

С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение

Контактная информация:

Мальцев Станислав Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета КГМУ

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: +7 (843) 236-06-52, e-mail: maltc@mail.ru

Статья поступила: 18.09.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

Остеопороз у детей является актуальной проблемой, поскольку встречается в различные возрастные периоды. Среди основных факторов риска и причин развития первичного и вторичного остеопороза у детей выделяют экзо- и эндогенные, модифицируемые и немодифицируемые. Отмечены возрастные критические периоды детства, которые характеризуются высоким риском снижения минеральной плотности кости и переломов. В статье описаны биологические эффекты кальция, витамина D и остеотропных микроэлементов, показана их роль в процессе остеогенеза и ремоделирования кости. Представлены результаты изучения снижения минеральной плотности кости в детском возрасте, данные по обеспеченности детей витамином D в различные возрастные периоды; даны рекомендации по лечению.

Ключевые слова: дети, остеопороз, факторы риска, частота развития, лечение.

(Для цитирования: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 573–578. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1442)

573

ВВЕДЕНИЕ**Факторы риска и причины развития остеопороза**

При изучении остеопороза особое внимание уделяют детскому и подростковому возрасту, т.к. принято считать, что в эти возрастные периоды жизни человека идет формирование большей части (более 80%) генетически детерминированной пиковой костной массы [1]. Динамика ее у человека характеризуется нарастанием в пубертатном возрасте с достижением максимума к 20 годам, затем стабилизацией и прогрессирующей потерей после 35 лет, приводящей в итоге к развитию сенильного остеопороза [1, 2]. В связи с этим накопленная в детском возрасте пиковая костная масса является основой прочности и устойчивости костей

скелета в последующие годы жизни. Изучение этой проблемы показало, что к моменту завершения формирования скелета у подростков часто отмечается нарушение накопления пиковой костной массы на фоне ухудшения параметров здоровья в целом. По данным многочисленных исследований, снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) часто выявляется и у новорожденных, в особенности у маловесных и недоношенных детей [2–4].

По современным представлениям, снижение МПК может сопровождать естественные процессы роста ребенка. Существуют 3 типа клеток костной ткани — остеобласты, остециты и остеокласты, участвующие в резорбции матрикса. Костная ткань постоянно

S.V. Maltsev, G.Sh. Mansurova

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Reduced Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Causes, Incidence and Treatment

Osteoporosis in children is an urgent problem, since it occurs at different ages. The main risk factors and causes of primary and secondary osteoporosis in children include exogenous and endogenous, modifiable and non-modifiable factors. Critical age periods of childhood characterized by a high risk of reduced bone mineral density and fractures are specified. The article describes the biological effects of calcium, vitamin D and osteotropic trace elements and shows their role in osteogenesis and bone remodeling. It also presents the results of the study of reduced bone mineral density in children, the data on the availability of vitamin D for children at different ages, and provides recommendations for treatment.

Key words: children, osteoporosis, risk factors, incidence, treatment.

(For citation: Maltsev S.V., Mansurova G.Sh. Reduces Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Causes, Incidence and Treatment. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (5): 573–578. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1442)

обновляется за счет процесса костного ремоделирования, наиболее активного в детском возрасте. Однако рост скелета происходит неравномерно, и темпы роста детей в различные возрастные периоды неодинаковы. В критические периоды развития детей (в первый год жизни, 5–7 и 12–17 лет) на фоне высоких темпов роста скелета происходит ускоренное ремоделирование кости (ее образование и резорбция). Следует отметить, что при изучении частоты переломов у детей отмечаются 2 пика: максимумы приходятся на возраст 5–7 и 13–14 лет [3]. Этот феномен объясняется значительным увеличением в эти периоды жизни длины тела при недостаточном накоплении возрастной костной массы.

Важно знать о существовании гендерных различий в формировании пиковой костной массы. Так, у мальчиков ее накопление продолжается и после пубертата, и в целом после 15 лет показатели МПК у них выше, чем у девочек. У подростков женского пола максимальное накопление костной массы наступает раньше (± 1 –2 года от менархе) [5, 6].

Для остеопороза характерно снижение костной массы и ее микроструктурная перестройка, что приводит к повышенному риску переломов. Распространенность сниженной МПК среди детей составляет 16–38% [2, 3]. Клинически она выражается склонностью к развитию искривлений позвоночника, нарушений осанки, деформациям костной системы [6]. Возможно замедление

скорости или прекращение роста ребенка, а иногда и уменьшение уже достигнутой длины тела [5].

Наличие остеопороза устанавливают на основании результатов денситометрического исследования. При этом снижение костной плотности на 1–2,5 стандартных отклонений (Z-критерий) от нормативных показателей расценивают как остеопению, более чем на 2,5 стандартных отклонений — как остеопороз [7, 8].

Среди причин снижения МПК и развития остеопороза выделяют генетические, эндогенные, экзогенные, модифицируемые и немодифицируемые факторы (табл. 1), причем генетические факторы определяют костную плотность на 70–80% [6].

К первичному остеопорозу относят идиопатический ювенильный остеопороз. Одним из основных клинических критериев ювенильного остеопороза является низкоэнергетический перелом, т.е. перелом, произошедший при обстоятельствах, не соответствующих возможности перелома. Эта немногочисленная группа детей, вместе с тем, требует особого внимания специалистов ввиду тяжести состояния и высокого риска инвалидизации. У детей чаще встречается вторичный остеопороз, развивающийся на фоне различных хронических заболеваний и их терапии.

Среди наследственных факторов выделяют низкую пиковую массу кости у родителей и такие заболевания, как муковисцидоз, несовершенный остеогенез, глютенная энтеропатия (целиакия), некоторые первичные тубулопатии (фосфатный диабет, болезнь и синдром де Тони–Дебре–Фанкони).

Снижение МПК ниже возрастных значений возникает при заболеваниях многих органов и систем, врожденной и приобретенной патологии, в особенности при болезнях костно-мышечной системы. Остеопороз может существенно осложнять течение различной сопутствующей соматической патологии или быть предвестником каких-либо нарушений. С риском развития остеопороза ассоциирован широкий спектр эндокринных, почечных, желудочно-кишечных, ревматических, онкогематологических заболеваний, длительный прием лекарственных препаратов (стероиды, тиреоидные гормоны, антиконвульсанты, цитостатики и др.), а также ятрогенные воздействия (гемодиализ, трансплантация тканей и др.). При сочетании нескольких факторов риска возникает кумулятивный эффект, и риск развития остеопороза существенно возрастает [5–7].

Одной из наиболее частых причин, обуславливающих развитие вторичного остеопороза у детей, является длительная гормональная терапия [8]. Особенностью стероидного остеопороза у детей является его длительное бессимптомное течение. Переломы костей могут иметь место уже на ранних стадиях глюкокортикоидной терапии, вместе с тем существует прямая корреляция между риском переломов и длительностью и дозой приема стероидных гормонов [8, 9].

Снижению МПК способствуют нарушения питания, низкая физическая активность и вредные привычки [6–8]. Устранение этих факторов у детей оказывает как профилактическое [9, 10], так терапевтическое действие [11, 12].

Таблица 1. Факторы риска развития остеопороза у детей и подростков [9]

Факторы риска	Описание
Генетические и антропометрические	<ul style="list-style-type: none"> Пол Возраст Этническая принадлежность Генетическая (семейная) предрасположенность Низкая масса тела при рождении Недоношенность Низкая костная масса при рождении
Гормональные	<ul style="list-style-type: none"> Заболевания эндокринной системы Дисгармоничное становление пубертата
Образ жизни	<ul style="list-style-type: none"> Вредные привычки (курение, алкоголизм, злоупотребление кофе и содержащими кофеин напитками) Недостаточное питание Малоподвижный образ жизни Повышенные физические нагрузки Недостаточность инсоляции
Хронические соматические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> Органы пищеварения Мочевыделительная система
Рахит, перенесенный в раннем детстве	<ul style="list-style-type: none"> Остеомалация Остеоидная гиперплазия
Длительное применение некоторых лекарственных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> Глюкокортикоиды Антиконвульсанты Гормоны щитовидной железы Гепарин Антацидные препараты и др.

Роль кальция в развитии остеопороза

Кальций является важнейшим регулятором костеобразования. Его биологические эффекты заключаются в снижении скорости резорбции кости, активизации пролиферации и дифференцировки остеобластов, в запуске каскада процессов костного моделирования, вовлечении в него кальцитриола и ростовых факторов, оптимизации фосфорного метаболизма [5, 8, 13]. В организме взрослого человека содержится 1–2 кг кальция, у детей его содержание меньше и колеблется в зависимости от возраста. И у детей, и у взрослых 99% кальция локализовано в костях и зубах, где вместе с фосфатом он образует кристаллы гидроксиапатита, составляющие структурный компонент скелета [13].

Дефицит кальция является одним из наиболее распространенных факторов риска снижения МПК [12]. Дефицит кальция в организме ребенка может длительно оставаться бессимптомным. Адаптация организма к недостатку кальция происходит путем увеличения его кишечного всасывания и одновременного увеличения реабсорбции ионов Ca^{2+} в почечных канальцах [13]. Однако при длительном дефиците кальция и развитии гипокальциемии увеличивается секреция паратиреоидного гормона, и остеокласты усиливают резорбцию кости [9, 10]. Таким образом, баланс кальция в крови восстанавливается путем поступления кальция из кости, усиливая, таким образом, снижение ее минеральной плотности [13].

Потребность в кальции для развития и поддержания плотности костной ткани различна в отдельные возрастные периоды (табл. 2). Кальций особенно необходим детям на этапах быстрого и интенсивного роста костей, соответствующих периодам ростовых скачков. Вместе с тем, по имеющимся данным, большинство детей и подростков, особенно школьного возраста, не получают рекомендуемой ежедневной нормы потребления кальция. В разных возрастных группах рацион питания содержит от 30 до 60% нормы кальция [5, 7].

Роль витамина D в развитии остеопороза

В последние годы внимание исследователей привлечено к внекостным эффектам витамина D, поскольку они разнообразны и чрезвычайно важны для сохранения здоровья человека. При этом значимым, особенно в детском возрасте, остается остеотропное влияние витамина D, учитывая высокие темпы развития костной ткани в этот период жизни. Витамин D активно участвует в обеспечении минерального гомеостаза, он необходим для синтеза кальцийсвязывающих белков, ответственных за всасывание ионов Ca^{2+} в кишечнике и реабсорбции в почках [15, 18]. Основные процессы метаболизма витамина D до образования активных соединений осуществляются в коже, печени и почках. Холе- и эргокальциферол (витамины D_3 и D_2), образуемые в коже или поступающие с пищей, в клетках печени гидроксилируются в 25(OH)-витамин D (25-гидроксивитамин D — кальцидиол) [13, 14].

25(OH)D — основной циркулирующий метаболит витамина D. Его содержание является надежным и специфичным показателем обеспеченности организма витамином D [13, 18, 19]. Концентрация этого метаболита у здоровых детей находится в пределах 25–40 нг/мл, благодаря инсоляции повышается летом до 40–50 нг/мл и снижается зимой и ранней весной до 10–20 нг/мл [19, 20]. Снижение содержания метаболита ниже 20 нг/мл — признак недостаточности, падение до 10 нг/мл свидетельствует о дефиците. Уровень 5 нг/мл и ниже соответствует состоянию D-авитаминоза [11–13]. Нарушение синтеза 25(OH)-витамина D происходит при патологии печени, наследственно обусловленном снижении или блокировании активности фермента α -гидроксилазы. Способствуют этому и лекарственные препараты (глюкокортикоиды, противосудорожные препараты, которые способны нарушать активность фермента [14, 17, 18]). В результате возникают условия для эндогенного дефицита витамина D при его достаточном поступлении в орга-

Таблица 2. Рекомендуемые нормы потребления кальция (мг/сут) в Российской Федерации (РФ), странах Европейского союза (ЕС) и США

Возраст	РФ [14]	Страны ЕС [15]	США [16, 17]
0–3 мес	400	250–600	400
4–6 мес	500	250–600	400
7–9 мес	600	400–650	600
10–12 мес	600	400–650	600
1–3 года	800	400–800	800
4–6 лет	900–1000	400–800	800
7–10 лет	1100	600–1200	800
11–17 лет	1200	700–1200	1200
25–50 лет	1000	500–1200	800
Беременные	1100–1500	800–1450	1200
Кормящие женщины	1200	900–1550	1200

низм и, как следствие, развитие первичных и вторичных форм остеопороза [14].

На следующем этапе метаболизма в почках 25(OH)-витамин D гидроксилируется митохондриальным ферментом 1- α -гидроксилазой (CYP27B1) до основного высокоактивного метаболита кальцитриола (1,25(OH)₂-витамин D) [13, 18]. Образование 1,25(OH)₂D в почечной ткани определяется сниженным содержанием Ca²⁺ в сыворотке крови, что стимулирует продукцию паратиреоидного гормона. Последний свою очередь индуцирует экспрессию CYP27B1 в клетках почечных канальцев и тем самым увеличивает абсорбцию ионов Ca²⁺ в тонком кишечнике. Достаточный уровень концентрации ионов Ca²⁺ и HPO₄²⁻ в сыворотке крови обеспечивает адекватную минерализацию костной ткани [13]. В остеобластах 1,25(OH)₂D индуцирует экспрессию трансмембранного лиганда рецептора активатора ядерного фактора (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL), который, взаимодействуя с рецептором RANK преостеокластов, индуцирует их созревание в зрелые остеокласты [18, 19]. Остеокласты вызывают резорбцию кости с перемещением Ca²⁺ и фосфатов из костной ткани для поддержания их концентрации в сыворотке крови. Таким образом, в периоды активного роста и формирования скелета абсорбция кальция возрастает до 80%, а без активной формы витамина D тонкий кишечник абсорбирует не более 10–15% кальция [20]. Именно поэтому дефицит витамина D в период интенсивного развития костей приводит к снижению их минеральной плотности, прекращению роста, остеопорозу, повышая таким образом риск переломов [18].

Как и все стероидные гормоны, кальцитриол оказывает свое биологическое действие после связывания его со специфическими рецепторами-мишенями. К настоящему времени показано, что мишенями активных метаболитов витамина D являются рецепторы (vitamin D receptor, VDR), которые выявлены более чем в 38 органах и тканях организма и обеспечивают его плейотропный эффект [18]. В течение последнего десятилетия изучают роль гена, кодирующего рецептор VDR. Так, установлено, что VDR является медиатором действия 1,25(OH)₂D₃ путем модуляции транскрипции генов-мишеней и рассматривается как один из основных генов, необходимых для поддержания достаточной костной массы [19, 20]. Показана связь аллелей VDR с процессом ремоделирования кости и степенью ее минеральной плотности [18].

Значение других нутриентов в развитии остеопороза

Реализация всех эффектов витамина D возможна лишь при достаточной обеспеченности организма другими витаминами (А, группы В, С, фолиевой кислотой) [18]. Необходимо отметить также важность остеотропных микроэлементов для формирования костной ткани, поскольку дефицит или избыток каждого из них может приводить к структурно-функциональным нарушениям клеток кости. Так, к примеру, магний регулирует реализацию многообразных функций кальция, поскольку костная ткань является одним из главных депо маг-

ния в организме [13]. Оптимальное соотношение кальция и магния в пищевом рационе составляет 2:1 [13]. Дефицит магния снижает биодоступность кальция, может привести к развитию гипокальциемии и нарушению минерализации кости.

Тесно связан с кальциевым обменом и метаболизм фосфатов. Известно, что фосфаты так же, как кальций, участвуют в формировании минерального компонента костной ткани, накапливаясь преимущественно в участках активного остеогенеза и ремоделирования [13]. В развитии остеопороза значение имеет не только наличие дефицита фосфатов, но и нарушение их оптимального соотношения (1:0,8 в возрасте до года, 1:1 — после года) [19].

Высокой тропностью к костной ткани обладает стронций, который в физиологических дозах оказывает разнонаправленное действие на процессы костеобразования: уменьшает костную резорбцию и усиливает костеобразование, повышая МПК и ее прочность [13, 18]. При повышенном поступлении его в организм с пищей и водой он вытесняет кальций из кости, приводя к развитию «стронциевого рахита» или «уровской болезни» (болезнь Кашина–Бека) [13, 21].

Алюминий в небольших количествах необходим для организма, он участвует в процессах регенерации костной, соединительной ткани [13, 18]. Обладая остеотропным действием, избыток металла может привести к развитию остеопороза и повышению риска переломов [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Нами проведено исследование по изучению частоты снижения МПК у детей с помощью рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) и количественной ультразвуковой денситометрии. Показатель Z-score рассматривали как величину стандартного отклонения фактической плотности кости по отношению к соответствующему средневозрастному показателю. Значения Z-score до -1SD принимали за норму, от -1SD до -2,5SD рассматривали как остеопению (снижение МПК), более -2,5SD — как остеопороз.

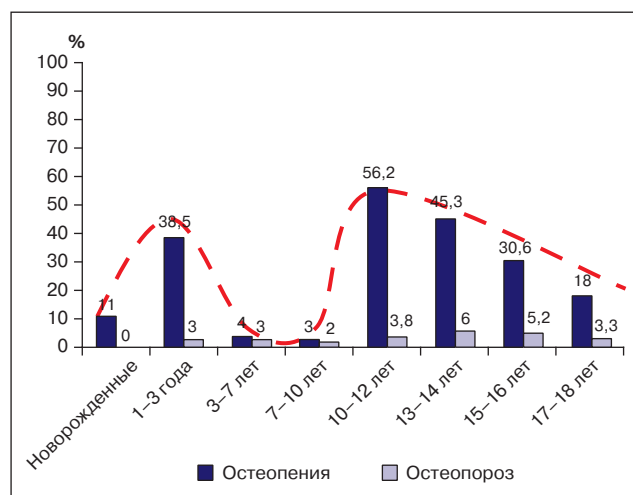
Обследованы 1510 детей и подростков групп здоровья I и II. Из них 100 детей в возрасте от 1 до 3 лет, 90 детей дошкольного возраста (от 3 до 7 лет), 70 детей раннего школьного возраста (от 7 до 10 лет) и 1250 школьников-подростков в возрасте 11–18 лет.

Все использованные методы основаны на сравнении результатов исследования со средним значением измеряемого параметра для данной возрастной, половой и расовой группы.

По результатам исследования, снижение МПК и остеопороз были установлены у детей всех возрастных групп (рис. 1).

Анализ гендерных различий среди подростков (623 мальчика и 627 девочек) показал, что общая частота остеопении у подростков 10–18 лет составила 28,7% ($n = 179$) у мальчиков и 32,2% ($n = 202$) у девочек, частота остеопороза — 2,9% ($n = 18$) и 1,7% ($n = 11$), соответственно. Дефицит содержания минеральных веществ в кости у девочек характеризовался наибольшими отклонениями Z-критерия в возрастных группах 12 и 14 лет,

Рис. 1. Частота нарушений минеральной плотности костной ткани у детей в разные возрастные периоды



а также старше 16 лет. Остеопения у мальчиков в возрасте 10–12 лет диагностирована в 34,6% ($n = 52$), остеопороз — в 3,8% ($n = 6$) случаев. Среди мальчиков-подростков 13–14 лет частота обнаружения остеопении составила 43,7% ($n = 65$), остеопороза — 6% ($n = 9$).

Среди юношей-подростков в возрасте 15–16 лет остеопения выявлена у 30,6% ($n = 46$), остеопороз — у 5,2% ($n = 8$). В группе старших юношей-подростков в возрасте 17–18 лет остеопения зарегистрирована у 18% ($n = 31$), остеопороз — у 3,3% ($n = 6$) человек. Таким образом, у мальчиков снижение МПК выявлялось в 18–43,7% случаев с максимальными значениями в возрасте 13–14 лет, что совпадает с периодом интенсивного роста.

Нами также было проведено изучение обеспеченности витамином D детей в Казани в зимнее время года. Всего обследовано 138 детей раннего возраста и 100 детей от 3 до 18 лет. Определяли 25(OH)D в сыворотке крови методом хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Liaison DiaSorin Pleutschland GmbH (Германия) в ООО «Научный центр ЭФИС» (Москва).

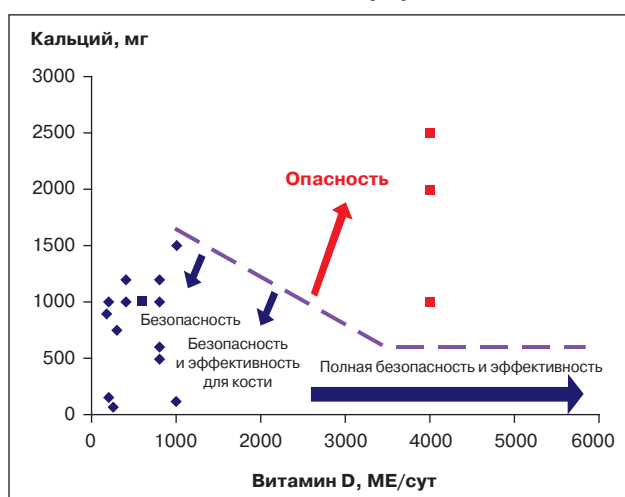
Тяжелый дефицит витамина D определяли как содержание 25(OH)D менее 10 нг/мл, недостаточность витамина D — ниже 20 нг/мл, пограничную недостаточность — при 21–29 нг/мл, а достаточное содержание — при 30–100 нг/мл.

Результаты показали, что подавляющее большинство детей ($n = 89$; 89%) в возрасте от 3 до 18 лет в зимнее время имеют гиповитаминоз D, причем у 24% из них обеспеченность соответствует дефициту. Частота гиповитаминоза D у детей первых 3 лет жизни в Казани в зимнее время года составила 61,6% ($n = 85$), и у 25,4% ($n = 35$) содержание витамина находилось на уровне дефицита. Наиболее выраженной недостаточная обеспеченность витамином D была у детей в возрасте 2 и 3 лет жизни — 66,6 ($n = 30$) и 90,9% ($n = 39$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Приоритетом в питании ребенка со сниженной МПК является обеспечение его физиологической потребности в витамине D, а также в кальции, белке и других

Рис. 2. Поступление в организм кальция и витамина D при их безопасном и опасном соотношении [19]



остеотропных микронутриентах [1–3]. В этих целях питание обогащают разнообразными молочными продуктами с высоким содержанием кальция. При невозможности достаточного обеспечения кальцием и витамином D за счет рациона питания (элиминационная диета, недостаточная инсоляция и др.) показано их назначение в виде лекарственных средств [4–6].

Из монопрепаратов витамина D наиболее часто назначают Аквадетрим (водный раствор витамина D₃; ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН», Россия): 1 капля содержит 500 МЕ холекальциферола. Препарат быстрее всасывается в кишечнике (по сравнению с масляным раствором) с минимальной зависимостью от состава диеты и приема других лекарств, имеет более продолжительное действие. Доказана клиническая эффективность и безопасность применения препарата, отсутствие нежелательных явлений [5, 6, 12]. Однако для реализации скелетных и внескелетных эффектов препарата доза витамина D должна быть не минимальной, а оптимальной.

В Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции» рекомендованы следующие профилактические дозы витамина D:

- детям в возрасте до 4 мес для ежедневного приема необходим витамин D в дозе 500 МЕ/сут;
- в возрасте от 4 мес до 4 лет — 1000 МЕ/сут;
- 4–10 лет — 1500 МЕ/сут;
- 10–16 лет — 2000 МЕ/сут [19].

У недоношенных детей (28–34 нед гестации) препарат предпочтительно использовать в дозе 800 МЕ/сут [19]. Эти рекомендации относятся только к препаратам моноформам витамина D.

При лечении остеопороза у детей обоснованно совместное применение витамина D и препаратов кальция. При этом доза витамина D должна достигать 4000–6000 МЕ/сут в течение 4–6 мес с последующим ее снижением до профилактической. Кальций должен поступать преимущественно с молочными продуктами (молоко, творог, сыр) с увеличением его содержания за счет препаратов кальция до 800–1000 мг/сут с учетом возраста ребенка.

Длительное избыточное поступление кальция на фоне приема витамина D в лечебных дозах может оказывать неблагоприятное воздействие в виде изменений кислотно-основного состояния, гиперкальциурии с развитием нефрокальциноза, кальциноза органов и тканей, замедления роста [2, 3]. Соотношение принимаемого кальция и витамина D во избежание неблагоприятных последствий должно быть оптимальным и сбалансированным (рис. 2) [19]. При длительном применении витамина D и препаратов кальция необходим контроль их содержания в биологических средах — определение концентрации кальция в сыворотке крови (норма — не выше 12 мг%) и моче (норма — не более 2 мг/кг массы тела в сут); желателен контроль концен-

трации 25(OH)D в сыворотке крови (норма — не выше 70–80 нг/мл) [2, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль кальция и витамина D в развитии остеопении и остеопороза у детей и подростков несомненна. Частота остеопении в периоды интенсивного роста детского организма достигает 40–55%, остеопороза — 3–5%. Профилактическое назначение препаратов кальция и витамина D, а также лечение основного заболевания при вторичных формах остеопороза оказывают положительное влияние на процессы ремоделирования костной ткани у детей и подростков в период формирования максимальной костной массы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при финансовой поддержке ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Струков В. И., Сергеева-Кондраченко М. Ю. Актуальные проблемы остеопороза. Под ред. В. И. Струкова. Пенза: Ростра. 2009. 342 с.
2. Мальцев С. В., Архипова Н. Н., Шакирова Э. М., Колесниченко Т. В. Особенности фосфатно-кальциевого обмена у новорожденных и недоношенных детей. *Практическая медицина*. 2009; 7 (39): 9–13.
3. Щеплягина И. А., Моисеева Т. Ю., Коваленко Т. В. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция. Пособие для врачей. М. 2005. 40 с.
4. Коровина Н. А., Свиницкая В. И. Варианты остеопений при тубулоинтерстициальных заболеваниях почек у детей. *Педиатрия*. 2010; 6: 12–16.
5. Мальцев С. В., Архипова Н. Н., Шакирова Э. М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань. 2012. 120 с.
6. Научно-практическая программа «Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика». Под ред. Н. А. Коровиной, В. А. Петерковой. М.: Международный фонд охраны матери и ребенка. 2006. 46 с.
7. Мальцев С. В., Мансурова Г. Ш., Колесниченко Т. В., Зотов Н. А. Минеральная плотность кости у детей в разные возрастные периоды. *Практическая медицина*. 2013; 6 (75): 106–108.
8. Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J. P. Glucocorticoid induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007; 18 (10): 1319–1328.
9. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации. Под ред. О. Лесняк, Л. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 272 с.
10. Hogler W., Shaw N. Childhood Growth Hormone Deficiency, Bone Density, Structures and Fractures: Scrutinizing the Evidence. *Clin. Endocrinol*. 2010; 72 (3): 281–289.
11. Cannell J. J., Hollis B. W. Use of Vitamin D in Clinical Practice. *Alt. Med. Rev*. 2008; 13 (1): 6–20.
12. Коровина Н. А., Творогова Т. Н. Профилактика остеопении у детей и подростков с риском развития остеопороза. *Лечащий врач*. 2006; 07/06: 21–29. URL: <http://www.lvrach.ru/2006/07/4534208/> (дата обращения: 22.07.2015).
13. Чиркин А. А. Биохимия. Рук.-во. Под ред. А. А. Чиркина, Е. О. Данченко. М.: Мед. лит. 2010. С. 497–498.
14. Реушева С. В., Паничева Е. А., Пастухова С. Ю., Реушев М. Ю. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека. *Успехи современного естествознания*. 2013; 11: 27–31.
15. Wacker M., Holick M. F. Vitamin D-effects on skeletal and extra skeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013; 5 (1): 111–148.
16. Nieves J. W. Supplement: women and micronutrients: addressing the gap throughout the life cycle. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005; 81 (5): 1232–1239.
17. Mosekilde L. Vitamin D and the Elderly. *Clin. Endocrinol*. 2005; 62(3): 265–281.
18. Спиричев В. Б. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия*. 2011; 90 (6): 113–119.
19. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М. 2015. 112 с.
20. Natarajan C. R., Sankar M. J., Agarwal R., Pratar O. T., Jain V., Gupta N., Gupta A. K., Deorari A. K., Paul V. K., Sreenivas V. Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants. *Pediatrics*. 2014; 133 (3): 628–634.
21. Hedges T. Sun safety: what are the health messages? *J. Royal Soc. Promot. Health*. 2008; 128 (4): 164–169.