

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, Е.А. СОЛОВЬЕВА, Л.Я. КЛИМОВ², к.м.н., С.В. ВАСИЛЬЕВА¹, Т.М. ТВОРОГОВА¹, к.м.н., Н.Г. СУГЯН¹, к.м.н., А.В. РАХТЕНКО¹, В.А. КУРЬЯНИНОВА², к.м.н., П. ПЛУДОВСКИЙ³ (Pawel Pludovski)

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

² Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России

³ Отделение биохимии, радиоиммунологии и экспериментальной медицины, Детский мемориальный институт здоровья, Варшава

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ГИПОВИТАМИНОЗА D

У ДЕТЕЙ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ, ПРОЖИВАЮЩИХ В МОСКВЕ

Дети-школьники и состояние их здоровья, в частности дефицитные состояния, заслуживают не меньшего внимания, чем дети раннего возраста, в то время как признание существования низкой обеспеченности витамином D детей всех возрастных групп до сих пор не привело к внедрению массовой профилактики гиповитаминоза D. Существует ряд факторов, от которых зависит концентрация 25(OH)D-кальцидиола в крови. Однако очевидно, что среди множества факторов следует ориентироваться на несколько наиболее значимых и разработать схему коррекции дефицитного состояния в каждом регионе.

Цель: оценить обеспеченность витамином D подростков, проживающих в г. Москве, скорректировать статус кальцидиола у детей-подростков на основании исходной концентрации транспортного метаболита в крови.

Материалы и методы: обследовано 769 подростков в возрасте 11–18 лет, у которых определена концентрация 25(OH)D в крови, затем 218 пациентов рандомизированы в 2 группы: основная группа получала таблетированную БАД Минисан[®] витамин D₃; контрольная группа получала плацебо. Дозировка холекальциферола назначалась в зависимости от исходного уровня кальцидиола у пациентов. Исследование продолжалось в течение 6 месяцев, после чего осуществлен повторный забор крови на уровень кальцидиола.

Результаты: выявлена низкая обеспеченность кальцидиолом среди учащихся: медиана 25(OH)D составила 16,3 [11,4–20,8] нг/мл, только у 5,2% пациентов обнаружена нормальная концентрация кальцидиола в крови. При повторном обследовании выявлены достоверно значимые различия в статусе витамина D в основной и контрольной группе, при этом на фоне дотации холекальциферола у пациентов основной группы медиана 25(OH)D повысилась с 16,2 [12,25–19,3] нг/мл до 24,2 [21,05–26,4] нг/мл (p<0,001).

Выводы: большая доля детского населения (70,6%) имеет концентрацию 25(OH)D < 20 нг/мл. Используемые в исследовании дозы холекальциферола позволяют ликвидировать дефицит кальцидиола и преодолеть рубеж 20 нг/мл, но для нормализации статуса витамина D в крови у подростков, проживающих в г. Москве, необходимо использовать более высокие дозировки, что требуется подтвердить дальнейшими исследованиями.

Ключевые слова: дети школьного возраста, подростки, обеспеченность витамином D, недостаточность витамина D, дефицит витамина D, коррекция низкого статуса витамина D.

I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof., E.A. SOLOVYEVA, L.Ya. KLIMOV², PhD in Medicine, S.V. VAILYEVA¹, T.M. TVOROGOVA¹, PhD in Medicine, N.G. SUGYAN¹, PhD in medicine, A.V. RAKHTEENKO¹, V.A. KURYANINOVA², PhD in Medicine, P. PLUDOVSKI³ (PAWEL PLUDOVSKI)

¹ Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, MoH RF, Moscow

² Stavropol State Medical University, MoH RF

³ Department of Biochemistry, Radioimmunology and Experimental Medicine, Children's Memorial Health Institute, Warsaw

EFFECTIVENESS OF CORRECTION OF HYPOVITAMINOSIS D IN ADOLESCENTS LIVING IN MOSCOW CITY

Schoolchildren and their state of health, in particular, deficiencies, deserve no less attention than children of early age, while the recognition of the existence of inadequate vitamin D sufficiency in children of all age groups has not yet led to the introduction of mass prophylaxis for hypovitaminosis D. There are a number of factors determining the concentration of 25(OH)D-calcidiol in the blood. However, it is obvious that among many factors one should focus on several most significant and develop a scheme for correcting deficiency in each region.

Purpose: to assess vitamin D sufficiency in adolescents living in Moscow, to correct calcidiol status in adolescents on the basis of baseline concentration of the metabolite transported in the blood.

Material and methods: 769 adolescents aged 11–18 years for whom 25(OH)D concentration in the blood was evaluated, then 218 patients were randomized into 2 groups: the study group received tableted dietary supplement Minisun[®] vitamin D₃, the control group received placebo. The dosage of cholecalciferol was defined based on the initial level of calcidiol in patients. The study continued for 6 months, then blood was re-sampled to determine the level of calcidiol.

Results: the study found low sufficiency with calcidiol among the schoolchildren: 25(OH)D median was 16.3 [11.4–20.8] ng/ml, only 5.2% of patients had normal concentration of calcidiol in the blood. At the second examination, positively significant differences in the status of vitamin D were observed in the study compared to the control group, while patients in the study group, against a background of cholecalciferol donation, demonstrated 25(OH)D median increase from 16.2 [12.25–19.3] ng/ml to 24.2 [21.05–26.4] ng/ml (p < 0.001).

Conclusions: a large proportion of the child population (70.6%) have a concentration of 25(OH)D < 20 ng/ml. The doses of cholecalciferol used in the study make it possible to eliminate the deficiency of calcidiol and to overcome the threshold of 20 ng/ml, but in order to normalize vitamin D status in the blood of adolescents living in Moscow, it is necessary to use higher dosages that need to be confirmed by further research.

Keywords: school-age children, adolescents, vitamin D sufficiency, vitamin D deficiency, vitamin D deficiency, correction of low vitamin D status.

ОБОСНОВАНИЕ

В течение последних десятилетий большинство исследователей и врачей практического здравоохранения убедились в необходимости нормализации статуса витамина D, а точнее его транспортного метаболита кальцидиола – 25(OH)D у детей старшей возрастной группы [12, 14, 16, 18]. Неоднократно доказана обратная связь возраста ребенка и его обеспеченности кальцидиолом [3, 5, 32].

Среди 790 школьников Центрального и Северо-Западного регионов России в возрасте 7–14 лет только у 10% детей была выявлена нормальная концентрация кальцидиола в крови (>30 нг/мл) [10]. Среди 120 детей в возрасте 7–17 лет, проживающих в Санкт-Петербурге, лишь у 8 (6,7%) человек уровень 25(OH)D превышал 30 нг/мл [7].

Согласно данным зарубежных исследователей, средний уровень кальцидиола у детей 14–18 лет (n=110) в Великобритании не превышает 20 нг/мл [28], а у подростков, проживающих на юго-востоке Китая, составляет 18,9 нг/мл [32]. Исследование, проведенное в Турции, не только выявило отрицательную корреляцию между уровнем витамина D и возрастом детей, но и вполне закономерные сезонные изменения обеспеченности кальцидиолом: в конце зимы и начале весны распространенность дефицита значительно выше; аналогичные данные получены в Испании [13, 15].

Несмотря на понимание масштаба проблемы низкой обеспеченности витамином D населения разных стран мира [16, 20, 23], рекомендации по дозированию препа-

ратов холекальциферола до недавнего времени продолжали оставаться весьма осторожными, что ряду экспертов представляется неэффективной мерой профилактики гиповитаминоза D [22, 26, 29].

С 2010 г. многие научные сообщества установили приемлемые ежедневные дозы приема холекальциферола для достижения и поддержания необходимой концентрации 25(OH)D в диапазоне 40–60 нг/мл, при этом в разных странах мира детям до 18 лет рекомендуется принимать от 400 до 1000 МЕ [26].

Лицам с диагностированным дефицитом витамина D требуются более высокие дозы витамина D, чем те, которые рекомендуются для населения в целом (табл. 1) [17, 22, 25, 27, 30].

В России также разрабатываются и анализируются с точки зрения безопасности и эффективности лечебные схемы коррекции гиповитаминоза D. В рамках мультицентрового исследования PODНИЧОК-2 у детей раннего возраста продемонстрирована высокая эффективность и безопасность схемы назначения препаратов холекальциферола в течение 1 месяца в зависимости от исходного уровня 25(OH)D [4].

В 2013 г. были опубликованы рекомендации экспертов Центральной Европы [27], в которых делается акцент на то, что к вопросу дозирования нужно подходить в каждом отдельно взятом регионе с учетом возраста, массы тела, этнической принадлежности (типа кожи) и широты места жительства.

Таблица 1. Клинические рекомендации по коррекции недостаточности витамина D у различных групп населения

Документ	Группа пациентов	Рекомендации по коррекции недостаточности
Клинические рекомендации Эндокринологического общества США, 2011 г. [22]	Новорожденные и дети до 1 года	2000 МЕ/сут или 50000 МЕ один раз в неделю в течение 6 недель для достижения уровня 25(OH)D выше 30 нг/мл с последующим переходом на поддерживающую дозу 400–1000 МЕ/сут
	Дети и подростки от 1 года до 18 лет	Минимум 2000 МЕ/сут или 50000 МЕ один раз в неделю в течение 6 недель для достижения уровня 25(OH)D выше 30 нг/мл с последующим переходом на поддерживающую дозу 600–1000 МЕ/сут
	Взрослые	50000 МЕ один раз в неделю в течение 8 недель или 6000 МЕ/сут для достижения уровня 25(OH)D выше 30 нг/мл с последующим переходом на поддерживающую дозу 1500–2000 МЕ/сут
Практические рекомендации по профилактике и лечению дефицита витамина D в Центральной Европе, 2013 г. [27]	Новорожденные	1000 МЕ/сут (25 мкг/день), продолжительность 1–3 месяца
	Дети от 1 до 12 месяцев	1000–3000 МЕ/сут (25–75 мкг/день) в зависимости от массы тела
	Дети и подростки от 1 до 18 лет	3000–5000 МЕ/сут (75–125 мкг/сут) в зависимости от массы тела
	Взрослые и пожилые лица	7000–10000 МЕ/сут (175–250 мкг/сут) в зависимости от массы или 50000 МЕ в неделю (1250 мкг/нед)
Глобальный консенсус по профилактике и лечению алиментарно-обусловленного рахита, 2016 г. [25]	Новорожденные и дети до 3 месяцев	2000 МЕ/сут, длительность курса до 90 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 400 МЕ/сут
	Дети от 3 до 12 месяцев	2000 МЕ/сут, длительность курса до 90 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 600 МЕ/сут
	Дети от 1 года до 12 лет	3000–6000 МЕ/сут, длительность курса до 90 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 600 МЕ/сут
	Дети старше 12 лет	6000 МЕ/сут, длительность курса до 90 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 600 МЕ/сут

Целью настоящего исследования являлась оценка обеспеченности витамином D и анализ результатов коррекции гиповитаминоза D у детей подросткового возраста г. Москвы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Критерии включения:

- возраст 11–18 лет;
- дети, не принимающие на момент обследования препараты Ca и активные метаболиты витамина D;
- дети без органической патологии и генетических синдромов;
- постоянные жители г. Москвы.

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ 25(OH)D

В исследовании участвовало 769 детей, среди которых было 214 (27,8%) мальчиков и 555 (72,2%) девочек. По возрасту дети распределились следующим образом: 11 лет – 75 (9,8%), 12 лет – 61 (7,9%), 13 лет – 118 (15,3%), 14 лет – 148 (19,2%), 15 лет – 120 (15,6%), 16 лет – 139 (18,0%), 17 лет – 92 (12,1%), 18 лет – 16 (2,1%) человек.

Участниками исследования являлись учащиеся средних общеобразовательных учреждений г. Москвы, а также Московского кадетского корпуса «Пансион воспитанниц Министерства обороны Российской Федерации», во второй фазе исследования участвовали только учащиеся пансиона (n=218). В этом учебном заведении подростки получают сбалансированный рацион питания, к тому же в пансионе соблюдается рациональный режим дня, а также обеспечивается достаточный уровень их физической активности.

После подписания информированного согласия родителями и включения пациентов в исследование у них в утренние часы (8:00–12:00) осуществлен забор венозной крови для определения в сыворотке крови основного транспортного метаболита витамина D – 25(OH)D методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью анализатора LIAISON®.

Тяжелый дефицит витамина D диагностировали при уровне 25(OH)D <10 нг/мл, дефицит – при уровне кальцидиола 10–19 нг/мл, недостаточность – при 20–29 нг/мл, нормальной обеспеченности витамином D считалась концентрация кальцидиола >30 нг/мл [19, 21, 22].

На втором этапе пациенты были рандомизированы случайным образом в основную и контрольную группы. Дети основной группы получали БАД Минисан® витамин D3 (витамин D3 10 мкг, сорбит E420, ксилит E967, магния стеарат E470) в виде таблеток (1 таб. – витамин D3 10 мкг) в течение 6 месяцев в течение периода наиболее выраженной недостаточности (декабрь – май), при этом ежедневная доза препарата определялась в зависимости от исходного статуса 25(OH)D. Дети контрольной группы получали плацебо в течение 3 месяцев (март – май), коли-

Таблица 2. Суточная дозировка холекальциферола у детей основной группы и дозы плацебо у детей контрольной группы

Исходный уровень 25(OH)D	Контрольная группа	Основная группа
	доза плацебо	доза Минисан МЕ/сут
<10 нг/мл	5 таб.	2000 МЕ (5 таб.)
10–19 нг/мл	4 таб.	1600 МЕ (4 таб.)
20–29 нг/мл	3 таб.	1200 МЕ (3 таб.)
≥30 нг/мл	2 таб.	800 МЕ (2 таб.)

чество принимаемых ими таблеток плацебо рассчитывалось аналогично таковому у детей основной группы (табл. 2).

На втором этапе в исследование было включено 218 девочек, из них 192 участницы выполнили протокол и завершили исследование. До начала и по итогам 6 мес. приема БАД Минисан® витамин D3 в основной группе и 3 мес. приема плацебо в контрольной группе у каждого подростка проводилось определение уровня 25(OH)D, и на его основании осуществлялся анализ динамики обеспеченности витамином D.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

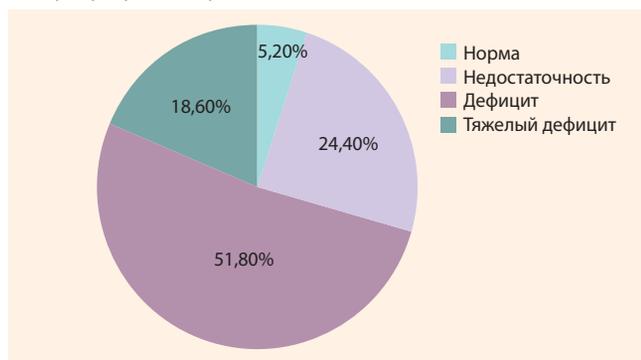
Проведение исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (протокол №10 от 13.10.2015 г.).

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS v20.0. Для выяснения типа распределения данных использовали критерий Шапиро – Уилка. Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных данных определяли медиану (Me) и квартили [25Q-75Q].

В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, в группах с количественными непараметрическими данными использовали U-критерий Манна – Уитни. Для выявления статистической значимости различий между качественными данными использовали критерий Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок и точный критерий Фишера (если один из показателей был менее 4, а общее число показателей менее 30). Для оценки связи между показателями использовали коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и Кендалла. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ обеспеченности подростков г. Москвы свидетельствует о значительной распространенности низкого

Рисунок 1. Структура обеспеченности подростков 25(OH)D (n = 769)


статуса витамина D. Структура обеспеченности продемонстрирована на *рисунке 1*.

Большая часть обследованных (70,6%) имеет дефицит витамина D, при этом уровень кальцидиола не превышает 10 нг/мл у каждого пятого ребенка. К сожалению, лишь каждый 20-й подросток имеет показатель 25(OH)D, соответствующий уровню нормальной обеспеченности витамином D.

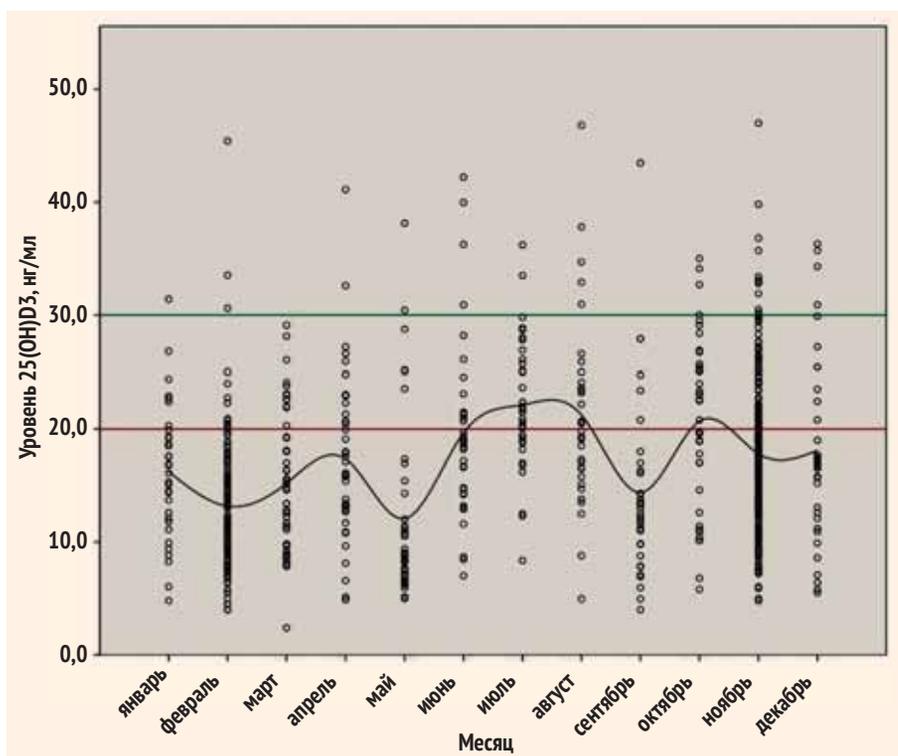
Уровень 25(OH)D и структура обеспеченности витамином D детей разного возраста представлены в *таблице 3*.

Детальный анализ показывает, что на всем протяжении подросткового возраста у российских детей отмечается стабильно низкая обеспеченность витамином D, причем число детей с дефицитом (уровень ниже 20 нг/мл) колеблется в интервале от 62,5% в 15 лет до 81,3% в 18 лет. Число детей с нор-

мальной обеспеченностью (более 30 нг/мл), составляющее в общей группе лишь 5,2%, у подростков 13, 16 и 17 лет не превышает 4%.

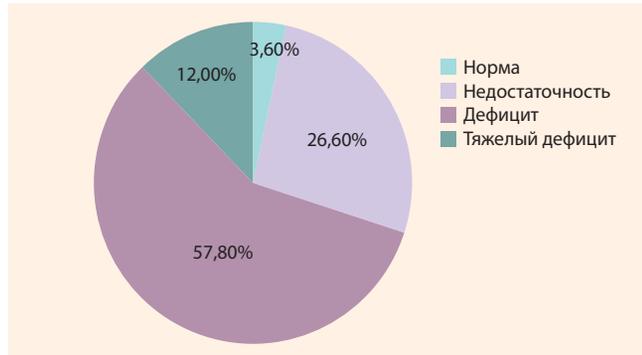
На *рисунке 2* представлена гистограмма распределения уровня кальцидиола у обследованных нами подростков в зависимости от сезона.

Анализ изменений медианы кальцидиола и структуры обеспеченности витамином D у подростков в течение года демонстрирует вполне очевидные закономерности, связанные с невозможностью поддержания нормального уровня кальцидиола на территории России с помощью инсоляции. Лишь в течение трех месяцев года (июль, август и октябрь) медиана 25(OH)D незначительно выше уровня 20 нг/мл, а число детей с тяжелым дефицитом не

Рисунок 2. Уровень кальцидиола у подростков в зависимости от сезона года

Таблица 3. Уровень кальцидиола у подростков в зависимости от возраста

Возраст	Число детей	Уровень 25(OH)D, Me [25Q-75Q], нг/мл	Обеспеченность витамином D, n (%)			
			менее 10 нг/мл	от 10 до 19 нг/мл	от 20 до 29 нг/мл	более 30 нг/мл
11 лет	75	14,3 [11,2–20,6]	15 (20,0%)	38 (50,7%)	16 (21,3%)	6 (8,0%)
12 лет	61	14,0 [11,1–19,2]	12 (19,7%)	35 (57,4%)	11 (18,0%)	3 (4,9%)
13 лет	118	15,7 [9,3–19,5]	32 (27,1%)	58 (49,2%)	24 (20,3%)	4 (3,4%)
14 лет	148	17,6 [13,4–22,0]	18 (12,2%)	78 (52,7%)	45 (30,4%)	7 (4,7%)
15 лет	120	16,9 [11,6–22,7]	21 (17,5%)	54 (45,0%)	34 (28,3%)	11 (9,2%)
16 лет	139	15,9 [11,3–20,1]	27 (19,4%)	75 (54,0%)	33 (23,7%)	4 (2,9%)
17 лет	92	16,9 [12,5–20,9]	15 (16,3%)	50 (54,4%)	24 (26,1%)	3 (3,2%)
18 лет	16	16,9 [12,5–17,6]	3 (18,8%)	10 (62,5%)	1 (6,2%)	2 (12,5%)
Всего	769	16,3 [11,4–20,8]	143 (18,6%)	398 (51,8%)	188 (24,4%)	40 (5,2%)

Рисунок 3. Структура обеспеченности девочек-подростков, учащихся Пансиона воспитанниц МО РФ, 25(OH)D (n = 218)



превышает 10%. Наиболее неблагоприятная ситуация наблюдается в мае – 8,78 [7,08–11,35] нг/мл, причем более чем у половины подростков выявлен тяжелый дефицит витамина D (уровень менее 10 нг/мл).

Закономерно, что без сапплементации рациона препаратами, содержащими холекальциферол, у значительной части детей и подростков даже в летние месяцы обеспеченность витамином D может лишь незначительно колебаться в интервале от 10 до 30 нг/мл, а частота общего тяжелого дефицита составляет летом 5,7%. В течение остального периода года статус витамина D у подростков, проживающих в Москве, существенно ухудшается, а число детей с уровнем кальцидиола более 30 нг/мл с сентября по май составляет лишь 4,3%. В весенние месяцы отмечается явная тенденция к снижению уровня кальцидиола по сравнению с осенью, что объясняется истощенностью резервов, которые в условиях средней полосы России на протяжении зимне-весеннего сезона без целенаправленного профилактического приема препаратов холекальциферола сформировать невозможно.

На втором этапе исследования, в рамках которого у 218 девочек 11–18 лет (средний возраст 14,4 ± 1,5 года) анализировалась динамика уровня кальцидиола на фоне дотации холекальциферола, проведена оценка исходной обеспеченности витамином D (рис. 3). В основ-

Рисунок 4. Динамика обеспеченности детей-подростков кальцидиолом на фоне приема плацебо



ной группе (n=111) исходный уровень 25(OH)D – 16,8 [13,2–20,4], в контрольной группе (n=107) – 17,3 [13,4–21,3] (p>0,05). Обе группы подростков сопоставимы по возрасту и ИМТ (p>0,05).

Уровень кальцидиола по итогам приема плацебо в течение трех весенних месяцев в контрольной группе среди закончивших исследование (n=94) существенно снизился – с 17,3 [13,4–21,3] до 11,4 [9,2–15,0] нг/мл (p<0,05).

Дети контрольной группы, имевшие в начале исследования нормальный уровень 25(OH)D, а также дети, у которых диагностирована недостаточность и дефицит витамина D, по окончании трехмесячного курса приема плацебо имели дефицит витамина D, т. е. уровень метаболита варьировал в диапазоне 10–19 нг/мл. На фоне приема плацебо никаких изменений не произошло в группе детей с исходным тяжелым дефицитом (рис. 4).

У девушек контрольной группы произошло снижение среднего уровня кальцидиола ввиду того, что его «запасы» в организме человека истощаются за зимний период, а самые низкие уровни регистрируются в конце весны, на который у обследуемых и пришелся повторный забор крови. В одном из проведенных нами исследований продемонстрирована данная тенденция к сезонной вариабельности статуса 25(OH)D у подростков города Москвы – самая низкая обеспеченность обнаружена в мае, самая высокая – в июле, а с декабря по апрель происходит постепенное снижение среднего уровня кальцидиола в крови у детей-подростков, проживающих в г. Москве [6].

В основной группе (n=98) принимавших в течение 6 мес. БАД Минисан® витамин D3 медиана 25(OH)D выросла в 1,49 раза и составила 24,2 [21,05–26,4] нг/мл (p<0,001).

При исходно разных статусах витамина D в организме большинство школьников, завершивших исследование, имели уровень 25(OH)D>20 нг/мл (рис. 5), однако лишь у 10 (10,2%) человек обнаружен нормальный уровень метаболита свыше 30 нг/мл.

Анализ представленных на рисунке 5 данных позволяет сделать ряд важных выводов. С одной стороны, прием препаратов холекальциферола в дозах 1200–2000 МЕ/сут на протяжении полугода у всех детей с дефицитом и недо-

Рисунок 5. Динамика обеспеченности подростков витамином D на фоне лечения



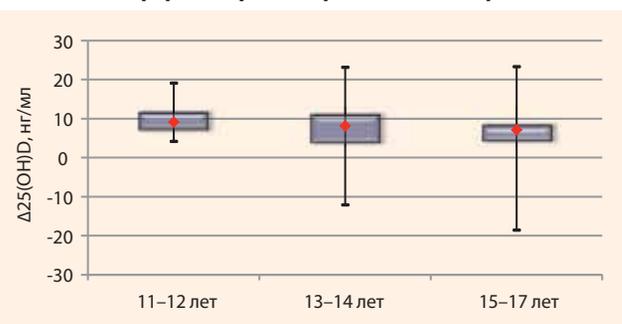
статочностью витамина D сопровождается приростом медианы 25(OH)D, однако ни в случае исходного тяжелого дефицита, ни в случае стартовых показателей в интервале от 10 до 30 нг/мл не позволяет достичь по итогам курса уровня кальцидиола 30 нг/мл, соответствующего нормальной обеспеченности. Корреляционный анализ продемонстрировал наличие существенной связи между дозой и приростом уровня 25(OH)D по итогам курса коррекции ($r=0,56$, $p<0,001$). С другой стороны, у детей старшей возрастной группы ежедневный прием 800 МЕ/сут холекальциферола в течение зимне-весеннего периода не является эффективной профилактической дозой для поддержания нормального уровня витамина D.

На рисунке 6 представлены данные о приросте уровня кальцидиола у подростков различного возраста на фоне шестимесячного курса коррекции БАД Минисан® витамин D3.

Анализ ответа на терапию холекальциферолом в зависимости от возраста показал, что медиана прироста 25(OH)D выше у детей 11–12 лет по сравнению с детьми старших возрастных категорий ($p<0,05$). Возможным объяснением этого факта является то, что применяемые нами дозы более применимы у детей препубертатного возраста, однако эта гипотеза требует дальнейшего подтверждения.

Коллективом авторов во главе с О.А. Громовой в ходе обзора статей и метаанализов предложена формула, согласно которой усредненной эффективной дозой витамина D для детей в возрасте 0–1 мес. является 740 МЕ/сут. С каждым годом жизни результативная профилактическая доза, достаточная для достижения 25(OH)D > 20 нг/мл, в среднем повышается на 93 МЕ/сут: $740 + (\text{возраст [годы]} \times 93 \text{ [МЕ/сут]})$ [2]. Если следовать данной формуле, доза холекальциферола у детей в возрасте 11 лет должна быть 1763 МЕ/сут, 12 лет – 1856 МЕ/сут, 13 лет – 1949 МЕ/сут, 14 лет – 2042 МЕ/сут, 15 лет – 2135 МЕ/сут, 16 лет – 2228 МЕ/сут, 17 лет – 2321 МЕ/сут, следовательно, для достижения целевой концентрации кальцидиола 40–60 нг/мл доза витамина D, доза холекальциферола должна быть выше.

Рисунок 6. Прирост 25(OH)D на фоне коррекции холекальциферолом у детей различного возраста



Вероятно, при назначении профилактической, а тем более лечебной дозировки холекальциферола у детей и подростков необходимо руководствоваться не только возрастом и исходным статусом витамина D, но и ИМТ. Несмотря на то что в настоящем исследовании корреляционной связи между ИМТ и уровнем 25(OH)D не выявлено ($r=0,02$), существуют вполне убедительные результаты, подтверждающие наличие этой взаимосвязи [8, 11, 24].

Результаты исследования, на наш взгляд, вполне сопоставимы с данными, полученными авторами из Бейрута (Ливан), несмотря на то, что этот город находится намного южнее Москвы (33° с.ш.). В группе подростков, получавших 2000 МЕ холекальциферола в течение 12 месяцев, 96% детей имели уровень кальцидиола не ниже 20 нг/мл, и наиболее информативными факторами, влияющими на выбор дозировки витамина D, авторы считают ИМТ и исходный статус кальцидиола [11]. Несомненно, на концентрацию кальцидиола в крови влияет также экспрессия гена рецептора витамина D – VDR [31], а также концентрация других витаминов в крови [9], однако учитывать подобные факторы при разработке массовых рекомендаций не предоставляется возможным ввиду сложности введения обследований данного рода в рутинную практику.

RU.77.99.19.003.E.002578.06.16 от 21.06.2016
 RU.77.99.11.003.E.005777.04.15 от 17.04.2015

Минисан

Витамин D₃

РЕКЛАМА

- Оригинальный препарат из Финляндии
- Содержит натуральный жирорастворимый витамин D₃
- В аптеках или на www.apteka.ru




НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного лабораторного обследования 769 детей в возрасте от 11 до 18 лет, проживающих в г. Москве, выявлена низкая обеспеченность витамином D в этой категории населения, наблюдающаяся на протяжении всего календарного года. Возможности эндогенного синтеза холекальциферола за счет естественной инсоляции у подростков, проживающих в г. Москве, существенно ограничены и не позволяют им добиваться нормальной обеспеченности витамином D ни в одном из сезонов года.

Предложенная схема коррекции на протяжении зимне-весеннего сезона продемонстрировала относительно

удовлетворительные результаты у подростков с исходно низкими значениями 25(OH)D, однако использованная у детей с нормальной обеспеченностью в качестве профилактической доза 800 МЕ/сут нуждается в пересмотре ввиду того, что она не позволяет длительно поддерживать у подростков концентрацию кальцидиола выше 30 нг/мл.

Очевидно, что российские подростки нуждаются в разработке и масштабном внедрении целенаправленных мер по профилактике и коррекции дефицита витамина D, причем с учетом географического расположения нашей страны тактика профилактического применения препаратов холекальциферола должна предусматривать его круглогодичный прием.



ЛИТЕРАТУРА

- Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998: 459.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Спиричев В.Б., Лиманова О.А., Боровик Т.Э., Яцк Г.В. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2015, 14 (1):38–47.
- Евсеева Г.П., Цех О.Ю., Токарева Н.С., Учакина Р.В., Ефименко М.В., Вышков К.К., Белова Н.В., Целых Е.Д., Супрун С.В., Козлов В.К. Обеспеченность витамином D детей и подростков Приамурья. *Здоровье семьи* – 21 век, 2014, 3: 23–35.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В., Малявская С.И., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Ягупова А.В., Касьянова А.Н., Бобрышев Д.В., Анисимов Г.С., Соловьева Е.А., Королева Е.Ю., Закирова А.М., Голышева Е.В. Коррекция недостаточности витамина D у детей раннего возраста в Российской Федерации (результаты исследования РОДНИЧОК-2). *Педиатрия (Прил. к журналу Consilium Medicum)*, 2017, 1: 73–81.
- Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцк Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романок Ф.П., Климов Л.Я., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Творогова Т.М., Васильева С.В., Мозжукина М.В., Евсеева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования «Родничок» (2013–2014 гг.). *Вопросы современной педиатрии*, 2014, 13(6): 30–34.
- Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А., Евсеева Е.А., Лазарева С.И., Майкова И.Д., Суян Н.Г. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. *Педиатрическая фармакология*, 2015, 12(5): 528–531.
- Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. Цветкова Е.В., Тодиева А.М., Беляева О.Д., Михеева Е.П., Глоба П.Ю., Андреева А.Т., Белецкая И.С., Омельчук Н.В., Фулонова Л.С., Шляхто Е.В. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. *Остеопороз и остеопатии*, 2013, 3: 3–7.
- Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем витамина D и ожирением. *Лечащий врач*, 2014, 3: 10–17.
- Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*, 2011, 90(6): 113–119.
- Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Сардарян И.С., Громова О.А., Малявская С.И., Гришина Т.Р., Галустян А.Н., Волков А.Ю., Калачева А.Г., Громов А.Н., Рудаков К.В. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*, 2015, 94(2): 175–184.
- Al-Shaar L, Mneimneh R, Nabulsi M, Maalouf J, Fuleihan Gel-H. Vitamin D3 dose requirement to raise 25-hydroxyvitamin D to desirable levels in adolescents: results from a randomized controlled trial. *J. Bone Miner. Res.*, 2014, 29(4): 944–951.
- Das G, Crockcombe S, McGrath M, Berry JL, Mughal MZ. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Arch. Dis. Child.*, 2006, 91(7): 569–572.
- Dura-Trave T, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain M.J., Berrade-Zubiri S. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents in Bağcılar, İstanbul. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2015, 7(2): 134–139.
- El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, Tannous R. Hypovitaminosis D in healthy school children. *Pediatrics*, 2001, 107(4): E53.
- Erol M, Yiğit Ö, Küçük SH, Bostan Gayret Ö. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents in Bağcılar, İstanbul. *J. Clin. Res. Pediatr. End.*, 2015, 7(2): 134–139.
- Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2004, 158(6): 531–537.
- Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, Cox JE. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93(7): 2716–2721.
- Harkness LS, Cromer BA. Vitamin D deficiency in adolescent females. *J. Adolesc. Health*, 2005, 37(1): 75.
- Heaney R.P. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.*, 2004, 80(6 Suppl): 1706S–1710S.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.*, 2006 Mar, 81(3): 353–373.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357(3): 266–281.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Hassan Murad M, Weaver CM. Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96: 1911–1930.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 87(4): 1080S–6S.
- King RJ, Chandrayal D, Fbbas A, Orme SM, Barth JH. High-dose oral colecalciferol loading in obesity: impact of body mass index and its utility prior to bariatric surgery to treat vitamin D deficiency. *Clin. Obes.*, 2017, 7(2): 92–97.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Sävedahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Höglér W. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016, 101(2): 394–415.
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstanynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Porovoznyuk V, Balatska N, Barbosa AP, Karonova T, Rudenka E, Misiorowski W, Zakharova I, Rudenka A, Lucaszkeiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Laszcz N, Abramowicz P, Bhattoa HP, Wimalawansa SJ. Vitamin D supplementation guidelines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2017 Feb 12.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokol D, Czech-Kowalska J, Debski R, Desci T, Dobrzanska A, Franek E, Glusko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstanynowicz J, Ksiazyk JB, Ksiezopolska-Orlowska K, Lewinski A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszkiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Porovoznyuk V, Rozentny P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Talalaj M, Varbiro S, Zmijewski MA. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central 28 Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*, 2013, 64(4): 319–327.
- Smith TJ, Tripkovic L, Damsgaard CT, Mølgaard C, Ritz C, Wilson-Barnes SL, Dowling KG, Hennessy A, Cashman KD, Kiely M, Lanham-New SA. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in adolescents aged 14–18 y: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2016, 104(5): 1301–1309.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96(1): 53–58.
- Thacher T.D., Pludowski P., Kiely M. Nutritional rickets – global guidelines for prevention and treatment. *Standarty Medyczne pediatria*, 2015, 12(5): 769–773.
- Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JBJ, Pols HAP, van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: *Review. Gene*, 2004, 338: 143–156.
- Wang L, Wang H, Wen H, Tao H, Zhao X. Vitamin D status among infants, children, and adolescents in southeastern China. *J. Zhejiang University Science B*, 2016, 17(7): 545–552.