

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

КЛИМОВ ЛЕОНИД ЯКОВЛЕВИЧ

**Недостаточность витамина D и её коррекция у детей
раннего возраста в регионах Российской Федерации**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат диссертация
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

г. Москва, 2019

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Захарова Ирина Николаевна

Официальные оппоненты:

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

Решетник Любовь Александровна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры детских болезней и детских инфекций

Рылова Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной педиатрии

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Защита состоится «12» ноября 2019 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д208.071.01 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, улица Барrikадная, дом 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, улица Беломорская, дом 19/2 и на сайте <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «__ » августа 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор
Петрович

Зыков

Валерий

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема обеспеченности витамином D детей, подростков и взрослых в последние десятилетия интенсивно изучается во всём мире. В различных странах и регионах мира, включая Российскую Федерацию, проводятся масштабные исследования, посвящённые анализу распространённости дефицита и недостаточности витамина D, их влиянию на состояние здоровья различных групп населения, взаимосвязь с частотой и структурой заболеваемости [Захарова И.Н. и соавт., 2015, Мальцев С.В. и соавт., 2017, Громова О.А. и соавт., 2017, Holick M., 2017, Cepeda S.J. et al., 2019]. Фундаментальные открытия, убедительно демонстрирующие мультисистемный гормоноподобный характер влияния активных метаболитов витамина D, опосредуемый через расположенные в различных органах специфические VDR-рецепторы, позволяют рассматривать витамин D в качестве одного из важнейших микронутриентов [Коденцова В.М., 2017, Шварц Г.Я., 2017, DeLuca H.F., 2008, Pludowski P. et al. 2018].

Помимо того, что недостаточность холекальциферола лежит в основе этиологии приобретённых заболеваний костной системы детей раннего (ракит) и старшего (остеопороз) возраста, активный метаболит витамина D обладает внекостными или некальциемическими эффектами, в частности, регулирует иммунный ответ, играет роль в процессах воспаления, регенерации и ряде других [Захарова И.Н., 2016, Громова О.А., 2017, Рылова Н.В., 2017, Pettifor J.M., 2013, Pike J.W. et al., 2017]. В различных популяциях показано, что нормальная обеспеченность витамином D на фоне регулярного длительного приёма препаратов холекальциферола не только меняет структуру заболеваемости, но и существенно снижает общую смертность [Пигарова Е.А. и соавт., 2016, Bischoff-Ferrari H.A., 2012, Antonucci R. Et al., 2018, Bouillon R., 2018].

В среде специалистов-нутрициологов недостаточность витамина D в течение последних полутора-двух десятилетий рассматривается в качестве одной из неинфекционных пандемий, а число людей с гиповитаминозом D, по экспертным данным, превосходит миллиард человек [Захарова И.Н., 2017, Петрушкина А.А., 2018, Bischoff-Ferrari H.A., 2012, Holick M., 2017].

Эпидемиология гиповитаминоза D в детской популяции в последние годы активно изучается. В частности, в США среди детей гиповитаминоз D диагностируется более чем у двух третей, при этом уровень 25(OH)D менее 15 нг/мл встретился у 9% обследованных [Holick M. et al., 2007].

Традиционное внимание российской педиатрической службы к роли витамина D в процессах формирования костной ткани в младенчестве и раннем возрасте, многочисленные исследования ведущих учёных-педиатров СССР и РФ привели к созданию в России вполне эффективной системы клинической, а начиная с 70-х годов XX века клинико-лабораторной диагностики, профилактики и лечения ракита, позволившей существенно сократить частоту этого заболевания и обусловленных им долговременных неблагоприятных

последствий для здоровья населения [Мальцев С.В., 2017, Громова О.А. и соавт., 2017].

В то же время, накопленные к настоящему времени данные о пролонгированных эффектах витамина D позволяют считать существующую к настоящему времени в России схему профилактики дефицита витамина D не вполне совершенной, ибо на протяжении всей жизни человека требуется поддержание устойчивого уровня кальцидиола в организме. С недостаточностью витамина D связан повышенный по сравнению с общепопуляционным риск развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, инсульт), онкологических (рак молочной железы, рак толстого кишечника и др.), аутоиммунных (рассеянный склероз, болезнь Крона, целиакия и др.) заболеваний, психических нарушений [Витебская А.В., 2016, Каронова Т.Л., 2015, Потрохова Е.А. и соавт., 2017, van Schoor N., 2016].

Влияние на обеспеченность холекальциферолом в детской и взрослой популяциях оказывают весьма разнообразные факторы. Наряду с расовыми различиями, за счёт которых биосинтез холекальциферола в коже значительно отличается, крайне неодинаковой инсоляцией, продолжительностью светового дня в южных, северных широтах и на экваторе, важнейшими закономерностями характера питания детей и взрослых, обуславливающими достаточное или недостаточное поступление витамина D с пищей, немалую роль играют хронические заболевания, снижающие всасывание, а также приём ряда препаратов (антиконвульсантов, глюкокортикоидов и др.). Успешный анализ и прогнозирование этих факторов риска гиповитаминоза, разработка в разных странах современных мер их профилактики и коррекции, тем не менее не способствует радикальному изменению статуса витамина D в мире. Лабораторно подтверждённый гиповитаминоз D диагностируется у детей и взрослых, проживающих на разных континентах, независимо от расы, пола и возраста [Мальцев С.В. и соавт., 2012, Спасич Т.А. и соавт., 2017, Малявская С.И. и соавт., 2017, González-Molero, I. Et al., 2011, Sioen I., 2012, Cashman K.D., 2016, Choi, H.S., 2016, Rockwell, M., 2016].

Возможности синтеза витамина D в коже у детей дошкольного и школьного возраста, проживающих на некоторых территориях нашей страны, позволяют рассматривать проблему обеспеченности и коррекции гиповитаминоза D, отчасти, как проблему гигиенического характера, однако, создание и поддержание достаточного уровня кальцидиола в сыворотке крови исключительно за счёт инсоляции у детей раннего возраста в нашей стране нереалистично. Изучение взаимосвязи продолжительности светового дня, длительности пребывания на солнце и уровня 25(OH)D у детей в Российской Федерации малочисленны, однако они позволяют считать, что эндогенный путь синтеза витамина D на протяжении большей части года недостаточен для удовлетворения потребностей ребёнка в этом микронутриенте [Громова О.А., 2017, Захарова И.Н. и соавт., 2017, Коденцова В.М., 2017, Макарова С.Г., 2017, Малявская С.И., 2018].

Степень разработанности проблемы

Взгляды на роль витамина D в организме за последние два десятилетия претерпели существенную эволюцию, которая обусловлена не только расшифровкой его метаболизма в экспериментальных работах, но и результатами масштабных эпидемиологических исследований, подтвердивших важнейшую роль активных метаболитов витамина D в поддержании и сохранении здоровья. Обнаружение VDR в большинстве органов и тканей, наличие геномных и внегеномных механизмов воздействия кальцитриола на клетки подтверждают ключевую роль этого микронутриента в детском организме, начиная с внутриутробного периода онтогенеза [Шварц Г.Я., 2015, Рылова Н.В., 2017, Зеленская Е.М., 2018, Нетребенко О.К. и соавт., 2017, Cesareo, R., 2019].

Широкое распространение гиповитаминоза D в различных популяциях в мире подтверждено многочисленными работами, однако крупномасштабные исследования в Российской Федерации единичны [Захарова И.Н. и соавт., 2015]. Не проводилось ранее исследований, в которых бы сравнивался статус витамина D у детей первых лет жизни в различных городах России, расположенных на разных широтах. Очевидно, что географические масштабы и природно-климатическое разнообразие территории Российской Федерации столь обширны, что исследование обеспеченности витамином D детей в разных регионах нашей страны представляет собой до настоящего времени малоизученную и от этого крайне актуальную задачу [Долбня С.В., 2016, Громова О.А., 2017, Романцова Е.Б. и соавт., 2017, Вахлова И.В. и соавт., 2018, Малявская С.И., 2018].

В течение последнего десятилетия существенно изменились и стали общепризнанными критерии лабораторной диагностики недостаточности и дефицита витамина D, при этом обеспеченность витамином D рассматривается как независимый фактор здоровья вне изменений показателей фосфорно-кальциевого гомеостаза. Внедрение определения показателей 25(OH)D в рутинную лабораторную практику стационаров и поликлиник позволило интернистам и врачам различных специальностей объективизировать диагностику статуса витамина D в организме [Захарова И.Н., 2014, Bischoff-Ferrari H.A., 2012].

Традиционные клинические критерии эффективности применения витамина D в педиатрической практике устарели, при этом задачи профилактики ра�ахита и гиповитаминоза D у детей, отнюдь, не идентичны, ибо таргетные уровни 25(OH)D, необходимые для их достижения, по мнению большинства специалистов, различаются – для осуществления костных (кальциемических) эффектов достаточно уровня 20 нг/мл, а системные (некальциемические) эффекты достигаются при концентрации не менее 30 нг/мл.

Отождествление витамина D лишь с его влиянием на фосфорно-кальциевый обмен приводит к, зачастую, абсолютно необоснованному и малоинформативному скринингу дефицита витамина D по анализу уровня

кальция, фосфора, ЩФ без определения основного метаболита, характеризующего обеспеченность – 25(OH)D, что, как правило, затрудняет диагностическую процедуру, не повышая её эффективности. Более того, рутинное назначение препаратов холекальциферола без лабораторного контроля уровня 25(OH)D в условиях широкого распространения гиповитаминоза D не может считаться оптимальным.

Малочисленны исследования в российской детской популяции, посвящённые анализу зависимости уровня 25(OH)D от возраста детей, характера вскармливания, эффективности приёма профилактических доз холекальциферола, использования препаратов витамина D с различной длительностью и в различных дозировках. Традиционно используемая в России сезонная профилактика в течение осенне-весеннего периода года, как правило, не подкреплялась лабораторными данными, поэтому судить о её эффективности не вполне корректно [Коровина Н.А., 2008, Громова О.А., 2017, Захарова И.Н., 2017].

За последние 10-15 лет различными научными сообществами созданы национальные и наднациональные (европейские, североамериканские) согласительные документы, посвящённые критериям диагностики, а также тактике профилактики и коррекции недостаточности витамина D в различных когортах населения [Holick M. et al., 2012, Pludowski P. et al., 2018].

В большинстве развитых стран мира с целью массовой профилактики гиповитаминоза D проводится фортификация продуктов питания (адаптированных детских смесей, молока, молочных продуктов, сока и др.), которая позволяет в большинстве случаев предотвратить тяжёлый дефицит, но, отнюдь, не во всех случаях позволяет добиться уровня нормальной обеспеченности. В Российской Федерации основным методом профилактики является назначение препаратов холекальциферола, причём в большинстве регионов, в частности, расположенным на юге страны, рекомендации по возрасту приёма ограничиваются первым годом жизни.

Российское педиатрическое сообщество, которое на протяжении всего XX века придавало большое значение исследованию этиологии, патогенеза, клинико-лабораторной диагностике и лечению рахита у детей раннего возраста, существенно расширило спектр поставленных перед собой задач, в результате чего на основании проведённых в различных регионах страны масштабных мультицентровых исследований к настоящему времени создана «Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции».

В нашей стране практически не проводились мультицентровые исследования в популяции детей раннего возраста, в которых бы анализировались результаты применения различных дозировок раствора холекальциферола, превосходящих традиционно используемую дозу 500 МЕ/сут.

Обнаружение и всестороннее изучение роли холекальциферола и его метаболитов в формировании и сохранении здоровья в анте- и постнатальном

онтогенезе, высокая частота гиповитаминоза D у детей и подростков, проживающих на территории нашей страны, увеличение возможностей мониторинга уровня 25(OH)D и внедрение этого показателя в протоколы обследования и лечения ряда заболеваний, а главное – необходимость создания общероссийских национальных рекомендаций по профилактике и коррекции дефицита и недостаточности витамина D, являются предпосылками проведения нашей работы.

Цель исследования – разработка мер по оптимизации лабораторной диагностики и лекарственной коррекции гиповитаминоза D у детей трёх первых лет жизни, проживающих на территории Российской Федерации.

Задачи исследования

1. Проанализировать статус витамина D у детей раннего возраста в различных регионах Российской Федерации.
2. Провести сравнительный анализ уровня кальцидиола и обеспеченности витамином D в раннем детском возрасте в зависимости от региона проживания на территории Российской Федерации.
3. Проанализировать влияние экзогенных факторов, от которых зависит обеспеченность витамином D детей раннего возраста – вида вскармливания, частоты и длительности использования с профилактической целью препаратов холекальциферола.
4. Провести анализ взаимосвязи между профилактической дозой и длительностью приёма препаратов холекальциферола и показателями кальцидиола у детей на первом-третьем годах жизни.
5. Выявить частоту изменений лабораторных показателей фосфорно-кальциевого гомеостаза и сопоставить взаимосвязь между статусом витамина D и гипокальциемией, гипофосфатемией у детей раннего возраста.
6. Оптимизировать методику профилактики гиповитаминоза D у детей первого-третьего года жизни, проживающих в Российской Федерации.
7. Разработать методику коррекции дефицита и недостаточности витамина D в зависимости от исходного уровня кальцидиола и проанализировать её эффективность у детей раннего возраста.

Научная новизна исследования

Впервые на большой группе детей раннего возраста, проживающих в различных климато-географических зонах России, проведена комплексная оценка обеспеченности витамином D, получены сведения о высокой частоте дефицита и недостаточности витамина D, а также об особенностях обеспеченности витамином D в зависимости от региона проживания.

Продемонстрировано отсутствие взаимосвязи между географической широтой расположения города проживания и статусом витамина D у детей раннего возраста.

На основании комплексного анализа общероссийской когорты детей выявлены динамические закономерности обеспеченности витамином D на первом, втором и третьем годах жизни в осенне-весеннем периоде года, у детей

из разных городов России вне зависимости от места проживания обнаружены идентичные факторы, неблагоприятно влияющие на статус витамина D.

Проанализирована динамика уровня кальцидиола в сыворотке крови на первом году жизни и продемонстрированы значительные различия в зависимости от характера вскармливания – естественного или искусственного.

Проведён анализ уровня 25(OH)D в сыворотке крови у детей в течение первого года жизни, доказаны достоверные различия в обеспеченности витамином D на естественном и искусственном вскармливании.

Установлено определяющее влияние на статус витамина D у детей первых лет жизни энтерального пути поступления холекальциферола с продуктами питания и препаратами по сравнению с эндогенным синтезом в коже независимо от региона проживания, а также необходимость независимо от сезона года дотации препаратами витамина D рациона детей раннего возраста на всей территории страны.

Впервые в общероссийской когорте детей раннего возраста выявлена и лабораторно подтверждена недостаточная эффективность профилактической дозы холекальциферола 500 МЕ/сут, традиционно используемой в Российской Федерации для профилактики гиповитаминоза D.

Доказана целесообразность круглогодичного приёма препаратов витамина D и существенно более высокая эффективность профилактической дозы 1000 МЕ/сут холекальциферола в раннем возрасте для осуществления его кальциемических и некальциемических эффектов.

Разработана схема коррекции гиповитаминоза D продолжительностью 30 дней, в основу которой положен дифференцированный подход, базирующийся на лабораторном определении кальцидиола и назначении препаратов холекальциферола в зависимости от исходного уровня активного метаболита витамина D.

Проанализирована и подтверждена высокая эффективность схемы коррекции гиповитаминоза D, выявлены диапазоны терапевтической эффективности различных дозировок водного раствора холекальциферола.

Продемонстрирована целесообразность и безопасность курса коррекции гиповитаминоза D у детей первых лет жизни с использованием лечебных доз от 2000 до 4000 МЕ/сут продолжительностью 30 дней.

Рассчитаны среднесуточные дозы на килограмм массы тела, с помощью которых целесообразно проводить профилактику – от 100 до 150 МЕ/кг*сут, и коррекцию гиповитаминоза D – от 150 до 300 МЕ/кг*сут, показана нецелесообразность и потенциальная опасность использования среднесуточной дозировки, превышающей 300 МЕ/кг у детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных в рамках многоцентрового исследования результатов представлены сведения о распространённости дефицита и недостаточности витамина D у детей раннего возраста в Российской Федерации. Обнаружена высокая частота гиповитаминоза D у детей первого-третьего года

жизни, проживающих в различных городах и климато-географических зонах нашей страны.

На значительном лабораторном и клиническом материале обоснована невозможность использования лабораторных показателей общего кальция, фосфора и щелочной фосфатазы, если они находятся в пределах референсных значений, в качестве маркеров обеспеченности витамином D детей раннего возраста.

Доказана необходимость назначения препаратов холекальциферола с целью эффективной профилактики гиповитаминоза D круглогодично с первых недель жизни как минимум до трёхлетнего возраста на всей территории Российской Федерации.

Показано, что использование дозировки 1000 МЕ/сут, а на Европейском Севере – 1500 МЕ/сут, водного раствора холекальциферола достоверно повышает уровень и частоту нормальной обеспеченности витамином D детей раннего возраста по сравнению с использованием дозировки 500 МЕ/сут, не приводя к увеличению риска гипервитаминоза D.

Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность лечебной схемы коррекции дефицита и недостаточности витамина D в течение 30 дней с использованием водного раствора холекальциферола у детей в Российской Федерации.

На основании проведённых в различных климато-географических зонах страны исследований разработана и принята «Национальная Программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции».

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, решающее проблему совершенствования диагностики, оптимизации схемы профилактики и создания методики лекарственной коррекции гиповитаминоза D в группе детей первых трёх лет жизни, проживающих на территории Российской Федерации.

Объект исследования: дети в возрасте от 1 месяца до 3 лет, наблюдающиеся амбулаторно и находящиеся на стационарном лечении в лечебно-профилактических учреждениях детского здравоохранения нескольких регионов Российской Федерации (Архангельск, Благовещенск, Владивосток, Екатеринбург, Казань, Москва, Нарьян-Мар, Новосибирск, Санкт-Петербург, Ставрополь, Хабаровск).

Предмет исследования: клинико-анамнестические показатели, лабораторные методы диагностики дефицита/недостаточности витамина D, клинико-лабораторная эффективность и безопасность холекальциферола на фоне коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста.

Гипотеза исследования: доказательство высокой распространённости дефицита и недостаточности витамина D, обусловленного особенностями вида вскармливания детей на первом году жизни и отсутствием дотации рациона препаратами холекальциферола большинства из них на втором-третьем годах

жизни, недооценка врачами и родителями детей первых лет жизни, проживающих в различных городах Российской Федерации, необходимости круглогодичного назначения препаратов витамина D.

В исследовании использовались общепринятые в медицинских исследованиях методы эпидемиологического анализа, специальные (опросные) и математические (статистические) методы анализа результатов.

Аналитическая часть исследования осуществлялась на базе кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «СтГМУ», лабораторная часть – в научном центре «ЭФиС» (г. Москва) в период с 11. 2013 г. по 03. 2014 г. и в период с 11.2015 г. по 09.2016 г.

В соответствии с критериями в работу включены дети в возрасте от 1 мес до 3 лет, находящиеся в удовлетворительном состоянии в момент первичного анализа, у которых существовала техническая возможность взятия крови, отсутствовали верифицированные генетические синдромы, постоянно проживавшие на территории определённого региона России, родители которых подписали информированное согласие.

Общие критерии исключения: наличие у детей костных признаков рахита, подтверждённые нарушения функции печёни и/или почек, нарушения нервно-психического развития, дети с ЗВУР/дефицитом массы тела 2-3 степени, наличие синдрома нарушенного кишечного всасывания.

Включение детей в исследование осуществлялось при обследовании впервые обратившихся за медицинской помощью пациентов, а также при повторном обращении состоявших под наблюдением и направленных на осмотр врачами-специалистами пациентов детских стационаров и амбулаторий.

Применялись анамнестические, клинические, лабораторные (в том числе общеклинические анализы крови и мочи, определение кальцидиола (25(OH)D), общего кальция, неорганического фосфора и щелочной фосфатазы в сыворотке крови) методы обследования детей раннего возраста. Проводился анализ влияния на показатели обеспеченности детей витамином D возраста ребёнка, вида вскармливания (естественное или искусственное), ретроспективный анализ среднесуточной дозы, продолжительности приёма и кумулятивной дозы холекальциферола. На втором этапе работы в проспективном аспекте исследования помимо клинико-лабораторных анализировалась дозировка холекальциферола на кг массы тела ребёнка.

При математической обработке результатов исследования использовали стандартный алгоритм статистических методик, при этом методы применялись в зависимости от численности групп и характера учётных признаков. Для выяснения характера распределения количественных данных применяли критерий Шапиро-Уилка. В случаях с нормальным распределением использована описательная статистика с вычислением среднего арифметического значения (M) и его стандартной ошибки (m), в случаях непараметрического распределения количественных данных определяли медиану, 25-й и 75-й квартили.

Достоверность различий в сравниваемых группах в условиях нормального распределения показателей верифицирована с использованием парного t-критерия Стьюдента, при аномальном распределении признаков использовались U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. Для оценки значимости различий между качественными признаками применяли критерий Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок, при этом если один из показателей был менее 5, а общее число показателей менее 30, использовался точный метод Фишера. Для оценки силы и направления связи между изучаемыми показателями использованы коэффициенты корреляции Пирсона (r), ранговой корреляции Кендалла и Спирмена. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. На всей территории Российской Федерации у детей первых трёх лет жизни отмечается высокая распространённость гиповитаминоза D, обусловленная низкими антенатальными запасами, неблагоприятными факторами постнатального периода, особенностями вскармливания на первом году жизни и недостаточным вниманием к вопросам профилактики гиповитаминоза D как в медицинской, так и в родительской аудиториях.

2. Факторами, оказывающими существенное влияние на обеспеченность витамином D детей первых лет жизни в Российской Федерации, являются возраст, вид вскармливания, доза и продолжительность сапплементации рациона препаратами холекальциферола, при этом статус витамина D не зависит от климато-географических особенностей и интенсивности инсоляции.

3. Поддержание нормальной обеспеченности витамином D у детей, проживающих на всей территории Российской Федерации, возможно при круглогодичном приёме препаратов холекальциферола в профилактической дозе 1000 МЕ/сут.

4. Дифференцированное назначение лечебных дозировок холекальциферола у детей раннего возраста должно проводиться на основании лабораторного определения уровня кальцидиола сыворотки крови.

5. Разработанная схема профилактики и лечения гиповитаминоза D у детей раннего возраста характеризуется высокой эффективностью и безопасностью, позволяющими поддерживать нормальную обеспеченность витамином D.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объёмом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов и методов доказательной медицины, высокой чувствительностью, специфичностью и информативностью современных методов клинико-лабораторного обследования, адекватностью статистических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации всесторонне обоснованы, аргументированы и логично вытекают из результатов проведённого исследования.

Достоверность результатов подтверждена актами проверки клинического материала.

Работа одобрена локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО СтГМУ (протокол № 59 от 17.11.2016 г.).

Апробация работы

Результаты работы докладывались и обсуждались на 50-м Конгрессе ESPGHAN (Прага, 2017), 51-м Конгрессе ESPGHAN (Женева, 2018), 52-м Конгрессе ESPGHAN (Глазго, 2019), V Конгрессе ЕАР (Женева, 2016), VI Конгрессе ЕАР (Любляна, 2017), VII Конгрессе ЕАР (Париж, 2018), Конгрессах педиатров России (Москва, 2017, 2018, 2019), общероссийской конференции с международным участием «Flores vitae. Неонатология и педиатрия раннего возраста» (Сочи, 2017, Москва, 2018, 2019), VI международной научно-практической конференции «Аутизм. Вызовы и решения» (Москва, 2018), образовательных семинарах с международным участием кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского РМАНПО (Москва, 2016, 2017, 2018, 2019), научно-практической конференции «Здоровье детей Арктической зоны Российской Федерации. Профилактика и терапия социально-значимых заболеваний» (Архангельск, 2016), VII Национальном конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере» (Якутск, 2017), XII форуме «Здравоохранение – курортная медицина» (Пятигорск, 2015), межрегиональных научно-практических конференциях «Актуальные проблемы педиатрии, неонатологии и детской хирургии» (Ставрополь, 2015, 2016, 2017, 2018).

Диссертация апробирована на расширенной конференции кафедр пропедевтики детских болезней, поликлинической педиатрии, детских инфекционных болезней, иммунологии с курсом ДПО и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России 22 мая 2019 года.

Внедрение результатов исследования в практику

На основании результатов диссертационной работы создана «Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность центров, принимавших участие в исследование (г.г. Архангельск, Санкт-Петербург, Нарьян-Мар, Москва, Ставрополь, Казань, Екатеринбург, Новосибирск, Хабаровск, Благовещенск, Владивосток). Основные выводы и практические рекомендации, а также материалы диссертационной работы используются в лекциях и на практических занятиях со студентами, ординаторами, врачами и аспирантами кафедр поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней, факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также на кафедре педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России и при подготовке методических документов по диагностике, профилактике и лечению

недостаточности витамина D у детей в Российской Федерации (акты внедрения в учебный процесс ФГБОУ ДПО «РМАНПО» кафедра педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского, ФГБОУ ВО «СтГМУ» кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней, ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г. К. Филиппского», ГБУЗ СК «ГДКП №2»).

Публикации результатов исследования

По материалам диссертационной работы опубликовано 47 научных работ, из которых 29 – в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 11 – в иностранных изданиях, индексируемых в международных базах научных исследований.

Личный вклад автора

Автором лично выполнен основной объем на всех этапах выполнения диссертации: проанализированы литературные источники и подготовлен обзор литературы, сформулированы цель и задачи исследования, предложен дизайн и программа исследования, позволяющих достичь выполнения поставленных задач, проведение клинического наблюдения и апробация разработанных схем коррекции, статистическая обработка полученных данных и их интерпретация. Доля личного участия в работах, опубликованных в соавторстве, составляет 90%; в публикациях использованы результаты собственных исследований.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

В соответствии с паспортом специальности 14.01.08 – Педиатрия. Медицинские науки, охватывающей проблемы клинической медицины, изучающей здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней, диссертация соответствует пункту 2 – вскармливание и питание здоровых и больных детей. Рахит, расстройство пищеварения и питания; пункту 4 – обмен веществ у детей. Микронутриентная недостаточность.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 270 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвящённой материалам и методам исследования, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 338 источников, из них – 271 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 50 таблицами, 61 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Всего в исследовании приняло участие 1453 (100%) ребёнка.

В соответствии с поставленными целями и двухэтапным дизайном исследования проведено разделение детей на две группы (рис. 1).

В первую группу ретроспективного анализа обеспеченности витамином D в Российской Федерации вошли 1069 (73,7%) детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, проживающие на территории Северо-Запада (гг. Архангельск, Санкт-Петербург, Нарьян-Мар), Центра (г. Москва), Юга (г. Ставрополь), Приволжья

(г. Казань), Урала (г. Екатеринбург), Сибири (г. Новосибирск) и Дальнего Востока (г.г. Хабаровск, Благовещенск, Владивосток). В этой группе проведено однократное обследование детей с целью определения уровня кальцидиола, общего кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы.

На втором (проспективном) этапе исследования во вторую группу вошло 384 (26,3%) ребёнка. В этой группе проведено двухкратное обследование каждого включенного в программу наблюдения: исходное обследование и повторное – в процессе наблюдения (через один месяц после рекомендованного применения препаратов витамина D).

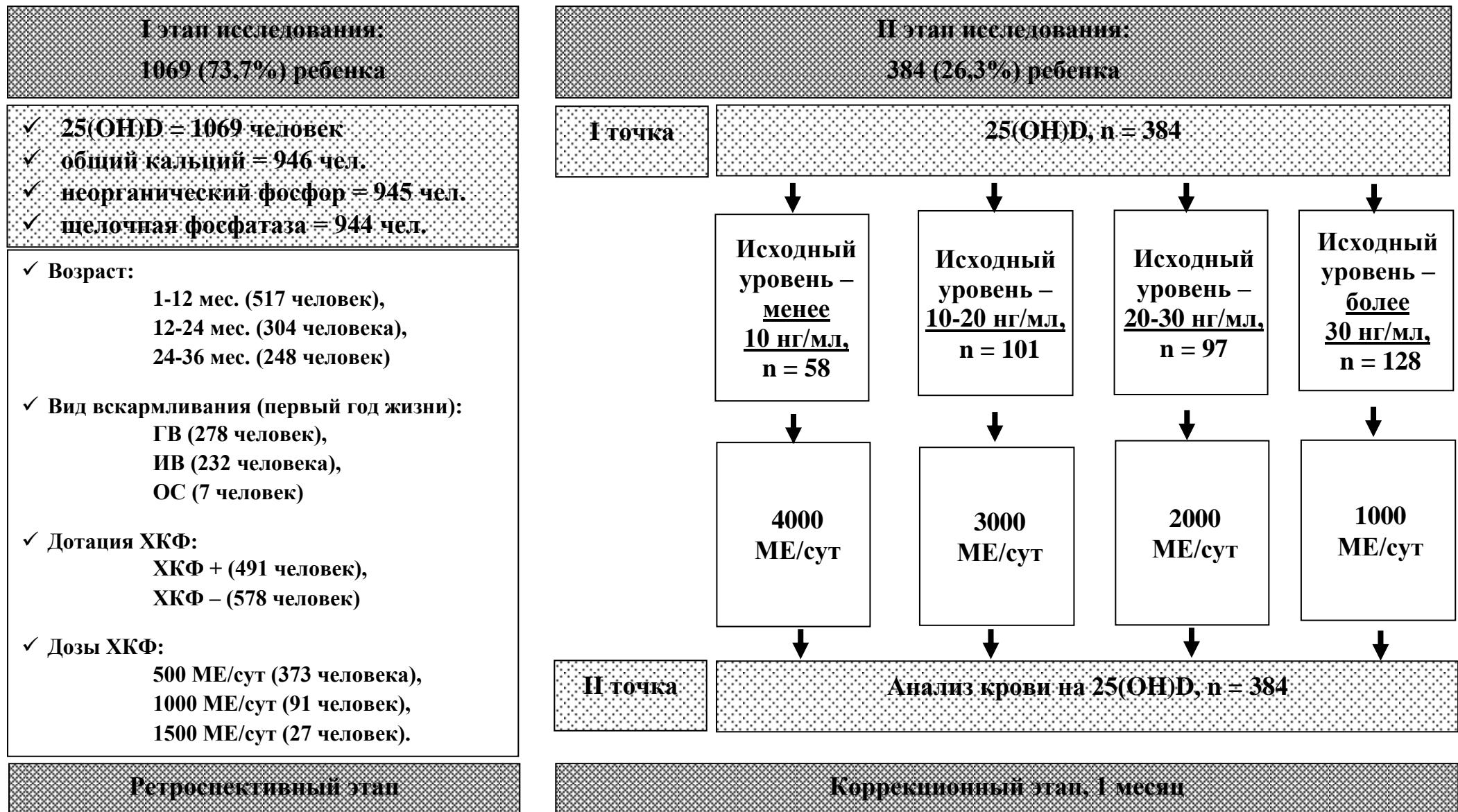
У детей на первом этапе исследования проведён ретроспективный анализ влияния дотации препаратами холекальциферола на обеспеченность витамином D. Среди 517 детей первого года жизни дотация витамина D проводилась 363 (70,2%), из 304 детей в возрасте от 12 до 24 месяцев холекальциферол был назначен 80 (26,3%), а из 248 детей в возрасте от 24 до 36 месяцев – 48 (19,4%) человек. На основании результатов ретроспективного обследования первой группы была на втором этапе (проспективное исследование) сформирована вторая группа, в которую вошли 384 ребёнка в возрасте от 1 до 36 месяцев жизни, относящиеся к исследовательским центрам (гг. Архангельск, Казань, Москва, Ставрополь).

В группе пациентов, состоящей из 1069 (73,7%) человек, проведено однократное обследование детей с целью определения уровня кальцидиола, общего кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы. В группе пациентов 384 человека (26,3%) проведено двухкратное обследование каждого включенного в программу наблюдения ребенка: исходное обследование и повторное – в процессе наблюдения (через один месяц после рекомендованного применения препаратов витамина D). В исследование для централизованного определения лабораторных параметров у детей из всех центров исследования использована лаборатория ООО «Научный центр «ЭФИС» (г. Москва), в которую из региональных исследовательских центров с помощью транспортной компании «ТрансЛог» доставлялись биологические образцы.

Результаты собственных исследований

Проведён сравнительный анализ показателей витамина D у 1069 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет жизни, проживающих в различных городах Российской Федерации в условиях с неодинаковым уровнем инсоляции. Медиана 25(OH)D сыворотки крови в общестрановой когорте детей раннего возраста – 22,9 [14,7–33,4] нг/мл, среднее содержание – $26,9 \pm 0,6$ нг/мл.

Рисунок 1. Дизайн исследования



В таблице 1 представлена сравнительная характеристика уровня кальцидиола в зависимости от региона и широты проживания.

Таблица 1

Уровень кальцидиола у детей, проживающих в различных регионах Российской Федерации

Регион проживания	Широта проживания, ⁰	Уровень 25(OH)D, Me [25Q–75Q], нг/мл	Достоверность различий между РФ и регионом проживания
Российская Федерация, n=1069		22,9 [14,7–33,4]	
Нарьян-Мар, n = 60	67,4	28,5 [19,7–40,9]	p = 0,003
Архангельск, n = 49	64,5	26,4 [17,7–36,0]	p = 0,05
Санкт-Петербург, n = 100	59,8	26,5 [16,3–33,8]	p = 0,3
Екатеринбург, n = 130	56,8	28,2 [19,7–41,3]	p = 0,0002
Москва, n = 58	55,8	29,3 [23,1–43,6]	p = 0,0009
Казань, n = 120	55,8	16,7 [10,0–24,1]	p = 0,00000001
Новосибирск, n = 52	55,2	15,8 [10,8–27,2]	p = 0,002
Благовещенск, n = 122	50,2	22,0 [16,0–37,5]	p = 0,4
Хабаровск, n = 51	48,5	28,5 [19,7–40,9]	p = 0,5
Ставрополь, n = 250	45,0	22,9 [15,8–31,4]	p = 0,7
Владивосток, n = 77	43,6	15,7 [10,3–26,6]	p = 0,0005

* p-критерий анализировался с помощью критерия Манна-Уитни

Анализ данных позволяет выявить ряд закономерностей: ни в одном из регионов России у детей раннего возраста медиана кальцидиола не достигает порогового для характеристики нормальной обеспеченности уровня 30 нг/мл. Отсутствует закономерность между уровнем 25(OH)D у детей и широтой расположения региона нет, минимальный уровень витамина D зафиксирован у детей, проживающих во Владивостоке (43,6⁰с.ш.), в то время, как у детей, проживающих на Севере, он в 1,8 раза (г. Нарьян-Мар) и в 1,68 раза (г. Архангельск) выше. Наибольший уровень 25(OH)D у детей первых лет жизни обнаружен в Москве (29,3 нг/мл), далее – Нарьян-Мар и Хабаровск, затем следует Екатеринбург. У проживающих в различных климато-географических условиях детей в Казани (55,8⁰с.ш.), Новосибирске (55,2⁰с.ш.) и Владивостоке (43,6⁰с.ш.) медиана кальцидиола соответствует уровню дефицита витамина D (менее 20 нг/мл). В регионах, расположенных на одной широте – в Москве и Казани, показатели 25(OH)D различаются почти двухкратно, что свидетельствует об отсутствии или минимальном влиянии инсоляции на статус витамина D в грудном и раннем возрасте. В целом в Российской Федерации 2/3 детей раннего возраста имеют гиповитаминоз D, причём 40,1% – дефицит. Достаточный уровень витамина D имеют лишь 32,9% детей раннего возраста.

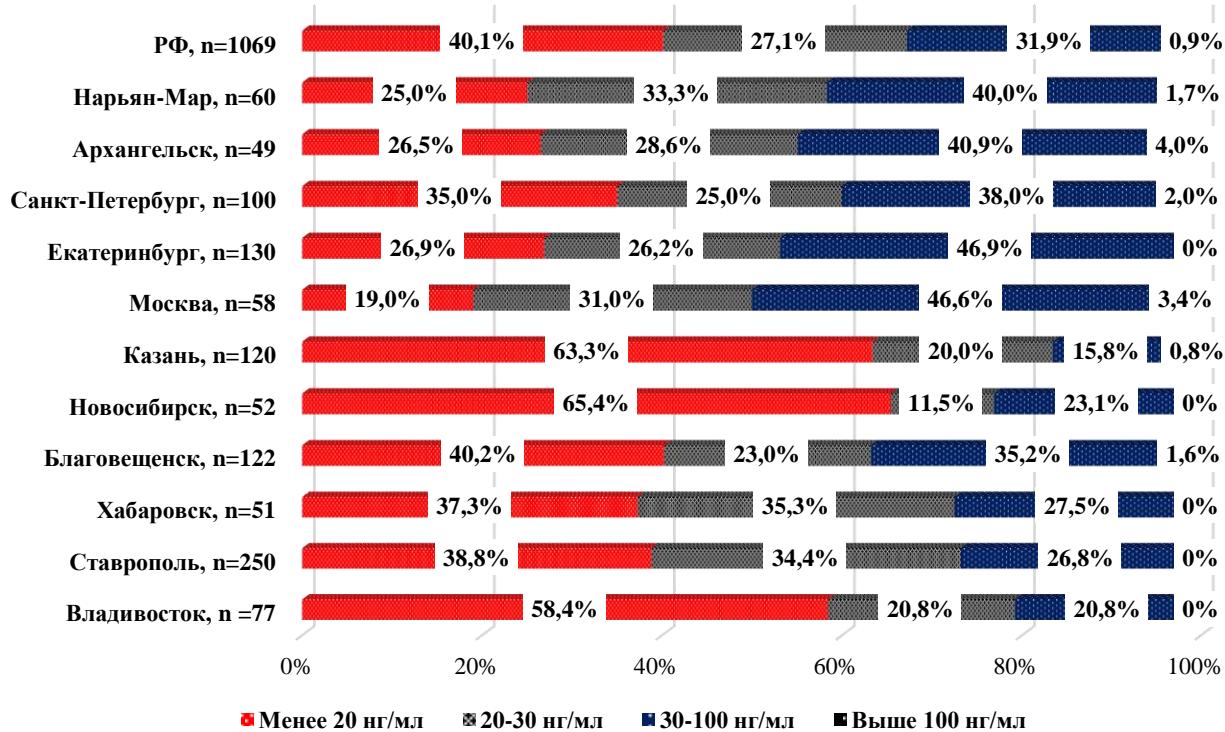


Рисунок 2. Структура показателей витамина D детей, проживающих в городах Российской Федерации

Наибольшую частоту нормальной обеспеченности витамином D имеют московские дети (50,0%). За Москвой в порядке убывания частоты нормальной обеспеченности витамином D следуют города Екатеринбург, Архангельск, Нарьян-Мар, Санкт-Петербург, в которых показатель находится в интервале от 50% до 40% детей. Наименьшая доля детей с нормальным уровнем кальцидиола (более 30 нг/мл) выявляется в гг. Казани (16,7%), Новосибирске (23,1%), Ставрополе (26,8%) и Владивостоке (20,8%). Частота дефицита витамина D (менее 20 нг/мл) у детей из Новосибирска (65,4%) и Казани (63,3%) превосходит общероссийскую. В то же время, низкая распространённость дефицита витамина D обнаружена в Москве (19,0%), Нарьян-Маре (25,0%), Архангельске (26,5%) и Екатеринбурге (26,9%).

Показатель 25(OH)D в диапазоне от 0 до 10 нг/мл находился у 139 (13,0%) детей, в диапазоне от 10 до 20 нг/мл – у 292 (27,3%), от 20 до 30 нг/мл – у 288 (26,9%), от 30 до 40 нг/мл – у 181 (16,9%), от 40 до 50 нг/мл – у 71 (6,6%), от 50 до 60 нг/мл – у 31 (2,9%), от 60 до 70 нг/мл – у 28 (2,6%), от 70 до 80 нг/мл – у 21 (2,0%), от 80 до 90 нг/мл – у 5 (0,5%), в диапазоне от 90 до 100 нг/мл – у 3 (0,3%), а свыше 100 нг/мл – у 10 (0,9%) детей. Незначительное число детей, имеющих показатели 25(OH)D, превышающие пороговый уровень 100 нг/мл, отсутствие детей с уровнем выше 140 нг/мл, свидетельствуют, что мнение о высоком риске гипервитаминоза D безосновательно. Корреляционный анализ ($r = -0,225$, $p < 0,001$) продемонстрировал высокодостоверную отрицательную взаимосвязь уровня 25(OH)D с возрастом детей и подтвердил мнение о низкой роли естественного синтеза холекальциферола в поддержании нормального статуса

витамина D в младшей возрастной группе российских детей. Возраст от 2 до 3 лет, в котором режим дня позволяет детям достаточное время пребывать на свежем воздухе и получать солнечные лучи, характеризуется наиболее низкими показателями 25(OH)D. Напротив, на первом году жизни, когда попадание прямых солнечных лучей на кожу ниже, показатели кальцидиола выше.

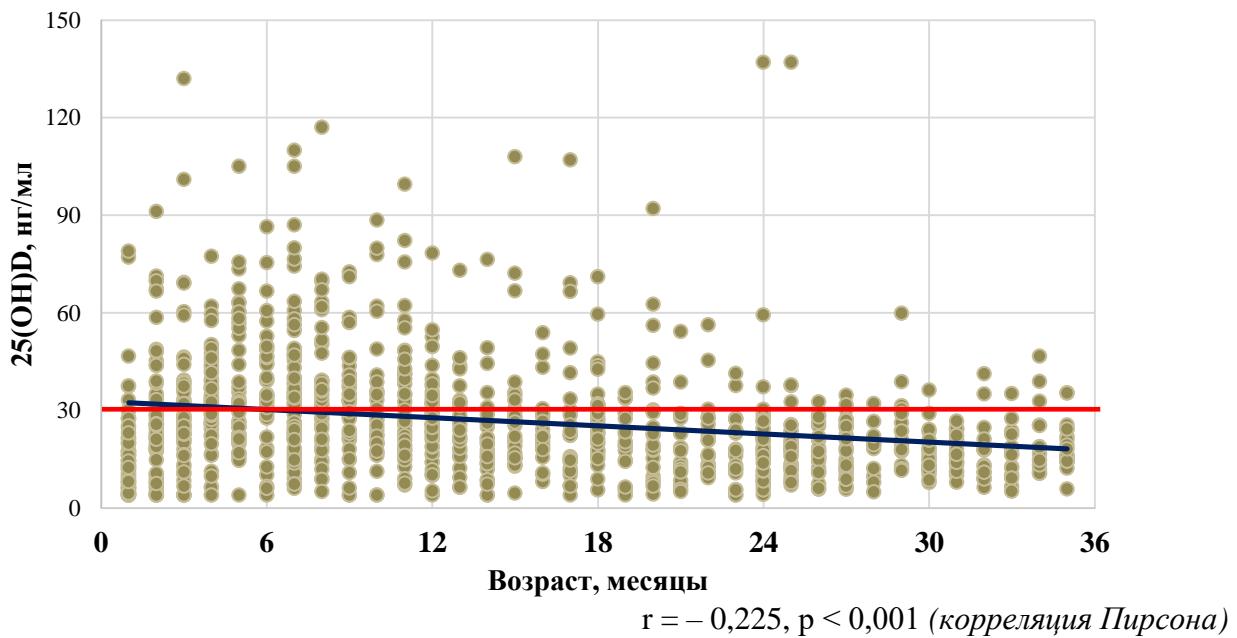


Рисунок 3. Частотное распределение содержания 25(OH)D у детей раннего возраста, проживающих на территории Российской Федерации

Анализ данных по полугодиям жизни продемонстрировал максимальный разброс показателей в первом полугодии жизни (от 4,0 нг/мл до 132,0 нг/мл), обусловленный, разнородной по характеру питания (естественное вскармливание с низким уровнем витамина D и искусственное вскармливание с включением в состав смесей холекальциферола) группой детей, началом приёма препаратов холекальциферола, в том числе, детьми с низкой массой тела при рождении, у которых дозировка на килограмм массы может быть выше. Второе полугодие жизни – единственный возрастной интервал в раннем возрасте, когда медиана 25(OH)D превосходит пороговый уровень 30 нг/мл и соответствует параметру нормальной обеспеченности витамином D.

При этом встречаются относительно редкие случаи тяжёлого дефицита – 5 (2,2%) и превышения 100 нг/мл – 3 (1,3%), значительная группа детей имеет уровень 30–50 нг/мл. Объяснением тому, что второе полугодие жизни характеризуется оптимальным уровнем кальцидиола, являются два взаимосвязанных обстоятельства: подавляющее большинство детей 6–12 мес получают продукты прикорма промышленного производства, в которых содержится холекальциферол и в этом возрасте максимальное число детей принимают препараты витамина D. В течение второго года жизни, когда в большинстве случаев прекращается приём препаратов холекальциферола, а ассортимент блюд прикорма расширяется за счёт не фортифицированных витамином D продуктов домашнего приготовления, происходит падение медианы

25(OH)D в интервал от 20 до 30 нг/мл, причём у детей в возрасте от 18 до 24 мес уровень ниже, чем в возрасте 12–18 мес. Третий год жизни характеризуется прогрессирующим снижением обеспеченности и дальнейшим снижением медианы кальцидиола в интервал, соответствующий уровню дефицита витамина D.

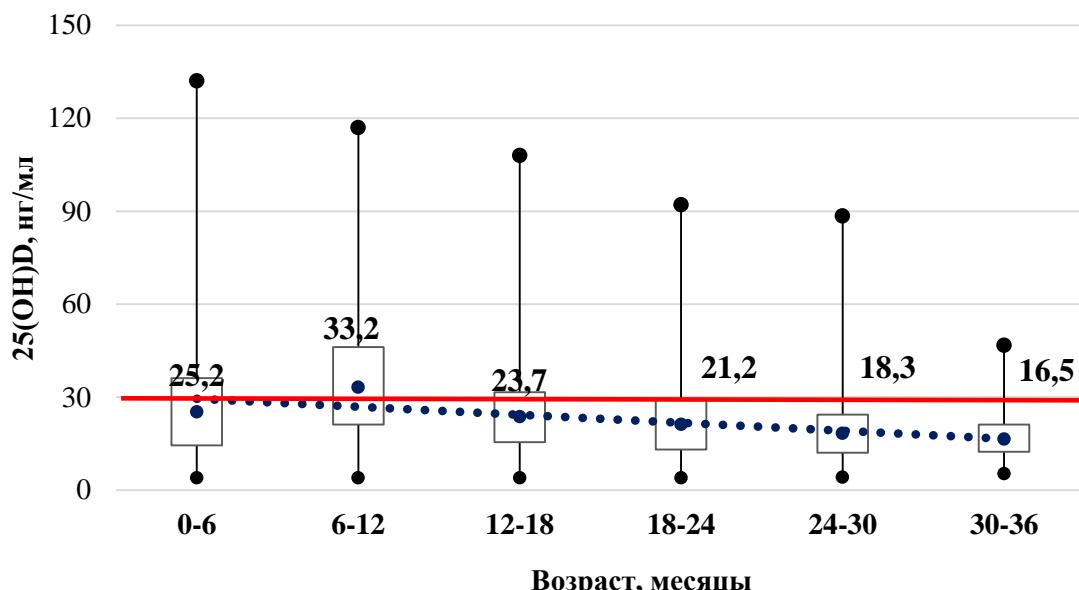


Рисунок 4. Динамика медианы кальцидиола у детей в зависимости от возраста на территории Российской Федерации

С учётом того, что первый год является лучшим в периоде раннего детства с точки зрения показателей кальцидиола, получены закономерности, объясняющие эти факты. Медиана кальцидиола на протяжении семи из одиннадцати месяцев на первом году жизни превосходила пороговый уровень 30 нг/мл, причём достигнув его к 4 месяцам, до 9 месяцев сохраняла стабильные значения, находясь в диапазоне от 31,8 нг/мл до 34,9 нг/мл. В возрасте 10 мес уровень несколько уменьшался, но в 11 мес вновь превышал порог, соответствующий нормальной обеспеченности. В первом полугодии у детей выявлена высокодостоверная корреляция между возрастом и уровнем 25(OH)D ($r = 0,337$, $p < 0,0001$, коэффициент Пирсона), а во втором полугодии после достижения к возрасту 6 мес максимальной медианы и плато в течение возраста 6 – 9 мес, направление связи меняется, но сила связи несущественна ($r = -0,054$, $p = 0,411$, коэффициент Пирсона).

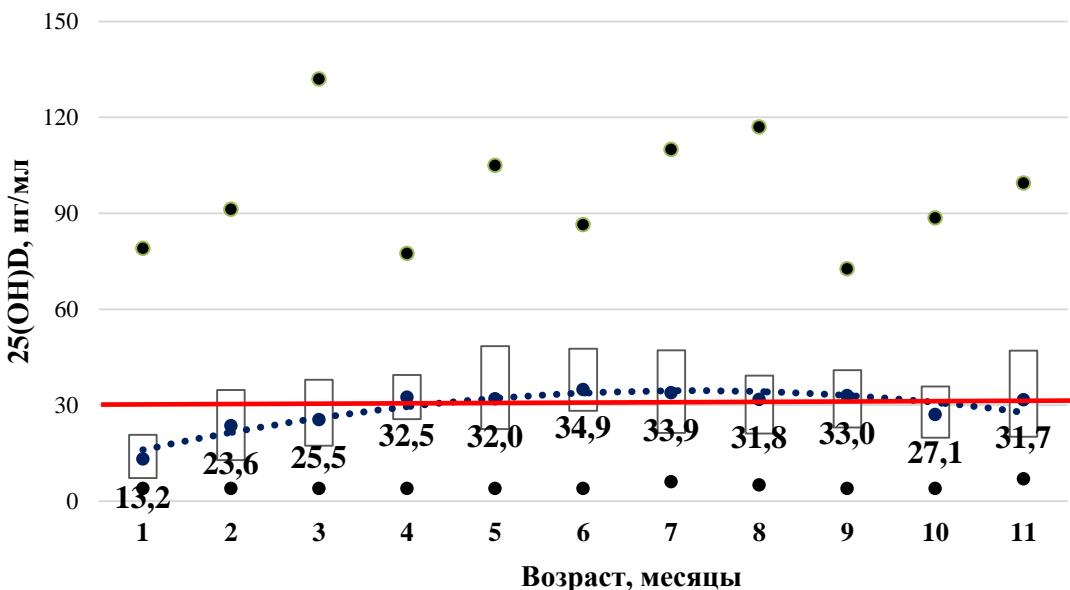
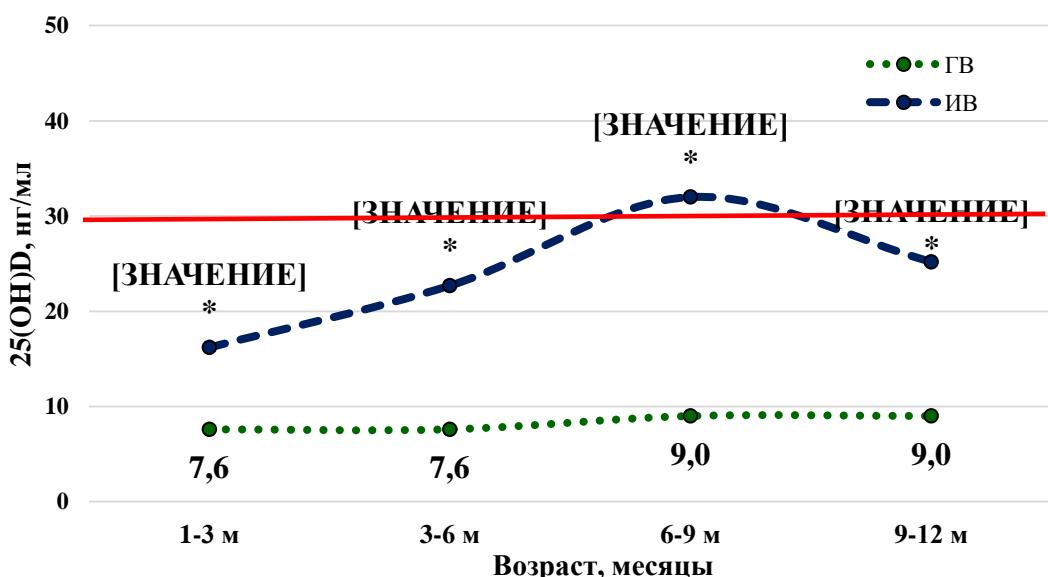


Рисунок 5. Помесячная динамика обеспеченности витамином D детей России на первом году жизни



* $p=0,000001$ достоверность различий при сравнении показателей кальцидиола у детей, находящихся на ИВ и ГВ, во всех возрастных периодах (критерий Манна-Уитни)

Рисунок 6. Медиана 25(OH)D у детей грудного возраста, не получающих дотацию препаратами ХКФ, в зависимости от вида вскармливания

При анализе данных обеспеченности витамином D детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания (рис. 6, 7) получена разнонаправленная динамика: грудное вскармливание без дотации препаратами холекальциферола является глубоко дефицитным с точки зрения обеспеченности витамином D. Ни в первом, ни во втором полугодии жизни, даже получая продукты прикорма промышленного производства, обогащённые холекальциферолом, детям на естественном вскармливании не удается достичь уровня кальцидиола в 20 нг/мл.

Искусственное вскармливание в первом полугодии жизни без дотации препаратами витамина D также не в состоянии поддерживать нормальный уровень кальцидиола. Во втором полугодии жизни дети, находящиеся на искусственном вскармливании без дотации холекальциферолом, достигают медианы 25(OH)D, соответствующей нижнему порогу нормальной обеспеченности – 31,1 [13,2–26,0] нг/мл за счёт питания адаптированными смесями и продуктами прикорма промышленного производства. Однако, в дальнейшем, по мере увеличения массы тела и перехода на т.н. «общий стол», потребность в препаратах холекальциферола нарастает, а обеспеченность витамином D прогрессивно падает.

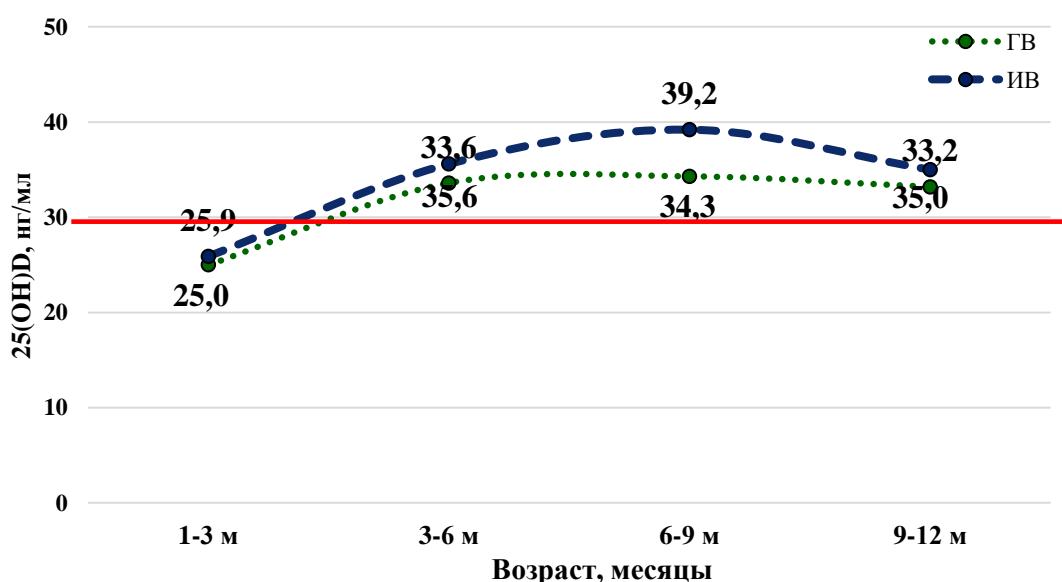


Рисунок 7. Медиана 25(OH)D у детей грудного возраста, получающих дотацию препаратами ХКФ, в зависимости от вида вскармливания

Основным источником поступления витамина D в организм на первом году жизни является энтеральный приём с продуктами питания и/или препараты холекальциферола. У детей первого года жизни главными продуктами потребления являются грудное молоко (естественное вскармливание) или его заменители (искусственное вскармливание). Известно, что в грудном молоке содержание витамина D крайне низкое, около 10–15 МЕ/литр [Мальцев С.В. и соавт., 2014], в заменителях женского молока – в среднем около 400 МЕ/литр. Питания в объёме 1 литра ребёнок, как правило, достигает к возрасту 4-5 месяцев жизни, что подразумевает под собой однозначно низкую обеспеченность витамином D без дополнительной дотации холекальциферолом на всём протяжении младенчества [Захарова И.Н., 2016].

Таким образом, у детей первого года жизни при анализе статуса витамина D необходимо учитывать возраст, вид вскармливания, поступление, как правило, во втором полугодии жизни, обогащённых витамином D продуктов прикорма, наличие препаратов холекальциферола в рационе, его суточную дозу и длительность приёма. На обоих графиках видна не только восходящая динамика кривых во втором полугодии жизни, но и постепенное снижение уровня

кальцидиола в возрасте 9–12 мес, что обусловлено увеличением массы тела и отставанием суточной дозы холекальциферола, получаемого с продуктами и препаратами от возрастающих потребностей организма ребёнка. Подобный характер кривых объясняет последующее прогрессивное падение медианы кальцидиола на втором и третьем годах жизни ребёнка.

Среди 76 детей, находящихся на естественном вскармливании без дотации холекальциферолом, 49 (64,5%) находятся в области тяжёлого дефицита, 15 (19,7%) имеют дефицит, 9 (11,8%) – недостаточность и лишь 3 (3,9%) – нормальную обеспеченность. У не получающих препараты холекальциферола детей, находящихся на искусственном вскармливании, структура обеспеченности лучше, чем у детей на грудном, но существенно хуже, чем на у детей, получающих препараты витамина D. Значительно меньшее число детей с тяжёлым дефицитом – лишь 7 (9,3%) из 75, число детей с дефицитом и недостаточностью одинаково – по 21 (28,0%) в каждой, в то время как нормально обеспеченных – лишь 26 (34,7%) детей. С одной стороны, если сравнить структуру у детей на грудном и искусственном вскармливании, то понятна разница в 7,0 раз ($p<0,001$) в частоте тяжёлого дефицита и разница в 8,9 раз ($p<0,001$) в частоте нормальной обеспеченности. В то же время, если на грудном вскармливании без дотации холекальциферолом достигают нормального уровня кальцидиола лишь 1 из 25 детей (3,9%), то на искусственном вскармливании – 1 из 3 детей (34,7%).

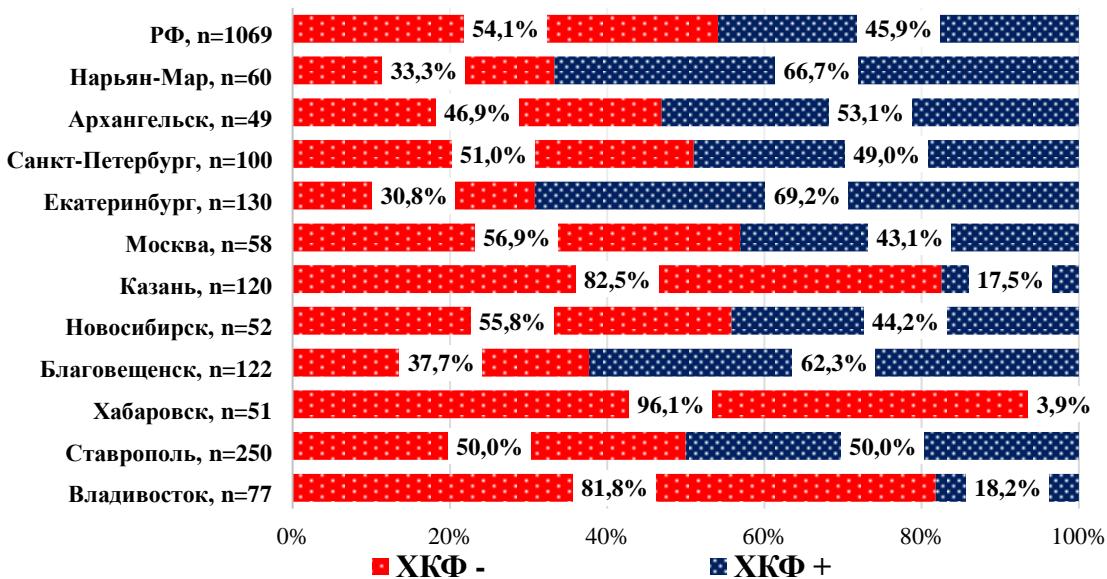
Таким образом, без приёма препаратов холекальциферола 2/3 детей на естественном вскармливании находятся в зоне тяжёлого дефицита, а добиться нормального уровня удаётся крайне малому числу детей. На искусственном вскармливании ситуация лучше, однако без приёма препаратов холекальциферола она никак не может считаться удовлетворительной.

Главнейшим фактором, определяющим уровень витамина D в раннем возрасте у детей, проживающих в различных регионах России, является лекарственная профилактика гиповитаминоза D, которая в значительной степени зависит от факта, продолжительности приёма и дозировки препаратов холекальциферола.

При анализе взаимосвязи между регионом проживания (широтой) и уровнем кальцидиола в общероссийской когорте детей достоверных данных не получено ($r = 0,002$, $p>0,05$, корреляция Кендалла). Очевидно, что вся территория Российской Федерации, находящаяся севернее 42° с.ш., представляет собой зону риска гиповитаминоза D, а его эффективная профилактика должна заключаться в целенаправленном длительном приёме препаратов холекальциферола.

Анализ результатов показывает не только в целом невысокую частоту (45,9%) назначения препаратов холекальциферола в российской когорте детей раннего возраста, но и существенные различия в регионах. К числу регионов, демонстрирующих показатель приёма детьми раннего возраста выше общероссийского, относятся Екатеринбург (69,2%), Нарьян-Мар (66,7%), Благовещенск (62,3%), Архангельск (53,1%). Крайне низкая частота приёма витамина D среди обследованных нами детей зафиксирована зафиксирована в

Хабаровске (3,9%), Казани (17,5%) и Владивостоке (18,2%). Около половины популяции обследованных нами детей раннего возраста получают препараты витамина D в Ставрополе (50,0%), Санкт-Петербурге (49,0%), Новосибирске (44,2%) и Москве (43,1%).



Корреляция между ХКФ+ и широтой: $r = 0,054, p=0,233$ (корреляция Спирмена)
 Корреляция между ХКФ- и широтой: $r = 0,168, p=0,0001$ (корреляция Спирмена)

Рисунок 8. Частота приёма препаратов холекальциферола детьми раннего возраста в различных регионах Российской Федерации

Данные о взаимосвязи частоты приёма препаратов холекальциферола и уровня 25(OH)D демонстрируют не только наличие корреляции средней силы, но и высокую достоверность практически во всех регионах взаимосвязи между частотой назначения холекальциферола и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови детей. Колебания силы корреляции в ряде регионов объясняются не всегда полноценным учётом, однако направление и степень достоверности взаимосвязи не вызывают сомнений в её характере. Совершенно ясно, что уже сам факт приёма ребёнком с профилактической целью витамина D независимо от суточной дозы оказывает определяющее значение в достижении нормальной обеспеченности.

Результаты анализа уровня кальцидиола в зависимости от приема/не приема холекальциферола подтверждают, что независимо от региона проживания профилактический приём препаратов витамина D сопровождался существенным и статистически значимым повышением уровня кальцидиола. Уровень 25(OH)D у не получавших препараты холекальциферола детей, как правило, соответствовал значениям дефицита, а в Новосибирске находился практически в пограничной области на грани глубокого дефицита. В то же время, на фоне приёма витамина D в пяти регионах медиана кальцидиола достигала нормальных значений, в четырёх (Ставрополе, Нарьян-Маре, Казани и Владивостоке) соответствовала недостаточности, и лишь в Новосибирске, несмотря на рост в 1,8 раза ($p<0,002$), находилась на пограничном уровне между дефицитом и недостаточностью.

Таблица 2

Уровень кальцидиола у детей, проживающих в различных регионах Российской Федерации, в зависимости от приёма препаратов ХКФ

Регион проживания	Широта, ⁰	25(OH)D, Me [25Q–75Q], нг/мл		P*
		Не получающие препараты ХКФ	Получающие препараты ХКФ	
Российская Федерация, n=1069		17,6 [10,9–25,4] n = 578	30,9 [22,3–43,7] n = 491	p = 0,0001
Нарьян-Мар, n = 60	67,4	25,0 [15,9–38,5] n = 20	29,7 [21,0–40,9] n = 40	p = 0,2
Архангельск, n = 49	64,5	18,6 [16,0–24,2] n = 23	33,8 [25,6–48,5] n = 26	p = 0,002
Санкт-Петербург, n = 100	59,8	13,3 [8,6–29,1] n = 51	30,2 [24,1–38,5] n = 49	p = 0,00002
Екатеринбург, n = 130	56,8	21,1 [13,8–29,7] n = 40	32,8 [21,7–48,1] n = 90	p = 0,0001
Москва, n = 58	55,8	27,7 [16,1–31,2] n = 33	37,7 [25,9–47,5] n = 25	p = 0,006
Казань, n = 120	55,8	14,7 [8,9–20,5] n = 99	27,3 [17,6–31,6] n = 21	p = 0,0001
Новосибирск, n = 52	55,2	11,9 [8,1–16,3] n = 29	20,9 [15,8–27,5] n = 23	p = 0,002
Благовещенск, n = 122	50,2	18,5 [12,8–23,3] n = 46	32,5 [18,3–50,6] n = 76	p = 0,00000001
Хабаровск, n = 51	48,5	22,4 [13,6–28,8] n = 49	n = 2	мало данных
Ставрополь, n = 250	45,0	15,8 [11,0–19,9] n = 125	29,7 [24,9–37,6] n = 125	p = 0,00000001
Владивосток, n = 77	43,6	15,4 [10,2–22,3] n = 63	26,3 [14,8–38,1] n = 14	p = 0,05

* достоверность различий при сопоставлении, не получавших и получавших дотацию препаратами ХКФ детей (критерий Манна-Уитни)

Отсутствие достоверных различий в уровнях 25(OH)D в зависимости от приёма холекальциферола у детей в Нарьян-Маре и Хабаровске объясняется неравномерностью численности групп и особенностями статистической обработки. Общероссийские уровни 25(OH)D у детей раннего возраста в отсутствие приёма холекальциферола соответствуют дефициту, а вот на фоне профилактического приёма незначительно, но всё же превосходят пороговый уровень нормальной обеспеченности, различаясь между собой в 1,8 раза (p<0,0001). Среди детей, не получающих дотацию препаратами холекальциферола (рис. 9А), не было выявлено ни одного случая превышения уровня 100 нг/мл, и у

16 (2,8%) детей показатели кальцидиола укладывались в диапазоне 50–70 нг/мл. В 125 (21,6%) случаях диагностирован уровень менее 10 нг/мл, у 220 (38,1%) – показатели от 10 до 20 нг/мл, у 138 (23,9%) – от 20 до 30 нг/мл, в 64 (11,1%) – в диапазоне от 30 до 40 нг/мл, а уровень от 40 до 50 – у 15 (2,6%) детей. На протяжении первых 6 месяцев жизни у единичных детей уровень кальцидиола превышает 30 нг/мл, максимальная частота нормальных показателей 25(OH)D достигнута во втором полугодии жизни, что объяснимо введением в рацион большинства продуктов прикорма, в том числе промышленного производства, которые, обогащены холекальциферолом. Среди не получавших препараты витамина D детей тяжёлый дефицит и дефицит диагностировался во всех возрастных интервалах первых лет жизни, составляя в возрасте 12–24 мес и 24–36 мес жизни долю детей более 50%. На протяжении второго и третьего лет жизни подавляющая часть детей имеет показатели кальцидиола, соответствующие дефициту – 251 (59,2%) и недостаточности 107 (25,2%) детей. Корреляционный анализ продемонстрировал отсутствие взаимосвязи уровня 25(OH)D с возрастом, что свидетельствует о том, что непищевые источники холекальциферола, связанные с возможностями его синтеза на фоне расширения двигательного режима и увеличения потенциального времени пребывания на солнце, в климато-географических условиях территории Российской Федерации не приводят к повышению обеспеченности витамином D.

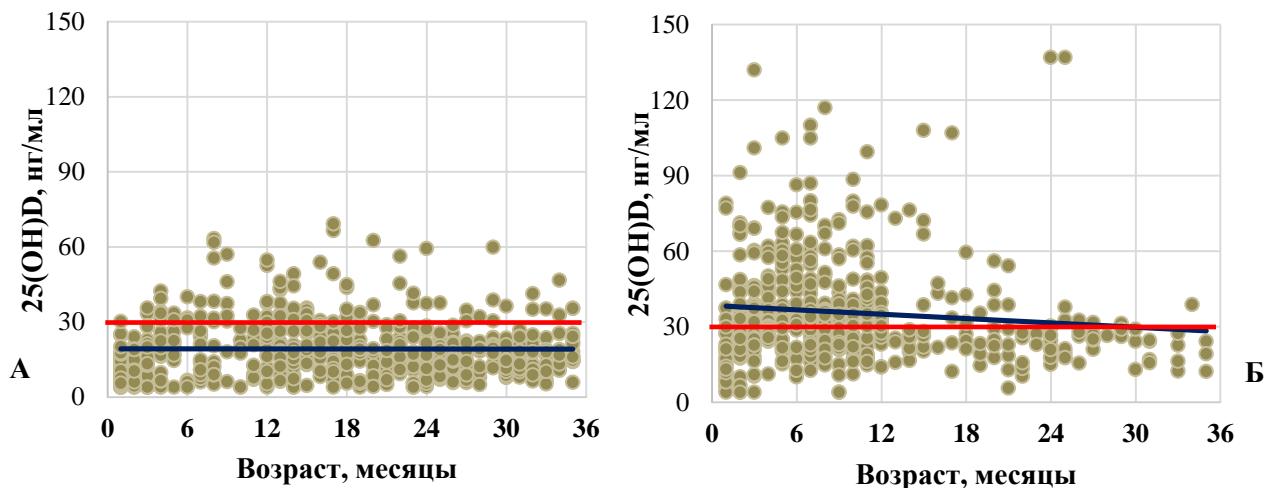
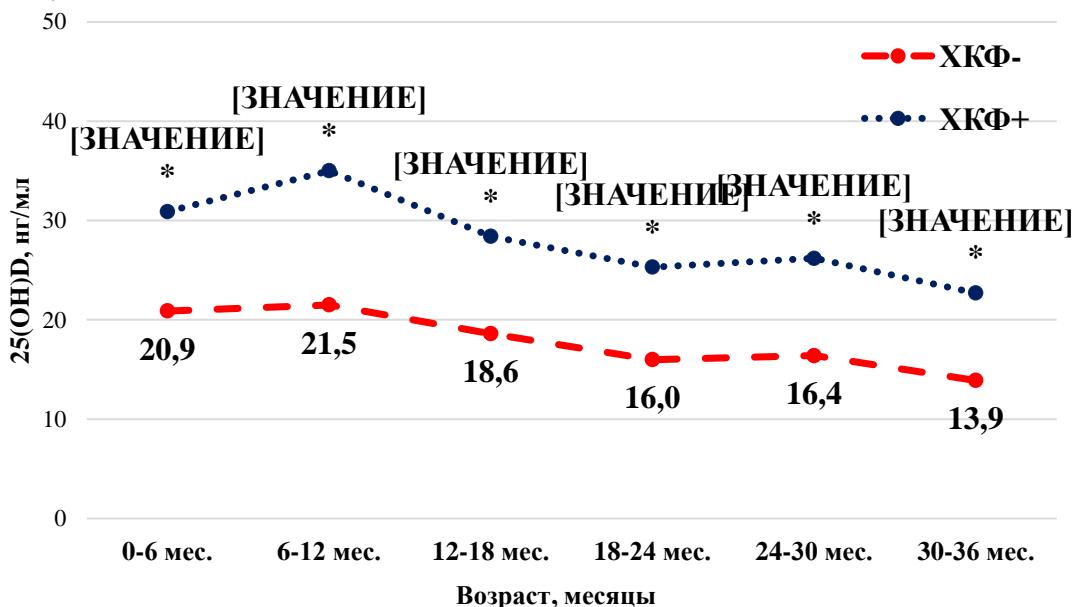


Рисунок 9. Частотное распределение уровня 25(OH)D у детей раннего возраста, не получающих (А) и получающих (Б), дотацию препаратами холекальциферола

Среди детей, имевших дотацию препаратами холекальциферола, тяжёлый дефицит зафиксирован в 14 (2,9%), дефицит – 72 (14,7%), уровень 20-30 нг/мл – 149 (30,3%), 30-40 нг/мл – 117 (23,8%), 40-50 нг/мл – 56 (11,4%), 50-60 нг/мл – 23 (4,7%), 60-70 нг/мл – 23 (4,7%), 70-80 нг/мл – 19 (3,9%), 80-90 нг/мл – 4 (0,8%), 90-100 нг/мл – 4 (0,8%) и выше 100 нг/мл – 10 (2,0%) детей. Суммарно нормальную обеспеченность витамином D продемонстрировали 246 (50,1%) из 491 получавших препараты холекальциферола детей, все 10 (2,0%) случаев превышения уровня 100 нг/мл, выявленные в различных регионах, пришлись на детей, получающих препараты холекальциферола. Корреляционный анализ не позволил выявить взаимосвязь между возрастом и показателями кальцидиола.

Кривые уровня 25(OH)D в обеих группах детей (рис. 10) достаточно похожи и отражают общую закономерность – лучшим периодом с точки зрения обеспеченности витамином D является первый год жизни, а внутри него – второе полугодие. В дальнейшем в обеих группах показатели 25(OH)D снижаются, достигая минимума к концу третьего года жизни, не переставая, тем не менее, достоверно различаться между собой. С другой стороны, дети, получавшие препараты холекальциферола, на первом году имели нормальную обеспеченность, а на втором и третьем годах – недостаточность, в то время, как у детей второй группы лишь во на первом году жизни уровень 25(OH)D соответствовал пограничным значениям между дефицитом и недостаточностью, а на всем остальном протяжении раннего возраста они находились в состоянии дефицита витамина D.



* $p < 0,0001$ при сравнении уровней кальцидиола у детей, не получавших и получавших дотацию препаратами холекальциферола, в возрасте 0-6 месяцев, 6-12 месяцев, 12-18 месяцев, 18-24 месяца, 24-30 месяцев (критерий Манна-Уитни)

Рисунок 10. Медиана кальцидиола у детей в зависимости от дотации холекальциферола

Важнейшим этапом исследования явился анализ суточных и курсовых доз препаратов холекальциферола у детей и их взаимосвязи с уровнем 25(OH)D.

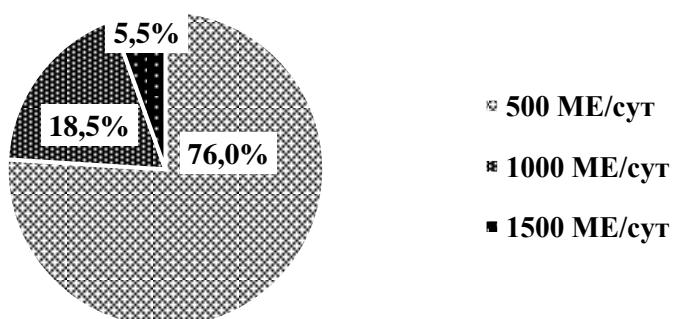


Рисунок 11. Структура использования профилактических доз холекальциферола у детей раннего возраста в Российской Федерации

Анализ показывает существенное доминирование в структуре использованных доз суточной профилактической дозы 500 МЕ/сут, дозировки 1000 МЕ/сут и 1500 МЕ/сут, которые использовались у 91 (18,5%) и 27 (5,5%) детей соответственно, как правило, назначались детям, проживающим в условиях риска формирования рахита или с его начальными проявлениями.

Анализ региональных особенностей включения в исследуемую группу детей на фоне различной исходной дозировки препаратов холекальциферола показывает, что дозировка 500 МЕ/сут, кроме Хабаровска доминировала во всех остальных исследовательских центрах, а дозы 1000 МЕ/сут чаще общероссийского уровня встречались в Екатеринбурге (41,1%), Москве (40,0%) и Архангельске (23,1%).

Таблица 3

Уровень кальцидиола и структура суточных дозировок у детей, получающих препараты холекальциферола, в различных регионах Российской Федерации

Регион проживания	Широта, ⁰	Уровень 25(OH)D, МЕ [25Q–75Q], нг/мл	Суточная доза холекальциферола		
			500 МЕ/сут	1000 МЕ/сут	1500 МЕ/сут
Российская Федерация, n=491		30,9 [22,3–43,7] n = 491	373 (76,0%)	91 (18,5%)	27 (5,5%)
Нарьян-Мар, n = 40	67,4	29,7 [21,0–40,9] n = 40	32 (80,0%)	7 (17,5%)	1 (2,5%)
Архангельск, n = 26	64,5	33,8 [25,6–48,5] n = 26	17 (65,4%)	6 (23,1%)	3 (11,5%)
Санкт-Петербург, n = 49	59,8	30,2 [24,1–38,5] n = 49	36 (73,5%)	5 (10,2%)	8 (16,3%)
Екатеринбург, n = 90	56,8	32,8 [21,7–48,1] n = 90	53 (59,9%)	37 (41,1%)	0
Москва, n = 25	55,8	37,7 [25,9–47,5] n = 25	14 (56,0%)	10 (40,0%)	1 (4,0%)
Казань, n = 21	55,8	27,3 [17,6–31,6] n = 21	18 (85,7%)	3 (14,3%)	0
Новосибирск, n = 23	55,2	20,9 [15,8–27,5] n = 23	23 (100%)	0	0
Благовещенск, n = 76	50,2	32,5 [18,3–50,6] n = 76	68 (89,5%)	8 (10,5%)	0
Хабаровск, n = 2	48,5	n = 2	0	2 (100%)	0
Ставрополь, n = 125	45,0	29,7 [24,9–37,6] n = 125	101 (80,8%)	13 (10,4%)	11 (8,8%)
Владивосток, n = 14	43,6	26,3 [14,8–38,1] n = 14	11 (78,6%)	0	3 (21,4%)

Из 27 детей, которым назначалась дозировка 1500 МЕ/сут, 11 (40,7%) проживали в Ставрополе, 8 (29,6%) – в Санкт-Петербурге, и от 1 до 3 детей – в Архангельске, Нарьян-Маре, Владивостоке и Москве. В целом прослеживается определённая закономерность – чем больше в региональном центре доля детей,

которые получают превышающие 500 МЕ/сут холекальциферола, тем выше медиана 25(OH)D в группе. При рассмотрении уровня кальцидиола у детей, получающих холекальциферол в дозе 500–1500 МЕ выявлено, что если на фоне использования суточной дозировки 500 МЕ/сут уровень 25(OH)D в диапазоне ниже 10 нг/мл зафиксирован у 14 (3,8%) детей, то среди принимавших дозы 1000 МЕ/сут и 1500 МЕ/сут – ни у одного.

На фоне использования суточной дозировки 500 МЕ/сут холекальциферола уровень 25(OH)D в диапазоне ниже 10 нг/мл зафиксирован у 14 (3,8%) детей, то среди принимавших дозы 1000 МЕ/сут и 1500 МЕ/сут – ни у одного.

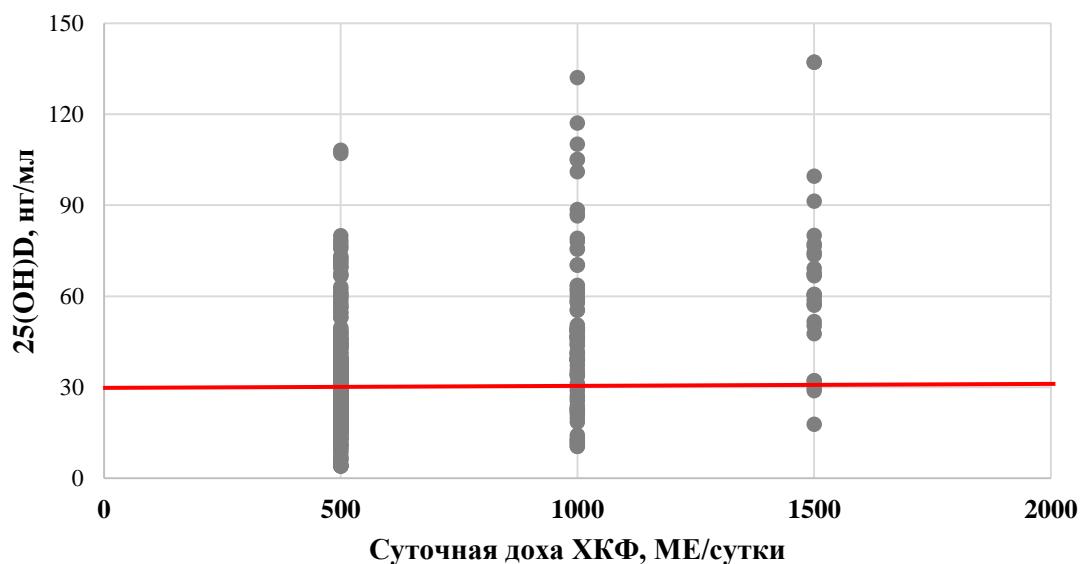


Рисунок 12. Распределение 25(OH)D у детей раннего возраста, получающих дотацию препаратами холекальциферола (n=275 детей)

Дефицит на фоне приёма 500 МЕ/сут зафиксирован в 75 (20,1%) случаях, а в других группах – ни разу. Недостаточность витамина D в группах детей, принимавших 500 МЕ/сут, 1000 МЕ/сут и 1500 МЕ/сут выявлена в 137 (36,7%), 11 (12,1%) и 2 (7,4%) случаях соответственно.

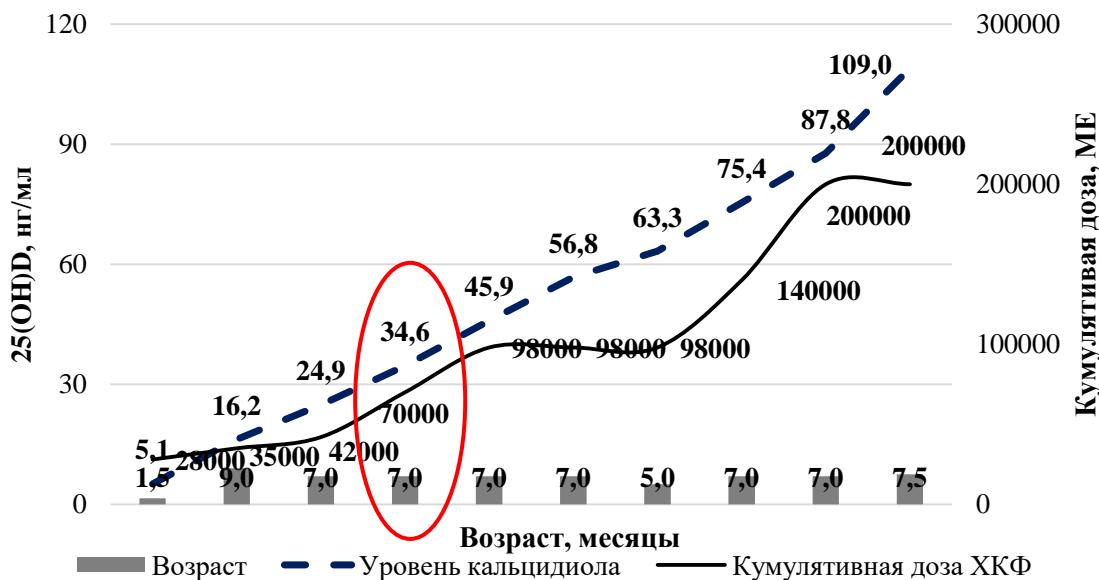


Рисунок 13. Взаимосвязь между возрастом, накопленной кумулятивной дозой ХКФ и уровнем кальцидиола

Нормальная обеспеченность и лабораторный гипервитаминоз D при использовании дозы 500 МЕ/сут выявлены в 159 (42,6%) и 2 (0,5%), при использовании дозы 1000 МЕ/сут – в 64 (70,3%) и 6 (6,6%) случаях, а при использовании дозы 1500 МЕ/сут – у 22 (81,5%) и 2 (7,4%) детей соответственно. Пороговый уровень в 30 нг/мл превышен при получении кумулятивной дозы около 70000 МЕ холекальциферола.

Классические кальциемические эффекты витамина D связаны с регуляцией фосфорно-кальциевого обмена, поэтому анализ взаимосвязи обеспеченности витамином D с показателями кальция, неорганического фосфора и ЩФ являлся неотъемлемым компонентом исследования.

Таблица 4

Параметры показателей кальций-фосфорного гомеостаза
у детей раннего возраста

Показатели	Кальцидиол, нг/мл	Общий кальций, ммоль/л	Неорганический фосфор, ммоль/л	ЩФ, ЕД/л
n	1069	946	945	944
Медиана	22,9	2,6	1,9	224,5
[25Q-75Q]	[14,7–33,4]	[2,4–2,7]	[1,7–2,1]	[176,0–281,5]

Несмотря на то, что медиана 25(OH)D в анализируемой общероссийской выборке детей соответствует уровню недостаточности, средние показатели общего кальция, и фосфора, и ЩФ находятся в зоне референсных значений.

Учитывая существенные возрастные различия в нормативах ЩФ и неорганического фосфора, значения медианы в общей группе в каждом регионе зависит от пропорции детей первого, второго и третьего года жизни. Медиана общего кальция у детей на территории Российской Федерации колеблется в относительно узком диапазоне между 2,4 [2,2–2,5] ммоль/л в Новосибирске и 2,7 [2,7–2,8] ммоль/л в Москве. Уровень неорганического фосфора ниже всего также выявлен в Новосибирске – 1,7 [1,5–1,8] ммоль/л, а наивысший – у детей раннего возраста в Москве 2,1 [1,8–2,3] ммоль/л.

Таблица 5

Параметры кальций-фосфорного гомеостаза у детей раннего возраста
в зависимости от региона проживания

Регион проживания	Кальцидиол, нг/мл Me [25Q-75Q] n	Общий кальций, ммоль/л Me [25Q-75Q] n	Неорганический фосфор, ммоль/л Me [25Q-75Q] n	ЩФ, ЕД/л Me [25Q-75Q] n
РФ	22,9 [14,7–33,4] 1069	2,6 [2,4–2,7] 946	1,9 [1,7–2,1] 945	224,5 [176,0–281,5] 944
Нарьян-Мар	28,5 [19,7–40,9] 60	2,5 [2,3–2,6] 60	1,7 [1,5–1,9] 60	204,0 [166,2–235,0] 59
Архангельск	26,4 [17,7–36,0]	2,6 [2,5–2,6]	1,9 [1,7–2,1]	206,0 [181,0–265,5]

	49	49	49	49
Санкт-Петербург	26,5 [16,3–33,8] 100	2,6 [2,4–2,7] 100	1,9 [1,7–2,1] 100	200,0 [162,0–248,5] 100
Екатеринбург	28,2 [19,7–41,3] 130	2,6 [2,5–2,7] 130	2,0 [1,8–2,3] 130	243,0 [201,0–277,0] 130
Москва	29,3 [23,1–43,6] 58	2,7 [2,7–2,8] 58	2,1 [1,8–2,3] 58	272,0 [257,0–296,0] 58
Казань	16,7 [10,0–24,1] 120	2,5 [2,4–2,6] 118	1,8 [1,7–2,0] 117	204,0 [163,0–251,5] 117
Новосибирск	15,8 [10,8–27,2] 52	2,4 [2,2–2,5] 52	1,7 [1,5–1,8] 52	147,0 [119,0–183,5] 52
Благовещенск	22,0 [16,0–37,5] 122	2,6 [2,5–2,8] 121	2,0 [1,8–2,1] 121	260,0 [212,5–325,5] 121
Хабаровск	28,5 [19,7–40,9] 51	2,5 [2,3–2,6] 51	1,9 [1,7–2,0] 51	239,0 [170,0–284,0] 51
Ставрополь	22,9 [15,8–31,4] 250	2,6 [2,4–2,7] 130	2,0 [1,8–2,3] 130	215,0 [166,0–277,0] 130
Владивосток	15,7 [10,3–26,6] 77	2,5 [2,4–2,6] 77	1,9 [1,7–2,0] 77	245,0 [191,5–301,5] 77

Анализ параметров кальций-фосфорного гомеостаза у детей в зависимости от возраста показывает, что несмотря на нахождение уровня 25(OH)D в диапазоне недостаточности (20–30 нг/мл) на первом и втором годах и падение к третьему году до значений дефицита (менее 20 нг/мл), показатели фосфорно-кальциевого обмена коррелируют с кальцидиолом не столь однозначенно, не выходя на протяжении всего периода раннего возраста из диапазона референсных значений. Уровень ЩФ, характеризующий в рамках патофизиологической концепции костных изменений при рахите интенсивность остеомаляции в результате нарушения импрегнации кальцием костных балок, в нашем исследовании, напротив, снижается параллельно снижению обеспеченности витамином D. Физиологическая константа уровня ЩФ именно на первом году жизни наибольшая, в последующем нормативы снижается, поэтому можно сделать заключение о динамике показателей этого фермента. Что касается уровня общего кальция и фосфора, то их небольшое снижение с возрастом также отражает уменьшение интенсивности фосфорно-кальциевого обмена после первого года жизни.

Таблица 6

Параметры кальций-фосфорного гомеостаза у детей в зависимости от возраста

Показатели	Первый год жизни	Второй год жизни	Третий год жизни	Достоверность различий, p
25(OH)D, нг/мл	28,1 [17,6–39,4] n = 517	22,9 * [14,9–30,4] n = 304	17,9 **** [12,3–23,8] n = 248	* p < 0,0001 ** p < 0,0001 *** p < 0,0001
Общий кальций, ммоль/л	2,6 [2,5–2,8] n = 456	2,5 [2,4–2,6] n = 269	2,5 ** [2,3–2,6] n = 220	* p < 0,0001 ** p < 0,0001

Неорганический фосфор, ммоль/л	2,1 [1,9–2,3] n = 456	1,8 * [1,6–2,0] n = 269	1,8 ** [1,6–1,9] n = 220	* p < 0,0001 ** p < 0,0001
ЩФ, ЕД/л	252,0 [195,0–320,5] n = 456	210,0 * [165,5–265,5] n = 268	191,0 *** [146,0–234,5] n = 220	* p < 0,0001 ** p < 0,0001 *** p < 0,0001

* достоверность различий при сравнении показателей на 1-м и 2-м годах жизни (критерий Манна-Уитни)

** достоверность различий при сравнении показателей на 1-м и 3-м годах жизни (критерий Манна-Уитни)

*** достоверность различий при сравнении показателей на 2-м и 3-м годах жизни (критерий Манна-Уитни)

При анализе общероссийской когорты детей выявлена незначительная по силе корреляция между уровнем 25(OH)D и уровнем общего кальция ($r=0,109$, $p<0,001$, корреляция Пирсона), между 25(OH)D и уровнем неорганического фосфора ($r=0,114$, $p<0,001$, корреляция Пирсона), между 25(OH)D и уровнем ЩФ ($r=0,072$, $p=0,028$, корреляция Пирсона). Среди обследованных в общероссийской выборке детей лабораторные признаки гиповитамина D диагностированы в 718 (67,2%) случаях, в то же время частота отклонения показателей минерального обмена от допустимых значений заметно ниже. В частности, гипокальциемия выявлена лишь у 79 (8,4%), а гиперкальциемия – у 139 (14,7%) детей.

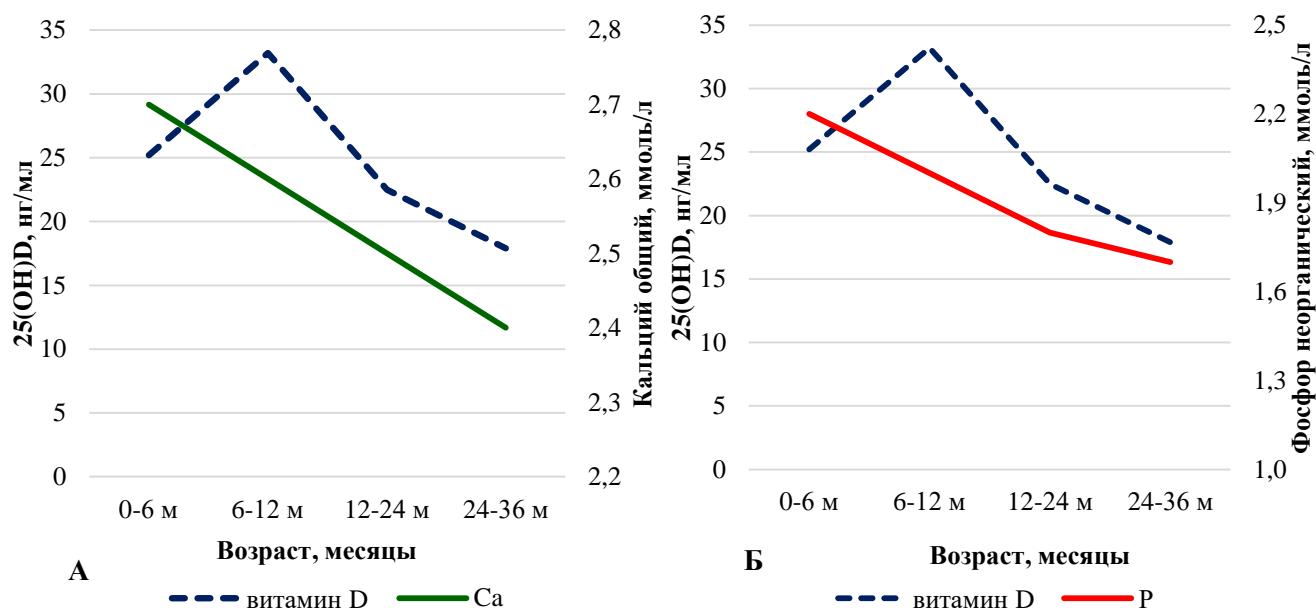


Рисунок 14. Динамика уровня витамина D и общего кальция (А), витамина D и неорганического фосфора (Б) у детей в зависимости от возраста

В нашем исследовании предложена и успешно апробирована схема коррекции гиповитамина D препаратом водного раствора холекальциферола, причём основой для назначения той или иной дозы витамина D являлся исходный уровень кальцидиола, продолжительность курса коррекции 30 дней. Анализ позволил рассчитать полученную детьми суммарную дозу холекальциферола в зависимости от назначенной нами суточной дозы. В частности, при исходном

уровне кальцидиола менее 10 нг/мл и назначеннй суточной дозе 4000 МЕ/сут, курсовая доза за месяц составила 120 000 МЕ, при исходном уровне 10–20 нг/мл и суточной дозе 3000 МЕ/сут – курсовая доза 90 000 МЕ, а при дозировке 2000 МЕ/сут у детей с недостаточностью витамина D (уровень кальцидиола 20–30 нг/мл) курсовая доза 60 000 МЕ.

Анализ эффективности и безопасности предложенной нами схемы базируется на результатах обследования 384 ребёнка первых трёх лет жизни, из которых 85 (22,1%) были в возрасте от 1 до 6 месяцев, 65 (16,9%) – от 6 до 12 месяцев, 117 (30,5%) детей второго года, 117 (30,5%) – третьего года жизни. Исследование проводилось в период с ноября 2015 г. до декабря 2016 г. по единому протоколу в гг. Москве, Архангельске, Казани и Ставрополе. Вошедшие во второй этап нашей работы дети по городам распределились следующим образом: Москва – 68 (17,7%), Архангельск – 99 (25,8%), Казань – 113 (29,4%), Ставрополь – 104 (27,1%) ребёнка. У всех детей анализировалось влияние предшествующей дотации препаратами витамина D на исходный уровень 25(OH)D.

Максимальный показатель медианы 25(OH)D, соответствующий уровню нормальной обеспеченности, зафиксирован в Москве (34,9 [18,3–39,4] нг/мл), а минимальный, соответствующий уровню дефицита – в Казани (13,8 [7,3–18,6] нг/мл), показатели детей Ставрополя (24,8 [16,2–32,1] нг/мл) и Архангельска (28,4 [18,3–39,4] нг/мл) занимают промежуточное положение.

После определения исходного статуса витамина D участникам исследования в течение 30 дней назначался холекальциферол. Суточная доза витамина D назначалась в зависимости от исходного статуса: при исходном уровне 25(OH)D сыворотки менее 10 нг/мл – 4000 МЕ/сутки, 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. По итогам 30 дней приёма витамина D проводилось контрольное лабораторное обследование.

Медиана кальцидиола в общей группе (384 ребёнка) на фоне месячного курса терапии препаратами холекальциферола повысилась с 23,7 [13,8–34,9] нг/мл до 45,5 [31,5–62,8] нг/мл ($p<0,001$).

Детальный анализ гистограмм (рис. 15 А, Б) демонстрирует ряд закономерностей. Исходно около 2/3 детей находились в группе с недостаточным уровнем кальцидиола – 256 (66,7%), однако спустя месяц число детей с дефицитом и недостаточностью витамина D сократилось до 83 (21,6%) ($p<0,001$). При этом число детей с тяжёлым дефицитом (менее 10 нг/мл) уменьшилось в 30 раз – с 58 (15,1%) до 2 (0,5%) ($p<0,001$), с дефицитом (от 10 до 20 нг/мл) более, чем в 4 раза – с 101 (26,3%) до 24 (6,4%) ($p<0,001$), а с недостаточностью в 1,7 раза – с 97 (25,3%) до 57 (14,8%) человек ($p<0,001$). Частота нормальной обеспеченности витамином D (уровень от 30 нг/мл до 100 нг/мл) увеличилась более, чем в 2 раза – со 128 (33,3%) до 286 (74,5%) детей ($p<0,001$). Пороговый уровень 100 нг/мл превышен по итогам месячного курса лекарственной коррекции лишь у 15 (3,9%) детей. Важно подчеркнуть, что 9 (60,0%) детей этой группы были в возрасте до 6 мес, все они находились на грудном вскармливании,

а исходный уровень 25(OH)D, как правило, соответствовал тяжёлому дефициту, поэтому большинству из них назначалась наиболее высокая из использованных нами в работе дозировок – 4000 МЕ/сут.

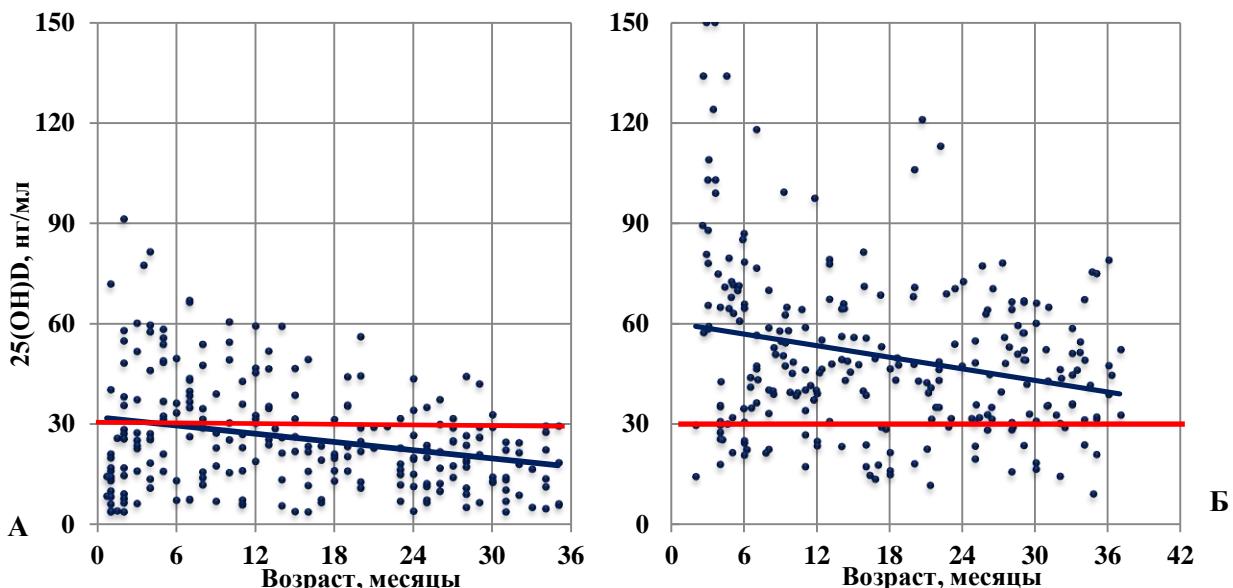


Рисунок 15. Распределение детей по достижению уровня 30 нг/мл до (А) и после (Б) курса холекальциферола (*общероссийские данные*)

Таким образом, если анализировать общие данные страновой выборки без учёта региональных особенностей, можно констатировать, что предложенная схема коррекции гиповитаминоза D сопровождается двукратным ростом уровня кальцидиола, и значительным увеличением числа детей с оптимальным статусом обеспеченности витамином D. На рисунке 15 представлены пропорции исходного уровня и уровня, достигнутого в процессе коррекции гиповитаминоза D у детей в зависимости от дозы препаратов холекальциферола.

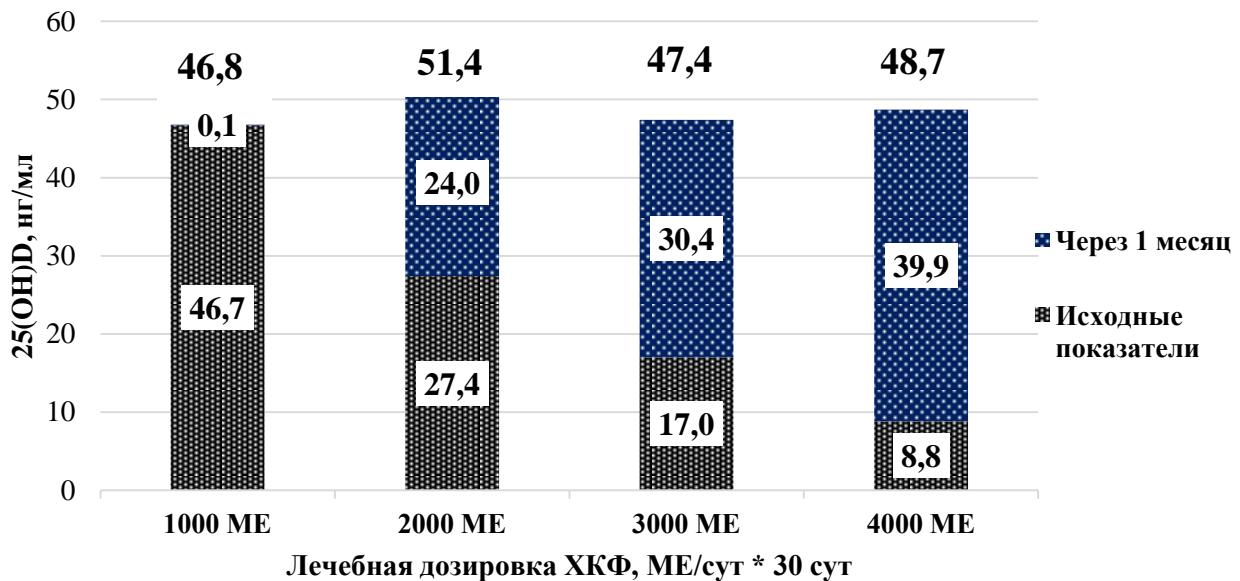
Во-первых, во всех группах детей, получавших различные суточные дозы холекальциферола, достигнутый по итогам лечебного курса приёма средний уровень кальцидиола, находился в диапазоне от 40 до 60 нг/мл, являясь оптимальным, как с точки зрения обеспечения кальциемических, так и некальциемических эффектов витамина D. Отсутствие превышения уровня 60 нг/мл во всех группах детей также подтверждает существенный ресурс безопасности, так как для достижения потенциально небезопасного уровня 100 нг/мл, судя по всему, требуется гораздо большая длительность курса терапии, что не предусмотрено в рамках предложенной нами схемы коррекции.

Во-вторых, назначение дозы 1000 МЕ/сут холекальциферола позволяет поддерживать средний уровень 25(OH)D на исходно достигнутом, что подтверждает целесообразность выбора этой дозировки в качестве профилактической. С одной стороны, уровень кальцидиола не падает, с другой – не нарастает, находясь в терапевтическом диапазоне.

В-третьих, избранная тактика коррекции в зависимости от исходного уровня кальцидиола подтверждается неодинаковым, но отчётливым дозозависимым нарастанием увеличением 25(OH)D – с 22,3 [9,5–36,2] нг/мл при

использовании дозы 2000 МЕ/сут до 32,0 [15,4–59,8] нг/мл на фоне суточной дозы 4000 МЕ/сут.

Закономерным выглядит и наличие прямой корреляции между суточной дозой холекальциферола и приростом уровня 25(OH)D по итогам месячного курса коррекции холекальциферолом ($r=0,504$, $p<0,001$).



Корреляционный анализ: $r = 0,49$, $p < 0,001$ (корреляция Кенделла)

Рисунок 16. Структура уровня 25(OH)D на фоне месячного приёма лечебных доз витамина D

Среднесуточная доза холекальциферола у детей первого полугодия жизни составила $2211,8 \pm 128,1$ МЕ/сут, второго полугодия – $1953,8 \pm 139,8$ МЕ/сут, на втором году – $2350,4 \pm 103,9$ МЕ/сут, у детей третьего года – $2282,1 \pm 83,4$ МЕ/сут. Использование предложенной схемы коррекции сопровождалось отчётливой динамикой прироста показателей кальцидиола, при этом он колебался от 38,4% в Москве до 131,9% в Казани. Важно, что в различных географических условиях детей, различающихся по преморбидному фону и проживающих в неодинаковых социально-экономических условиях при использовании предложенной схемы коррекции гиповитаминоза D медиана кальцидиола превысила пороговое значение 30 нг/мл и находилась в диапазоне 30–50 нг/мл, в котором развиваются некальциемические эффекты витамина D, при минимальном риске передозировки.

С учётом исходно наибольшей обеспеченности и использовании более чем у половины детей дозы 1000 МЕ/сут, в Москве отмечалась наименьшая, но достоверная динамика уровня 25(OH)D. В других городах исследования прирост показателя кальцидиола был заметнее относительно стартового уровня, что вполне соответствовало использованным дозам водного раствора холекальциферола. В таблице 7 представлены показатели кальцидиола у детей различного возраста до и после месячного курса коррекции водным раствором холекальциферола.

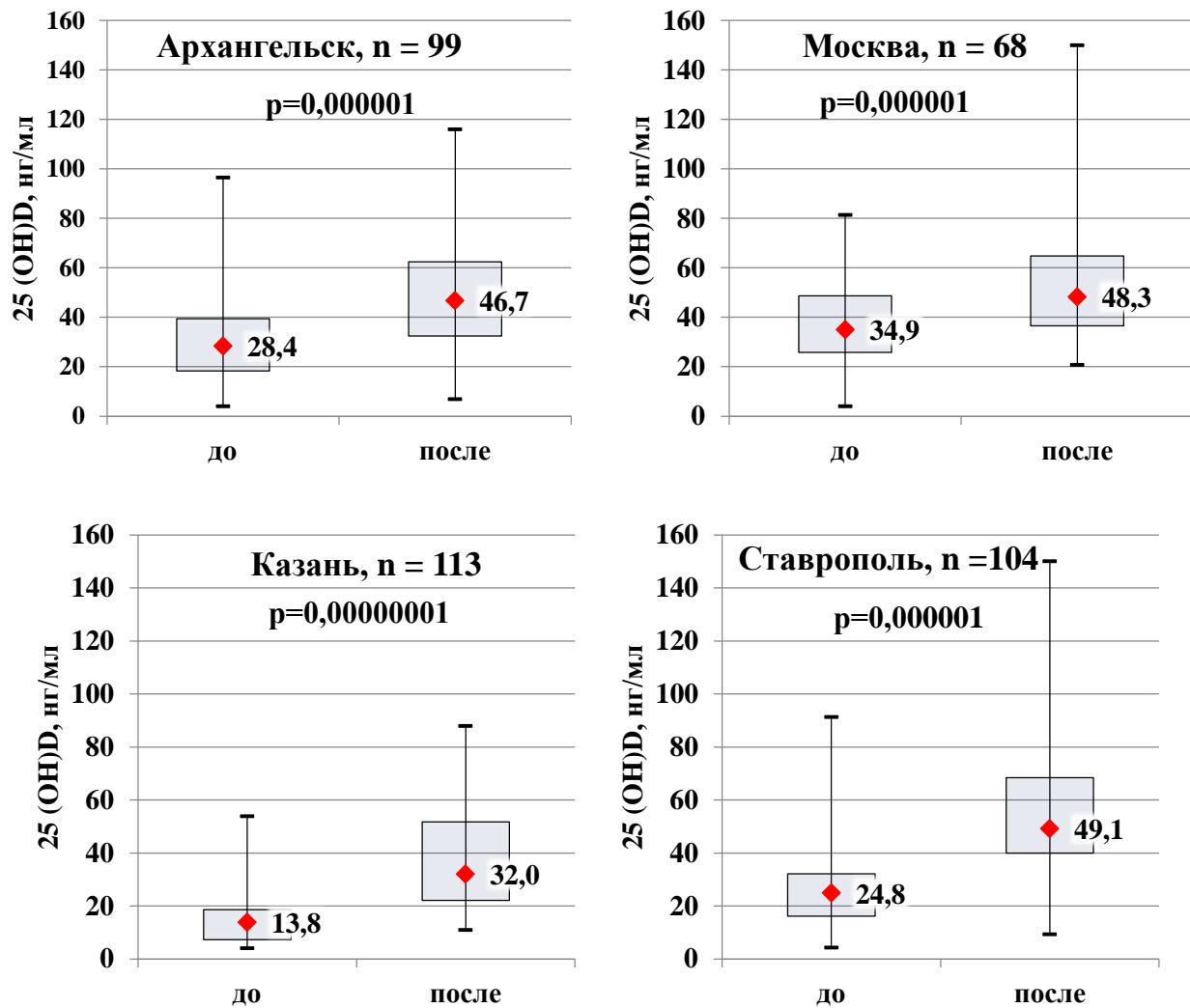


Рисунок 17. Динамика уровня 25(OH)D на фоне курса коррекции в исследовательских центрах

Таблица 7
Динамика уровня 25(OH)D на фоне приёма холекальциферола
у детей различного возраста

Возраст детей	Уровень кальцидиола, нг/мл [25Q-75Q]		p
	до коррекции	после коррекции	
1 – 6 месяцев, n = 85	25,8 [13,8–43,2]	57,4 [32,0–71,8]	p=0,000001
6 – 12 месяцев, n = 65	33,9 [16,9–43,0]	47,4 [38,2–58,9]	p=0,000001
12 – 24 месяцев, n = 117	24,1 [16,2–32,3]	39,4 [27,5–49,8]	p=0,00001
24 – 36 месяцев, n = 117	18,4 [11,4–25,0]	46,2 [31,9–59,1]	p=0,000001

Анализ представленных в таблице 7 данных не только демонстрирует факт, что во всех возрастных группах детей достигнут существенный прирост уровня

кальцидиола, но при этом ещё более важным обстоятельством является то, что медиана 25(OH)D, характеризующая обеспеченность витамином D, превысила пороговое значение 30 нг/мл, находясь у детей любого возраста в абсолютно безопасном диапазоне. Этот факт свидетельствует о важной закономерности – предложенная схема, при которой определяющим критерием в подборе лечебной дозы холекальциферола служит исходный уровень 25(OH)D, позволяет эффективно и качественно корректировать статус витамина D без существенного риска передозировки у детей любого возраста, начиная с первых месяцев жизни. Важным фактором, характеризующим эффективность и безопасность предложенной схемы, является анализ прироста уровня 25(OH)D на фоне различных суточных дозировок водного раствора холекальциферола (таблица 8).

Результаты демонстрируют прогнозируемый дозозависимый эффект водного раствора холекальциферола. Если в общей группе отрицательный прирост уровня кальцидиола зафиксирован в 65 (16,9%) случаях, но в зависимости от суточной дозы частота абсолютно неодинакова. Среди 65 детей с отрицательным приростом 56 (86,2%) получали 1000 МЕ/сут, 9 (13,8%) – 2000–3000 МЕ/сут, при этом у получавших 4000 МЕ/сут, ни одного случая отрицательного прироста не было.

Соотношение доли детей с положительным и отрицательным приростом 25(OH)D на фоне использования дозы 1000 МЕ/сут составило 1,3:1, в то время, как при использовании суточной дозы 2000 МЕ/сут – 18,2:1 ($p<0,001$), а при дозе 3000 МЕ/сут – 19:1 ($p<0,001$). Доза 1000 МЕ/сут с одинаковой вероятностью может сопровождаться как приростом, так и падением уровня кальцидиола, в то время как превышающие 1000 МЕ/сут дозы холекальциферола практически однозначно сопровождаются значимым приростом уровня кальцидиола.

С точки зрения величины приростов уровня 25(OH)D при различной суточной дозировке холекальциферола очевидно, что из 319 детей с положительным приростом у 287 (90,0%) он не превысил 60 нг/мл, что абсолютно исключает достижение по итогам месячного курса коррекции уровня 100 нг/мл. А при использовании дозы 1000 МЕ/сут лишь у 2,4% детей достигнут прирост более 40 нг/мл, что подтверждает взгляд на эту дозировку, как на профилактическую.

Таблица 8

Прирост уровня кальцидиола у детей раннего возраста
в зависимости от суточной дозы холекальциферола

Прирост уровня 25(OH)D	Суточная доза холекальциферола				Всего, n = 384
	1000 МЕ/сут, n = 128	2000 МЕ/сут, n = 97	3000 МЕ/сут, n = 101	4000 МЕ/сут, n = 58	
отрицательный	56 (43,8%)	5 (5,2%)	4 (4,0%)	-	65 (16,9%)
положительный	72 (56,2%)	92 (94,8%)	97 (96,0%)	58 (100,0%)	319 (83,1%)
- от 0 до 20 нг/мл	51 (39,8%)	38 (39,2%)	41 (40,6%)	20 (34,5%)	150 (39,1%)
- от 20 до 40 нг/мл	18 (14,1%)	33 (34,0%)	25 (24,8%)	13 (22,4%)	89 (23,2%)
- от 40 до 60 нг/мл	2 (1,6%)	16 (16,5%)	18 (17,8%)	12 (20,7%)	48 (12,5%)
- от 60 до 80 нг/мл	1 (0,8%)	3 (3,1%)	5 (5,0%)	5 (8,6%)	14 (3,6%)
- свыше 80 нг/мл	-	2 (2,1%)	8 (7,9%)	8 (13,8%)	18 (4,7%)

Месячный прирост уровня 25(OH)D превысил 60 нг/мл лишь у 32 (8,3%) детей, причём в 26 (81,3%) из этих случаев суточная доза холекальциферола составляла 3000-4000 МЕ. Предложенная нами схема курсового приёма холекальциферола, базирующаяся на выборе суточной дозы в зависимости от исходного уровня 25(OH)D, апробирована не только с точки зрения эффективности, но и с позиций безопасности. По итогам месячного курса водного раствора витамина D показатели кальцидиола менее 30 нг/мл зафиксированы у 83 (21,6%), в интервале от 30 до 50 нг/мл – у 151 (39,3%), от 50 до 70 нг/мл – у 91 (23,7%), от 70 до 100 нг/мл – у 44 (11,5%) детей, а уровень более 100 нг/мл – лишь у 15 (3,9%) детей раннего возраста.

Среди 83 детей, не достигнувших после приёма водного раствора холекальциферола уровня нормальной обеспеченности в 16 (19,3%) случаях это были дети с исходным уровнем, превышающим 30 нг/мл, которые получали 1000 МЕ/сут. Можно предположить, что в некоторых из этих случаев, получив исходно нормальные показатели, родители детей несколько снизили своё внимание к регулярности приёма холекальциферола, с другой стороны, дети, проживающие в Арктической зоне России (Архангельск) накануне интервенционной фазы исследования получавшие профилактическую дозу 1500 МЕ/сут, после перевода на дозировку 1000 МЕ/сут могли оказаться в ситуации небольшого падения уровня кальцидиола. Во всех остальных 67 (80,7%) случаях дети с исходно недостаточной обеспеченностью получали лечебные дозы 2000–4000 МЕ/сут, однако за месяц приёма компенсировать свой исходный дефицит не сумели. Закономерно предположить, что индивидуальные особенности метаболизма холекальциферола, генетически детерминированная неодинаковая активность фермента 1 α -гидроксилазы печени и варианты образования конечных метabolитов 1,25(OH)₂D и 24,25(OH)₂D объясняет достижение порогового значения 30 нг/мл отнюдь не всеми детьми.

Посткоррекционный уровень 25(OH)D в интервале от 30 до 100 нг/мл зафиксирован в подавляющем большинстве случаев – у 286 (74,5%) детей, при этом у 242 (63,0%) детей он находится в абсолютно безопасном с точки зрения риска гипервитаминоза D диапазоне от 30 до 70 нг/мл. Среди 15 (3,9%) детей, у которых после коррекции уровень 25(OH)D составил свыше 100 нг/мл, 10 (66,7%) из которых получали дозу 3000-4000 МЕ/сут, 2 (13,3%) ребёнка – дозу 2000 МЕ/сут, а 3 (20,0%) – среднесуточную дозировку 1000 МЕ/сут. Очевидно, что риски превышения порогового уровня 100 нг/мл при использовании дозировок 1000 МЕ/сут и 2000 МЕ/сут сопоставимы – 2,3% и 2,1% соответственно.

Закономерным выглядит тренд к нарастанию доли детей с уровнем 25(OH)D сыворотки 70-100 нг/мл и более 100 нг/мл в зависимости от среднесуточной дозы холекальциферола, в частности, при увеличении суточной дозы холекальциферола до 3000 МЕ/сут и 4000 МЕ/сут он возрастает до 5,9% и 6,9% соответственно, но значимых различий не выявлено ($p>0,05$). С другой стороны, лишь индивидуальными особенностями метаболизма витамина D можно объяснить превышение безопасного уровня кальцидиола в 100 нг/мл тремя детьми, получавшими минимальную из использованных нами дозу 1000 МЕ/сут.

Таблица 9

Сравнительная характеристика групп детей в зависимости от достигнутого посткоррекционного уровня кальцидиола

Показатель	Уровень 25(OH)D после коррекции, МЕ [25Q – 75Q]				
	менее 30 нг/мл, n = 83	30–50 нг/мл, n = 151	50–70 нг/мл, n = 91	70–100 нг/мл, n = 44	более 100 нг/мл, n = 15
Исходный уровень 25(OH)D, нг/мл	15,5 [8,3–23,8]	26,6 [18,4–35,1]	28,6 [15,6–43,2]	25,5 [12,3–27,9]	17,5 [9,3–20,4]
Возраст, мес.	16,0 [9,0–24,0]	16,0 [9,0–26,0]	14,0 [7,0–26,0]	8,0 [3,5–23,0]	2,0 [1,0–7,0]
Масса тела, кг	10,9 [8,4–12,1]	11,0 [8,8–12,8]	10,5 [7,4–12,4]	8,7 [6,3–11,9]	6,2 [4,4–7,5]
Суточная доза, МЕ/сутки	3000 [2000–4000]	2000 [1000–3000]	2000 [1000–3000]	3000 [2000–3000]	3000 [2000–3000]
Доза на кг, МЕ/кг*сутки	252,1 [170,9–361,4]	166,7 [111,1–266,7]	180,2 [137,0–260,9]	271,3 [209,4–370,5]	394,7 [272,7–645,2]

Наименьшие исходные показатели 25(OH)D зафиксированы в двух противоположных по достигнутым результатам группам – в группе с уровнем до 30 нг/мл и в группе с уровнем выше 100 нг/мл кальцидиола, причём в обеих группах совпадает медиана дозы холекальциферола. Различия связаны с меньшим возрастом ($p<0,001$), почти двухкратно меньшей массой тела ($p<0,001$) и производным от массы тела показателем – эффективной среднесуточной дозой на кг массы ($p<0,001$). При этом ни один из 15 детей с посткоррекционным уровнем 25(OH)D, превышающем 100 нг/мл, не имел клинических признаков гипервитаминоза D, а их перевод на профилактическую дозу 1000 МЕ/сут приводил к достаточно быстрой нормализации кальцидиола.

В группе риска по развитию гипервитаминоза D находятся дети первого полугодия жизни, как правило, находящиеся на естественном вскармливании и имеющие исходно низкий уровень 25(OH)D, которым в соответствии с нашей концепцией назначались наиболее высокие дозы водного раствора холекальциферола. Назначение дозировки 3000–4000 МЕ/сут этим детям гораздо чаще приводит к достижению уровня 100 нг/мл, при котором требуется отмена препарата во избежание риска передозировки. Сложнее объяснить то обстоятельство, почему при использовании средней дозировки 3000 МЕ/сут у ряда детей, составивших первую группу, не удалось добиться значимого прироста кальцидиола. По-видимому, в части случаев имеет место наличие индивидуальных особенностей метаболизма витамина D, которые даже при назначении лечебных доз не позволяют достичь уровня нормальной обеспеченности.

В группах детей, достигших уровней 30–50 нг/мл, 50–70 нг/мл и 70–100 нг/мл при сопоставимых исходных показателях кальцидиола наблюдается обратная линейная зависимость между возрастом и массой тела, с одной стороны, и эффективной дозой холекальциферола с другой стороны.

Таким образом, ретроспективный анализ показал, что достигнутый в ходе месячного курса коррекции препаратом холекальциферола уровень 25(OH)D обратно пропорционален возрасту и массе тела, при этом в меньшей степени определяется исходным показателем, а в большей степени – среднесуточной эффективной дозой.

С целью детального анализа взаимосвязи между т.н. эффективной дозой (дозой на кг массы тела) холекальциферола и приростом 25(OH)D проанализированы результаты курса месячной коррекции у 247 детей раннего возраста, из которых 60 (24,3%) – дети первого полугодия жизни, 44 (17,8%) – второго полугодия, 81 (32,8%) – второго года, а 62 (25,1%) ребёнка были в возрасте от 2 до 3 лет.

На основании ретроспективного расчёта среднесуточной дозы водного раствора холекальциферола, рассчитанной на килограмм массы тела, дети разделены на три группы:

- 1) получавшие ХКФ в суточной дозе менее 150 МЕ/кг*сутки;
- 2) получавшие ХКФ в дозе от 150 до 300 МЕ/кг*сутки;
- 3) получавшие ХКФ в дозе, превышающей 300 МЕ/кг*сутки.

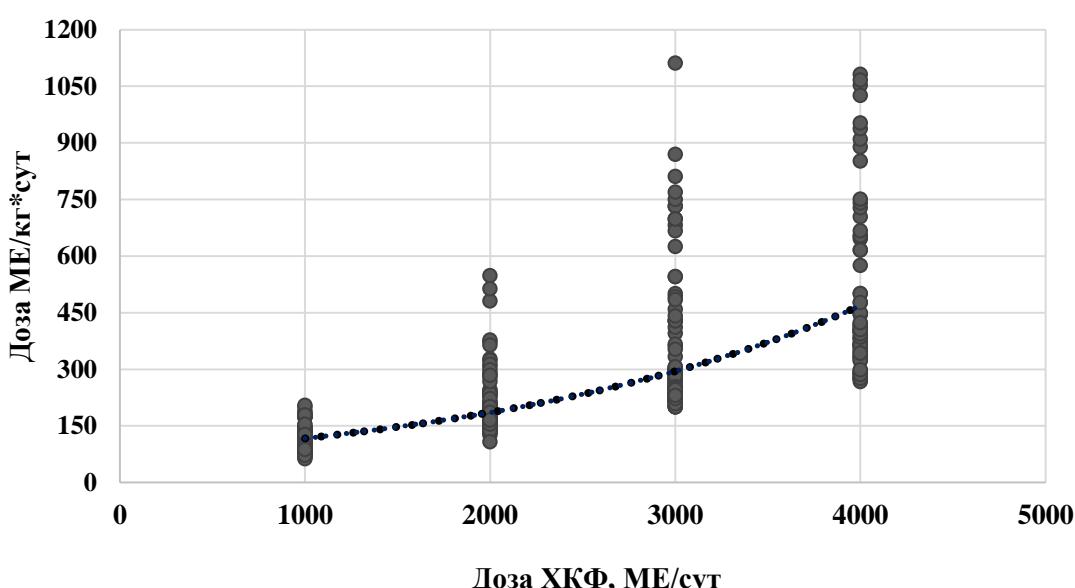


Рисунок 18. Структура дозировок на кг массы тела в зависимости от суточной дозы холекальциферола

При объединении детей в зависимости от использованных среднесуточных дозировок холекальциферола в три группы – в диапазонах до 150 МЕ/кг*сут, от 150 до 300 МЕ/кг*сут и свыше 300 МЕ/кг*сут, показано, что в первой группе уровень кальцидиола сыворотки крови повысился несущественно – с 42,1 нг/мл до 43,3 нг/мл ($p>0,05$), во второй группе – почти в 2,0 раза – с 25,3 нг/мл до 48,9 нг/мл ($p<0,005$), а в третьей группе – в 4,5 раза – с 15,5 нг/мл до 69,9 нг/мл ($p<0,005$). В третьей группе четверть детей, находящихся в верхнем quartile, автоматически выходит за пределы безопасного уровня 25(OH)D, так как значение 75Q составляет 99,3 нг/мл, приближаясь к верхнему пороговому значению в 100 нг/мл (рисунок 19).

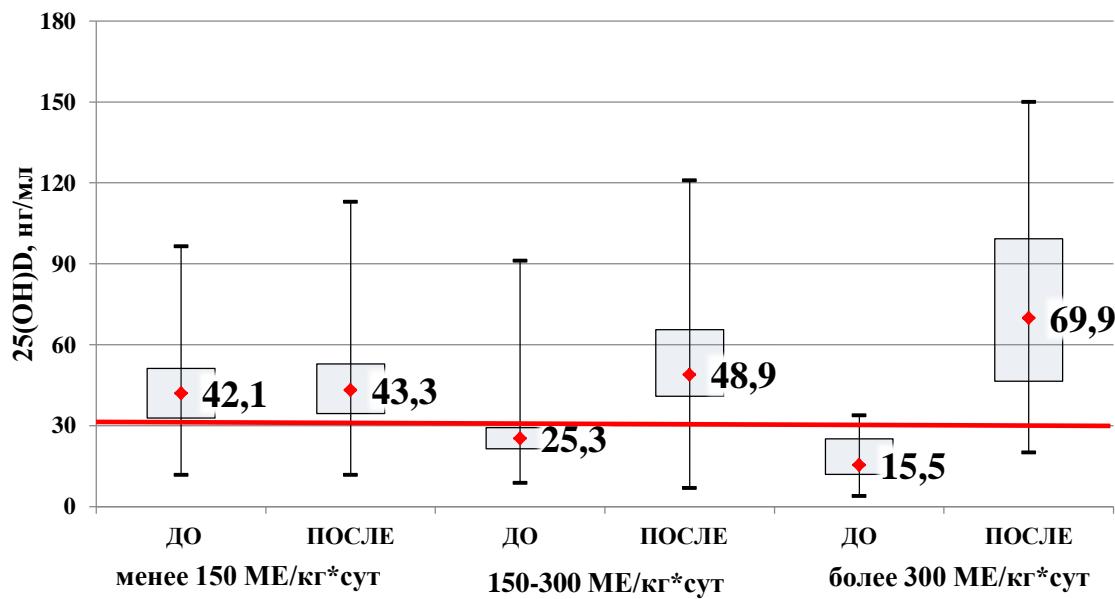


Рисунок 19. Динамика 25(OH)D на фоне коррекции в зависимости от среднесуточной дозы витамина D

Наибольшее сгущение значений прироста отмечается в диапазоне среднесуточных дозировок от 100 до 300 МЕ/кг*сутки. Тем не менее, обращает на себя внимание и наличие крайне высоких (более 500 МЕ/кг*сутки) доз, сопровождающихся как большими (60 нг/мл и выше), так и довольно низкими (10-30 нг/мл) приростами. В то же время, при группировке дозировок на кг массы тела в три вышеописанные группы величина прироста абсолютно чётко коррелирует с использованной среднесуточной дозировкой витамина D – выявлена прямая корреляционная связь между приростом 25(OH)D и дозой витамина D на килограмм массы тела ($r = 0,64$, $p < 0,0001$, корреляция Пирсона).

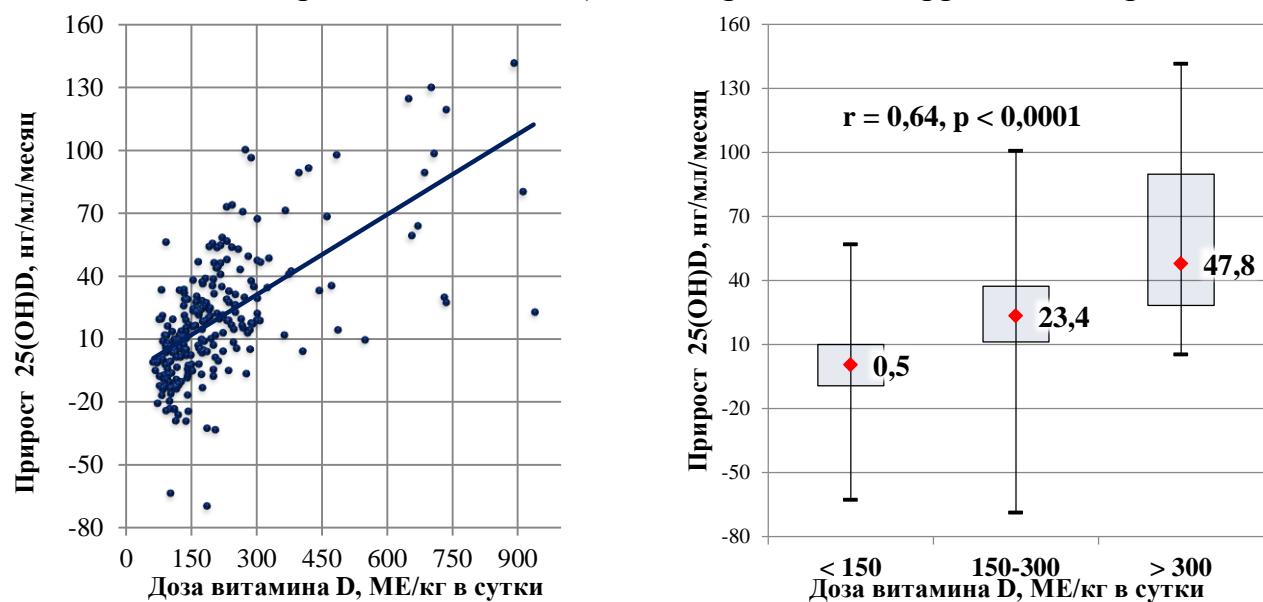


Рисунок 20. Прирост кальцидиола на фоне месячного курса витамина D в зависимости от дозировки на кг массы тела

Таким образом, впервые в практике российской педиатрической школы рекомендации по коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста базируются не на косвенных данных, а на общепринятых в мире лабораторных критериях статуса витамина D. Методика курсовой коррекции гиповитаминоза D водным раствором холекальциферола, в которой доза определяется в зависимости от исходной обеспеченности, продемонстрировала высокую эффективность и безопасность, начиная с первых месяцев жизни.

Совершенно очевидно, что простая и доступная технология дозирования препаратов витамина D может существенно упростить для практического здравоохранения задачу коррекции дефицита витамина D у детей. Крайне важно также, что разработанные нами рекомендации продемонстрировали практически одинаковую эффективность во всех городах, что подтверждает универсальный характер этой методики и её применимость в широкой клинической практике.

На модели курсового приёма холекальциферола также продемонстрированы различия в эффективности среднесуточных эффективных дозировок (дозировок на кг массы тела). Показательно, что поддержание нормальной обеспеченности витамином D возможно при использовании дозировок, не превышающих 150 МЕ/кг*сут, устойчивый положительный тренд достигается при назначении холекальциферола в дозе от 150 до 300 МЕ/кг*сут.

Применение водного раствора холекальциферола в дозе, превышающей 300 МЕ/кг*сут, характерное для назначения, в частности, маловесным детям первого полугодия жизни, к сожалению, не является безопасным, так как существенно увеличивает риск превышения порогового значения 25(OH)D сыворотки крови в 100 нг/мл.

Совершенно ясно, в то же время, что обоснованные нами диапазоны профилактических, лечебных и потенциально небезопасных дозировок витамина D актуальны лишь для детей первых лет жизни, их использование в возрасте старше 3 лет без предварительного клинико-лабораторного исследования нецелесообразно. Достижение значительной степени зрелости костной системы, относительное снижение темпов минерализации костной ткани и, соответственно, потребности в обеспечении кальцием и фосфором, заметное по сравнению с первым годом жизни сокращение темпов прироста массы тела и стабилизация объёма питания позволяют считать, что для детей старше 3 лет должны быть созданы и апробированы другие дозы холекальциферола.

Повсеместное внедрение в клиническую практику детского здравоохранения Российской Федерации представленной нами методики по лекарственной коррекции дефицита и недостаточности D позволит существенно сократить частоту гиповитаминоза витамина D и витамин D-зависимых состояний у детей раннего возраста.

ВЫВОДЫ

1. По результатам многоцентрового исследования, среди детей раннего возраста, проживающих в различных регионах Российской Федерации, дефицит витамина D выявлен в 40,1%, недостаточность – в 27,1%, нормальная обеспеченность лабораторно подтверждена лишь у 32,1%, а уровень выше 100 нг/мл выявлен в 0,7% случаев.
2. Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и географическим расположением исследовательского центра у детей раннего возраста не выявлена, что свидетельствует о том, что дети первых лет жизни, проживающие в Российской Федерации, находятся в зоне риска по формированию гиповитаминоза D и нуждаются в его целенаправленной профилактике.
3. Наивысший статус витамина D в раннем возрасте во всех городах исследования выявлен на первом году жизни, что обусловлено максимальной долей детей, получающих препараты холекальциферола. Второй и третий годы жизни характеризуются отрицательной динамикой уровня кальцидиола за счёт нарастания числа детей с дефицитом и резкого сокращения доли детей с нормальным уровнем 25(OH)D.
4. Уровень кальцидиола и статус витамина D в раннем возрасте в городах с эффективной системой профилактики гиповитаминоза D (Екатеринбург, Москва, Санкт-Петербург, Европейский Север России) заметно лучше, чем в регионах с низким комплайнсом приёма препаратов холекальциферола.
5. Определяющее влияние на статус витамина D у детей раннего возраста, проживающих в Российской Федерации, принадлежит энтеральному пути поступления холекальциферола с продуктами питания и препаратами по сравнению с эндогенным синтезом в коже, профилактическое назначение холекальциферола достоверно снижает риск гиповитаминоза D и исключает риск тяжёлого дефицита у детей первых трёх лет жизни.
6. Приём холекальциферола в суточной дозе 500 МЕ/сут у детей раннего возраста позволяет повысить уровень 25(OH)D, но не позволяет достичь порога нормальной обеспеченности у детей, находящихся на естественном вскармливании, а повышение суточной дозы с 500 МЕ/сут до 1000 МЕ/сут сопровождается достоверным увеличением медианы 25(OH)D – на грудном вскармливании на 19,2 нг/мл, а на искусственном – на 17,1 нг/мл. Приём 1000 МЕ/сут витамина D и на грудном, и на искусственном вскармливании приводит к достижению показателей 25(OH)D в наиболее комфортном и безопасном диапазоне – 40–50 нг/мл, позволяющем реализовывать не только кальциемические, но и некальциемические эффекты холекальциферола.
7. Показатели фосфорно-кальциевого обмена у большинства детей раннего возраста, проживающих на территории Российской Федерации, находятся в пределах референсных значений, и они не могут быть использованы с целью косвенной оценки статуса витамина D. Существенные возрастные и климато-географические особенности, объясняющие различную частоту отклонений

показателей общего кальция и неорганического фосфора от нормальных значений, отсутствуют.

8. Схема коррекции, базирующаяся на расчёте дозы холекальциферола в зависимости от исходного уровня кальцидиола, во всех исследовательских центрах продемонстрировала высокую эффективность и безопасность. На фоне месячного курса коррекции лечебными дозировками холекальциферола число детей с нормальной обеспеченностью витамином D по сравнению с исходным увеличилось с 33,3% до 74,5% ($p<0,001$), а медиана кальцидиола выросла с 23,7 нг/мл до 45,5 нг/мл ($p<0,001$).
9. Суточная дозировка холекальциферола 1000 МЕ/сут должна назначаться с целью профилактики, а дозы от 2000 МЕ/сут до 4000 МЕ/сут могут использоваться в рамках месячного курса коррекции при лабораторно подтверждённом гиповитаминозе D. На втором и третьем годах жизни с профилактической целью должна использоваться доза 1500 МЕ/сут холекальциферола.
10. Использование холекальциферола в среднесуточной дозе от 100 до 150 МЕ/кг*сут с профилактической целью позволяет поддерживать нормальную обеспеченность витамином D, а в дозе от 150 до 300 МЕ/кг*сут – сопровождается безопасным увеличением уровня 25(OH)D, корrigируя недостаточность витамина D у детей раннего возраста. Дозировок холекальциферола выше 300 МЕ/кг*сут следует избегать ввиду повышения риска развития гипервитаминоза D.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лабораторное определение уровня кальцидиола – единственный прямой метод оценки обеспеченности витамином D, который позволяет мониторировать его статус у детей раннего возраста, имеющих в силу высоких темпов роста максимальные шансы формирования гиповитаминоза D.
2. Определение общего кальция, фосфора и ЩФ без определения кальцидиола в сыворотке крови не является критериями лабораторными критериями, характеризующими статус витамина D в организме ребёнка раннего возраста.
3. Наиболее надежным методом профилактики гиповитаминоза D на всей территории Российской Федерации является круглогодичное назначение детям препаратов холекальциферола в суточной дозе 1000 МЕ/сут на первом году жизни и 1500 МЕ/сут – в возрасте от 1 до 3 лет с тем расчётом, чтобы среднесуточная доза находилась в диапазоне от 100 до 150 МЕ/кг*сут.
4. При лабораторном подтверждении гиповитаминоза D (уровень 25(OH)D менее 30 нг/мл) у детей раннего возраста следует использовать схему коррекции, предусматривающую дифференцированное в зависимости от исходного уровня кальцидиола назначение водного раствора холекальциферола в суточной дозе от 2000 МЕ/сут до 4000 МЕ/сут продолжительностью 30 дней с тем расчётом, чтобы среднесуточная доза находилась в диапазоне от 150 до 300 МЕ/кг*сут.
5. Следует избегать назначения препаратов холекальциферола в дозировке, превосходящей 300 МЕ/кг*сут ввиду повышения рисков развития

гипервитаминоза D, а при лабораторном выявлении уровня 25(OH)D более 100 нг/мл следует отменить приём препаратов витамина D на 4 недели.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Клинов Л.Я.** Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования – зима 2013-2014 гг. / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик, Г.В. Яцык, С.И. Малявская, И.В. Вахлова, Т.А. Шуматова, Е.Б. Романцова, Ф.П. Романюк, Л.Я. Клинов, Т.Н. Ёлкина, Н.И. Пирожкова, С.М. Колесникова, В.А. Курьянина, С.В. Васильева, М.В. Мозжухина, Е.А. Евсеева // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.** – 2014. – Том 93, № 2. – С. 75–80. (импакт-фактор – 0,644)

2. **Клинов Л.Я.** Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013-2014 гг.) / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик, Г.В. Яцык, С.И. Малявская, И.В. Вахлова, Т.А. Шуматова, Е.Б. Романцова, Ф.П. Романюк, Л.Я. Клинов, Н.И. Пирожкова, С.М. Колесникова, В.А. Курьянина, Т.М. Творогова, С.В. Васильева, М.В. Мозжухина, Е.А. Евсеева // **Вопросы современной педиатрии.** – 2014. – Том 13, № 6. – С. 30–34. (импакт-фактор – 0,717)

3. Клинов Л.Я. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста, проживающих на Юге России / Л.Я. Клинов, В.А. Курьянина, С.В. Долбня, Т.М. Арутюнян, Л.М. Абрамская, Ю.В. Борисова // Материалы XVI Международного Конгресса «Питание и здоровье» с международным участием. – М., 2014. – С. 26–27.

4. **Клинов Л.Я.** Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик, Г.В. Яцык, С.И. Малявская, И.В. Вахлова, Т.А. Шуматова, Е.Б. Романцова, Ф.П. Романюк, Л.Я. Клинов, Н.И. Пирожкова, С.М. Колесникова, В.А. Курьянина, С.В. Васильева, М.В. Мозжухина, Е.А. Евсеева // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.** – 2015. – Том 94, № 1. – С. 62–67. (импакт-фактор – 0,644)

5. **Клинов Л.Я.** Статус витамина D у детей Юга России в осенне-зимнем периоде года / Л.Я. Клинов, И.Н. Захарова, В.А. Курьянина, С.В. Долбня, Т.М. Арутюнян, А.Н. Касьянова, Г.С. Анисимов, Л.М. Абрамская, Ю.В. Борисова, И.Д. Майкова // **Медицинский совет.** – 2015. – № 14. – С. 14–19. (импакт-фактор – 0,445)

6. **Клинов Л.Я.** Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region / L.Ya. Klimov, S.V. Dolbnya, V.A. Kuryaninova, L.S. Alaverdyan, A.N. Kasyanova, D.V. Bobryshev, T.P. Bondar, G.S. Anisimov, L.M. Abramskaya // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2015. – Том 10, № 2 (38). – С. 159–163. (импакт-фактор – 0,508)

7. Клинов Л.Я. Обеспеченность витамином D и показатели кальций-fosфорного обмена у новорождённых Ставропольского края / Л.Я. Клинов, С.В. Долбня, Л.С. Алавердян, Э.В. Миронова // Актуальные вопросы современной педиатрической науки и практики: Материалы краевой научно-практической конференции педиатров, неонатологов и детских хирургов Ставропольского края / Под ред. В.И. Кошель. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2015. – С. 232–238.

8. **Клинов Л.Я.** The relationship between nutrition and vitamin D sufficiency in infants and children under three years of age residing in the South of Russia / V.A. Kuryaninova, I.N. Zakharova, L.Ya. Klimov, S.V. Dolbnya, E.A. Solovyeva // **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.** – 2016. – Vol. 62. – Suppl. 1. – P. 781. (импакт-фактор – 3,015)

9. **Клинов Л.Я.** Показатели обеспеченности витамином D детей и подростков с целиакией / Л.Я. Клинов, Л.М. Абрамская, М.В. Стоян, В.А. Курьянина, В.С. Кашников, С.В. Долбня, С.Н. Кашникова // **Вопросы детской диетологии.** – 2016. – Том 14, № 3. – С. 42–43. (импакт-фактор – 0,356)

10. Клинов Л.Я. Фортификация молочных продуктов витамином D: мировой опыт и российские перспективы / Л.Я. Клинов, С.В. Долбня, А.Н. Касьянова, Г.С. Анисимов, В.А.

Курьянинова, М.В. Стоян, Л.М. Абрамская // Современные достижения биотехнологии. Новации пищевой и перерабатывающей промышленности: Материалы VI международной научно-практической конференции. – Ставрополь: Изд-во СКФУ, 2016. – С. 207–209.

11. **Климов Л.Я.** Обеспеченность витамином D детей с бронхиальной астмой, проживающих на Юге России / С.С. Масальский, О.П. Уханова, А.С. Калмыкова, Л.Я. Климов, Л.Л. Автандилян, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2016. – Том 61, № 4. – С. 240–241. (импакт-фактор – 0,583)

12. **Климов Л.Я.** Bone metabolism metabolites level in celiac disease / L.Ya. Klimov, V.A. Kuryaninova, I.N. Zakharova, M.V. Stoyan, L.M. Abramskaya, S.V. Dolbnya, A.N. Kasyanova, G.S. Anisimov // **European Journal of Pediatrics.** – 2016. – Vol 175, № 11. – P. 236. (импакт-фактор – 2,188)

13. **Климов Л.Я.** 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, E.A. Evseeva, G.S. Anisimov // **European Journal of Pediatrics.** – 2016. – Vol 175, № 11. – P. 343. (импакт-фактор – 2,188)

14. **Климов Л.Я.** 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, Ю.А. Дмитриева, Е.А. Соловьева, Е.Ю. Королёва // **Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.** – 2016. – № 4. – С. 86–93. (импакт-фактор – 0,228)

15. **Климов Л.Я.** Обеспеченность витамином D детей грудного возраста / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, И.Д. Майкова, А.Н. Касьянова, Г.С. Анисимов, Д.В. Бобрышев, Е.А. Евсеева // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2016. – Том 61, № 6. – С. 68–76. (импакт-фактор – 0,583)

16. **Климов Л.Я.** 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, М.В. Стоян, Г.С. Анисимов, Е.А. Евсеева, И.Д. Майкова, Е.Ю. Королёва, Н.Н. Володин, Д.И. Зелинская, А.А. Чебуркин, И.Н. Холодова // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.** – 2016. – Том 95, № 6. – С. 62–70. (импакт-фактор – 0,644)

17. Климов Л.Я. Взаимосвязь между витамином D, ожирением и периостином у детей с бронхиальной астмой / С.С. Масальский, Л.Я. Климов, Л.Л. Автандилян // Сборник материалов V конференции АДАИР по аллергологии и иммунологии для практикующих врачей. – М., 2016. – С. 30–30.

18. **Климов Л.Я.** 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. (импакт-фактор – 0,445)

19. **Климов Л.Я.** 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, I.N. Zakharova, L.Ya. Klimov, G.S. Anisimov, D.V. Bobryshev // **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.** – 2017. – Vol. 64. – Suppl. 1. – P. 988. (импакт-фактор – 3,015)

20. **Климов Л.Я.** 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, Д.В. Бобрышев, Г.С. Анисимов, Е.А. Соловьева, Е.Ю. Королева, А.М. Закирова, Е.В. Голышева // **Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.** – 2017. – № 1. – С. 73–81. (импакт-фактор – 0,228)

21. **Климов Л.Я.** Эффективность коррекции гиповитаминоза D у детей старшей возрастной группы, проживающих в Москве / И.Н. Захарова, Е.А. Соловьёва, Л.Я. Климов, С.В.

Васильева, Т.М. Творогова, Н.Г. Сугян, А.В. Рахтеенко, В.А. Курьянинова, П. Плудовский // **Медицинский совет.** – 2017. – № 9. – С. 136–142. (импакт-фактор – 0,445)

22. **Клинов Л.Я.** Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты / И.Н. Захарова, Л.Я. Клинов, А.Н. Касьянова, А.В. Ягупова, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, В.А. Батурина, Д.В. Бобрышев, Г.С. Анисимов, С.С. Масальский, А.Д. Болатчиев // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.** – 2017. – Том 96, № 4. – С. 171–179. (импакт-фактор – 0,644)

23. **Клинов Л.Я.** Обеспеченность витамином D и коррекция его недостаточности у детей раннего возраста в Российской Федерации (фрагмент Национальной программы) / И.Н. Захарова, Л.Я. Клинов, 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, Д.В. Бобрышев, Е.А. Соловьёва, Е.Ю. Королёва, Н.Г. Сугян, М.В. Мозжухина, А.М. Закирова, Е.В. Голышева // **Практическая медицина.** – 2017. – № 5 (106). – С. 22–28. (импакт-фактор – 0,467)

24. **Клинов Л.Я.** Недостаточность витамина D у детей города Москвы в зависимости от сезона года / И.Н. Захарова, Т.М. Творогова, Е.А. Соловьёва, Н.Г. Сугян, Антоненко Н.Э., Балашова Н.Д., Куулар Н.К., Марченко В.В., Перова С.В., Простакова В.Н., Симакова Н.Ю., Симоненко И.М., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Королева Е.Ю., Рахтеенко А.В., Клинов Л.Я., Курьянинова В.А., Плудовски П. // **Практическая медицина.** – 2017. – № 5 (106). – С. 28–31. (импакт-фактор – 0,467)

25. **Клинов Л.Я.** Витамин D и хронические заболевания кишечника: роль в патогенезе и место в терапии / Л.Я. Клинов, И.Н. Захарова, Л.М. Абрамская, М.В. Стоян, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, А.Н. Касьянова, Ю.А. Дмитриева, И.В. Бережная, Н.Г. Сугян, Р.А. Дурдыева, Л.Д. Кочнева // **Практическая медицина.** – 2017. – № 5 (106). – С. 59–64. (импакт-фактор – 0,467)

26. **Клинов Л.Я.** Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности / И.Н. Захарова, Л.Я. Клинов, С.В. Мальцев, С.И. Малявская, О.А. Громова, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, А.Н. Касьянова, А.В. Ягупова, Д.В. Бобрышев, Е.А. Соловьёва, Н.Г. Сугян, Е.Ю. Королёва, А.М. Закирова, Е.В. Голышева // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.** – 2017. – Том 96, № 5. – С. 66–73. (импакт-фактор – 0,644)

27. **Клинов Л.Я.** Динамика кальцидиола у детей грудного возраста в зависимости от дозы и длительности приёма препаратов холекальциферола (Changes in calcifediol concentrations in infants depending on the cholecalciferol dose and duration of therapy) / Л.Я. Клинов, И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, С.И. Малявская, А.В. Ягупова, С.В. Долбня, А.Н. Касьянова, В.А. Курьянинова, Д.В. Бобрышев, А.В. Иванова, А.А. Альхимида, И.В. Темирханова // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2017. – Том 12, № 3. – С. 234–239. (импакт-фактор – 0,508)

28. **Клинов Л.Я.** Современные взгляды на обогащение рациона детского и взрослого населения витамином D: проблемы и перспективы / П. Плудовский, И.Н. Захарова, Л.Я. Клинов // **Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.** – 2017. – № 3. – С. 10–17. (импакт-фактор – 0,228)

29. **Клинов Л.Я.** 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. Клинов, И.Н. Захарова, В.А. Курьянинова, И.Л. Никитина, Т.Л. Каронова, С.И. Малявская, С.В. Долбня, А.Н. Касьянова, А.В. Иванова, Р.А. Атанесян, И.В. Темирханова // **Медицинский совет.** – 2017. – № 19. – С. 214–220. (импакт-фактор – 0,445)

30. **Клинов Л.Я.** Efficacy of prevention and correction of vitamin D deficiency using therapeutic doses of cholecalciferol in children under three years of age / V.A. Kuryaninova, S.V. Dolbnya, A.N. Kasyanova, I.N. Zakharova, L.Ya. Klimov, A.V. Yagupova, E.A. Evseeva, Yu.A. Dmitrieva // **European Journal of Pediatrics.** – 2017. – Vol 177, № 11. – P. 1488. (импакт-фактор – 2,188)

31. **Климов Л.Я.** Status of vitamin D in children and adolescents with celiac disease / L.Ya. Klimov, L.M. Abramskaya, I.N. Zakharova, V.A. Kuryaninova, M.V. Stoyan, L.D. Kochneva, D.V. Bobryshev, G.S. Anisimov // **European Journal of Pediatrics**. – 2017. – Vol 177, № 11. – P. 1489–1490. (импакт-фактор – 2,188)
32. Климов Л.Я. Management of vitamin D insufficiency in young children in the Russian Federation / Zakharova I., Klimov L., Maltsev S., Gromova O., Kuryaninova V., Dolbnya S., Yagupova A., Kasyanova A., Solovyeva E., Koroleva E. // Journal of US-China medical science (USA). – 2017. – Vol. 14, № 5. – P. 192–202.
33. Климов Л.Я. Efficacy of hypovitaminosis D correction in children of the older age group residing in Moscow / Zakharova I., Solovyeva E., Klimov L., Vasilyeva S., Tvorogova T., Sugyan N., Rakhteenko A., Kuryaninova V., Pludowsky P. // Journal of health science (USA). – 2017. – Vol. 15, № 6. – P. 271–281.
34. **Климов Л.Я.** 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. Курьянина, С.В. Долбня, А.В. Ягупова, А.Н. Касьянова, Е.А. Соловьёва, Е.Ю. Королёва, А.М. Закирова, Е.В. Голышева // **Медицинский совет**. – 2018. – № 2. – С. 32–41. (импакт-фактор – 0,445)
35. Союз педиатров России. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции». – М.: ПедиатрЪ., 2018. – 96 с.
36. **Климов Л.Я.** 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, S.V. Dolbnya, L.Ya. Klimov // **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**. – 2018. – Vol. 66. – Suppl. 2. – P. 1149–1150. (импакт-фактор – 3,015)
37. **Климов Л.Я.** Уровень паратгормона и его взаимосвязь с обеспеченностью витамином D в раннем детском возрасте / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, А.Н. Касьянова, Н.Е. Верисокина, В.А. Курьянина, С.В. Долбня, Л.М. Абрамская, Д.В. Бобрышев, Г.С. Анисимов, Р.О. Будкевич, Е.В. Будкевич, Е.А. Деринова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2018. – Том 63, № 3. – С. 51–58. (импакт-фактор – 0,583)
38. Климов Л.Я. 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. Курьянина, С.В. Долбня, А.Н. Касьянова, Н.Г. Сугян, Е.А. Соловьёва, Е.А. Деринова // **Медицинский оппонент**. – 2018. – Том 1, № 1. – С. 30–37.
39. Климов Л.Я. Коррекция гиповитаминоза D у детей раннего возраста, проживающих на Юге России / А.В. Ягупова, Л.Я. Климов, С.В. Долбня, В.А. Курьянина, 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: Изд-во СтГМУ, 2018. – С. 245–248.
40. **Климов Л.Я.** Витамин D у новорождённых и недоношенных детей / М.В. Нароган, И.И. Рюмина, К.Н. Крохина, В.В. Зубков, И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, В.А. Курьянина // **Неонатология: новости, мнения, обучение**. – 2018. – Том 6, № 3 (21). – С. 134–138. (импакт-фактор – 0,351)
41. **Климов Л.Я.** Взаимосвязь инфекционной заболеваемости и недостаточности витамина D: современное состояние проблемы / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, А.Н. Касьянова, В.А. Курьянина, С.В. Долбня, А.В. Горелов, М.В. Голубева, Л.В. Погорелова, А.В. Ягупова, А.В. Иванова, М.В. Стоян, Н.Е. Верисокина // **Инфекционные болезни**. – 2018. – Том 16, № 3. – С. 69–78. (импакт-фактор – 0,667)
42. **Климов Л.Я.** Обеспеченность витамином D детей и подростков с муковисцидозом, проживающих на Юге России, в зимнее время / Л.Я. Климов, С.В. Долбня, Е.И. Кондратьева, А.А. Дятлова, Е.А. Енина, В.А. Курьянина, А.Н. Касьянова, Е.К. Жекайте, Д.В. Бобрышев,

И.В. Маркарова, Т.М. Вдовина, А.А. Шафорост // **Медицинский совет.** – 2019. – № 2. – С. 240–249. (импакт-фактор – 0,445)

43. **Klimov L.Ya.** Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents / I.N. Zakharova, L.Ya. Klimov, V.A. Kuryaninova, I.L. Nikitina, S.I. Malyavskaya, S.V. Dolbnya, A.N. Kasyanova, R.A. Atanesyan, M.V. Stoyan, A.M. Todieva, G.N. Kostrova, A.V. Lebedev // **Frontiers in Endocrinology.** – 2019. – Vol. 10, Mar. – P. 103. (импакт-фактор – 3,634)

44. **Клинов Л.Я.** Современные представления об иммунотропных эффектах витамина D / И.Н. Захарова, Л.Я. Клинов, А.Н. Касьянова, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, А.В. Иванова, М.В. Стоян, Д.В. Бобрышев, А.А. Алъхимиди // **Вопросы практической педиатрии.** – 2019. – Том 14, № 1. – С. 7–17. (импакт-фактор – 0,360)

45. **Клинов Л.Я.** Аллергия на холекальциферол – мифы и реальность: результаты общероссийских мультицентровых исследований / И.Н. Захарова, Л.Я. Клинов, В.А. Курьянинова, С.В. Шанина, А.А. Дятлова, С.В. Долбня, А.Н. Касьянова, А.В. Ягупова, М.В. Стоян, Ф.М. Такушинова, Н.Е. Верисокина, Д.В. Бобрышев, Е.А. Соловьёва, Е.М. Кузьмина, С.В. Ким // **Consilium Medicum. Педиатрия.** – 2019. – № 1. – С. 21–28. (импакт-фактор – 0,228)

46. **Клинов Л.Я.** Обеспеченность витамином D детей с муковисцидозом в Российской Федерации в зимнее время года / Н.А. Ильенкова, Е.К. Жекайте, В.В. Чикунов, В.Д. Шерман, Ю.Л. Мельяновская, С.В. Долбня // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2019. – № 2. – С. 19–27. (импакт-фактор – 0,373)

47. **Klimov L.Ya.** Correlation between parathormone level and vitamin D apply in the early childhood / A. Kasyanova, I. Zakharova, V. Kuryaninova, L. Klimov, S. Dolbnya, A. Ivanova, G. Anisimov, R. Budkevich, E. Budkevich // **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.** – 2019. – Vol. 68, Suppl. 1. – P. 1217. (импакт-фактор – 3,015)

Список сокращений

25(OH)D – кальцидиол

VDR – receptor витамина D

ГВ – грудное вскармливание

ИВ – искусственное вскармливание

МЕ – международная единица

ОС – общий стол

ХКФ – холекальциферол

ЩФ – щелочная фосфатаза