen KF, Mølgaard C: Children with nutritional rickets referred to hospitals in Copenhagen during a 10-year period. *Acta Paediatr* 2003;92:87-90.
109. Robertson I: Survey of clinical rickets in the infant population in Cape Town, 1967-1968. *S Afr Med J* 1969;43:1072-1076.
110. Strand MA, Peng G, Zhang P, Lee G: Preventing rickets in locally appropriate ways: a case report from North China. *Int Q Community Health Educ* 2003;21:297-322.
111. Tezer H, Siklar Z, Dallar Y, Doğançoç S: Early and severe presentation of vitamin D deficiency and nutritional rickets among hospitalized infants and the effective factors. *Turk J Pediatr* 2009;51:110-115.
112. Combs GF Jr, Hassan N, Dellagana N, et al: Apparent efficacy of food-based calcium supplementation in preventing rickets in Bangladesh. *Biol Trace Elem Res* 2008;121:193-204.
113. Combs GF, Hassan N: The Chakaria food system study: household-level, case-control study to identify risk factor for rickets in Bangladesh. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1291-1301.
114. Rudolf M, Arulanantham K, Greenstein R: Unsuspected nutritional rickets. *Pediatrics* 1980;66:72-76.
115. Castile RG, Marks LJ, Stickler GB: Vitamin D deficiency rickets. Two cases with faulty infant feeding practices. *Am J Dis Child* 1975;129:964-966.
116. Curtis JA, Kooh SW, Fraser D, Greenberg ML: Nutritional rickets in vegetarian children. *Can Med Assoc J* 1983;128:150-152.

117. Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G: Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:566-569.
118. Imataka G, Mikami T, Yamanouchi H, Kano K, Eguchi M: Vitamin D deficiency rickets due to soybean milk. *J Paediatr Child Health* 2004;40:154-155.
119. Miyako K, Kinjo S, Kohno H: Vitamin D deficiency rickets caused by improper lifestyle in Japanese children. *Pediatr Int* 2005;47:142-146.
120. Barreto-Chang OL, Pearson D, Shepard WE, et al: Vitamin D-deficient rickets in a child with cow's milk allergy. *Nutr Clin Pract* 2010;25:394-398.
121. Holick MF: Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61(suppl):638S-645S.
122. Bogh M: Vitamin D production after UVB: aspects of UV-related and personal factors. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;243:24-31.
123. Webb AR, Kline L, Holick MF: Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-378.
124. Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliyel JM: The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child* 2002;87:111-113.
125. Harris SS, Dawson-Hughes B: Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1232-1236.
126. Petersen B, Wulf HC, Triguero-Mas M, et al: Sun and ski holidays improve vitamin D status, but are associated with high levels of DNA damage. *J Invest Dermatol* 2014;134:2806 -2813.
127. Richter K, Breitner S, Webb A, et al: Influence of external, intrinsic and individual behaviour variables on serum 25(OH)D in a German survey. *J Photochem Photobiol B* 2014;140:120-129.
128. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsens O, Wang SQ, Halpern AC: Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:929.e1-e9.
129. Holick MF: McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D - new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619-630.
130. Bodekær M, Petersen B, Thieden E, et al: UVR exposure and vitamin D in a rural population. A study of outdoor working farmers, their spouses and children. *Photochem Photobiol Sci* 2014;13:1598-1606.
131. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC: Interdependence between body surface area and ultraviolet B dose in vitamin D production: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2011;164:163-169.
132. Kift R, Berry JL, Vail A, Durkin MT, Rhodes LE, Webb AR: Lifestyle factors including less cutaneous sun exposure contribute to starkly lower vitamin D levels in UK. South Asians compared with the white population. *Br J Dermatol* 2013;169:1272-1278.
133. Thieden E, Philipsen PA, Heydenreich J, Wulf HC: UV radiation exposure related to age, sex, occupation, and sun behavior based on time-stamped personal dosimeter readings. *Arch Dermatol* 2004;140:197-203.
134. Diffey BL: Is casual exposure to summer sunlight effective at maintaining adequate vitamin D status? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26:172-176.

135. Farrar MD, Kift R, Felton SJ, et al: Recommended summer sunlight exposure amounts fail to produce sufficient vitamin D status in UK adults of South Asian origin. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1219-1224.
136. Farrar MD, Webb AR, Kift R, et al: Efficacy of a dose range of simulated sunlight exposures in raising vitamin D status in South Asian adults: implications for targeted guidance on sun exposure. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1210-1216.
137. MacLaughlin J, Holick MF: Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest* 1985;76:1536-1538.
138. Webb AR, Kift R, Durkin MT, et al: The role of sunlight exposure in determining the vitamin D status of the UK white adult population. *Br J Dermatol* 2010;163:1050-1055.
139. Al-Mustafa ZH, Al-Madan M, Al-Majid HJ, Al-Muslem S, Al-Ateeq S, Al-Ali AK: Vitamin D deficiency and rickets in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr* 2007;27:63-67.
140. Haider N, Nagi AG, Khan KM: Frequency of nutritional rickets in children admitted with severe pneumonia. *J Pak Med Assoc* 2010;60:729-732.
141. Ozkan B: Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:137-143.
142. Pettifor JM: Vitamin D and/or calcium deficiency rickets in infants and children: a global perspective. *Indian J Med Res* 2008;127:245-249.
143. Teotia SP, Teotia M: Nutritional bone disease in Indian population. *Indian J Med Res* 2008;127:219-228.
144. Balk SJ: Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics* 2011;127:e791-e817.
145. Brooke OG, Brown IR, Bone CD, et al: Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980;280:751-754.
146. Kalra P, Das V, Agarwal A, Kumar M, Ramesh V, Bhatia E: Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. *Br J Nutr* 2012;108:1052-1058.
147. Marya RK, Rathee S, Dua V, Sangwan K: Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on foetal growth. *Indian J Med Res* 1988;88:488-492.
148. Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, et al: Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J* 1980;281:11-14.
149. Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, Adeleine P, David LS: Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr* 1986;109:328-334.
150. Congdon P, Horsman A, Kirby PA, Dibble J, Bashir T: Mineral content of the forearms of babies born to Asian and white mothers. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:1233-1235.
151. Mallet E, Gügi B, Brunelle P, Hénocq A, Basuyau JP, Lemeur H: Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol* 1986;68:300-304.
152. Brooke OG, Butters F, Wood C: Intrauterine vitamin D nutrition and postnatal growth in Asian infants. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:1024.
153. Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S: Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:685-690.
154. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL: Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011;26:2341-2357.
155. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, et al: A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:137.e1-e13.

156. Saadi HF, Dawodu A, Afandi BO, Zayed R, Benedict S, Nagelkerke N: Efficacy of daily and monthly high-dose calciferol in vitamin D-deficient nulliparous and lactating women. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1565-1571.
157. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M: Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr* 2010;104:108-117.
158. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ: Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006;367:36-43.
159. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, Kovacs H, Schellenberg J, McCloy U: Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ* 2005;172:757-761.
160. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinantti T, et al: Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1749-1757.
161. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N: Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010;25:14-19.
162. Ioannou C, Javaid MK, Mahon P, et al: The effect of maternal vitamin D concentration on fetal bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E2070-E2077.
163. Lawlor DA, Wills AK, Fraser A, Sayers A, Fraser WD, Tobias JH: Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study. *Lancet* 2013;381:2176-2183.
164. Sayers A, Tobias J: Estimated maternal ultraviolet B exposure levels in pregnancy influence skeletal development of the child. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:765-771.
165. Jarjou LM, Prentice A, Sawo Y, et al: Randomized, placebo-controlled, calcium supplementation study in pregnant Gambian women: effects on breast-milk calcium concentrations and infant birth weight, growth, and bone mineral accretion in the first year of life. *Am J Clin Nutr* 2006;83:657-666.
166. Koo WW, Walters JC, Esterlitz J, Levine RJ, Bush AJ, Sibai B: Maternal calcium supplementation and fetal bone mineralization. *Obstet Gynecol* 1999;94:577-582.
167. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, et al: World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:639-649.
168. Hollis BW, Wagner CL: Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1752S-1758S.
169. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW: High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med* 2006;1:59-70.
170. Saadi HF, Dawodu A, Afandi B, et al: Effect of combined maternal and infant vitamin D supplementation on vitamin D status of exclusively breastfed infants. *Matern Child Nutr* 2009;5:25-32.
171. Oberhelman SS, Meekins ME, Fischer PR, et al: Maternal vitamin D supplementation to improve the vitamin D status of breast-fed infants: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1378-1387.
172. Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, Horst RL, Hollis BW: The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants. *Breastfeed Med* 2006;1:27-35.

173. Rothberg AD, Pettifor JM, Cohen DF, Sonnendecker EW, Ross FP: Maternal-infant vitamin D relationships during breast-feeding. *J Pediatr* 1982;101:500-503.
174. Ala-Houhala M: 25-Hydroxyvitamin D levels during breast-feeding with or without maternal or infantile supplementation of vitamin D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:220-226.
175. Ala-Houhala M, Koskinen T, Terho A, Koivula T, Visakorpi J: Maternal compared with infant vitamin D supplementation. *Arch Dis Child* 1986;61:1159-1163.
176. Ortega RM, Martínez RM, Quintas ME, López-Sobaler AM, Andrés P: Calcium levels in maternal milk: relationships with calcium intake during the third trimester of pregnancy. *Br J Nutr* 1998;79:501-507.
177. Prentice A, Jarjou LM, Cole TJ, Stirling DM, Dibba B, Fairweather-Tait S: Calcium requirements of lactating Gambian mothers: effects of a calcium supplement on breast-milk calcium concentration, maternal bone mineral content, and urinary calcium excretion. *Am J Clin Nutr* 1995;62:58-67.
178. Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, Ranz J, Ho M: The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 1997;337:523-528.
179. Vaughan LA, Weber CW, Kemberling SR: Longitudinal changes in the mineral content of human milk. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2301-2306.
180. Kirksey A, Ernst JA, Roepke JL, Tsai TL: Influence of mineral intake and use of oral contraceptives before pregnancy on the mineral content of human colostrum and of more mature milk. *Am J Clin Nutr* 1979;32:30-39.
181. Prentice A, Yan L, Jarjou LM, et al: Vitamin D status does not influence the breast-milk calcium concentration of lactating mothers accustomed to a low calcium intake. *Acta Paediatr* 1997;86:1006-1008.
182. Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, Horst RL, Hollis BW: The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants. *Breastfeed Med* 2006;1:27-35.
183. Begum R, Coutinho ML, Dormandy TL, Yudkin S: Maternal malabsorption presenting as congenital rickets. *Lancet* 1968;1:1048-1052.
184. Ford JA: Proceedings: aetiology of Asian rickets and osteomalacia in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 1973;48:827-828.
185. Moncrieff M, Fadahunsi TO: Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 1974;49:810-811.
186. Russell JG, Hill LF: True fetal rickets. *Br J Radiol* 1974;47:732-734.
187. Zeidan S, Bamford M: Congenital rickets with maternal pre-eclampsia. *J R Soc Med* 1984;77:426-427.
188. Park W, Paust H, Kaufmann HJ, Offermann G: Osteomalacia of the mother - rickets of the newborn. *Eur J Pediatr* 1987;146:292-293.
189. Mittal M, Kumar A, Ramji S, Narula S, Thirupuram S: Congenital rickets. *Indian Pediatr* 1990;27:857-859.
190. Teotia M, Teotia SP, Nath M: Metabolic studies in congenital vitamin D deficiency rickets. *Indian J Pediatr* 1995;62:55-61.
191. Sann L, David L, Frederich A: Congenital rickets. Study of the evolution of secondary hyperparathyroidism. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:323-327.
192. Ramavat L: Vitamin D deficiency rickets at birth in Kuwait. *Indian J Pediatr* 1999;66:37-43.

193. Innes AM, Seshia MM, Prasad C, et al: Congenital rickets caused by maternal vitamin D deficiency. *Paediatr Child Health* 2002;7:455-458.
194. Maiyegun SO, Malek AH, Devarajan LV, Dahniya MH: Severe congenital rickets secondary to maternal hypovitaminosis D: a case report. *Ann Trop Paediatr* 2002;22:191-195.
195. Mohapatra A, Sankaranarayanan K, Kadam SS, Binoy S, Kanbur WA, Mondkar JA: Congenital rickets. *J Trop Pediatr* 2003;49:126-127.
196. Erdevi 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;49:301-303.
197. Tiwari S, Kumar R, Singla S, Dudeja A, Nangia S, Saili A: Congenital rickets presenting as refractory respiratory distress at birth. *Indian J Pediatr* 2014;81:800-802.
198. Gradus D, Le Roith D, Karplus M, Zmora E, Grief M, Bar-Ziv J: Congenital hyperparathyroidism and rickets: secondary to maternal hypoparathyroidism and vitamin D deficiency. *Isr J Med Sci* 1981;17:705-708.
199. Glass EJ, Barr DG: Transient neonatal hyperparathyroidism secondary to maternal pseudohypoparathyroidism. *Arch Dis Child* 1981;56:565-568.
200. Loughhead JL, Mughal Z, Mimouni F, Tsang RC, Oestreich AE: Spectrum and natural history of congenital hyperparathyroidism secondary to maternal hypocalcemia. *Am J Perinatol* 1990;7:350-355.
201. Demirel N, Aydin M, Zenciroglu A, et al: Hyperparathyroidism secondary to maternal hypoparathyroidism and vitamin D deficiency: an uncommon cause of neonatal respiratory distress. *Ann Trop Paediatr* 2009;29:149-154.
202. Kirk J: Congenital rickets - a case report. *Aust Paediatr J* 1982;18:291-293.
203. Levin TL, States L, Greig A, Goldman HS: Maternal renal insufficiency: a cause of congenital rickets and secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Radiol* 1992;22:315-316.
204. Wang LY, Hung HY, Hsu CH, Shih SL, Lee YJ: Congenital rickets - a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:437-441.
205. Al-Senan K, al-Alaiyan S, al-Abbad A, LeQuesne G: Congenital rickets secondary to untreated maternal renal failure. *J Perinatol* 2001;21:473-475.
206. Samson GR: Skeletal dysplasias with osteopenia in the newborn: the value of alkaline phosphatase. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:229-231.
207. Rimensberger P, Schubiger G, Willi U: Congenital rickets following repeated administration of phosphate enemas in pregnancy: a case report. *Eur J Pediatr* 1992;151:54-56.
208. Lamm CI, Norton KI, Murphy RJ, Wilkins IA, Rabinowitz JG: Congenital rickets associated with magnesium sulfate infusion for tocolysis. *J Pediatr* 1988;113:1078-1082.
209. Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM: Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 2006;26:1-16.
210. Bener A, Al-Ai M, Hoffmann GF: Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60(suppl 5):60-70.
211. Harris NS, Crawford PB, Yangzom Y, Pinzo L, Gyaltsen P, Hudes M: Nutritional and health status of Tibetan children living at high altitudes. *N Engl J Med* 2001;344:341-347.
212. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA: Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997;349:1801-1804.

213. Thacher TD, Fischer PR, Isichei CO, Zoakah AI, Pettifor JM: Prevention of nutritional rickets in Nigerian children with dietary calcium supplementation. *Bone* 2012;50:1074-1080.
214. Fischer PR, Rahman A, Cimma JP, et al: Nutritional rickets without vitamin D deficiency in Bangladesh. *J Trop Pediatr* 1999;45:291-293.
215. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC: Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 2000;46:132-139.
216. Cesur Y, Doğan M, Ariyüca S, et al: Evaluation of children with nutritional rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:35-43.
217. Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME: Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1697S-1705S.
218. Uush T: Prevalence of classic signs and symptoms of rickets and vitamin D deficiency in Mongolian children and women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:207-210.
219. Bener A, Hoffmann G: Nutritional rickets among children in a sun rich country. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:410502.
220. Tserendolgor U, Mawson JT, Macdonald AC, Oyunbileg M: Prevalence of rickets in Mongolia. *Asia Pac J Clin Nutr* 1998;7:325-328.
221. Underwood P, Margetts B: High levels of childhood rickets in rural North Yemen. *Soc Sci Med* 1987;24:37-41.
222. Goldacre M, Hall N, Yeates DG: Hospitalisation for children with rickets in England: a historical perspective. *Lancet* 2014;383:597-598.
223. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, et al: Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2716-2721.
224. Strand MA, Perry J, Jin M, et al: Diagnosis of rickets and reassessment of prevalence among rural children in northern China. *Pediatr Int* 2007;49:202-209.
225. Taylor JA, Geyer LJ, Feldman KW: Use of supplemental vitamin D among infants breastfed for prolonged periods. *Pediatrics* 2010;125:105-111.
226. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei CO, Chan GM: Case-control study of factors associated with nutritional rickets in Nigerian children. *J Pediatr* 2000;137:367-373.
227. World Health Organization: Guidelines on Food Fortification with Micronutrients. Geneva, World Health Organization, 2006.
228. Allen L: New approaches for designing and evaluating food fortification programs. *J Nutr* 2006;136:1055-1058.
229. Flynn M: Recommendations for a National Policy on Vitamin D Supplementation for Infants in Ireland. Dublin, Food Safety Authority of Ireland, 2007.
230. Engle-Stone R, Ndjebayi AO, Nankap M, Brown K: Consumption of potentially fortifiable foods by women and young children varies by ecological zone and socio-economic status in Cameroon. *J Nutr* 2012;142:555-565.
231. Babu US, Calvo MS: Modern India and the vitamin D dilemma: evidence for the need of a national food fortification program. *Mol Nutri Food Res* 2010;54:1134-1147.
232. Kiely M, Black L: Dietary strategies to maintain adequacy of circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;243:14-23.
233. Lamberg-Allardt C, Brustad M, Meyer H, Steingrimsdottir L: Vitamin D - a systematic literature review for the 5th edition of the Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res* 2013;3:57.

234. Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, Kiely M: An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. *J Nutr* 2012;142:1102-1108.
235. Pietrek J, Preece MA, Windo J, et al: Prevention of vitamin-D deficiency in Asians. *Lancet* 1976;i:1145-1148.
236. Piirainen T, Laitinen K, Isolauri E: Impact of national fortification of fluid milks and margarines with vitamin D on dietary intake and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in 4-year-old children. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:123-128.
237. Khadgawat R, Marwaha RK, Garg MK, et al: Impact of vitamin D fortified milk supplementation on vitamin D status of healthy school children aged 10-14 years. *Osteoporos Int* 2013;24:2335-2343.
238. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML: Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124:e362-e370.
239. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM: Vitamin D treatment in calcium-deficiency rickets: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2014;99:807-811.
240. Ekbote VH, Khadilkar AV, Chiplonkar SA, Hanumante NM, Khadilkar VV, Mughal MZ: A pilot randomized controlled trial of oral calcium and vitamin D supplementation using fortified laddoos in underprivileged Indian toddlers. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:440-446.
241. Nieman DC, Henson DA, Sha W: Ingestion of micronutrient fortified breakfast cereal has no influence on immune function in healthy children: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2011;10:36.
242. Rafferty K, Watson P, Lappe J: The selection and prevalence of natural and fortified calcium food sources in the diets of adolescent girls. *J Nutr Educ Behav* 2011;43:96-102.
243. Hackett AF, Rugg-Gunn AJ, Allinson M, Robinson CJ, Appleton DR, Eastoe JE: The importance of fortification of flour with calcium and the sources of Ca in the diet of 375 English adolescents. *Br J Nutr* 1984;51:193-197.
244. Greer F: Defining vitamin D deficiency in children: beyond 25-OH vitamin D serum concentrations. *Pediatrics* 2009;124:1471-1473.
245. Zipitis CS, Markides GA, Swann IL: Vitamin D deficiency: prevention or treatment? *Arch Dis Child* 2006;91:1011-1014.
246. Höglér W: Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: one cause, one prevention, but who's responsibility? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:385-398.