

На правах рукописи

ЯГУПОВА АНАСТАСИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**КОРРЕКЦИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА,
ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЮГЕ РОССИИ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ставрополь – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент **Климов Леонид Яковлевич**

Официальные оппоненты:

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел профилактической педиатрии, заведующая отделом

Крутикова Надежда Юрьевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической педиатрии, доцент кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» ноября 2019 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.098.01 при Ставропольском государственном медицинском университете (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ставропольского государственного медицинского университета и на сайте www.stgmu.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2019 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Калмыкова Ангелина Станиславовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Дефицит витамина D в последнее время стал важной областью исследований по всему миру. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, гиповитаминоз D имеется почти у половины населения мира, в том числе и среди детского населения, поскольку наиболее интенсивные процессы роста и минерализации кости происходят в раннем возрасте и в пубертатном периоде. Недостаточная обеспеченность витамином D широко распространена независимо от возраста, пола, расы и региона проживания [Громова О.А. и др., 2016, Захарова И.Н. и др., 2016, Manios Y. et al., 2018, Holick M.F. et al., 2012].

Витамин D представляет собой семейство соединений, которое содержит более 50 различных метаболитов. Более 30 тканей организма млекопитающих содержат рецепторы к витамину D (VDR), что обеспечивает многогранную роль этого витамина в регуляции внутриклеточного метаболизма, роста и дифференцировки клеток. Как стероидный гормон, он регулирует более 1000 различных физиологических процессов, а также контролирует около 5% генома человека, что делает этот витамин одним из наиболее значимых в человеческом организме [Громова О.А. и др., 2017, Зеленская Е.М., и др., 2018, Bivona G. et al., 2018, M.L. Brandi et al., 2016].

Витамин D участвует в поддержании целостности скелетной системы, так как регулирует метаболизм паращитовидных желез, кальция и фосфора. Дефицит витамина D может приводить к развитию рахита у детей и остеопении и мышечной слабости у взрослых, что увеличивает риск переломов [Струков В.И. и др., 2015, Khaw K.T. et al., 2017].

Кишечная абсорбция кальция снижается до 10-15% в состоянии недостаточности витамина D, тогда как в состоянии с достаточным содержанием витамина D она составляет 30–80%. Адекватные уровни витамина D в подростковом возрасте могут помочь снизить риск развития остеопороза в зрелом возрасте [Нетребенко О.К. и др., 2018, Рывкин, А.И., 2015, Looker, A.C., 2011].

Учитывая, что рецепторы витамина D (VDR) экспрессируются почти в каждой ткани и клетке, были проведены многочисленные исследования потенциальных внескелетных эффектов витамина D. Эпидемиологические исследования показали, что низкие концентрации 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) связаны с различными острыми и хроническими заболеваниями, что вызывает высокий интерес к витамину D. Доказана потенциальная роль витамина D в снижении риска хронических аутоиммунных, инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний. Имеются данные о том, что витамин D снижает риск развития рака, диабета, психических расстройств и других заболеваний. Достаточный уровень кальцидиола за счёт многообразных мультиорганных эффектов существенно снижает общую смертность в популяции [Потрохова Е.А. и др., 2017, Bajaj A. et al., 2014, Jorde R., 2018, Mellis C., 2017, M. Amestajani et al., 2012].

На международном уровне дефицит витамина D является глобальной проблемой для здоровья детей и взрослых и считается эпидемией, это стимулирует разработку схем профилактики и коррекции этого патологического состояния во многих развитых странах мира, в частности в США, Канаде и в странах Центральной Европы. Но, даже при наличии этих рекомендаций, статус витамина D в популяции развитых стран, остаётся довольно низким [Cashman K.D. et al., 2016].

Российские авторы, занимающиеся проблемой низкой обеспеченности витамином D у детей, подтверждают высокую актуальность этой проблемы в нашей стране [Мальцев С.В. и др., 2014, Захарова И.Н. и др., 2015, Торшин И.Ю. и др., 2015, Петрушкина А.А. и др., 2018].

На Юге России в целом и в городе Ставрополе, в частности, к настоящему времени отсутствуют объективные данные об эффективности назначения лечебных и профилактических доз.

Цель исследования – разработка мер по повышению эффективности профилактики и коррекции гиповитаминоза D у детей Юга России на основании комплексного клинико-лабораторного обследования детей раннего возраста.

Задачи исследования

1. Проанализировать влияние различной длительности приёма профилактических доз препаратов холекальциферола на исходную обеспеченность витамином D детей раннего возраста.

2. Апробировать на Юге России схему коррекции недостаточности гиповитаминоза D в зависимости от исходных показателей обеспеченности витамином D и изучить ее эффективность и безопасность у детей раннего возраста.

3. Сопоставить результаты коррекции дефицита и недостаточности витамина D у детей первых лет жизни, получающих различные дозы холекальциферола.

4. Оценить эффективность профилактического курса в зависимости от приверженности к приему препаратов холекальциферола.

5. Провести анализ эффективности внедрения у детей первых трех лет жизни, проживающих на Юге России, Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции».

Научная новизна работы

Впервые проведена оценка обеспеченности витамином D детей первых 3 лет жизни, проживающих на Юге России, получены данные о высокой частоте дефицита и недостаточности витамина D. Получены данные о недостаточной эффективности назначения профилактической дозы 500 МЕ/сут курсом менее 8 недель, установлено, что для поддержания оптимального уровня кальцидиола сыворотки оправдано назначение более высоких профилактических доз.

Предложена схема профилактики и коррекции недостаточности гиповитаминоза D с учетом исходных уровней кальцидиола сыворотки, согласно которой, при уровне 25(OH)D сыворотки до 10 нг/мл назначалось 4000 МЕ/сут, при уровне от 10 до 20 нг/мл – 3000 МЕ/сутки, при уровне от 20 до 29 нг/мл – 2000 МЕ/сутки, при уровне более 30 нг/мл – профилактическая доза 1000 МЕ/сутки.

Впервые установлено, что назначение препаратов холекальциферола согласно представленной схеме курсом на 1 месяц, приводит к достоверному увеличению числа детей с оптимальной обеспеченностью витамином D за счет значительного снижения числа пациентов с гиповитаминозом D. Корреляционный анализ продемонстрировал высокую прямую связь между суточной дозой холекальциферола и приростом уровня 25(OH)D по итогам месячного курса приёма.

Впервые проанализировано влияние среднесуточной дозы препаратов холекальциферола, рассчитанной на килограмм массы тела. Проведенный анализ продемонстрировал достаточный уровень безопасности предлагаемой схемы коррекции недостаточности гиповитаминоза D.

Впервые проведена оценка эффективности профилактического курса препаратов холекальциферола, получены данные о зависимости уровня обеспеченности кальцидиолом от комплаенса и длительности приема.

Впервые проанализированы результаты внедрения у детей раннего возраста Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», принятой в 2018 году.

Теоретическая и практическая значимость работы

В рамках выполненного исследования получены результаты, демонстрирующие высокую распространённость недостаточности и дефицита витамина D среди детей раннего возраста, проживающих на Юге России.

Установлена зависимость между продолжительностью профилактического приёма препаратов холекальциферола и обеспеченностью витамином D детей раннего возраста.

Доказана высокая эффективность и безопасность курсовой схемы дифференцированной коррекции гиповитаминоза D у детей, учитывающей исходные показатели уровня кальцидиола.

Обоснована целесообразность учёта массы тела при дозировании препаратов холекальциферола с профилактической и лечебной целями. Показано, что использование профилактической дотации холекальциферола в дозе 100–150 МЕ/кг в сутки достаточно для полноценной профилактики гиповитаминоза D у детей первых трёх лет жизни.

Внедрение Национальной программы позволило существенно повысить статус обеспеченности витамином D детей раннего возраста, проживающих на Юге России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У большинства детей первых трёх лет жизни, проживающих на Юге России, наблюдается гиповитаминоз D.

2. Обеспеченность витамином D детей зависит от возраста, обогащения рациона препаратами холекальциферола.

3. Дозирование препаратов холекальциферола в рамках курса коррекции гиповитаминоза D должно проводиться дифференцировано, с учетом уровня обеспеченности и массы тела ребёнка.

4. Всем детям Юга России в течение первых трёх лет жизни необходим круглогодичный профилактический приём препаратов холекальциферола. Перерыв в приёме препаратов холекальциферола приводит к росту числа детей с дефицитом витамина D, увеличивающемся по мере удлинения периода прекращения приёма.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

По материалам диссертационной работы опубликовано 18 научных работ, из которых 6 – в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Результаты работы докладывались и обсуждались на 50-м Конгрессе ESPGHAN (Прага, 2017), V Конгрессе ЕАР (Женева, 2016), VI Конгрессе ЕАР (Любляна, 2017), Конгрессах педиатров России (Москва, 2017, 2018, 2019), общероссийской конференции с международным участием «Flores vitae. Неонатология и педиатрия раннего возраста» (Сочи, 2017, Москва, 2018), образовательных семинарах кафедры педиатрии РМАНПО с международным участием (Москва, 2016, 2017, 2018), VII Национальном конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере» (Якутск, 2017), XII форуме «Здравоохранение – курортная медицина» (Пятигорск, 2015), на ежегодных научно-практических конференциях «Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии, детской хирургии и детской реаниматологии» (Ставрополь, 2015, 2016, 2017, 2018), Всероссийском молодежном форуме с международным участием «Неделя науки–2018» (Ставрополь, 2018), на конкурсе научных работ молодых учёных в рамках XXI Конгрес-

са педиатров с международным участием (Москва, 2019), конференции молодых учёных ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, 2019).

Апробация диссертации состоялась на межкафедральной конференции сотрудников кафедр факультетской педиатрии, пропедевтики детских болезней, поликлинической педиатрии, иммунологии с курсом ДПО и детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, май 2019 г.).

Внедрение результатов

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность педиатрического отделения и Центра детской гастроэнтерологии ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», ГБУЗ «Городская детская поликлиника № 2» г. Ставрополя, отделений ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», а также могут быть рекомендованы для применения в работе специализированных лечебно-профилактических учреждений.

Основные положения диссертационной работы широко используются в учебном процессе на кафедрах пропедевтики детских болезней, факультетской педиатрии, поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Объём и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 293 источников, среди которых 82 отечественных и 211 иностранных. Работа изложена на 159 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 17 таблицами, 35 рисунками. Диссертация выполнена на кафедре факультетской педиатрии в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава РФ, номер государственной регистрации ААА-А18-118052990062-9.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования: Объекты исследования: 164 ребенка в возрасте от 1 месяца до 3 лет, находящиеся на амбулаторном лечении в ЛПУ г. Ставрополя. Среди обследованных детей было 36 (22,0%) младенцев первого полугодия жизни, 35 (21,3%) – детей в возрасте от 6 до 12 месяцев, 49 (29,9%) детей 2-го, 44 (26,8%) – 3-го года жизни. Исследование выполнялось в педиатрическом отделении и гастроцентре городской детской клинической больницы имени Г.К. Филиппского, педиатрических отделениях городской детской клинической поликлиники № 2, городской детской поликлиники №3, городской поликлиники №3, АНМО «СКККДЦ» Клиника семейного врача, центре детского здоровья «Эс Класс Клиник Ставрополь», в период с ноября 2015 по август 2016 г. и с января 2018 по март 2019 г. Критерии включения детей в исследование: возраст от 1 месяцев до 3 лет; удовлетворительное состояние на момент исследования, возможность взятия крови, дети без генетических синдромов, постоянные жители Юга России, подписанное информированное согласие от родителей. Общие критерии исключения: наличие установленного диагноза рахит, нарушения у детей печеночной и/или почечной функции, нарушения психического развития, дети с ЗВУР/ гипотрофией 2-3 степени, наличие синдрома мальабсорбции.

На каждого пациента заполнялась индивидуальная регистрационная карта, включающая в себя следующие сведения: анкетные данные, клиничко-anamnestические данные, данные объективного осмотра и показатели физического развития на момент каждого забора крови, а также результаты предшествующих лабораторных исследований.

В ходе исследования у каждого пациента было взято по 3 пробы крови – в момент первого визита, через 30 дней после начала приёма лечебной/профилактической дозы препарата витамина D и через 5 месяцев от момента приёма профилактической дозы препаратов витамина D, т.е. от момента получения результата второй пробы. Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови на каждом этапе исследования определялась в лаборатории научного центра «ЭФИС» г. Москвы.

Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с критериями, отражёнными в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018): концентрация кальцидиола сыворотки менее 10 нг/мл (менее 25 нмоль/л) – тяжёлый дефицит витамина D; уровень кальцидиола сыворотки от 10 до 20 нг/мл (25-50 нмоль/л) – дефицит; концентрация 25(ОН)D от 21 до 30 нг/мл (51-75 нмоль/л) – недостаточность; адекватный уровень витамина D определялся как концентрация 25(ОН)D более 30 нг/мл (более 75 нмоль/л); уровень с возможным проявлением токсичности – более 100 нг/л (более 250 нмоль/л); абсолютно токсинный уровень – концентрация 25(ОН)D более 200 нг/мл (более 500 нмоль/л) (Союз педиатров России, 2018).

На первом этапе исследования у всех исследованных пациентов было проанализировано влияние исходного приема профилактических доз препаратов холекальциферола на обеспеченность витамином D. В общей группе менее половины детей – 78 (47,6%) имели профилактический приём препаратов холекальциферола в анамнезе. Дети этой группы в отличие от детей, не принимавших препараты витамина D, отличаются более высоким содержанием 25(ОН)D, медиана составила 28,9 [19,9–41,6] нг/мл и 21,2 [14,1–26,4] нг/мл соответственно ($p < 0,00001$). Из группы детей, имеющих в анамнезе прием препаратов витамина D среди детей старше двух лет всего 9 (11,5%) детей, детей второго года, принимающих холекальциферол было лишь 25 (32,1%), а большую часть составляют дети первого года жизни – 44 (56,4%)

При получении исходных уровней кальцидиола сыворотки, на втором этапе исследования дети были разделены на группы в зависимости от исходного уровня 25(ОН)D сыворотки, при этом участникам исследования предложена схема коррекции недостаточности витамина D, представленная на рисунке 1.

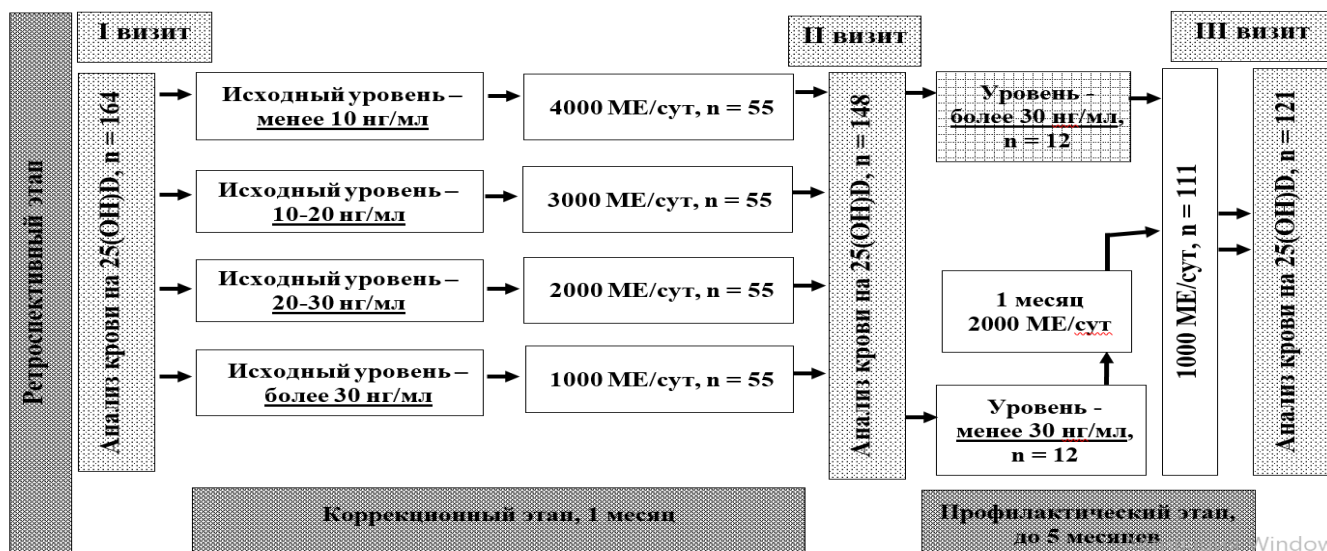


Рисунок 1 – Схема коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста (первая, вторая и третья точка исследования)

Доза холекальциферола назначалась дифференцированно и зависела от исходного уровня кальцидиола: при уровне 25(ОН)D сыворотки до 10 нг/мл – 4000 МЕ/сут; от 10 до 20 нг/мл – 3000 МЕ/сутки, от 20 до 30 нг/мл – 2000 МЕ/сутки, при уровне более 30 нг/мл – 1000 МЕ/сутки. Среди обследованных детей нормальный уровень обеспеченности витамином D был зафиксирован у 39 (26,4%), у 11 (7,4%) детей был диагностирован тяжелый дефицит витамина D, у 44 (29,7%) – дефицит, недостаточность была выявлена у 54 (36,5%) детей. Коррекционный курс длился около 30 дней.

По истечении месяца приёма пациенты были приглашены на второй визит для повторного забора крови с целью определения эффективности и безопасности проводимой коррекции недостаточности. На этом этапе было обследовано 148 детей раннего возраста, что составило 90,2% от исходного числа детей, вошедших в группу.

Впоследствии, в зависимости от достигнутого на этапе коррекции уровня 25(ОН)D сыворотки назначался профилактический приём водного раствора холекальциферола, структура которого представлена на рисунке 1. При уровне более 30 нг/мл – поддерживающая доза составляла 1000 МЕ/сутки, при уровне менее 30 нг/мл – назначалась доза 2000 МЕ/сутки на 1 месяц, затем, без повторного забора крови также назначалась доза 1000 МЕ/сутки.

Длительность курса на этом этапе составила около пяти месяцев, после чего пациенты вновь приглашались на визит. К окончанию исследования численность исследуемой группы составила 121 (73,8% от исходного числа) ребенок.

Целью завершающего этапа исследования явилось сравнение в региональных условиях структуры обеспеченности и медианы детей до и на фоне внедрения Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции».

В период с февраля 2018 по март 2019 года обследовано 82 ребёнка в возрасте от 1 месяца до трёх лет, из которых 14 (17,1%) – в возрасте от 1 до 6 месяцев, 32 (39,0%) – от 6 до 12 месяцев, 22 (26,8%) детей второго, 14 (17,1%) – третьего года жизни. Средний возраст в группе $13,9 \pm 1,0$ мес. Проанализирован уровень 25(ОН)D в зависимости от возраста детей и суточной дозы холекальциферола на кг массы тела.

При статистической обработке материала использовали стандартный алгоритм. Для выяснения характера распределения количественных данных, применяли критерий Шапиро-Уилка. При нормальном распределении показателей использовано вычисление среднего арифметического значения (M) и его стандартной ошибки (m), для непараметрических количественных данных определяли медиану, 25-й и 75-й квартили. Достоверность различий нормально распределённых показателей в сравниваемых группах определялась с использованием t-критерия Стьюдента, при аномальном распределении – использовали U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок. Сила связи между изученными показателями определялась с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r) и Кендалла. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2016», AtteStat, STATISTICA 10.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дети, вошедшие в исследование, показали довольно низкую обеспеченность витамином D. Медиана (Me [25Q–75Q]) исходного уровня кальцидиола сыворотки составила 24,1 [17,3–31,2] нг/мл, среднее содержание – $26,7 \pm 1,2$ нг/мл. Лишь 46 (28,0%) детей

имели достаточный уровень 25(OH)D, тяжёлый дефицит диагностирован у 12 (7,3%), дефицит – у 48 (29,3%), недостаточность – у 58 (35,4%) детей.

Самый низкий уровень 25(OH)D сыворотки крови выявлен у детей от двух до трёх лет – 19,1 [14,0–24,8] нг/мл. У детей возрастной группы от года до двух лет показатели несколько выше, но все же не соответствуют норме – 24,0 [18,7–29,2] нг/мл. У детей первого года жизни медиана уровня 25(OH)D составила 29,0 [16,2–39,1] нг/мл. Корреляция между уровнем витамина D и возрастом пациентов составила $r=-0,3$ ($p<0,0001$). Выявлено, что у детей первого года жизни уровни кальцидиола отличается большим разбросом. Из когорты 46 (28,0%) детей с уровнем кальцидиола выше 30 нг/мл детей первого года жизни 32 (69,6%), из них детей младше полугода 15 (46,8%), детей второго полугодия – 17 (53,2%), второго года жизни 12 (26,1%), а детей третьего года жизни всего 2 (4,3%).

При анализе зависимости обеспеченности витамином D от исходного до нашего исследования профилактического приёма препаратов холекальциферола, установлено, что уровень 25(OH)D сыворотки у детей, получавших препараты холекальциферола, достоверно выше – 28,9 [19,9–41,6] нг/мл по сравнению с детьми, которым профилактический приём препаратов витамина D не проводился – 21,2 [14,1–26,4] нг/мл ($p<0,001$). Анализ демонстрирует вполне очевидную закономерность – в группе детей с исходным профилактическим приёмом витамина D число пациентов с оптимальной обеспеченностью было достоверно выше, по сравнению с группой, исходно не получавших – 35 (44,9%) и 11 (12,8%) соответственно ($p<0,001$). В группе детей, получавших дополнительно препараты витамина D, число детей с недостаточностью и дефицитом было достоверно ниже ($p=0,01$).

Установлена прямая корреляционная связь между длительностью приема и уровнем обеспеченности кальцидиолом ($r=0,4$, $p=0,004$). Так, приём на протяжении более 16 недель свёл к нулю число детей с тяжёлым дефицитом и сопровождался достоверным приростом числа детей с оптимальной обеспеченностью витамином D, при сравнении с курсом приема до 8 недель – с 16,7% до 56,6% ($p<0,01$). В ходе сравнительного анализа влияния длительности приема различных профилактических доз выявлено, что при любой длительности курса приёма препаратов холекальциферола очевидно преимущество суточной дозы 1000–1500 МЕ/сут по сравнению с дозой 500 МЕ/сут ($p=0,01$).

На рисунке 2 представлены гистограммы распределения показателей кальцидиола до и после месячного курса водного раствора холекальциферола.

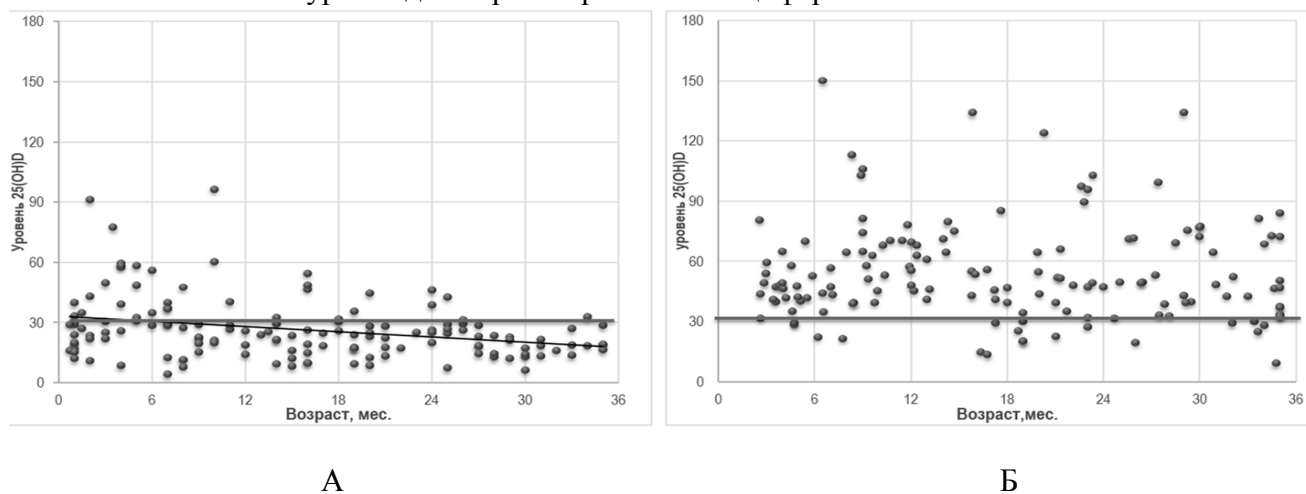


Рисунок 2 – Распределение показателей кальцидиола до и после месячного курса водного раствора холекальциферола: А – до начала курса коррекции, Б – по окончании коррекционного курса

Медиана кальцидиола в общей группе детей в течение 1 месяца терапии препаратами водного раствора холекальциферола достоверно повысилась с 23,9 [17,2–30,6] нг/мл до 48,4 [39,4–68,0] нг/мл ($p < 0,0000001$).

Анализ показывает, что если до назначения препаратов витамина D у 54 (36,5%) детей выявлена низкая обеспеченность витамином D, то после месячного курса приёма водного раствора холекальциферола число детей с низкой обеспеченностью сократилось до 14 (9,4%) ($p < 0,0001$). В процессе терапии лечебными дозировками значительно уменьшилось число детей с дефицитом – с 44 (29,7%) до 2 (1,4%) ($p < 0,0001$). При этом число детей с нормальной обеспеченностью увеличилось с 39 (26,4%) до 123 (83,1%) ($p < 0,00001$). Результаты наглядно подтверждают, что данная схема коррекции лечебными дозировками препаратов холекальциферола сопровождается ростом медианы кальцидиола в два раза и, тем самым, существенным повышением обеспеченности витамином D в раннем возрасте.

На фоне коррекции препаратами холекальциферола положительный прирост уровня кальцидиола в целом в анализируемой группе зафиксирован у 85,1% детей. Крайне важен также анализ, характеризующий диапазон положительного прироста, ибо скорость увеличения уровня 25(OH)D в рамках курса коррекции отражает степень безопасности назначения тех или иных доз водного раствора холекальциферола. Эти данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Прирост кальцидиола на фоне месячного курса коррекции водным раствором холекальциферола

Прирост уровня 25(OH)D	Суточная доза холекальциферола				Всего, n – 148
	1000 МЕ/сут, n – 39	2000 МЕ/сут, n – 54	3000 МЕ/сут, n – 44	4000 МЕ/сут, n – 11	
отрицательный	17 (43,6%)	3 (5,6%)	2 (4,5%)	0	22 (14,9%)
положительный	22 (56,4%)	51 (94,4%)	42 (95,5%)	11 (100,0%)	126 (85,1%)
- от 0 до 20 нг/мл	14 (35,9%)	16 (29,6%)	7 (15,9%)	2 (18,2%)	39 (26,4%)
- от 20 до 40 нг/мл	7 (17,9%)	22 (40,7%)	16 (36,4%)	3 (27,3%)	48 (32,4%)
- от 40 до 60 нг/мл	1 (2,6%)	10 (18,6%)	12 (27,3%)	1 (9,1%)	24 (16,2%)
- от 60 до 80 нг/мл	-	2 (3,7%)	5 (11,4%)	-	7 (4,7%)
- свыше 80 нг/мл	-	1 (1,8%)	2 (4,5%)	5 (45,4%)	8 (5,4%)

Наглядно прослеживается дозозависимый эффект водного раствора холекальциферола. В общей группе отрицательный прирост уровня 25(OH)D отмечается лишь в 22 (14,9%) случаях, причём подавляющее большинство из этих детей – 17 (77,3%) получили дозу 1000 МЕ/сут. На фоне использования профилактической дозы 1000 МЕ/сутки соотношение частоты положительного и отрицательного прироста составило 1,3:1, а на фоне лечебных доз 2000 МЕ/сут и 3000 МЕ/сут – 17:1 и 21:1 соответственно. Медиана прироста показателя кальцидиола у детей раннего возраста на фоне месячного курса приёма 1000 МЕ/сут составила 2,5 [-11,0–10,9] нг/мл, на фоне 2000 МЕ/сут – 25,3 [13,9–39,6] нг/мл ($p < 0,00001$), на фоне 3000 МЕ/сут – 32,2 [24,2–53,8] нг/мл ($p < 0,00001$), и на фоне 4000 МЕ/сут – 59,9 [23,8–80,8] нг/мл ($p < 0,0001$).

Корреляционный анализ продемонстрировал существенную прямую связь между суточной дозой холекальциферола и приростом уровня 25(OH)D по итогам месячного курса приёма ($r=0,6$, $p < 0,001$).

Для максимальной эффективности дозирование препаратов холекальциферола у детей раннего возраста должно производиться с учётом быстрого увеличения их массы те-

ла. Следовательно, лечебную дозировку необходимо рассчитывать на килограмм массы тела. На рисунках 3 и 4 представлена структура прироста кальцидиола сыворотки в зависимости от среднесуточной дозы, рассчитанной на килограмм массы тела.

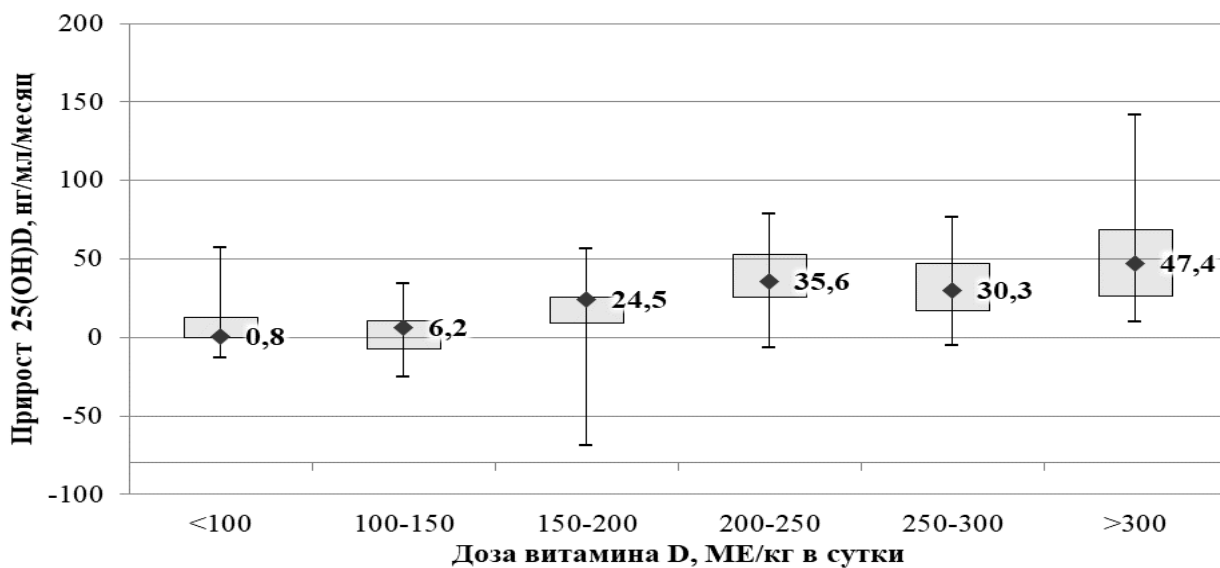


Рисунок 3 – Медиана прироста 25(OH)D с учетом среднесуточной дозы препаратов холекальциферола на килограмм массы тела

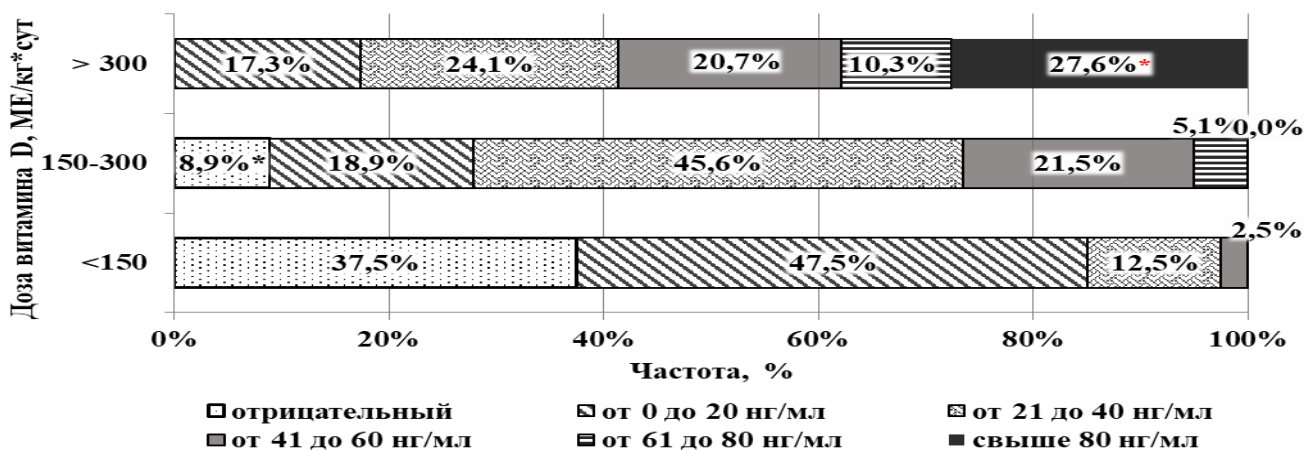


Рисунок 4 – Структура приростов 25(OH)D после месячного курса препаратов холекальциферола при различных дозах на килограмм массы тела

В рамках исследования корреляция между среднесуточной дозой на кг массы тела и приростом кальцидиола по итогам коррекционного курса весьма показательна ($r=0,6$, $p<0,0001$). В ходе анализа оптимальных доз водного раствора холекальциферола в рамках коррекции выявлено, что медиана прироста показателя кальцидиола у детей раннего возраста при приеме препаратов менее 100 МЕ/кг в сутки составила лишь 0,8 [-0,3–12,9] нг/мл, и именно в этой группе число детей с отрицательным приростом уровня 25(OH)D регистрировалось чаще всего, что говорит о ее низкой эффективности и нецелесообразности назначения в коррекционных целях. При использовании дозировки в диапазоне 100–150 МЕ/кг в сутки существенного прироста и, вместе с тем, критического снижения уровня кальцидиола не зарегистрировано, что указывает о возможности ее приема в качестве профилактической дозы. Лечебная дозировка в интервале 150-300 МЕ/кг в сутки

продемонстрировала оптимальный диапазон прироста в 65% случаев, и, соответственно, доказала свою эффективность и безопасность.

Оценка безопасности предложенной схемы. При использовании предложенных нами режимов приёма препаратов витамина D не наблюдалось побочных эффектов.

С точки зрения анализа безопасности использованной нами схемы коррекции представляет интерес подробный анализ антропометрических показателей, возрастных различий и дозировки на кг массы тела в группах детей, достигших по итогам месячного курса холекальциферола различных уровней кальцидиола. Характеристика групп детей в зависимости от достигнутого посткоррекционного уровня 25(OH)D представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика групп детей после месячного курса коррекции холекальциферолом

Характеристика	Уровень 25(OH)D после коррекции, Ме [25Q – 75Q]				
	< 30 нг/мл, n=17	30–50 нг/мл, n=64	50–70 нг/мл, n=35	70–100 нг/мл, n=24	> 100 нг/мл, n=8
Исходный уровень 25(OH)D, нг/мл	21,5 [13,0–23,9]	25,5 [18,1–33,2]	26,4 [19,6 – 29,4]	20,4 [16,7–25,9]	13,8 [8,9–27,8]
Возраст, мес.	16,0 [10,0–19,5]	16,5 [9,0 – 25,5]	12,0 [4,0–21,0]	12,0 [3,5–25,0]	1,5 [1,0–4,5]
Масса, кг	10,9 [9,1–11,7]	10,4 [9,2–12,7]	10,0 [7,1–11,1]	9,6 [6,5–12,6]	5,1 [4,3–6,9]
Доза, МЕ/сутки	2000 [2000–3000]	2000 [1000–3000]	2000 [1000–2000]	2500 [2000–3000]	3000 [2000–4000]
Доза на кг, МЕ/кг/сутки	200,0 [170,2–251,1]	162,2 [119,0–246,0]	190,4 [153,8–230,8]	225,9 [207,2–303,8]	663,5 [337,7–717,9]

Данные, представленные в таблице 2, демонстрируют, у каких детей в процессе курса коррекции существует повышенный риск достижения потенциально опасного уровня 100 нг/мл. В эту группу вошли дети достоверно младше, чем в другие ($p < 0,001$), которые, естественно, имели заметно меньшую массу тела ($p < 0,001$) и, следовательно, большую среднесуточную дозу холекальциферола на кг массы тела ($p < 0,001$), чем дети с уровнем менее 100 нг/мл после курса лечебной коррекции. Но ни один ребенок из 8 детей с уровнем кальцидиола сыворотки более 100 нг/мл после коррекционного курса приёма препаратов витамина D не имел клинических признаков гипервитаминоза D, а последующий перевод этих детей на профилактическую дозу 1000 МЕ/сут сопровождался быстрой нормализацией уровня 25(OH)D.

Фактически именно дети первых месяцев жизни, не получавшие дотации витамина D и имеющие низкий исходный уровень кальцидиола, требуют отдельного внимания в подборе суточной дозы холекальциферола, дабы не превысить безопасный уровень.

Из 29 детей, принимавших холекальциферол в дозе более 300 МЕ/кг в сутки, пороговое значение 100 нг/мл было превышено у 6 (20,7%) детей ($p = 0,03$), в то время как, из 119 детей, получавших препараты витамина D в дозировке, не превышавшей 300 МЕ/кг в сутки, только 2 (1,7%) ребёнка имели уровень кальцидиола сыворотки более 100 нг/мл.

Оценка результатов профилактического курса у детей раннего возраста. Из представленных в таблице 3 данных видно, что исходный уровень кальцидиола у обследуемых детей на первом этапе составил 24,1 [17,3–31,6] нг/мл. После коррекционного курса лечебными дозировками водного раствора холекальциферола уровень достоверно повысился до 48,4 [46,4–52,3] нг/мл ($p < 0,0000001$). Но, по итогам профилактического

курса уровень 25(ОН)D значительно снизился, практически достигнув исходных значений – с 48,4 [46,4–52,3] нг/мл до 29,3 [24,7–38,6] нг/мл ($p < 0,00000001$).

Таблица 3 - Средний уровень кальцидиола по результатам трёх исследований

Этап исследования	Показатели кальцидиола, нг/мл			
	$M \pm m$	Me [25Q– 75Q]	min	max
Исходный уровень	26,7 ± 1,1	24,1 [17,3–31,6]	4	96,5
Уровень по окончании курса коррекции	54,0 ± 2,0	48,4 [46,4–52,3]	9,2	150
Уровень по итогам профилактического курса холекальциферола	33,2 ± 1,2	29,3 [24,7–38,6]	14,5	76,7

Из представленных на рисунке 5 данных видно, что в целом по сравнению с исходными результатами по итогам исследования удалось полностью ликвидировать тяжёлый дефицит витамина D (уровень ниже 10 нг/мл), дефицит в диапазоне от 10 нг/мл до 20 нг/мл в начале работы выявлялся у 36 (29,8%), а по окончании профилактического курса – лишь у 13 (10,7%) детей ($p < 0,001$), число удовлетворительно обеспеченных витамином D детей возросло с 30 (24,8%) детей до 58 (47,9%) ($p < 0,001$).

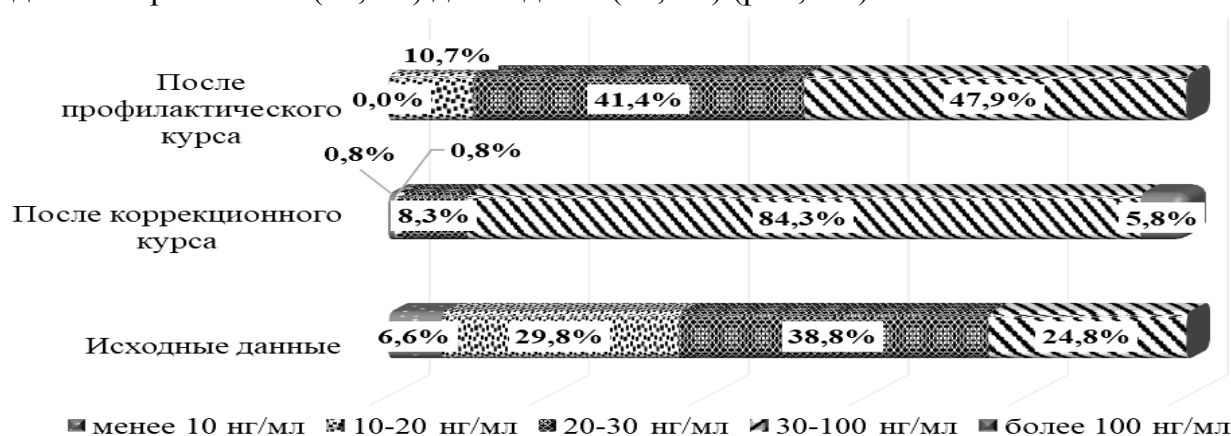


Рисунок 5 – Структура обеспеченности витамином D детей в трёх точках исследования

С другой стороны, при сопоставлении уровня 25(ОН)D после курса коррекции лечебными дозами и по итогам профилактического курса выявлено, что число детей с нормальной обеспеченностью сократилось вдвое – с 102 (84,3%) до 58 (47,9%) ($p < 0,001$), а число детей с недостаточностью, напротив, возросло в 5,0 раз и составило 50 (41,4%) человек ($p < 0,001$), количество детей с дефицитом также выросло до 13 (10,7%) случаев.

Анализируя возрастную структуру обеспеченности витамином D, установлено, что с возрастом число детей с дефицитом и недостаточностью возрастает, а тенденция к нормальной обеспеченности, напротив, снижается. Так, у детей младше года нормальный уровень 25(ОН)D отмечен у 13 (59,0%) детей, у детей второго года жизни – у 21 (56,8%), у детей третьего года – 24 (38,7%), недостаточность зафиксирована у 9 (41,0%), у 13 (35,1%) и 28 (45,2%) детей соответственно. Дефицит витамина D в возрастной группе детей первого года не зарегистрирован, но в группе детей от года до двух лет отмечен у 3 (8,1%) детей, а среди детей трехлетнего возраста – уже в 10 (16,1%) случаях.

В силу того, что у детей младшего возраста отмечаются быстрые прибавки массы тела, а третий этап исследования занял около пяти месяцев, расчёт дозировок на килограмм массы тела производился в начале и после завершения профилактического курса холекальциферола.

На рисунке 6 изображена динамика среднесуточной дозы препаратов водного раствора холекальциферола у детей А – первого, Б – второго, В – третьего года жизни на этапах коррекции и профилактики (в начале и в конце курса)

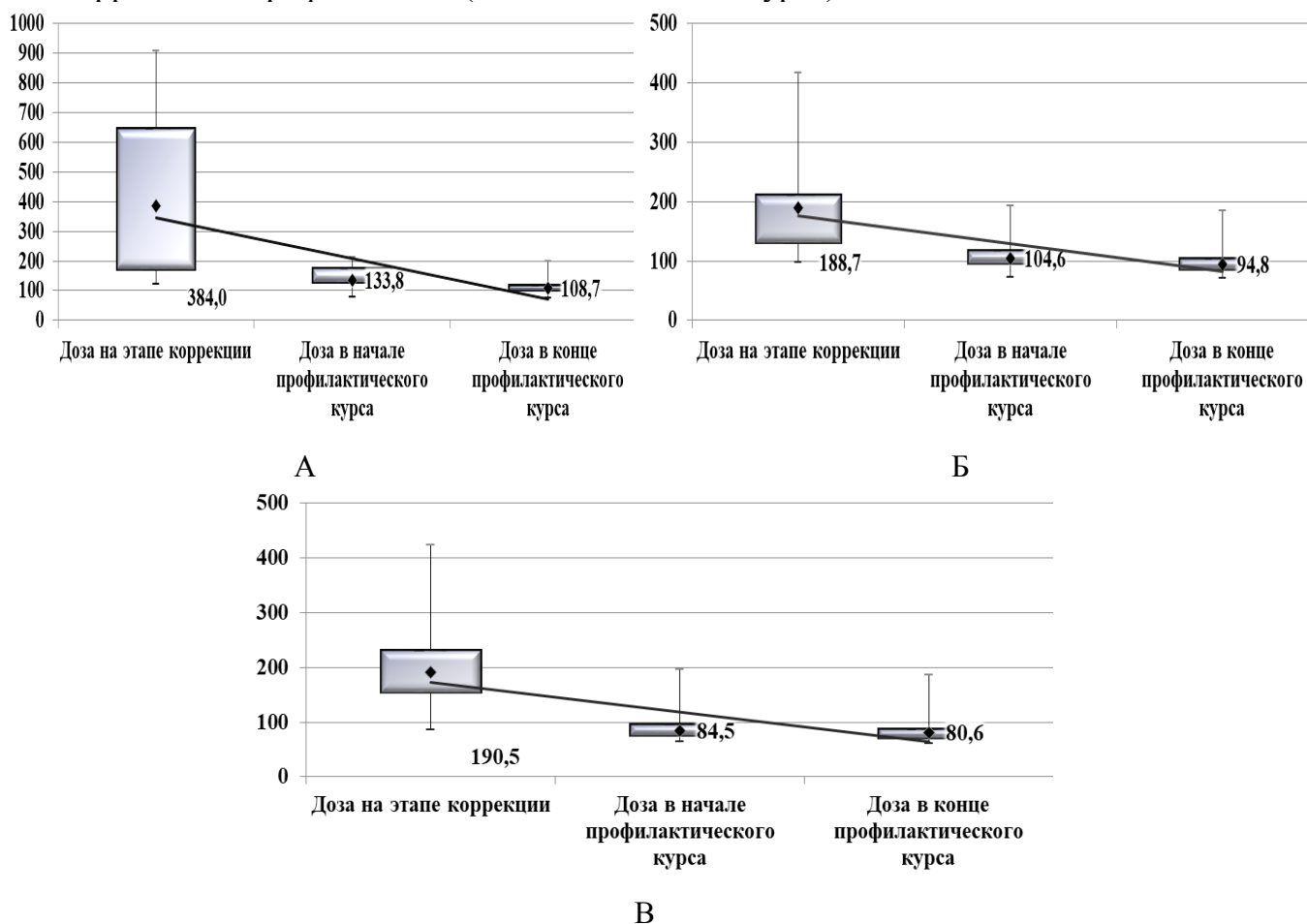


Рисунок 6 – Динамика дозы холекальциферола на килограмм массы тела детей третьего года жизни в рамках коррекционного курса, в начале и в конце профилактического курса МЕ/кг в сутки

Корреляция между падением среднесуточной дозы холекальциферола и падением уровня кальцидиола в рамках третьего этапа исследования составила $r=0,3$, $p=0,003$.

У детей всех возрастных групп, и прежде всего, у детей грудного возраста, в силу довольно быстрого темпа прироста массы тела, отмечается отчётливая тенденция к снижению дозы на килограмм массы тела в течение пятимесячного профилактического курса. У детей второго и третьего года жизни дозировка холекальциферола к концу профилактического курса составила менее 100 МЕ/кг в сутки. Только у детей младше года дозировка в течение профилактического курса не упала ниже уровня 100 МЕ/кг в сутки, что, наряду с большей квотой холекальциферола, получаемого за счёт пищевых источников, вероятно, и объясняет заметно лучшую обеспеченность витамином D детей этой возрастной группы.

Корреляция между среднесуточной дозой витамина D в МЕ/кг в сутки и уровнем кальцидиола по итогам профилактического курса достаточно слабая, но при этом высоко достоверная ($r=0,2$, $p=0,007$).

Анализ обеспеченности витамином D у детей в зависимости от комплайенса приёма холекальциферола. Дети, вошедшие в наше исследование, на втором этапе (месячный курс коррекции) имели практически равную длительность приёма лечебных дозировок препаратов витамина D, в то время как продолжительность третьего этапа в

зависимости от приверженности родителей к выполнению врачебных рекомендаций варьировала весьма значительно, обуславливая крайне важные для полноценного анализа данных закономерности.

Медиана продолжительности приёма препаратов холекальциферола в общей группе детей на третьем этапе исследования составила 85,0 [66,8–125,0] дней. Конечный уровень кальцидиола напрямую зависел от длительности курса приема препаратов – чем менее продолжительным он был, тем ниже фиксировались результаты 25(OH)D. У детей, уровень которых в третьей точке составил 10 – 20 нг/мл, длительность приёма на этапе профилактики составила 62,0 [33,0–70,0] дня, у детей с уровнем 20 – 30 нг/мл – 82,0 [63,0–101,0] дня ($p=0,002$) и у детей с уровнем более 30 нг/мл – 116,0 [87,0–140,0] дней соответственно ($p<0,000001$).

У детей с продолжительностью приёма два–три месяца медиана 25(OH)D составила 25,4 [20,1–29,1] нг/мл, при приёме длительностью три–четыре месяца – 29,3 [25,0–36,1] нг/мл ($p=0,002$), при продолжительности четыре–пять месяцев – 35,1 [28,5–43,6] нг/мл ($p<0,001$) и при курсе сроком более пяти месяцев – 43,6 [31,0–45,6] нг/мл ($p<0,0001$). У детей с продолжительностью приёма два–три месяца медиана 25(OH)D составила 25,4 [20,1–29,1] нг/мл, при приёме длительностью три–четыре месяца – 29,3 [25,0–36,1] нг/мл ($p=0,002$), при продолжительности четыре–пять месяцев – 35,1 [28,5–43,6] нг/мл ($p<0,001$) и при курсе сроком более пяти месяцев – 43,6 [31,0–45,6] нг/мл ($p<0,0001$).

На рисунке 7 изображена структура обеспеченности 25 (OH)D у детей в зависимости от длительности приёма холекальциферола.

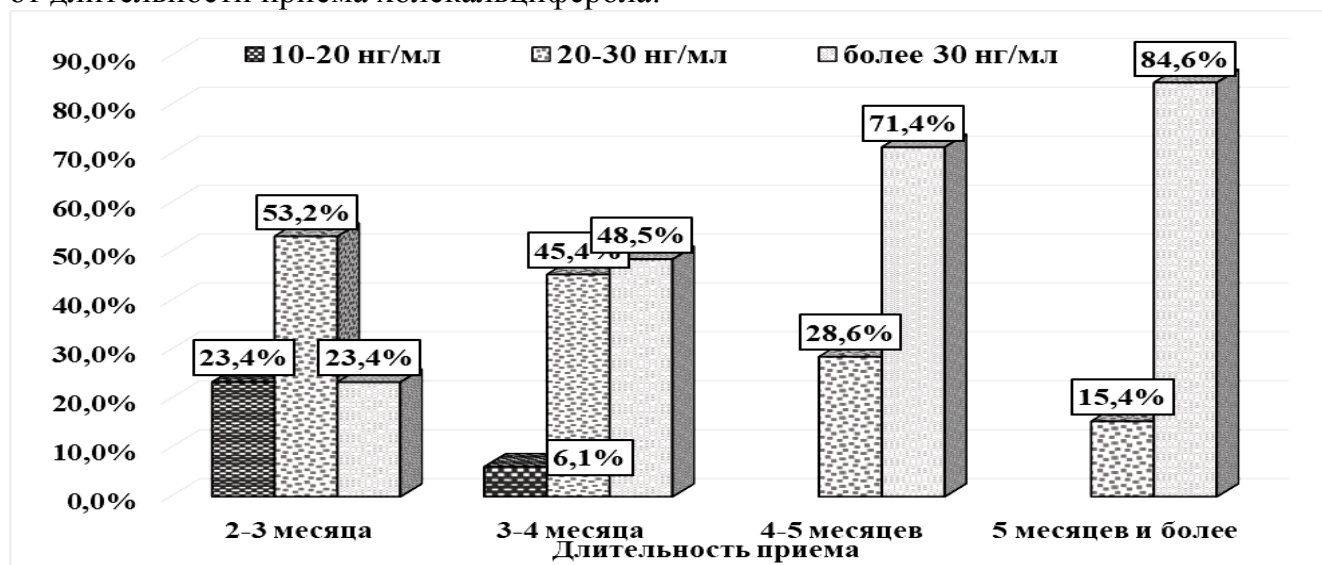


Рисунок 7 – Структура обеспеченности витамином D у детей в зависимости от продолжительности приёма холекальциферола

Наглядно продемонстрировано, что дети с более длительной продолжительностью приёма заметно лучше обеспечены витамином D. Так, у детей с длительностью приёма водного раствора холекальциферола в профилактической дозе более пяти месяцев уровень 25(OH)D выше 30 нг/мл зафиксирован в 11 (84,6%) случаях, четыре–пять месяцев – в 20 (71,4%), три–четыре месяца – в 16 (48,5%) ($p=0,02$), два–три месяца – лишь в 11 (23,4%) случаях ($p<0,001$) соответственно.

Если провести анализ с точки зрения интервала между самостоятельным прекращением приёма препарата холекальциферола и уровнем 25(OH)D в третьей точке исследования, то картина становится ещё более красноречивой (рисунок 8).

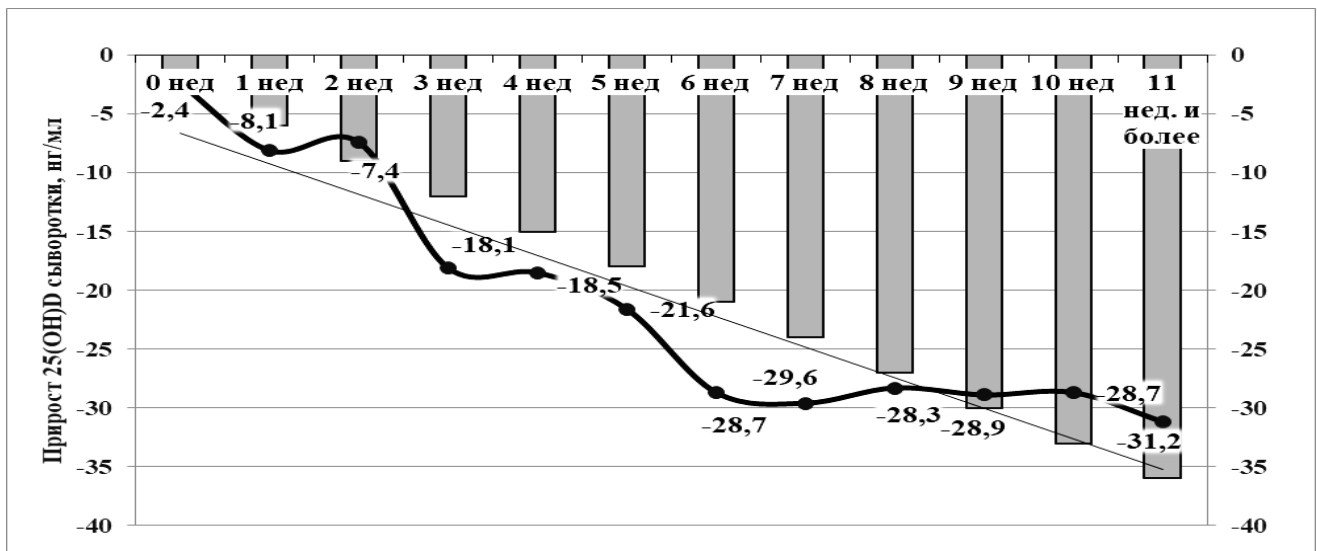


Рисунок 8 – Средний уровень прироста кальцидиола сыворотки в зависимости от длительности отсутствия приема холекальциферола

Дети, чей перерыв от момента прекращения приема до момента взятия крови на исследование обеспеченности кальцидиолом составил более месяца входили в группу с риском возникновения дефицита витамина D. Понедельный анализ динамики падения уровня 25(OH)D сыворотки у детей раннего возраста в зависимости от длительности интервала отсутствия приема препаратов холекальциферола продемонстрировал, казалось бы, вполне очевидную, но тем не менее, весьма показательную закономерность – по мере увеличения длительности перерыва в приеме препаратов витамина D нарастает и величина отрицательного прироста уровня 25(OH)D.

Среди детей, получающих препараты водного раствора холекальциферола в профилактических дозах без перерывов в приеме, медиана уровня кальцидиола составила 39,1 [31,2–48,0] нг/мл. У детей с интервалом отсутствия приема в течение 1-4 недель до проведения исследования в третьей точке медиана 25(OH)D составила 33,0 [26,6–42,3] нг/мл ($p=0,01$), с интервалом в 4-8 недель – 26,9 [24,3–37,3] нг/мл ($p<0,0001$), а у детей с перерывом в приеме 8 недель и более – 26,5 [19,6–30,4] нг/мл ($p<0,00001$).

Структура обеспеченности витамином D в зависимости от продолжительности прекращения профилактического приема отображена на рисунке 9.

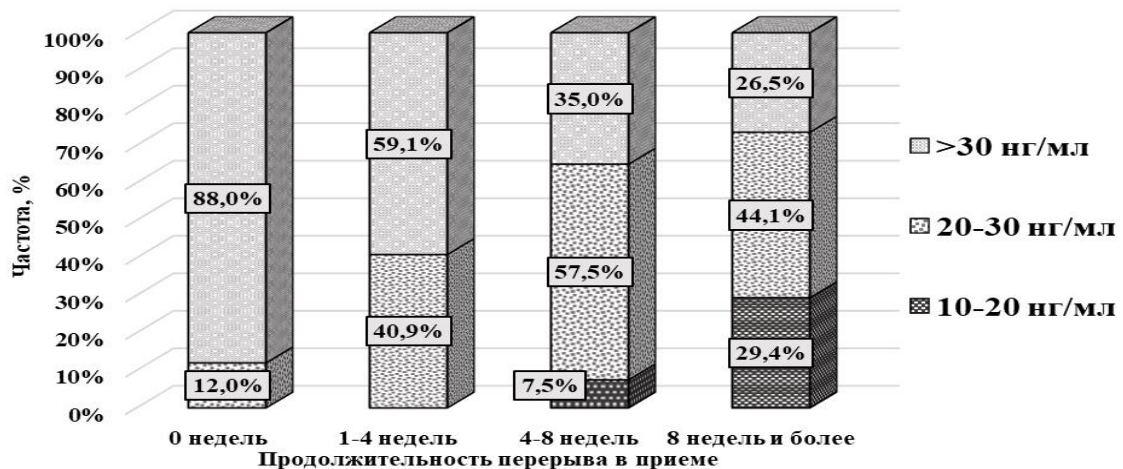


Рисунок 9 – Обеспеченность витамином D в зависимости от продолжительности прекращения профилактического приема

По мере увеличения длительности отсутствия приёма препаратов холекальциферола наблюдается закономерная тенденция к нарастанию доли детей с дефицитом витамина D (уровень 25(OH)D 10-20 нг/мл).

Крайне интересным и показательным фрагментом исследования, с нашей точки зрения, является сравнительный анализ т.н. кумулятивной дозы холекальциферола, полученной ребёнком суммарно в рамках курса коррекции и профилактического приёма витамина D, и уровнем кальцидиола (рисунок 10).

Медиана общей продолжительности коррекционного и профилактического курса составила 124,0 [102,0–152,0] дня.

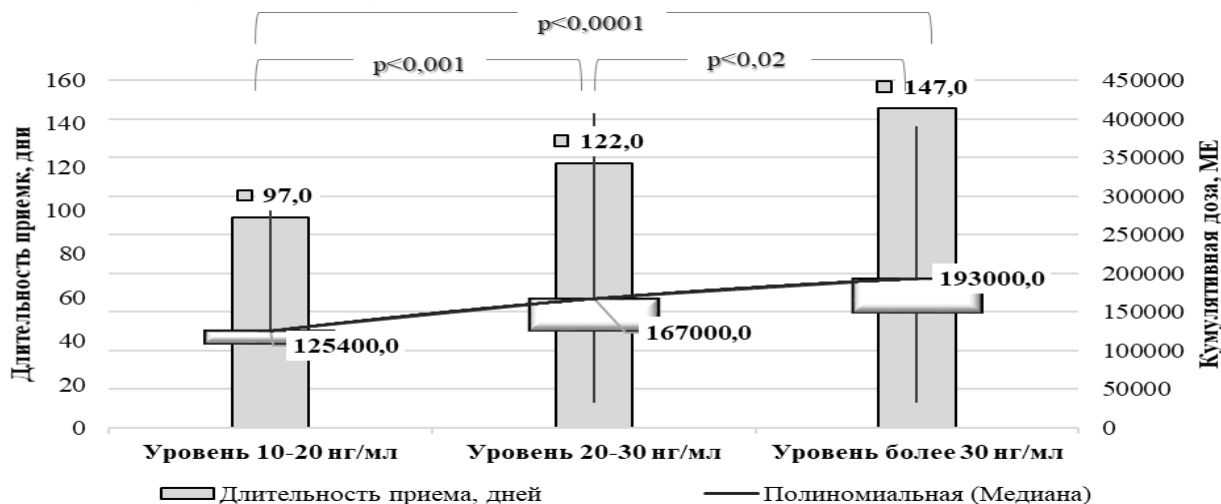


Рисунок 10 – Медианы длительности приема и кумулятивной дозы холекальциферола у пациентов с различным уровнем 25(OH)D

Дети с нормальной обеспеченностью в конце профилактического курса имели существенно большую продолжительность приёма и получили достоверно большую кумулятивную дозу холекальциферола, чем дети с дефицитом витамина D. Так, дети с установленным дефицитом витамина D по прошествии профилактического курса, имели самую непродолжительную длительность курса приёма препаратов холекальциферола, протяжённость приёма составляла всего 97,0 [67,0–99,0] дней, что на 50% меньше длительности приёма у детей с нормальной обеспеченностью, составляющего 147,0 [122,0–172,0] дней ($p < 0,00001$). У детей с недостаточностью на третьем визите медиана продолжительности приёма составила 122,0 [102,0–139,0] дня.

Очевидно, что дети с короткой продолжительностью курса приема препаратов водного раствора холекальциферола имели заметно меньшую кумулятивную дозу, чем дети с более длительным интервалом приема препарата. Анализируя полученные данные видно, что у детей с дефицитом витамина D зафиксирована самая низкая кумулятивная доза – 125400,0 [109500,0–165500,0] МЕ/курс, дети с недостаточностью получили 167000,0 [126000,0–186000,0] МЕ/курс, дети, уровень которых составил более 30 нг/мл, суммарно приняли 193000,0 [149000,0–230000,0] МЕ/курс.

На завершающем этапе в тех же ЛПУ г. Ставрополя, в которых проводились предшествующие три этапа исследования, проведено сравнение структуры обеспеченности детей до и на фоне внедрения Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации современные подходы к коррекции». В период с февраля 2018 по март 2019 года обследовано 82 ребёнка в возрасте от 1 месяца до трёх лет. Медиана кальцидиола сыворотки крови у детей составила 51 нг/мл.

На первом этапе исследования только 78 (47,6%) детей получали препараты витамина D. У детей, вошедших в четвёртый этап исследования, сапплементация препаратами холекальциферола имела место в 84 (100,0%) случаях.

В таблице 4 представлена структура профилактических доз холекальциферола у детей, обследованных в 2013–2016 и в 2018–2019 гг.

Таблица 4 - Частота приёма различных дозировок холекальциферола у детей от одного месяца до трёх лет

Доза препаратов холекальциферола	До внедрения Национальной программы				После внедрения Национальной программы			
	Дети первого года n= 44	Дети второго года n= 25	Дети третьего года n= 9	Всего	Дети первого года n= 46	Дети второго года n= 22	Дети третьего года n= 14	Всего
500 МЕ/сут	29 (66,1%)	12 (48,0%)	7 (77,8%)	48 (61,5%)	4 (8,7%)	-	-	4 (4,9%)
1000 МЕ/сут	9 (20,2%)	8 (32,0%)	2 (22,2%)	19 (24,4%)	40 (87,0%)	14 (63,6%)	4 (28,6%)	58 (70,7%)
1500 МЕ/сут	6 (13,7%)	5 (20,0%)	-	11 (14,1%)	2 (4,3%)	8 (36,4%)	10 (71,4%)	20 (24,4%)

Если в 2013-2016 гг. в структуре дозировок у 62% детей холекальциферол назначался по 500 МЕ/сут, а дозировки 1000 МЕ/сут и 1500 МЕ/сут использовались редко, то на фоне внедрения в амбулаторную практику Национальной программы частота назначения дозы 500 МЕ/сут сократилась до 5%, а частота назначения более высоких дозировок достоверно повысилась.

Сравнительная оценка обеспеченности витамином D детей в 2013-2016 гг. и 2018-2019 гг.

На рисунке 11 представлены гистограммы распределения показателей кальцидиола до и после внедрения Национальной программы.

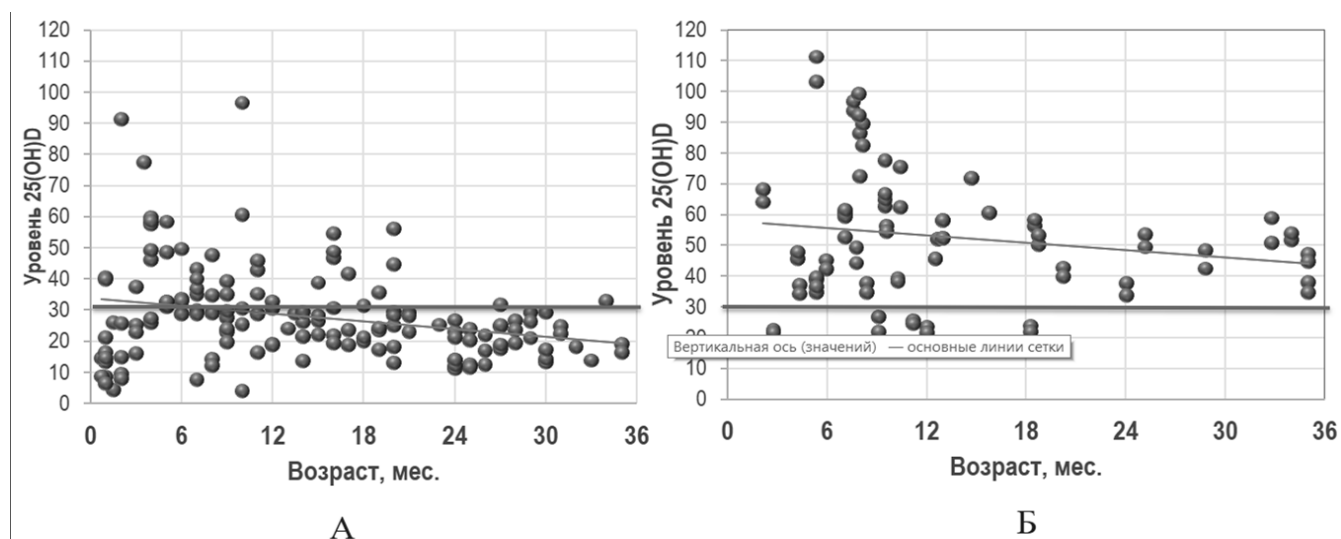


Рисунок 11 А – Распределение детей по достижению уровня 30 нг/мл до создания Национальной программы (2013–2015 гг.). Б – Распределение детей по достижению уровня 30 нг/мл на фоне внедрения Национальной программы

Очевидно, что в результате изменения суточных дозировок структура обеспеченности витамином D существенным образом изменилась (рисунок 12)

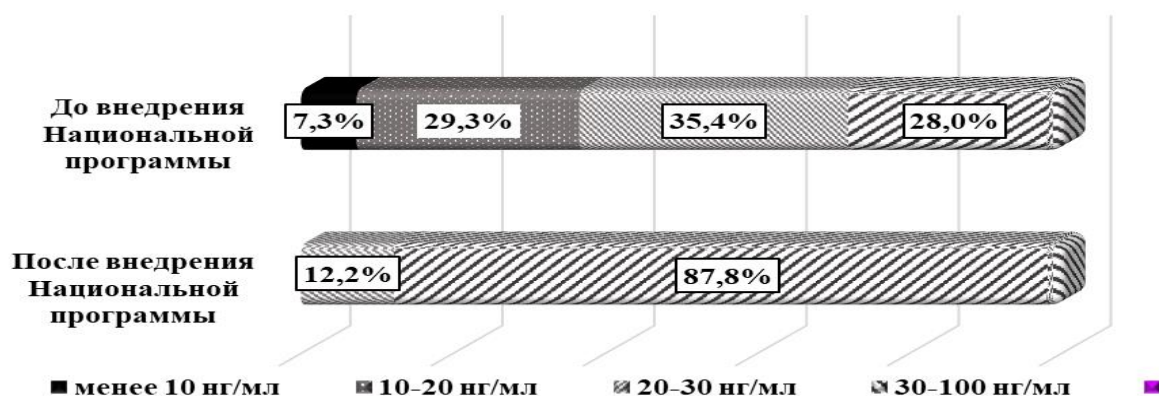


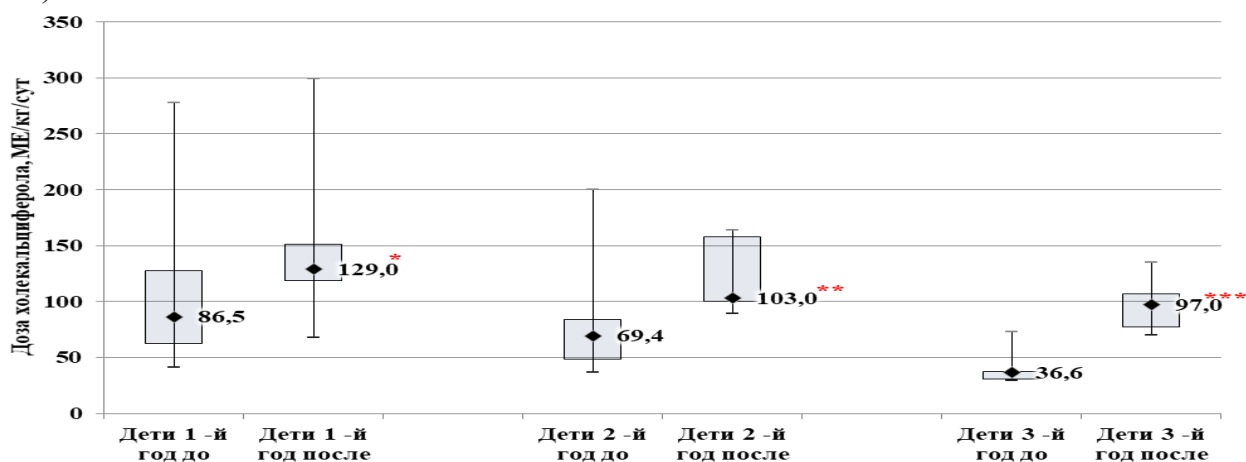
Рисунок 12 – Структура обеспеченности витамином D детей раннего возраста до и после внедрения Национальной программы

На фоне внедрения Национальной программы в рутинную клиническую практику структура обеспеченности витамином D претерпела серьёзные изменения. Если до 2018 года в нашем регионе среди детей раннего возраста гиповитаминоз D диагностирован в 72,0% случаев, то после внедрения Национальной программы – лишь у 12,2% детей ($p < 0,001$). Нормальная обеспеченность, напротив, выросла с 28,0% до 87,8% ($p < 0,001$). В группе обследованных в 2018-2019 гг. удалось полностью ликвидировать тяжёлый дефицит (менее 10 нг/мл) и дефицит витамина D (10-20 нг/мл), а ранее он регистрировался в 12 (7,3%) и 48 (29,3%) случаях. Количество детей с недостаточностью также снизилось и составило всего 10 (12,2%) случаев, в то время как прежде их число составляло 58 (35,5%) детей ($p < 0,001$).

Анализ среднесуточной дозы, рассчитанной на килограмм массы тела в рамках двух этапов исследования. Проведён сравнительный анализ дозирования препаратов водного раствора холекальциферола у детей на двух этапах исследования.

Медиана среднесуточной дозировки холекальциферола в 2013-2016 гг. составляла 74,2 [52,1–111,1] МЕ/кг в сутки, тогда как после внедрения рекомендаций, изложенных в Национальной программе (2018–2019 гг.), – 125,0 [102,0–148,7] МЕ/кг в сутки ($p < 0,000001$).

В ходе исследования проведён сравнительный анализ используемой в качестве медикаментозной дотации среднесуточной дозы витамина D на килограмм массы тела (рисунок 13).



* - достоверность различий $p = 0,0003$, ** - $p < 0,0004$; *** - $p < 0,000001$

Рисунок 13 – Суточная доза холекальциферола на кг массы тела, до и после внедрения Национальной программы

Среди детей всех возрастных групп, вошедших в наше исследование после выхода Национальной программы, среднесуточная дозировка витамин D при пересчёте на килограмм массы тела была достоверно выше. Крайне важно, что ни в одном возрастном интервале верхний уровень среднесуточной дозы не превышает 300 МЕ/кг в сутки – пороговый уровень, после достижения которого возрастает риск развития гипervитаминоза D.

ВЫВОДЫ

1. Недостаточная обеспеченность витамином D выявлена у 72,0% детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, проживающих на Юге России. Число нормально обеспеченных 25(OH)D в 3,5 раза было выше в группе детей, получавших препараты холекальциферола в профилактической дозе до включения в исследование, уровень кальцидиола сыворотки при этом коррелирует с длительностью предшествующего профилактического приёма витамина D ($r=0,4$, $p=0,004$).

2. Использование предложенной схемы коррекции, учитывающей исходный уровень кальцидиола, существенно улучшает обеспеченность витамином D детей раннего возраста, проживающих на Юге России. На фоне месячного курса коррекции лечебными дозировками холекальциферола число детей с нормальной обеспеченностью витамином D по сравнению с исходным увеличилось в 3,0 раза и составило 82,1%.

3. Доза водного раствора холекальциферола 1000 МЕ/сут является у детей первого года жизни профилактической, а дозы от 2000 МЕ/сут до 4000 МЕ/сут – должны использоваться в рамках месячного курса коррекции при лабораторно подтверждённом гиповитаминозе D.

4. Использование водного раствора холекальциферола в среднесуточной дозе от 100 до 150 МЕ/кг в сутки позволяет эффективно поддерживать нормальную обеспеченность, а в дозе от 150 до 300 МЕ/кг в сутки – сопровождается безопасным увеличением уровня 25(OH)D, корригируя гиповитаминоз D у детей раннего возраста.

5. Круглогодичный профилактический приём холекальциферола с учётом непрерывного увеличения массы тела у детей раннего возраста должен осуществляться в терапевтическом диапазоне от 100 до 150 МЕ/кг в сутки. При снижении дозы витамина D ниже 100 МЕ/кг в сутки возрастает риск гиповитаминоза D.

6. Несоблюдение комплаенса и самостоятельная отмена препаратов холекальциферола сопровождается ростом с 9,9% до 52,1% числа детей с гиповитаминозом D. Перерыв в приёме препаратов холекальциферола на протяжении более 4 недель в раннем детском возрасте приводит к дефициту витамина D, частота которого увеличивается по мере удлинения периода отсутствия саплементации.

7. На фоне использования профилактических доз холекальциферола в рамках внедрения Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» медиана кальцидиола у детей раннего возраста, проживающих на Юге России, существенно повысилась, достигнув в большинстве случаев диапазона нормальной обеспеченности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям раннего возраста, входящим в группу риска по развитию гиповитаминоза D, должен проводиться лабораторный контроль уровня кальцидиола.

2. Коррекция лабораторно подтверждённого гиповитаминоза D у детей первых трёх лет жизни должна проводиться препаратами холекальциферола в дозе от 2000 МЕ/сут до 4000 МЕ/сут в зависимости от исходного уровня кальцидиола в терапевтическом диапазоне от 150 до 300 МЕ/кг в сутки продолжительностью один месяц.

3. Профилактический приём холекальциферола в раннем детском возрасте должен проводиться с учётом увеличения массы тела и осуществляться в диапазоне дозировок от 100 до 150 МЕ/кг в сутки.

4. Для поддержания эффективной концентрации 25(OH)D и реализации как кальциемических, так и некальциемических эффектов необходим непрерывный профилактический приём препаратов витамина D. Во избежание возникновения дефицитных состояний максимальный перерыв в приёме препаратов холекальциферола не должен превышать более четырёх недель.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Впервые полученные данные о высокой частоте дефицита и недостаточности витамина D у детей первых трёх лет жизни, данные о высокой корреляции между обеспеченностью витамином D и дозой, длительностью и комплаенсом приёма препаратов холекальциферола позволяют создать основу для профилактики витамин D-дефицитных состояний с максимальной эффективностью.

Перспективным направлением является изучение региональных особенностей статуса витамина D и результатов коррекции дефицитных состояний у здоровых детей других возрастных групп (раннего дошкольного и школьного возраста).

Важным и перспективным является необходимость разработки методологии применения суточных доз и дозировки на килограмм массы тела для детей дошкольного и школьного возраста, в том числе, у детей с отклонениями темпов физического развития (дефицитом массы тела, избыточной массой тела и ожирением).

Перспективным направлением является дальнейшее детальное изучение результатов круглогодичного использования препаратов холекальциферола, влияния приёма на заболеваемость респираторными инфекциями, возможная роль в профилактике неинфекционной заболеваемости у детей.

На следующих этапах исследований необходим детализированный анализ статуса витамина D у детей с инфекционными, аллергическими аутоиммунными, онкологическими заболеваниями с целью разработки методик и схем коррекции гиповитаминоза у больных детей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Обеспеченность витамином D и коррекция его недостаточности у детей раннего возраста в российской федерации (фрагмент национальной программы) / А.Н. Касьянова, И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, С.В. Мальцев, С.И. Малявская, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, И.В. Вахлова, О.А. Громова, Е.Б. Романцова, Ф.П. Романюк, Т.А. Шуматова, А.Н. Касьянова, **А.В. Ягупова** [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 22–28.

2. Changes in calcifediol concentrations in infants depending on the cholecalciferol dose and duration of therapy / L.Ya. Klimov, I.N. Zakharova, S.V. Maltsev, S.I. Malyavskaya, **A.V. Yagupova** [et al.]// Medical news of North Caucasus. – 2017. – Vol. 12, Iss 3. – P. 325–329.

3. Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов С.В. Мальцев, С.И. Малявская, О.А. Громова, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, А.Н. Касьянова, **А.В. Ягупова** [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 5. – С. 66–73.

4. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противoinфекционной защиты / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, А.Н. Касьянова, **А.В. Ягупова** [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 171–179.

5. Эффективность профилактики и коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста в России в зависимости от региона проживания (по материалам исследования РОДНИЧОК-2) / И.Н. Захарова, О.А. Громова, Л.Я. Климов, С.В. Мальцев, С.И. Малявская, И.Ю. Торшин, К.В. Рудаков, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, **А.В. Ягупова** [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 2. – С. 32–41.

6. Взаимосвязь инфекционной заболеваемости и недостаточности витамина D: современное состояние проблемы / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, А.Н. Касьянова, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, А.В. Горелов, М.В. Голубева, Л.В. Погорелова, **А.В. Ягупова** [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 69–78.

7. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 1. Метаболизм и кальциемические эффекты витамина D / С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, Л.М. Абрамская, А.Г. Аксенов, Г.С. Анисимов, Д.В. Бобрышев, **А.В. Ягупова** [и др.] // Вестник молодого учёного. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 13–21.

8. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 2. Некальциемические эффекты витамина D / С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, Л.М. Абрамская, А.Г. Аксёнов, Г.С. Анисимов, Д.В. Бобрышев, **А.В. Ягупова** [и др.] // Вестник молодого учёного. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 24–34.

9. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 3. Методы профилактики и лекарственной коррекции недостаточности витамина D / А.Н. Касьянова, С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, Г.С. Анисимов, Л.М. Абрамская, Д.В. Бобрышев, **А.В. Ягупова** [и др.] // Вестник молодого учёного. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 6–13.

10. Влияние отягощённого течения антенатального периода на обеспеченность витамином D детей первых месяцев жизни / С.В. Долбня, А.Н. Касьянова, Л.С. Алавердян, **А.В. Ягупова** [и др.] // Вестник молодого учёного. – 2016. – Т. 14, № 3. – С. 3–6.

11. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста: эффективность и безопасность водного раствора холекальциферола / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, О.А. Громова, С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, А.Н. Касьянова, **А.В. Ягупова** [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2016. – № 4. – С. 86–93.

12. Гормонально-метаболические закономерности нарушения минерализации костной ткани у детей с целиакией / Л.Я. Климов, Л.М. Абрамская, М.В. Стоян, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, А.Н. Касьянова, Р.А. Атанесян, Е.С. Герасименко, **А.В. Ягупова**, Д.В. Бобрышев // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 149–154.

13. Management of vitamin D insufficiency in young children in the Russian Federation / I. Zakharova, L. Klimov, S. Maltsev, S. Malyavskaya, O. Gromova, V. Kuryaninova, S. Dolbnya, **A. Yagupova** [et al.] // Journal of US-China medical science. – 2017. – Vol. 14, № 5. – P. 192–202.

14. β -defensin level changes over time in children under three years of age receiving cholecalciferol / V.A. Kuryaninova, S.V. Dolbnya, A.N. Kasyanova, **A.V. Yagupova** [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2017. – Vol. 64, № SUPPL.1. – P. 988.

15. Коррекция недостаточности витамина D у детей раннего возраста в Российской Федерации (результаты исследования РОДНИЧОК-2) / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, С.В. Мальцев, С.И. Малявская, О.А. Громова, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, **А.В. Ягупова** [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – № 1. – С. 73–81.

16. **Ягупова, А.В.** Влияние продолжительности приёма водного раствора холекальциферола на обеспеченность витамином D у детей раннего возраста / **А.В. Ягупова**,

А.Н. Касьянова, А.А. Дятлова // Неделя науки–2018: материалы Международного молодежного форума, посвященного 80-летию юбилею Ставропольского государственного медицинского университета. – Ставрополь, 2018. – С. 285–286.

17. Коррекция гиповитаминоза D у детей раннего возраста, проживающих на Юге России / **А.В. Ягупова**, Л.Я. Климов, С.В. Долбня [и др.] // Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского Федерального Округа: материалы Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием. – Ставрополь, 2018. – С. 245–248.

18. Аллергия на холекальциферол: мифы и реальность (результаты общероссийских многоцентровых исследований) / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова, С.В. Шанина, А.А. Дятлова, С.В. Долбня, А.Н. Касьянова, **А.В. Ягупова** [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – № 1. – С. 21–28.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

25(OH)D – кальцидиол

VDR – рецепторы витамина D