

На правах рукописи

КАСЬЯНОВА АННА НИКОЛАЕВНА

**УРОВЕНЬ ПАРАТГОРМОНА И ПРОДУКЦИЯ ДЕФЕНЗИНОВ
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D**

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

Пампура Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева», отдел аллергологии и клинической иммунологии, заведующий **отделом**

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

Защита состоится «26» ноября 2019 г. в 11.30 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. Недостаточность витамина D на сегодняшний день является актуальной и распространённой проблемой, причём высокая частота гиповитаминоза D не зависит от возраста, пола, национальной принадлежности и географического положения региона (Holick M.F., 2007; Pludowski P, et al., 2013, Захарова И.Н. и др., 2016). В настоящее время появляется все больше доказательств, что для поддержания здоровья в целом, и, в частности, здоровья опорно-двигательного аппарата, необходима оптимальная обеспеченность организма витамином D (Захарова И.Н. и др. 2013; Arnson Y. et al., 2007; Kienreich K. et al., 2013).

Наряду с витамином D, основным регулятором минерального обмена является паратиреоидный гормон (паратгормон/ПТГ), с которым витамин D взаимодействует по механизму отрицательной обратной связи (Khundmiri S.J. et al., 2016; Tamamura Y. et al., 2012; Haarburder D. et al., 2009). Вместе они играют важную роль в поддержании уровня кальция и фосфатов в пределах оптимальных значений, а также в поддержании здоровья костной ткани. ПТГ и витамин D образуют чётко контролируемый цикл отрицательной обратной связи. Уменьшение количества фосфора и кальция в организме приводит к изменению минерализации костей (Мальцев С.В. и др., 2012; Khundmiri S.J. et al., 2016).

В последние годы в крупных эпидемиологических исследованиях установлено, что уровень ПТГ является наиболее точным и простым критерием оценки нормальной или недостаточной обеспеченности витамином D (Rastogi A. et al., 2013; Munns C.F. et al., 2016). На основании этих данных показано, что наиболее оптимальным значением кальцидиола, характеризующим гомеостаз фосфор-кальциевого обмена и нормальный уровень ПТГ, является уровень около 38 нг/мл (Holick M.F., 2008; Francis R. et al., 2013).

В течение последней четверти века помимо кальциемических эффектов витамина D, стали активнейшим образом исследоваться и другие, некальциемические эффекты (Holick M.F., 2007; Agier, J. Et al., 2016; Захарова И.Н. и др., 2017). На сегодняшний день доказано влияние витамина D на функцию иммунной системы (Мальцев С.В., 2015; Громова О.А. и др., 2017; Захарова И.Н. и др., 2018). Рецепторы VD-рецепторы обнаружены на поверхности практически всех иммунных клеток: CD4+ и CD8+ лимфоцитах, В-лимфоцитах, нейтрофилах, антигенпрезентирующих клетках, в том числе макрофагах и дендритных клетках (Lin R. et al., 2004; Holick M.F., 2012), делая их восприимчивыми к витамин D-опосредованной модуляции.

Помимо прямого модулирующего действия $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на различные клетки иммунной системы, имеется ещё один очень важный механизм, обеспечивающий иммунную функцию холекальциферола, а именно, способность индуцировать синтез антимикробных пептидов (АМП) (Абатуров А.Е. и др., 2012; Захарова И.Н. и др., 2017; Peric M. et al., 2009; Amado C.A. et al., 2016).

АМП представляют собой универсальные молекулы, являющиеся важнейшим звеном врождённого иммунитета. Помимо их способности к непосредственному воздействию на микроорганизмы (бактерии, грибы, вирусы), также посредством различных механизмов они могут модулировать иммунный ответ (Абатуров А.Е., 2010; Agier, J. Et al., 2016).

Синтез и экспрессия АМП контролируется множеством эндогенных факторов, одним из которых является активная форма витамина D, роль которого в осуществлении механизмов иммунной защиты в последние годы интенсивно пересматривается (Абатуров А.Е. и др., 2012; Chun R.F. et al., 2014).

Современные знания о роли витамина D, высокая распространённость недостаточности и дефицита кальциферола среди детского населения, увеличение частоты заболевае-

мости патологиями, ассоциированными с недостаточностью витамина D, а также данные об иммунных функциях витамина D, послужили предпосылками для выполнения нашего исследования.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на широкое распространение в мире исследований по изучению как кальциемических, так и некальциемических эффектов витамина D, остается малоизученным вопрос взаимоотношения витамина D и ПТГ в рамках фосфорно-кальциевого метаболизма в детской популяции. При этом доказано, что именно дети раннего возраста, в виду высоких темпов роста, подвержены риску развития дефицита витамина D, и, как следствие, вторичному гиперпаратиреозу, клинически проявляющемуся нарушением минерализации костной ткани. Ещё менее изученным вопросом в детской популяции является понимание влияния холекальциферола на функции врожденного иммунитета, в частности, на продукцию антимикробных пептидов у детей раннего возраста, являющимися наиболее уязвимой группой по развитию инфекционных заболеваний в виду незрелости иммунной системы. Современные знания о роли витамина D, высокая распространенность недостаточности и дефицита кальциферола среди детского населения, увеличение частоты заболеваемости патологиями, ассоциированными с недостаточностью витамина D, а также данные об иммунных функциях витамина D, послужили предпосылками для выполнения нашего исследования.

Цель исследования – повысить эффективность профилактики и коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста на основании комплексного клинко-лабораторного анализа кальциемических и иммуотропных некальциемических эффектов холекальциферола.

Задачи исследования:

1. Проанализировать динамику секреции паратгормона у детей раннего возраста в зависимости от возраста, характера вскармливания и уровня обеспеченности витамином D.
2. Оценить взаимосвязь возраста, характера вскармливания, статуса витамина D и продукции антимикробных пептидов (β 1- и β 2-дефензинов) у детей первых трёх лет жизни.
3. Выявить влияние приёма профилактических и лечебных доз препаратов холекальциферола на уровни β 1- и β 2-дефензинов у детей раннего возраста.
4. Провести у детей раннего возраста анализ взаимосвязи между заболеваемостью острыми респираторными инфекциями, обеспеченностью витамином D и уровнем дефензинов.

Научная новизна

Впервые продемонстрированы особенности взаимоотношения паратиреоидного гормона и кальцидиола сыворотки крови в рамках фосфорно-кальциевого метаболизма среди детей раннего возраста. Впервые в России проведена лабораторная оценка иммунной функции витамина D среди детей раннего возраста, которые являются наиболее восприимчивыми к инфекционным заболеваниям.

Впервые в России показана зависимость уровней антимикробных пептидов, а именно β 1- и β 2-дефензинов, от обеспеченности витамином D детей первых трех лет жизни. Получено лабораторное подтверждение роли грудного молока в иммунной защите организма ребенка.

Впервые оценено влияние терапевтического курса приема препаратов холекальциферола на обеспеченность витамином D детей раннего возраста, концентрацию антимикробных пептидов в сыворотке крови.

Помимо лабораторных данных, подтверждающих роль витамина D в качестве иммуномодулятора, впервые продемонстрированы клинические данные о снижении частоты и длительности эпизодов ОРИ, а также уменьшении частоты использования антибактериальных препаратов после приема терапевтических доз препаратов холекальциферола у детей раннего возраста.

Теоретическая и практическая значимость

Получены данные о распространенности и структуре обеспеченности витамином D детей раннего возраста. Показано, что концентрации витамина D и ПТГ находятся в обратной зависимости, и зависят от возраста, характера вскармливания и дополнительного приема препаратов витамина D.

Установлено, что концентрации антимикробных пептидов зависят от обеспеченности витамином D. Также показано, что терапевтический курс приема препаратов витамина D, а затем и пролонгированный профилактический курс способствует достоверному приросту уровней антимикробных пептидов, что подтверждает наличие геномных эффектов витамина D. Доказана необходимость длительного непрерывного приема препаратов витамина D у детей раннего возраста.

Получены клинические данные, свидетельствующие о снижении частоты и длительности эпизодов респираторных инфекций, а также уменьшении частоты использования антибактериальных препаратов у детей раннего возраста, достигших оптимальной обеспеченности витамином D на фоне терапевтического и профилактического курсов приема препаратов холекальциферола.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Концентрации паратиреоидного гормона находятся в обратной корреляционной зависимости от обеспеченности витамином D детей раннего возраста, проживающих на Юге России, при этом значительное снижение концентрации кальцидиола сыворотки не всегда сопровождается развитием вторичного гиперпаратиреоза.

2. Обеспеченность витамином D и концентрации $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов у детей раннего возраста зависят от возраста, характера вскармливания и сапплементации рациона препаратами холекальциферола.

3. Использование лечебных, а затем профилактических доз препаратов холекальциферола у детей первых лет жизни оказывает иммуностропное действие, способствуя увеличению концентраций $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов.

4. Обеспеченность витамином D и концентрации $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов в сыворотке крови влияют на частоту и тяжесть острых респираторных инфекций у детей раннего возраста.

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.

Основные положения диссертации доложены на конкурсе научных работ молодых учёных в рамках XX и XXI Конгресса педиатров России с международным участием (Москва, 2018; 2019), 50/51/52 ежегодной встречи Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) (Прага 2017; Женева 2018; Глазго 2019), на 7-ом конгрессе Европейского педиатрического общества (ЕАР-2018, Париж), IX и X конференции молодых ученых РМАНПО с международным участием

«Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2018; 2019), XIV Международная (XXIII Всероссийская) Пироговская медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, 2019), II научно-практическом форуме «Междисциплинарный подход к фармакотерапии заболеваний головы, шеи и респираторного тракта» (Москва, 2018), XXIII-XXV Итоговых научных конференций студентов СтГМУ (Ставрополь, 2015-2017), Всероссийском молодёжном форуме с международным участием «Неделя науки» (Ставрополь, 2015; 2016; 2018), международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского федерального округа» (Ставрополь, 2018), образовательных семинарах кафедры педиатрии РМАНПО с международным участием (Москва, 2016–2018).

По материалам диссертационной работы опубликовано 37 научных работ, из которых 19 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Апробация диссертации состоялась на межкафедральной конференции сотрудников кафедр факультетской педиатрии, поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней, детских инфекционных болезней и иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, 2019).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Городская детская поликлиника № 2» г. Ставрополя, педиатрического отделения и Центра детской гастроэнтерологии ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», отделений ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», а также могут быть рекомендованы для применения в работе специализированных медицинских центров. Основные положения диссертационной работы широко используются в учебном процессе на кафедрах факультетской педиатрии, госпитальной педиатрии, поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации.

Объём и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 223 источника, среди которых 55 отечественных и 168 иностранных. Работа изложена на 145 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 19 таблицами, 37 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

Материалы и методы исследования: Объекты исследования: 108 детей в возрасте от 0 месяцев до 3 лет, находящиеся на амбулаторном лечении в ЛПУ г. Ставрополя. Среди обследованных детей было 29 (29,6%) младенцев первого полугодия жизни, 21 (19,4%) – детей в возрасте от 6 до 12 месяцев, 30 (27,8%) детей 2-го, 28 (25,9%) – 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 г. по июль 2016 г.

Критерии включения детей в исследование: возраст от 0 месяцев до 3 лет; удовлетворительное состояние на момент исследования, возможность взятия крови, дети без гене-

тических 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.

Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови на каждом этапе исследования определялась в лаборатории научного центра «ЭФИС» г. Москвы, определение концентрации паратгормона, β 1- и β -2 дефензинов осуществлялось в научно-исследовательской лаборатории «Нанобиотехнология и биофизика» Центра биотехнологического инжиниринга Северо-Кавказского федерального университета г. Ставрополя.

Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с критериями, отражёнными в Национальной программой «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).

Оценка результатов концентрации ПТГ осуществлялась в соответствии с нормативами, используемыми большинством экспертов в области костной эндокринологии, остеопении и остеопороза: критерием гипопаратиреоза являлся уровень менее 10 пг/мл, нормального уровня ПТГ – 10 – 65 пг/мл, а гиперпаратиреоза – более 65 пг/мл (Мокрышева Н.Г., 2017; Kroll M.H., 2015; Vanherwegen A.S., 2017). Для оценки уровней дефензинов β -1 и β -2 нет принятых референсных значений.

Для анализа влияния на обеспеченность витамином D, уровень ПТГ и АМП типа вскармливания и дополнительной дотации витаминсодержащими препаратами дети первого года жизни были разделены на 4 подгруппы (рисунок 1).



Рисунок 1 – Распределение детей первого года жизни на подгруппы в зависимости от типа вскармливания и приёма препаратов витамина D

На рисунке 2 представлена схема назначения препаратов витамина D детям, вошедшим в исследование, на основании их исходной обеспеченности витамином D.

На этапе коррекции статуса витамина D (второй этап исследования) детьми с гиповитаминозом D в течение 30 дней принимались т.н. лечебные дозировки препаратов холе-

кальциферола, а детьми, у которых на первом этапе уровень обеспеченности соответствовал нормальному (более 30 нг/мл), профилактическая доза 1000 МЕ/сут.

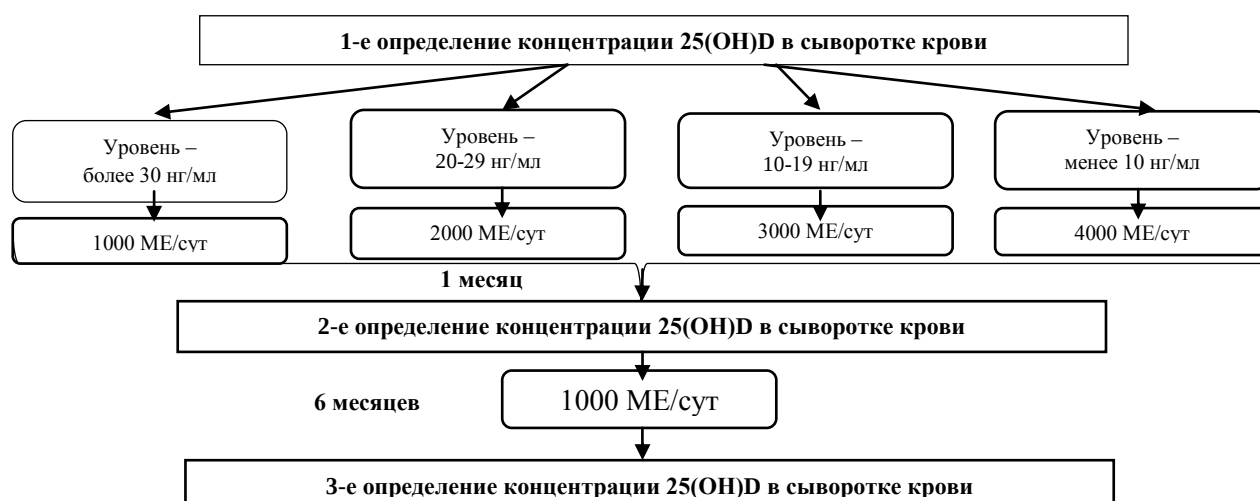


Рисунок 2 – Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D

По истечении месяца приёма пациенты были приглашены на второй визит для повторного забора крови с целью определения эффективности проводимой коррекции недостаточности, а также оценки динамики ПТГ и дефензинов β -1 и β -2 на фоне проводимой коррекции. К концу второго этапа исследования численность выборки составила 72 ребёнка, что составило 66,7% от исходного числа детей, вошедших в группу.

На третьем этапе исследования детям назначалась профилактическая доза водного раствора холекальциферола – 1000 МЕ/сут – длительностью курса 4-6 месяцев, после чего пациенты вновь приглашались на визит, во время которого проводился повторный сбор анамнестических данных, в том числе сведения о количестве перенесённых острых респираторных заболеваниях в течение 6 месяцев, их тяжести, а также оценка параметров физического развития ребенка. К окончанию исследования численность исследуемой группы составила 70 (64,8% от исходного числа) детей.

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 – использовались 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

Особенности обеспеченности витамином D детей раннего возраста. Исходная обеспеченность витамином D в анализируемой группе детей находилась в диапазоне недостаточности – медиана ($Me [25Q-75Q]$) составила 24,8 [17,6–32,5] нг/мл, средний уровень 25(ОН)D сыворотки – $27,3 \pm 1,4$ нг/мл. При этом оптимальный статус витамина D

имели лишь 34 (31,5%) ребёнка, в то время как у 40 (37,0%) детей была диагностирована недостаточность, у 27 (25,0%) – дефицит, а у 7 (6,5%) – тяжёлый дефицит витамина D.

Наилучшую обеспеченность витамином D имели дети первого года жизни: медиана 25(ОН)D у них составила 29,95 [16,2–40,3] нг/мл, что достоверно выше, чем у детей второго – 24,0 [21,3–29,3] нг/мл ($p=0,03$) и третьего года жизни – 20,65 [12,8–25,0] нг/мл ($p=0,002$) соответственно. Корреляция между уровнем витамина D и возрастом пациентов составила $r=-0,32$ ($p<0,001$).

Среди детей первого года жизни оптимальные концентрации витамина D в сыворотке крови выявлены у 25 (50,0%) человек. На втором и третьем году жизни количество пациентов с оптимальным статусом витамина D достоверно меньше по сравнению с группой первого года жизни – 8 (26,67%) ($p<0,05$) и 1 (3,6%) ($p<0,001$) соответственно. В то же время с возрастом отмечается тенденция к увеличению численности пациентов с недостаточностью витамина D – с 11 (22,0%) на первом году жизни до 15 (50,0%) – на втором и 14 (50,0%) – на третьем году жизни ($p<0,05$), а также достоверное увеличение числа пациентов с дефицитом витамина D – на первом году жизни данная группа представлена 7 (14,0%), на втором году – 7 (23,3%) ($p<0,05$), на третьем году жизни – уже 13 (46,4%) детьми ($p<0,01$). В то же время, среди детей второго и третьего года жизни отмечается отсутствие тяжёлого дефицита витамина D ($p<0,05$).

При анализе зависимости обеспеченности витамином D от исходного профилактического приёма, мы установили, что уровень 25(ОН)D сыворотки у детей, получавших препараты холекальциферола, в 1,7 раза выше – 32,7 [25,4–45,7] нг/мл по сравнению с детьми, которым профилактический приём не проводился – 19,8 [10,4–26,3] нг/мл ($p<0,001$). Анализ демонстрирует 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 – 28 (50,0%) и 7 (12,1%) соответственно ($p<0,001$). В группе детей, получавших дополнительно препараты витамина D, число детей с недостаточностью и дефицитом было достоверно ниже ($p<0,01$).

При анализе зависимости обеспеченности витамином D детей на первом году жизни от вида вскармливания, было выявлено, что дети, находящиеся на искусственном вскармливании, имеют лучшие показатели обеспеченности витамином D по сравнению с детьми на грудном вскармливании, независимо от исходного приема профилактических доз препаратов холекальциферола – 32,5 [23,9–39,1] нг/мл и 16,15 [8,6–35,0] нг/мл соответственно ($p<0,05$).

Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и ПТГ у детей раннего возраста. Средний уровень ПТГ в общей группе детей составил $23,1 \pm 1,14$ пг/мл (медиана – 21,3 [15,7–26,2] пг/мл). В таблице 1 представлены сведения об уровнях кальцидиола и ПТГ у включённых в исследование детей в зависимости от статуса витамина D.

Таблица 1 – Показатели 25(ОН)D и ПТГ в зависимости от исходного статуса витамина D у детей раннего возраста

Статус витамина D	Уровень 25(ОН)D, нг/мл	Концентрации ПТГ, пг/мл
	Me [25Q–75Q]	Me [25Q–75Q]
Тяжёлый дефицит, n – 7	8,0 [6,3–8,0]	47,3** [17,9– 47,3]
Дефицит, n–27	14,3 [12,4–17,6]	24,1*** [16,2–32,7]
Недостаточность, n–40	24,8 [23,0–26,1]	22,2* [16,6–26,9]
Оптимальная обеспеченность, n – 34	39,5 [33,4–49,1]	17,9 [13,6–22,1]

Достоверность различий при сравнении с группой с оптимальной обеспеченностью:

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$

Анализ показывает, что дети с оптимальной обеспеченностью витамином D имели достоверно более низкие показатели ПТГ по сравнению с детьми с недостаточностью, дефицитом и тяжёлым дефицитом витамина D ($p=0,015$; $p=0,001$; $p=0,006$ соответственно). При этом выявлена отрицательная корреляция между показателями 25(OH)D и концентрацией ПТГ в сыворотке крови у детей раннего возраста, которая составила $r=-0,35$, $p=0,001$.

При более детальном анализе данной зависимости в обследуемой группе пациентов, мы установили, что максимальная концентрация ПТГ – 77,6 пг/мл – отмечалась у пациента с тяжёлым дефицитом витамина D – 9,5 нг/мл. В то же время, у пациента с наилучшими показателями обеспеченности витамином D – 77,4 нг/мл, концентрация ПТГ составила 13,6 пг/мл (рисунок 3).

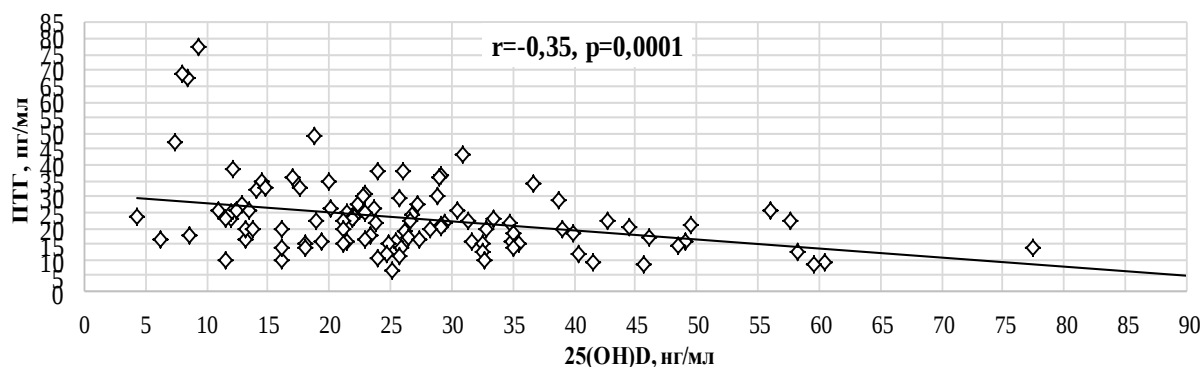
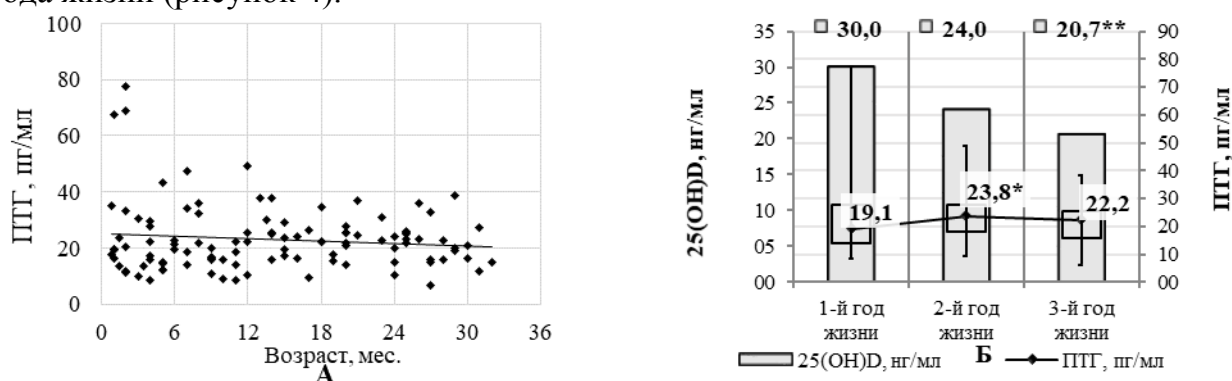


Рисунок 3 – Зависимость между концентрацией ПТГ и 25(OH)D у детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет

Ранее продемонстрирована отрицательная корреляционная зависимость между обеспеченностью витамином D и возрастом пациентов. При анализе зависимости показателя ПТГ от возраста пациентов выявлено, что у детей первого года жизни уровень ПТГ составил 19,1 [13,9–27,7] пг/мл, что достоверно ниже, чем у детей второго года жизни – 23,8 [17,9–27,6] пг/мл ($p=0,05$). Уровень ПТГ у детей третьего года жизни был также выше – 22,3 [15,8–25,5] пг/мл, но достоверно не отличался от уровня ПТГ детей первого года жизни (рисунок 4).



достоверность различий по сравнению с детьми 1-го года: *- $p<0,05$.

Рисунок 4 – Зависимость уровней ПТГ от возраста пациентов: А – распределение показателей ПТГ в зависимости от возраста; Б – медианы значений ПТГ сыворотки в разных возрастных группах

Корреляция между возрастом пациентов и уровнем ПТГ не была значимой и составила $r=0,2$, $p>0,05$. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем ПТГ и концентрацией кальцидиола у детей первого года жизни – $r=-0,44$, $p=0,001$.

Закономерно, что дети на грудном вскармливании, как правило, хуже обеспеченные витамином D, имели несколько большие значения ПТГ по сравнению с детьми на искусственном вскармливании – 19,9 [16,5–36,1] пг/мл и 16,7 [13,5–22,1] пг/мл соответственно, но эти различия недостоверны ($p>0,05$).

Анализ динамики регуляторов фосфорно-кальциевого метаболизма на фоне коррекции недостаточности витамина. В общей группе пациентов по итогам второго этапа исследования наблюдается не только значительный прирост уровня 25(ОН)D сыворотки крови – с 24,8 [17,6–32,5] нг/мл до 49,1 [39,7–69,8] нг/мл ($p<0,001$), но и закономерное снижение показателей ПТГ с 21,0 [15,7–26,2] пг/мл до 12,0 [9,5–15,4] пг/мл ($p<0,001$) (рисунок 5).

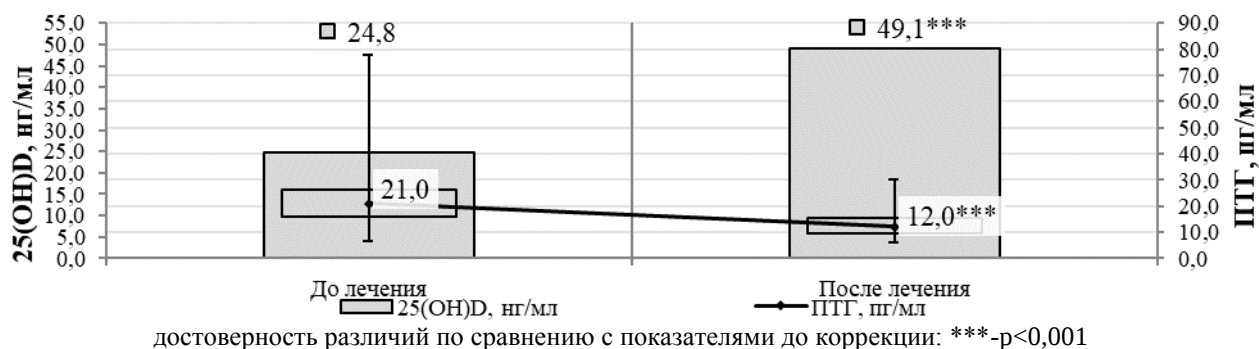


Рисунок 5 – Динамика показателей 25(ОН)D и ПТГ на фоне курса коррекции недостаточности витамина D

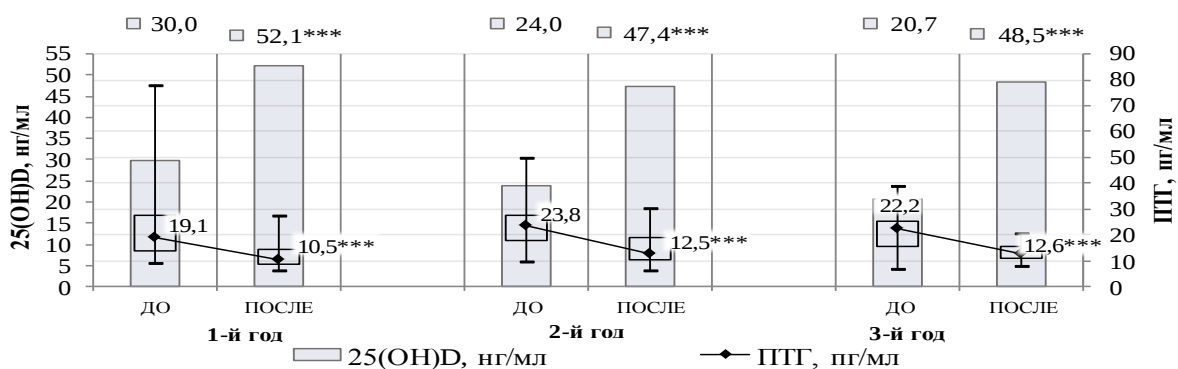
Очевидно, что используемая схема коррекции лечебными дозировками препаратов холекальциферола сопровождается практически двукратным ростом медианы кальцидиола и, тем самым, значительным повышением обеспеченности витамином D в раннем возрасте.

В общей группе пациентов медиана прироста витамина D составила 25,3 [6,6–45,1] нг/мл, в то время как медиана снижения ПТГ составила -7,9 [-12,8–3,7] пг/мл. При этом выявлена сильная отрицательная корреляция зависимости между приростом кальцидиола и ПТГ – $r=-0,64$, $p<0,0001$. Зависимость между использованной в процессе коррекции суточной дозой холекальциферола и приростом ПТГ имела отрицательный характер – $r=-0,38$, $p<0,01$.

Динамика показателей кальцидиола и ПТГ в сыворотке крови в разных возрастных группах представлена на рисунке 6.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что во всех возрастных группах на фоне курса коррекции гиповитаминоза D препаратами холекальциферола при увеличении концентрации 25(ОН)D наблюдалось достоверное снижение уровня ПТГ. При этом наибольший прирост 25(ОН)D наблюдался в группе детей третьего года жизни – 28,1 [16,1–42,8] нг/мл. На втором и первом году жизни прирост кальцидиола составил 17,0 [6,6–25,8] нг/мл и 25,2 [6,6–41,6] нг/мл соответственно.

Проанализировав зависимость между приростами концентрации 25(ОН)D и снижением ПТГ в разных возрастных группах, мы получили сильную отрицательную зависимость в группах первого и второго года жизни – $r=-0,6$ ($p<0,001$) и $r=-0,61$ ($p<0,001$). В группе детей третьего года жизни корреляция между приростом кальцидиола и падением ПТГ составила $r=-0,29$, $p<0,05$.



достоверность различий по сравнению с показателями до коррекции: ***- $p < 0,001$

Рисунок 6 – Динамика 25(OH)D и ПТГ на фоне курса коррекции у детей в разных возрастных группах.

Зависимость между показателями обеспеченности витамином D и уровнем антимикробных пептидов у детей раннего возраста. Исходные показатели $\beta 1$ -дефензина (HBD-1) составили: медиана – 3,3 [2,2–5,9] пг/мл, средний уровень – $4,3 \pm 0,5$ пг/мл; уровень $\beta 2$ -дефензина (HBD-2): медиана – 240,7 [86,8–686,6] пг/мл, средний уровень – $437,1 \pm 44,4$ пг/мл.

Медиана уровня $\beta 1$ -дефензина в группе детей, которым исходно не проводилась профилактика недостаточности витамина D составила 3,2 [2,0–5,8] пг/мл, а в группе с исходным приёмом препаратов витамина D – 3,3 [2,4–5,9] пг/мл ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ показателей $\beta 2$ -дефензина показал, что дети, получавшие накануне первого определения препараты холекальциферола, имели достоверно большие значения $\beta 2$ -дефензина по сравнению с детьми, не получавшими профилактические дозы препаратов холекальциферола – 335,8 [116,0–767,4] пг/мл и 159,2 [74,0–584,6] пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

В таблице 2 представлена зависимость исходной концентрации β -дефензинов от обеспеченности витамином D.

Таблица 2 – Зависимость уровней β -дефензинов от обеспеченности витамином D

Обеспеченность витамином D	$\beta 1$ -дефензин, пг/мл	$\beta 2$ -дефензин, пг/мл
	Me [25Q – 75Q]	Me [25Q – 75Q]
менее 20 нг/мл, n – 34	3,6 [2,1–5,9]	570,1 [123,1–1144,7]
20–30 нг/мл, n – 40	3,9 [2,7–4,4]	233,0 [52,2–527,6]
более 30 нг/мл, n – 34	2,6 [1,9–3,4]	162,3 [88,3–345,2]

Анализ данных таблицы 2 демонстрирует, что описанной в литературе прямой зависимости между исходными показателями 25(OH)D и β -дефензинов не выявлено, однако, тому есть определённое объяснение. В ходе дальнейшего анализа мы получили, что дети, находящиеся на естественном вскармливании, имеют показатели 25(OH)D ниже, а вот уровни АМП у них заметно выше, чем у детей на искусственном вскармливании, что более подробно будет представлено в следующем разделе. Мы получили, что в группе детей с дефицитом витамина D число детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании, было существенно выше, по сравнению с группами с недостаточностью и оптимальной обеспеченностью витамина D – 29,0 %, 5,0 % и 17,6 % соответственно.

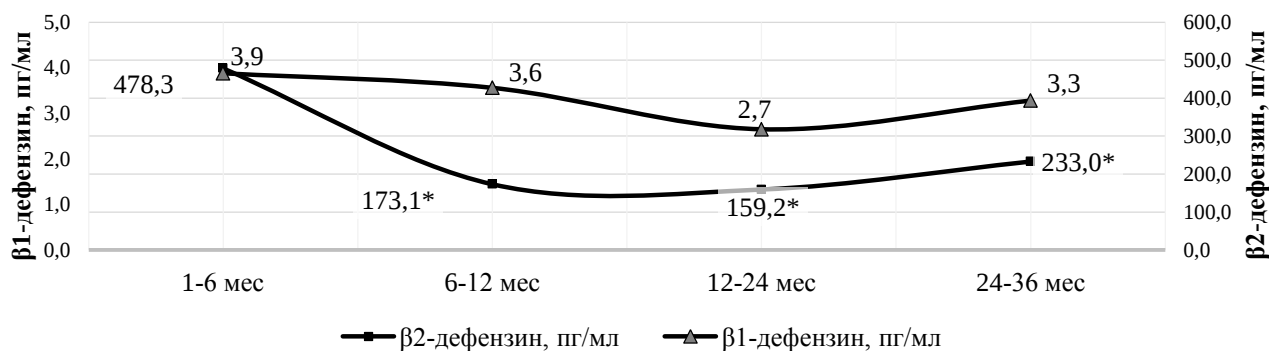
Таким образом, несмотря на то, что исключительно грудное вскармливание является фактором риска дефицита витамина D, в то же время, обладая мощным иммуностропным

эффектом, обеспечивает синтез АМП за счёт других – не витамин D-зависимых механизмов.

Возрастные особенности уровней АМП у детей раннего возраста. Чёткой зависимости между исследуемыми показателями β -дефензинов и возрастом пациентов, как в случае анализа уровня 25(OH)D сыворотки крови у детей раннего возраста, не получено, что вполне объяснимо большей чувствительностью показателей АМП к гораздо более широкому спектру факторов.

Тем не менее, наблюдается некоторая схожесть кривых медиан кальцидиола и β -дефензинов (рисунок 7).

В частности, наиболее высокий исходный уровень $\beta 1$ и $\beta 2$ -дефензинов выявлен у детей первых 6 месяцев жизни, что обусловлено в большей степени колонизацией микроорганизмами слизистых оболочек и кожи детей после рождения, способствующей синтезу АМП через Toll-like рецепторы, так и более высокой частотой естественного вскармливания в этом возрасте и наличием дополнительных иммуностропных факторов грудного молока, которые независимо от уровня 25(OH)D стимулируют продукцию дефензинов.



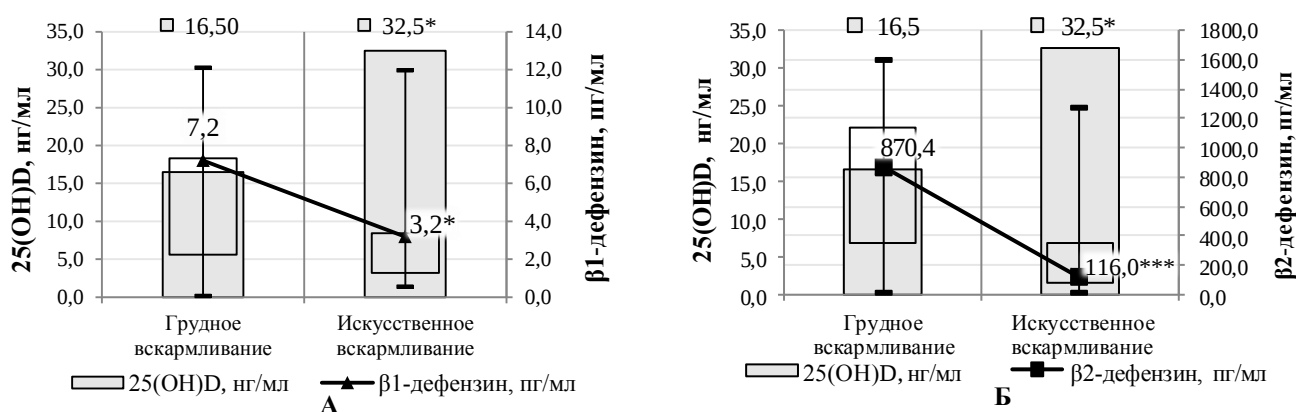
достоверность различий по сравнению с группой 1-6 месяцев: *- $p < 0,05$

Рисунок 7 – Зависимость уровней $\beta 1$ -дефензина и $\beta 2$ -дефензина от возраста пациентов

Медиана $\beta 1$ -дефензина в группе детей до 6 месяцев составила 3,9 [0,8–4,2] пг/мл, средний уровень составил $4,6 \pm 1,3$ пг/мл. Медиана $\beta 2$ -дефензина у детей данной возрастной группы составила 478,3 [113,5–994,8] пг/мл, средний уровень – $634,7 \pm 105,7$ пг/мл. С возрастом уровень как $\beta 1$ -, так и $\beta 2$ -дефензинов достоверно снижался параллельно снижению концентрации 25(OH)D сыворотки крови, составляя к трём годам 3,3 [2,9–4,0] пг/мл ($p < 0,05$) и 206,6 [101,5–684,0] пг/мл ($p < 0,05$) соответственно.

Интересным и важным с точки зрения аргументации, на наш взгляд, является анализ зависимости уровней β -дефензинов у детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания (рисунок 8).

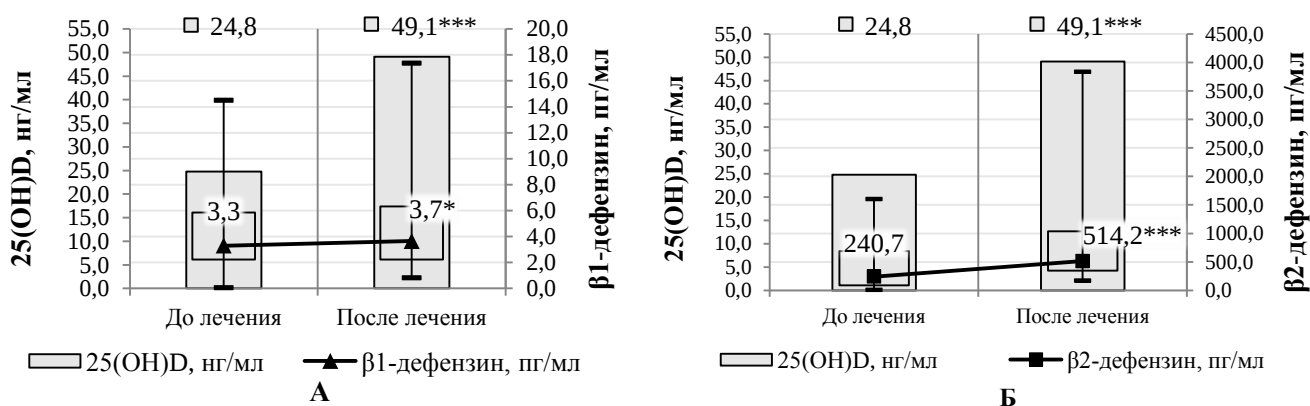
Медиана уровня $\beta 1$ -дефензина у детей на грудном вскармливании составила 7,2 [2,2–7,3] пг/мл, средний уровень – $6,3 \pm 1,6$ пг/мл, у детей на искусственном вскармливании – 3,2 [1,3–3,4] пг/мл, средний уровень – $3,7 \pm 1,1$ пг/мл ($p = 0,05$). Показатели $\beta 2$ -дефензинов у детей на грудном и искусственном вскармливании различаются ещё более существенно – 870,4 [349,7–1140,4] пг/мл ($834,5 \pm 125,7$ пг/мл) и 116,0 [79,1–353,8] пг/мл ($303,7 \pm 64,4$ пг/мл) соответственно ($p < 0,01$).



достоверность различий по сравнению с грудным вскармливанием: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$

Рисунок 8 – Зависимость уровней β1-дефензина (А) и β2-дефензина (Б) от вида вскармливания среди детей первого года жизни

Влияние курса коррекции гиповитаминоза D на продукцию антимикробных пептидов у детей раннего возраста. На фоне месячного курса приёма препаратов витамина D параллельно увеличению концентрации кальцидиола сыворотки наблюдался прирост показателей как β1-, так и β2-дефензинов (рисунок 9 А-Б).



достоверность различий по сравнению со значениями до лечения: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$

Рисунок 9 – Динамика β1-дефензина (А) и β2-дефензина (Б) на фоне месячного курса приёма препаратов холекальциферола

Проведён анализ динамики уровней антимикробных пептидов в зависимости от дозы препаратов холекальциферола в рамках курса коррекции. Обращает на себя внимание, что во всех анализируемых группах (от 1000 МЕ/сут до 3000-4000 МЕ/сут) отмечался положительный прирост как β1-дефензина, так и β2-дефензина. При этом мы получили прямую корреляционную зависимость между дозой препарата холекальциферола и приростом β2-дефензина – $r=0,34$, $p < 0,05$.

В таблице 3 представлены показатели антимикробных пептидов в зависимости от статуса витамина D у детей после месячного курса терапии препаратами холекальциферола.

Анализ представленных в таблице 3 данных показывает, что по итогам месячного курса коррекции показатели как β1-, так и β2-дефензинов весьма отчётливо коррелиру-

ют с обеспеченностью витамином D. Максимальные уровни β 2-дефензинов выявлены у детей с нормальной обеспеченностью, они в 1,37 раза выше, чем у детей с недостаточностью ($p<0,05$) и в 1,62 раза выше, чем у детей с дефицитом витамина D ($p<0,05$). Корреляционная связь между концентрацией 25(OH)D и уровнем β 1-дефензина в сыворотке крови по итогам второго этапа исследования составила $r=0,39$ ($p<0,01$), а между кальцидиолом и уровнем β 2-дефензина $r=0,42$ ($p<0,01$).

Таблица 3 – Зависимость уровней β -дефензинов от обеспеченности витамином D после курса коррекции

Обеспеченность витамином D	β 1-дефензин, пг/мл	β 2-дефензин, пг/мл
	Me [25Q–75Q]	Me [25Q–75Q]
менее 20 нг/мл, n – 5	3,4* [3,1–4,5]	323,5* [260,6–708,5]
20–30 нг/мл, n – 6	4,9 [2,8–6,8]	380,6* [238,2–931,2]
более 30 нг/мл, n – 61	4,2 [2,2–5,8]	522,8 [350,2–996,1]

достоверность различий по сравнению группой оптимальной обеспеченности: *- $p<0,05$

Оценка влияния профилактического приёма холекальциферола на обеспеченность витамином D и уровни антимикробных пептидов у детей раннего возраста.

На фоне профилактического приёма препаратов витамина D в общей группе пациентов произошло снижение концентрации 25(OH)D сыворотки крови относительно результатов после курса коррекции лечебными дозами – медиана в третьей точке составила 28,9 [24,7–36,8] нг/мл по сравнению с результатами во второй точке исследования – 49,1 [39,7–69,8] нг/мл ($p<0,001$), средний уровень – $32,5 \pm 1,5$ нг/мл и $54,6 \pm 3,1$ нг/мл соответственно ($p<0,001$).

Обнаруженная нами динамика, прежде всего, обусловлена снижением комплаенса приёма препаратов холекальциферола родителями детей. В частности, к моменту заключительного забора крови лишь 12 (17,1%) из 70 дошедших до конца третьего этапа исследования детей продолжали принимать рекомендованные профилактические дозы препаратов холекальциферола, в то время как 58 (82,9%) несмотря на рекомендации, прервали профилактический приём препаратов витамина D.

Закономерно, что между комплаентными пациентами и детьми, прервавшими курс профилактики, выявлена существенная разница в уровне 25(OH)D в третьей точке исследования – 45,2 [29,8–51,3] нг/мл и 27,3 [24,3–34,9] нг/мл соответственно ($p<0,01$). Анализ показал, что группа комплаентных пациентов в основном представлена детьми с оптимальной обеспеченностью – 9 (75,0%), а 3 (25,0%) ребёнка имели недостаточность витамина D. В то же время, группу детей, прервавших курс профилактики, в основном составляли пациенты с недостаточностью витамина D – 30 (51,7%), число детей с оптимальной обеспеченностью в данной группе было значительно меньше – 22 (37,9%). Помимо этого, в группе некомплаентных пациентов у 6 (10,4%) детей отмечался дефицит витамина D.

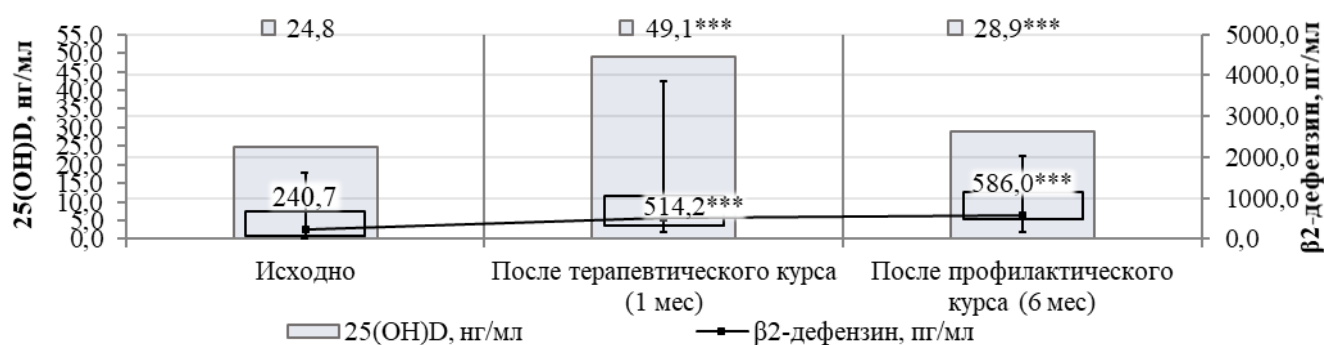
В то же время, концентрация антимикробных пептидов на фоне длительного приёма водного раствора холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут продолжала возрастать, несмотря на снижение уровня 25(OH)D сыворотки крови. На рисунке 10 продемонстрирована динамика уровней кальцидиола и β 1-дефензина на фоне терапевтического и профилактического курса приёма препаратов холекальциферола во второй и в третьей точках исследования. Длительный приём препаратов витамина D способствовал увеличению концентрации β 1-дефензина в 2,4 раза по сравнению с исходным значением – с 3,3 [2,2–5,9] пг/мл до 7,8 [6,2–10,4] пг/мл ($p<0,001$). По сравнению с результатами после курса коррекции прирост β 1-дефензина составил 4,8 [1,1–7,6] пг/мл ($p<0,001$).



достоверность различий по сравнению с предыдущим этапом исследования: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$

Рисунок 10 – Динамика 25(ОН)D и β1-дефензина на фоне приёма лечебных (1 месяц) и профилактических (6 месяцев) доз холекальциферола.

Динамика 25(ОН)D и β2-дефензина на фоне терапевтического и профилактического курса приёма витамина D представлена на рисунке 11.



достоверность различий по сравнению с предыдущим этапом исследования: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$

Рисунок 11 – Динамика 25(ОН)D и β2-дефензина на фоне приёма лечебных (1 месяц) и профилактических (6 месяцев) доз холекальциферола.

Уровень β2-дефензина на фоне пролонгированного приёма препаратов холекальциферола также увеличился с 514,2 [344,1–1038,8] пг/мл после терапевтического курса до 586,0 [475,5–1135,6] пг/мл ($p < 0,001$). При этом приём препаратов витамина D способствовал увеличению концентрации β2-дефензина практически в 2,5 раза по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$).

По-видимому, в комплексе факторов, необходимых для инициации синтеза антимикробных пептидов, необходимо создание оптимальной обеспеченности 25(ОН)D, что в нашем исследовании произошло на фоне месячного курса коррекции гиповитаминоза D и было зафиксировано во второй точке исследования. Дальнейший приём профилактических доз водного раствора холекальциферола, который сопровождался постепенным снижением концентрации 25(ОН)D, не приводит к падению уровней АМП, что, по всей видимости, объясняется возможностью создания некоторого пула дефензинов на фоне оптимального статуса витамина D.

Медиана β1-дефензина в группе детей, не прерывавших курс приёма витамина D, составила 7,8 [6,6–9,6] пг/мл, средний уровень – $8,5 \pm 1,0$ пг/мл. В то же время, в группе некомплаентных пациентов медиана β1-дефензина была несколько меньше и составила

7,5 [5,9-8,7] пг/мл, средний уровень – $8,1 \pm 0,5$ пг/мл. Концентрации $\beta 2$ -дефензина в группе комплаентных детей были достоверно выше – 673,0 [504,5–1876,0] пг/мл ($1021,1 \pm 180,0$ пг/мл) по сравнению с детьми, прервавшими приём холекальциферола – 580,0 [454,3–1046,0] пг/мл ($782,2 \pm 65,7$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Зависимость частоты заболеваемости от обеспеченности витамином D и анти-микробными пептидами. Суммарное число эпизодов ОРИ в общей группе детей составило 133. За период интервенционной фазы из 72 завершивших исследование пациентов у 51 (70,8%) зарегистрирован хотя бы один эпизод ОРИ. Средняя частота ОРИ на фоне приёма препаратов витамина D за 6 месяцев после предшествовавшего курса коррекции составила $1,69 \pm 0,16$ раз. При этом из числа болевших детей большая часть перенесла не более 2 эпизодов ОРИ – 34 (66,7%); до 4 эпизодов ОРИ перенесли 13 (25,5%) детей и более 4 эпизодов – 4 (7,8%) пациентов.

Анализ показал, что более 95% эпизодов ОРИ представлены инфекциями верхних дыхательных путей преимущественно вирусной этиологии, имевшими неосложнённый характер, и лишь в 2 (1,5%) случаях ОРИ протекали с осложнениями в виде внебольничной пневмонии и острого среднего гнойного отита.

В таблице 4 представлены данные о количестве эпизодов ОРИ у детей раннего возраста на третьем этапе исследования на фоне приёма профилактической дозы холекальциферола.

Таблица 4 – Распределение пациентов в зависимости от обеспеченности витамином D и частотой эпизодов ОРИ за 6 месяцев

Статус витамина D в третьей точке исследования	Заболеваемость ОРИ у детей, кол-во эпизодов/6 мес			
	Не болели	1 – 2 эпизода	3 – 4 эпизода	Более 4 эпизодов
> 30 нг/мл, n=61	20 (32,8%)	30 (49,2%)	10 (16,4%)	1 (1,6%)
21-30 нг/мл, n=6	1 (16,7%)*	3 (50,0%)	2 (33,3%)*	0 (0 %)
<20 нг/мл, n=5	0 (0%)	1 (20,0%)*	1 (20,0%)	3 (60,0%)**

достоверность различий с группой оптимального статуса * - $p < 0,05$; ** - $< 0,01$

При сравнительном анализе распространённости ОРИ в группах детей в зависимости от их обеспеченности витамином D выявлено, что в группе с оптимальной обеспеченностью имелось достоверно большее число не болевших по сравнению с группами детей с недостаточностью и дефицитом витамина D в третьей точке исследования.

При этом, если число болевших 1-2 раза детей не отличалось в группах с оптимальной и недостаточной обеспеченностью витамином D, то в группе с дефицитом таких детей было существенно меньше. В то же время, в группе детей с дефицитом витамина D было достоверно большее число пациентов, переболевших 4 и более раз за период 6 месяцев исследования. При этом, два зафиксированных случая осложнений ОРИ отмечались у детей именно с дефицитом витамина D.

В целом, средний уровень 25(ОН)D среди болевших детей был ниже, хоть и недостоверно, по сравнению с не болевшими за 6 месяцев детьми – $48,7 [37,1–68,6]$ нг/мл и $51,4 [40,0–79,6]$ нг/мл соответственно ($p = 0,21$).

При анализе частоты эпизодов ОРИ среди детей с различной обеспеченностью витамином D выявлено, что по мере возрастания концентрации кальцидиола сыворотки отмечается снижение частоты эпизодов ОРИ у детей. Так, среднее количество эпизодов ОРИ у детей с оптимальным статусом витамина D составило 1 [1–2] за 6 месяцев ($1,57 \pm 0,17$ эпизодов/6 мес); у детей с недостаточной обеспеченностью витамином D – 1,5 [0,5–2,5] эпизода ($1,5 \pm 0,5$ эпизодов/6 мес); дети с дефицитом в среднем перенесли 3

[2–4] эпизода ОРИ за полгода исследования ($3,0 \pm 0,83$ раз/6 мес). Корреляция между уровнем 25(ОН)D сыворотки и частотой ОРИ у детей раннего возраста составила $r = -0,24$, $p = 0,038$.

В таблице 5 представлена сравнительная характеристика значений исследуемых лабораторных параметров в группе болевших детей в зависимости от частоты эпизодов ОРИ за 6 месяцев.

Таблица 5 – Уровень 25(ОН)D и АМП в сыворотке крови у детей с различной частотой ОРИ на фоне профилактического курса приёма холекальциферола

Статус витамина D и уровень АМП в третьей точке исследования	Заболеваемость ОРИ у детей, кол-во эпизодов/6 мес		
	1 – 2 эпизода, n – 34	3 – 4 эпизода, n – 13	более 4 эпизодов, n – 4
25(ОН)D, нг/мл	53,8 [43,7–75,5]	49,1 [37,05–63,6]	10,5*** [9,2–13,6]
β 1-дефензин, пг/мл	7,7 [5,1–7,5]	3,2* [1,6–5,7]	2,9* [2,3–3,7]
β 2-дефензин, пг/мл	568,8 [224,3–1588,4]	452,5* [263,8–778,7]	534,0* [289,0–423,5]

достоверность различий с группой детей, болевших 1-2 раза: * - $p < 0,05$; ***- $< 0,001$

Анализ полученных данных демонстрирует, что в группе детей, перенесших не более 2 эпизодов ОРИ, наблюдается достоверно большие значения как кальцидиола, так и АМП по сравнению с группами детей, болевшими более 2 раз в течение шестимесячного профилактического курса. В концентрациях β 1- и β 2-дефензина имелась аналогичная тенденция. Так при частоте ОРИ 1-2 раза средние концентрации β 1- и β 2-дефензина составляли $8,8 \pm 2,4$ пг/мл и $1069,0 \pm 368,5$ пг/мл, что было достоверно выше по сравнению со средними значениями АМП в группах, болевших 3-4 раза ($p = 0,032$ и $p = 0,034$) и более 4 раз ($p = 0,05$ и $p = 0,044$). Снижение концентрации АМП, происходящее параллельно снижению уровня 25(ОН)D, сопровождается увеличением заболеваемости ОРИ у детей.

Влияние обеспеченности витамином D и АМП на тяжесть эпизодов ОРИ и частоту применения антибактериальных препаратов. Как было отмечено ранее, 131 (98,5%) эпизод ОРИ у 51 болевшего ребёнка в нашем исследовании имели неосложнённый характер, в то время как в 2 (1,5%) случаях ОРИ протекали с осложнениями в виде внебольничной пневмонии и острого среднего гнойного отита. При этом концентрация 25(ОН)D у ребёнка, перенёсшего внебольничную пневмонию, находилась в диапазоне выраженного дефицита – 9,2 нг/мл. Ребёнок, перенесший ОРИ с осложнением в виде острого гнойного среднего отита, имел несколько лучшие показатели обеспеченности витамином D – 22,4 нг/мл.

Антибактериальную терапию хотя бы один раз за 6 месяцев получили 25 (49,0% от числа болевших) детей. Средняя частота приёма антибактериальных препаратов в группе болевших детей составила $0,68 \pm 0,11$ раз/6 месяцев. В группе болевших детей с оптимальной обеспеченностью витамином D, частота применения антибактериальных препаратов была существенно ниже по сравнению с группами детей с недостаточностью и дефицитом витамина D: в группе детей с концентрацией кальцидиола сыворотки > 30 нг/мл антибиотики получили 18 (43,9%) детей, в то время как в группе с недостаточностью и дефицитом – 3 (60,0%) и 4 (80,0%) детей соответственно ($p < 0,05$). Обеспеченность витамином D в группе болевших детей, которым не потребовалась антибактериальная терапия, была несколько лучше по сравнению с группой, получавших антибактериальные препараты – 53,0 [43,1–79,6] нг/мл и 50,0 [38,0–66,8] нг/мл соответственно ($p > 0,05$).

Существенных различий в уровнях антимикробных пептидов между группами детей, получавшими и не получавшими антибактериальные препараты, не выявлено. Тем не менее, уровни как $\beta 1$ -, так и $\beta 2$ -дефензинов в группе детей, которым потребовалось назначение антибактериальных препаратов, были несколько выше по сравнению с группой детей, где лечение было симптоматическим.

ВЫВОДЫ

1. У детей раннего возраста имеется существенная зависимость между уровнем паратиреоидного гормона и обеспеченностью витамином D. Использование у детей раннего возраста лечебных доз препаратов витамина D способствует значимому увеличению концентрации кальцидиола сыворотки и снижению уровня паратиреоидного гормона.

2. Недостаточная обеспеченность витамином D у детей второго и третьего года жизни по сравнению с детьми первого года сопровождается повышением концентрации паратиреоидного гормона. Дети первого года жизни, находящиеся на грудном вскармливании и не получающие дополнительные профилактические дозы препаратов холекальциферола, составляют группу риска по развитию тяжёлого дефицита витамина D и вторичного гиперпаратиреоза.

3. Продукция антимикробных пептидов у детей раннего возраста тесно взаимосвязана с обеспеченностью витамином D. У детей, находящихся на естественном вскармливании, несмотря на худшую обеспеченность витамином D, концентрации $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов выше по сравнению с детьми на искусственном вскармливании, что объясняется наличием в грудном молоке иммуногенных факторов.

4. Использование лечебных доз препаратов холекальциферола в рамках месячного курса коррекции гиповитаминоза D способствовало статистически значимому приросту уровней $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов, наиболее выраженному в группе детей, получавших профилактические дозы витамина D до включения в исследование, что свидетельствует о кумулятивном иммуногеном эффекте холекальциферола. Прирост уровня $\beta 2$ -дефензина носит дозозависимый характер ($r=0,34$, $p<0,05$).

5. Приём холекальциферола в профилактической дозе 1000 МЕ/сут у детей раннего возраста сопровождается нарастанием концентрации антимикробных пептидов в сыворотке крови.

6. Профилактические дозы холекальциферола способствуют уменьшению частоты респираторных инфекций преимущественно у детей с оптимальной обеспеченностью витамином D. Высокие показатели кальцидиола, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -дефензинов ассоциированы с редкими эпизодами респираторных инфекций у детей раннего возраста (менее 2 раз в течение полугода), а также с уменьшением частоты использования антибактериальных препаратов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка обеспеченности витамином D должна проводиться всем детям раннего возраста, которые представляют собой наиболее уязвимую группу по развитию гиповитаминоза D и витамин-D-дефицит ассоциированных состояний, с целью проведения своевременной коррекции и профилактики недостаточности витамина D по разработанной схеме.

2. Необходим круглогодичный приём препаратов холекальциферола у детей раннего возраста.

3. Использование препаратов холекальциферола в качестве иммуномодулирующего препарата у детей раннего возраста, особенно в группе часто болеющих детей, позволит повысить резистентность детского организма, снизить частоту ОРИ и уменьшить потребность детей раннего возраста в антибактериальных препаратах.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Впервые полученные данные о взаимосвязи обеспеченности витамином D и уровнями ПТГ у детей раннего возраста, а также данные о зависимости продукции АМП и частоты ОРИ от статуса витамина D у детей раннего возраста, создают основу для понимания механизмов взаимодействия основных гормональных регуляторов фосфорно-кальциевого метаболизма, а также механизмов влияния витамина D на функционирование иммунной системы ребёнка.

Перспективным представляется лонгитудинальный анализ взаимозависимости между обеспеченностью витамином D в раннем возрасте, динамикой уровня ПТГ, показателями метаболитов костной ткани (остеокальцин, остеопротегерин, С-концевые фрагменты коллагена I типа, белок Клото и др.) и денситометрическими показателями минеральной плотности костной ткани в подростковой возрасте.

Перспективным направлением является детальное изучение статуса витамина D и продукции антимикробных пептидов у детей с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта, инфекций мочевых путей для проведения своевременной коррекции недостаточности витамином D, являющейся одним из факторов риска снижения резистентности детского организма к ОРИ.

Несомненно, перспективным направлением профилактической педиатрии является использование препаратов холекальциферола в детской популяции в качестве иммуномодулирующего средства, оказывающего позитивное влияние на снижение уровня заболеваемости ОРИ у детей раннего, дошкольного и школьного возраста.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region / L.J. Klimov, S.V. Dolbnya, L.S. Alaverdyan, **A.N. Kasyanova** [et al.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 159–163.
2. Статус витамина D у детей Юга России в осенне-зимнем периоде года / Л.Я. Климов, И.Н. Захарова, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, Т.М. Арутюнян, **А.Н. Касьянова** [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 14. – С. 14–19.
3. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, И.Д. Майкова, **А.Н. Касьянова** [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 68–76.
4. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова, О.А. Громова, С.В. Долбня, **А.Н. Касьянова** [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 6. – С. 62–70.
5. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1) / Л.Я. Климов, И.Н. Захарова, В.А. Курьянинова, И.Л. Никитина, Т.Л. Каронова, С.И. Малявская, С.В. Долбня, **А.Н. Касьянова** [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 214–220.
6. 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** [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 149–154.
7. Витамин D и хронические заболевания кишечника: роль в патогенезе и место в терапии / Л.Я. Климов, И.Н. Захарова, Л.М. Абрамская, М.В. Стоян, В.А. Курьянинова,

- С.В. Долбня, **А.Н. Касьянова** [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 59–64.
8. 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** [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 22–28.
 9. 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, S.V. Dolbnya, **A.N. Kasyanova** [et al.]// Medical news of North Caucasus. – 2017. – Vol. 12, Iss 3. – P. 325–329.
 10. 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** [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 5. – С. 66–73.
 11. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, **А.Н. Касьянова** [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 171–179.
 12. 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, **А.Н. Касьянова** [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 2. – С. 32–41.
 13. Finding an effective and safe cholecalciferol dose for the prevention and treatment of vitamin D insufficiency in children under three years of age / V.A. Kuryaninova, I.N. Zakharova, **A.N. Kasyanova** [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2018. – Vol. 66, № S2. – С. 1149–1150.
 14. Взаимосвязь инфекционной заболеваемости и недостаточности витамина D: современное состояние проблемы / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, **А.Н. Касьянова** [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 69–78.
 15. Уровень паратгормона и его взаимосвязь с обеспеченностью витамином D в раннем детском возрасте / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, **А.Н. Касьянова** [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 51–58.
 16. Обеспеченность витамином D детей и подростков с муковисцидозом, проживающих на Юге России, в зимнее время года / Л.Я. Климов, С.В. Долбня, Е.И. Кондратьева, А.А. Дятлова, Е.А. Енина, В.А. Курьянинова, **А.Н. Касьянова** [и др.]// Медицинский совет. – 2019. – № 2. – С. 240–249.
 17. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей / И.Н. Захарова, И.М. Османов, Л.Я. Климов, **А.Н. Касьянова** [и др.]// Медицинский совет. – 2019. – № 2. – С. 143–150.
 18. Современные представления об иммуотропных эффектах витамина D / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, **А.Н. Касьянова** [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14, №1. – С. 7–17.
 19. Correlation between parathormone level and vitamin D apply in the early childhood / **A. Kasyanova**, I. Zakharova, V. Kuryaninova [et al.]// Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2019. – Vol. 68, Suppl. 1. – P. 1217.

20. Касьянова, А.Н. Анализ обеспеченности витамином D новорождённых детей, родившихся на территории Ставропольского края / **А.Н. Касьянова** // Неделя науки 2015: материалы всероссийского молодёжного форума с международным участием. – Ставрополь, 2015. – С. 73–74.
21. 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. Аксёнов, Г.С. Анисимов, Д.В. Бобрышев, А.В. Ягупова, С.С. Масальский, Л.Л. Автандилян, Ю.В. Борисова, **А.Н. Касьянова** // Вестник молодого учёного. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 13–21.
22. 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, Р.А. Атанесян, С.С. Масальский, Л.Л. Автандилян, **А.Н. Касьянова** // Вестник молодого учёного. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 24–34.
23. Арутюнян, Т.М. Уровень витамина D и показатели фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста, проживающих на Юге России / Т.М. Арутюнян, **А.Н. Касьянова**, А.Г. Аксёнов // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 78–82.
24. Bone metabolism metabolites level in Celiac children / L.Ya. Klimov, V.A. Kuryaninova, I. Zakharova, M.V. Stoyan, L. Abramskaya, S.V. Dolbnya, **A.N. Kasyanova**, G. Anisimov // European Journal of Pediatrics. – 2016. – Vol. 175, № 11. – P. 236.
25. 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 [и др.] // Вестник молодого учёного. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 6–13.
26. Influence of duration of cholecalciferol products administration on the efficacy of hypovitaminosis D prevention in children during the first year of life / L.Ya. Klimov, V.A. Kuryaninova, S.V. Dolbnya, I.N. Zakharova, **A.N. Kasyanova** [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 2016. – Vol. 175, № 11. – P. 343.
27. Влияние отягощённого течения антенатального периода на обеспеченность витамином D детей первых месяцев жизни / С.В. Долбня, **А.Н. Касьянова**, Л.С. Алавердян [и др.] // Вестник молодого учёного. – 2016. – Т. 14, № 3. – С. 3–6.
28. 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** [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2016. – № 4. – С. 86–93.
29. **Касьянова, А.Н.** Влияние длительности сапплементации препаратами холекальциферола на обеспеченность витамином D детей раннего возраста / А.Н. Касьянова // Неделя науки–2016: материалы Всероссийского молодёжного форума с международным участием. – Ставрополь, 2016. – С. 295–299.
30. 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, **A. Kasyanova** [et al.] // Journal of US-China medical science. – 2017. – Vol. 14, № 5. – P. 192–202.
31. Efficacy of prevention and correction of vitamin D deficiency using therapeutic doses of cholecalciferol in children under three years of age / L.Ya. Klimov, I.N. Zakharova, V.A.

- Kuryaninova, S.V. Dolbnya, **A.N. Kasyanova** [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 2017. – Т. 176, № 11. – С. 1488.
32. 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, **А.Н. Касьянова** [и др.]// Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – № 1. – С. 73–81.
33. β -defensin level changes over time in children under three years of age receiving cholecalciferol / V.A. Kuryaninova, S.V. Dolbnya, A.N. **Kasyanova** [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2017. – Vol. 64, Suppl.1. – P. 988.
34. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (обзор основных положений документа) / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, **А.Н. Касьянова** [и др.]// Медицинский оппонент. – 2018. – № 1. – С. 30–37.
35. 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 Ставропольского государственного медицинского университета. – Ставрополь, 2018. – С. 285–286.
36. Коррекция гиповитаминоза D у детей раннего возраста, проживающих на Юге России / А.В. Ягупова, Л.Я. Климов, С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, **А.Н. Касьянова**, А.А. Дятлова // Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского Федерального Округа: материалы Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием. – Ставрополь, 2018. – С. 245–248.
37. Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents / I. Zakharova, L. Klimov, V. Kuryaninova, I. Nikitina, S. Malyavskaya, S. Dolbnya, **A.N. Kasyanova** [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2019. – Vol. 10, Mar. – P. 103.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

1,25(OH)₂D – кальцитриол

25(OH)D – кальцидиол

VDR – рецепторы витамина D

АМП – антимикробные пептиды

ОРИ – острая респираторная инфекция

ПТГ – паратиреоидный гормон