


# Дифференцированный подход к коррекции низкого статуса витамина D у девочек-подростков г. Москвы

**И.Н. Захарова** , <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, [zakharova-rmapo@yandex.ru](mailto:zakharova-rmapo@yandex.ru)

**Е.А. Соловьева**, <https://orcid.org/0000-0001-5266-1714>, [ekatevseeva@yandex.ru](mailto:ekatevseeva@yandex.ru)

**Т.М. Творогова**, <https://orcid.org/0000-0001-5249-1452>, [tvort@mail.ru](mailto:tvort@mail.ru)

**Н.Г. Сугян**, <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>, [narine6969@mail.ru](mailto:narine6969@mail.ru)

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Резюме

**Введение.** Работа посвящена изучению статуса витамина D у девочек-подростков и подбору адекватных доз для коррекции.

**Цель работы.** Исследовать динамику концентрации кальцидиола в сыворотке крови на фоне приема витамина D<sub>3</sub> и оценить эффективность корректирующих доз витамина у девочек-подростков г. Москвы.

**Дизайн исследования.** Двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное рандомизированное клиническое исследование.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали девочки-подростки 11–17 лет (n = 218) 1–2-й групп здоровья, у которых произведено определение сывороточного уровня 25(OH)D, после чего участницы рандомизированы случайным образом в основную и контрольную группы. Девочки-подростки основной группы получали витамин D<sub>3</sub> в форме таблеток, а контрольной группы – плацебо. Длительность исследования составила 6 мес. Доза витамина D<sub>3</sub> зависела от исходного сывороточного уровня кальцидиола и составляла от 800 до 2000 МЕ. После окончания курса приема у девочек, завершивших исследование (n = 192), повторно определен статус витамина D.

**Результаты.** Исходно у 96,4% девочек выявлен низкий статус витамина D, при этом наблюдалась недостаточность витамина у 26,6%, дефицит – у 57,8%, глубокий дефицит – у 12%. Медиана уровня 25(OH)D в основной группе до приема витамина составляла 16,25 нг/мл, после приема – 24,1 нг/мл, в контрольной группе – 17,9 и 11,4 нг/мл соответственно (p < 0,001). В основной группе увеличение содержания метаболита наблюдалось у 94,9% обследуемых, исходно выявленный глубокий дефицит полностью отсутствовал.


**Выводы.** Дифференцированный подход к назначению различных доз холекальциферола, в зависимости от исходного уровня 25(OH)D, ИМТ и возраста, является эффективным методом восполнения дефицита витамина D в организме подростков. Высокая вероятность нормализации статуса витамина D в отдельных возрастных группах, в основном при назначении невысоких корректирующих доз холекальциферола, обосновывает возможность их применения в течение 6 мес. и более у подростков в период пубертата.

**Ключевые слова:** витамин D, кальцидиол, 25(OH)D, недостаточность, глубокий дефицит, коррекция, эффективность

**Для цитирования:** Захарова И.Н., Соловьева Е.А., Творогова Т.М., Сугян Н.Г. Дифференцированный подход к коррекции низкого статуса витамина D у девочек-подростков г. Москвы. *Медицинский совет.* 2021;(17):256–263. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-256-263>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Differentiated approach to correcting low vitamin D status in adolescent girls in Moscow

**Irina N. Zakharova** , <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, [zakharova-rmapo@yandex.ru](mailto:zakharova-rmapo@yandex.ru)

**Ekaterina A. Soloveva**, <https://orcid.org/0000-0001-5266-1714>, [ekatevseeva@yandex.ru](mailto:ekatevseeva@yandex.ru)

**Tatiana M. Tvorogova**, <https://orcid.org/0000-0001-5249-1452>, [tvort@mail.ru](mailto:tvort@mail.ru)

**Narine G. Sugian**, <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>, [narine6969@mail.ru](mailto:narine6969@mail.ru)

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

## Abstract

**Introduction.** The work is devoted to the study of vitamin D status in adolescent girls and the selection of adequate doses for its correction.

**Study objective.** To study the dynamics of calcidiol concentration in the blood serum against vitamin D<sub>3</sub> intake and evaluate the effectiveness of correcting doses of vitamin in adolescent girls from Moscow.

**Study design.** A double-blind, placebo-controlled, prospective, randomized clinical study.

**Materials and methods.** The study involved adolescent girls aged from 11 to 17 years (n = 218) from I-II health groups, with determined serum level of 25(OH)D. Participants were randomly assigned to the main and control groups. The adolescent girls in the study group received vitamin D<sub>3</sub> tablets, and the control group received a placebo. Study duration was 6 months. The dose

of vitamin D<sub>3</sub> was dependent on baseline serum calcidiol levels and ranged from 800 IU to 2000 IU. Vitamin D status was re-determined in the girls who completed the treatment (n = 192).

**Results.** Initially, 96.4% of girls had a low vitamin D status, while vitamin D insufficiency was observed in 26.6%, deficiency in 57.8%, deep deficiency in 12%. The median level of 25(OH)D in the main group before taking the vitamin was 16.25 ng/ml, after taking – 24.1 ng/ml, in the control group – 17.9 and 11.4 ng/ml, respectively (p < 0.001). In the main group, an increase in the content of the metabolite was observed in 94.9% of the subjects, the initially identified pronounced deficit was completely absent.

**Conclusions.** A differentiated approach to prescribing different doses of cholecalciferon, depending on the baseline level of 25(OH)D, BMI and age, is an effective method for replenishing vitamin D deficiency in adolescents. The high probability of normalization of vitamin D status in certain age groups, mainly with the appointment of low corrective doses of cholecalciferol justifies the possibility of their use for 6 months or more in adolescents during puberty period.

**Keywords:** vitamin D, calcidiol, 25(OH)D, insufficiency, deep deficiency, correction, effectiveness

**For citation:** Zakharova I.N., Soloveva E.A., Tvorogova T.M., Sugian N.G. Differentiated approach to correcting low vitamin D status in adolescent girls in Moscow. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):256–263. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-256-263>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Углубление знаний о роли витамина D в биологических и физиологических процессах в организме и наблюдаемый его дефицит среди населения позволили исследователям говорить о существовании опасной «тихой пандемии» гиповитаминоза D, затронувшей более миллиарда человек земного шара [1, 2]. В настоящее время для оценки степени выраженности дефицита витамина ориентируются на уровень кальцидиола (25(OH)D). Диагностика низкого статуса витамина D у детей, а также доказательства роли витамина D в развитии различных заболеваний привели к необходимости коррекции статуса витамина D у детей и подростков как с лечебной, так и с профилактической целью [3, 4]. Несмотря на прием профилактической дозы витамина детьми раннего возраста с целью предупреждения развития рахита, у них выявляется недостаточная обеспеченность кальцидиолом [5]. Отмечено, что дети школьного возраста являются той категорией, у которой поступление витамина D во много раз меньше его потребности [6]. Многие исследователи сходятся во мнении, что рекомендации по коррекции дефицита должны быть разработаны с учетом региональных особенностей и целого ряда других факторов [7]. Исследования кальцидиола у подростков, постоянно проживающих в г. Москве, показали наличие низкого статуса 25(OH)D у абсолютного большинства обследуемых, что потребовало необходимой им дополнительной дотации витамина D<sub>3</sub>. Среди обследуемых подростков в весенние месяцы не выявлено ни одного человека с нормальным уровнем кальцидиола, а в летние месяцы доля обследуемых, имевших нормальный уровень метаболита, не превышала 14% [8]. Установлено, что подросткам для коррекции дефицита доза витамина D<sub>3</sub>, равная 400–600 МЕ, недостаточна [9, 10]. В отечественных и зарубежных литературных источниках отсутствуют сведения об исследованиях, касающихся дифференцированного подхода в выборе корректирующей дозы витамина D<sub>3</sub> в зависимости от его исходного уровня у подростков. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

**Цель работы.** Исследовать динамику концентрации кальцидиола в сыворотке крови на фоне приема витамина D<sub>3</sub> и оценить эффективность корректирующих доз витамина у девочек-подростков г. Москвы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования:** проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Методом простой рандомизации подростки были разделены на две группы. Первую группу (основную) составили 111 человек, получавшие различные дозы витамина D<sub>3</sub> в зависимости от степени выраженности его дефицита. Во вторую группу (контрольную) вошло 107 человек, получавших плацебо. По исходному уровню кальцидиола основная и контрольная группы были сопоставимы (соответственно 16,32 ± 0,62 нг/мл; 17,9 ± 0,58 нг/мл, p > 0,05). Медианы возраста в обеих группах составляли по 14 лет с интерквартильным размахом от 13 до 15 лет в основной группе и от 13 до 16 лет – в контрольной (p = 0,122). Индекс массы тела (ИМТ) в основной и контрольной группах без достоверного различия (соответственно, 21,61 ± 2,61 и 20,92 ± 2, p = 0,075).

**Критерии включения** в исследование: возраст от 11 до 17 лет, отсутствие органической патологии и генетических синдромов, отрицание приема лекарственных средств и биологических добавок, содержащих витамин D, наличие добровольного информированного согласия от родителей (опекунов) на участие в исследовании.

**Условия проведения.** Настоящее исследование выполнено на базе образовательного учреждения ФГКОУ в Московском кадетском корпусе «Пансион воспитанниц Министерства обороны РФ» в период с ноября 2014 г. по май 2015 г.

Продолжительность исследования: 6 мес.

**Описание медицинского вмешательства.** Девочки основной группы получали витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол таблетированный), ежедневная доза препарата зависела от исходного статуса 25(OH)D (табл. 1). Девочки

● **Таблица 1.** Дозирование витамина D<sub>3</sub> в зависимости от исходного уровня 25(OH)D у девочек-подростков основной группы

● **Table 1.** Dosing of vitamin D<sub>3</sub> based on baseline 25(OH)D in adolescent girls of the main group

Уровень 25(OH)D	Доза витамина D <sub>3</sub> /сут
<10 нг/мл – тяжелый дефицит	2000 МЕ (5 таб.)
10–19 нг/мл – дефицит	1600 МЕ (4 таб.)
20–29 нг/мл – недостаточность	1200 МЕ (3 таб.)
>30 нг/мл – норма	800 МЕ (2 таб.)

контрольной группы получали плацебо (сорбит E420, ксилит E967, магния стеарат E470), количество принимаемых таблеток плацебо рассчитывалось аналогично основной группе (табл. 1).

**Исход исследования.** Анализ влияния различных доз витамина D<sub>3</sub> на сниженный статус витамина D у девочек-подростков. Исследование проведено в осенне-зимний период времени.

**Методы регистрации исхода.** Всем девочкам проведена антропометрия, физикальный осмотр, проанализированы данные медицинской документации для исключения в анамнезе соматической патологии и функциональных нарушений.

Определение уровня кальцидиола в динамике методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью анализатора LIAISON®.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ (протокол №10 от 13.10.2015).

**Статистический анализ.** Статистический анализ выполнялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. При анализе количественных показателей предварительно выполнялась оценка соответствия их нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). При нормальном распределении проводился расчет средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*σ*). Совокупности, распределение которых отличалось от нормального, оценивались при помощи значений медианы. При сравнении средних величин рассчитывался t-критерий Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости *p* < 0,05. Для сравнения независимых совокупностей использовался U-критерий Манна – Уитни.

С помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель, позволяющая рассчитать вероятность нормализации 25(OH)D при коррекции различными дозами витамина D<sub>3</sub> в зависимости от исходного уровня 25(OH)D, а также от ИМТ и возраста обследуемых. Полученная функция приведена ниже.

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

$$z = -11,357 - 0,493 \times X_{\text{ИМТ}} + 0,254 \times X_{\text{Дисх}} + 1,038 \times X_{\text{Воз}},$$

где *P* – вероятность достижения нормального уровня 25(OH)D в сыворотке крови (30 нг/мл и выше) у подростков с недостаточностью или дефицитом витамина

в результате коррекции дозами, применяемыми в настоящей работе (в %);

*e* – основание натурального логарифма, математическая константа, приближительно равная 2,718;

$X_{\text{ИМТ}}$  – индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>);

$X_{\text{Дисх}}$  – исходное содержание витамина D в сыворотке крови (нг/мл);

$X_{\text{Воз}}$  – возраст (полных лет).

Чувствительность и специфичность модели определена с помощью метода ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic, «кривые ошибок») (рис. 1).

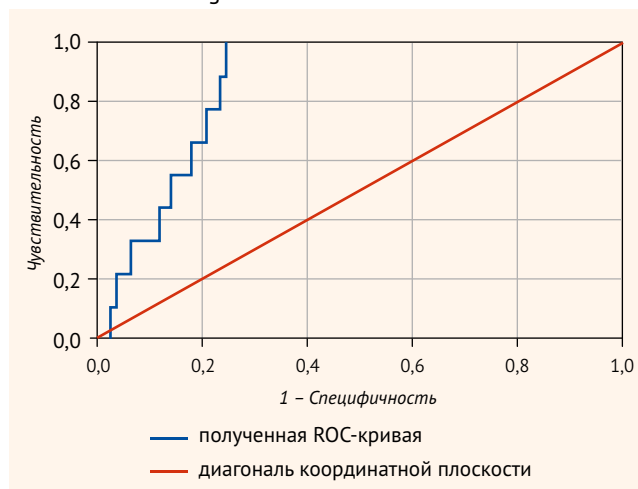
Точность модели определяется площадью под полученной кривой, т. е. чем больше площадь под кривой, тем точнее модель. Высокие возможности демонстрируют модели, при которых площадь под кривой выше 0,7. Площадь под полученной ROC-кривой составила  $0,86 \pm 0,042$  (95%; доверительный интервал: 0,779–0,941), и она достоверно больше площади под диагональю координатной плоскости (*p* < 0,001). Специфичность модели для выявления вероятности нормализации 25(OH)D составила 80,9%; чувствительность в зависимости от исходного содержания 25(OH)D, ИМТ и возраста – 88,9%. На основании данной модели нами разработан онлайн-калькулятор, доступный по ссылке <https://medstatistic.ru/calcs/vitamind.html>, позволяющей рассчитать вероятность нормализации уровня кальцидиола у подростка при коррекции низкого статуса витамина D<sub>3</sub> дозами, применяемыми в настоящем исследовании.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Участники исследования.** В исследование включено 218 девочек-подростков. Средний возраст –  $14,4 \pm 1,5$  лет. Количество завершивших исследование девочек-подростков составило 192, из них 98 человек в основной группе и 94 человека в контрольной группе. Причиной для прекращения участия в исследовании было нежела-

● **Рисунок 1.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности нормализации уровня витамина D от значений регрессионной функции

● **Figure 1.** ROC-curve characterizing the dependence of the probability normalization of vitamin D levels from the values of the regression function



ние подростков участвовать в продолжении исследования или нарушение комплаенса.

**Результаты исследования.** При оценке исходного статуса витамина D выявлено, что из 218 девочек-подростков у 211 человек (у 96,4%) наблюдалось снижение 25(OH)D различной степени выраженности и лишь у 7 человек уровень витамина соответствовал нормальным значениям. Динамическое исследование 25(OH)D через 6 мес. у 192 человек, разделенных на группы, показало существенную разницу в уровне витамина между группами. Выявлено, что в основной группе, получавшей витамин D<sub>3</sub> отмечалась статистически значимая положительная динамика содержания 25(OH)D по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Увеличение 25(OH)D отмечено у 93 девочек-подростков (94,9%), при этом медиана 25(OH)D увеличилась с  $16,1 \pm 5,39$  до  $24,2 \pm 4,63$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), однако нормализации в статусе не наблюдалось, при этом отмечен переход дефицита в недостаточное содержание витамина.

В контрольной группе у 82 обследуемых (87,2%) определялась статистически значимая отрицательная динамика содержания 25(OH)D по сравнению с исходными данными ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

Динамика по средним данным показала, что в основной группе у подростков с исходным глубоким дефицитом и дефицитом 25(OH)D стала наблюдаться недостаточность, а исходная недостаточность приобрела отчетливую тенденцию к нормализации. В контрольной группе определялась выраженная отрицательная динамика с преобладанием дефицита и сохраняющегося глубокого дефицита. Более того, исходный нормальный уровень 25(OH)D, наблюдавшийся у единичных подростков, снизился до дефицитных значений.

Особую значимость приобретало исследование динамики 25(OH)D у девочек-подростков основной группы в зависимости от применения корректирующих доз витамина D<sub>3</sub>. Количественное распределение девочек-подростков после курсового приема различных доз витамина D<sub>3</sub> показало позитивную динамику, т. к. уровень 25(OH)D у абсолютного большинства подростков (69 человек, 70,4%) повысился, однако не достиг нормальных значений, а стал соответствовать недостаточности.

● **Таблица 2.** Динамика 25(OH)D в основной и контрольной группах в зависимости от выраженности сдвигов в исходном статусе витамина

● **Table 2.** Dynamics of 25 (OH)D in the main and control groups, depending on the severity of changes in the initial vitamin status

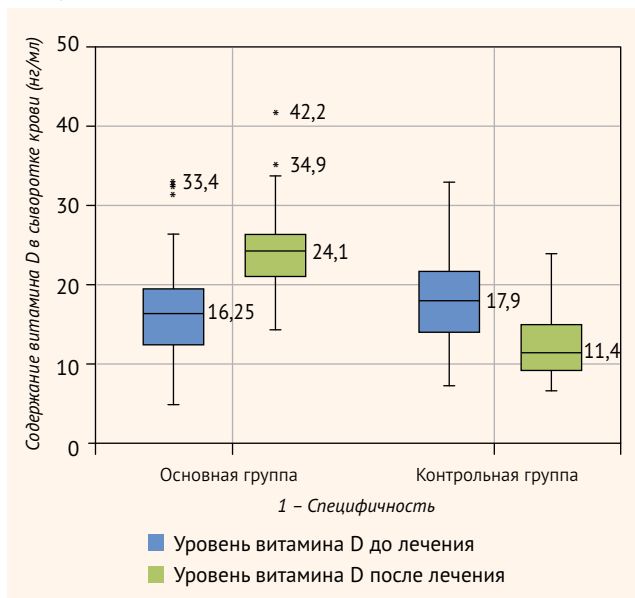
Статус витамина D	Исследуемые группы						P (MI2 - MI12)
	Основная			Контрольная			
	п исх.	MI1 ± m	MI2 ± m	п исх.	MI11 ± m	MI12 ± m	
Норма	4	32,8 ± 0,32	21,6 ± 4,65	3	31,2 ± 0,85	15,8 ± 2,97	<0,01*
Недостаточность	20	22,6 ± 0,48	27,2 ± 0,8	31	23,8 ± 0,61	15,0 ± 0,75	<0,01*
Дефицит	56	15,6 ± 0,34	23,9 ± 0,57	55	15,3 ± 0,35	11,4 ± 0,48	<0,01*
Глубокий дефицит	18	7,8 ± 0,37	21,9 ± 1,12	5	8,4 ± 0,37	8,4 ± 0,52	<0,01*

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

MI1 – среднее значение кальцидиола в основной группе до коррекции; MI2 – среднее значение кальцидиола в основной группе после коррекции; MI11 – среднее значение кальцидиола в контрольной группе до плацебо; MI12 – среднее значение кальцидиола в контрольной группе после плацебо; m – стандартная ошибка.

● **Рисунок 2.** Уровень 25(OH)D через 6 мес. в основной группе, получавшей витамин D<sub>3</sub> и в контрольной группе на фоне плацебо

● **Figure 2.** Level 25 (OH)D after 6 months in the main group receiving vitamin D<sub>3</sub>, and in the control group on a placebo background



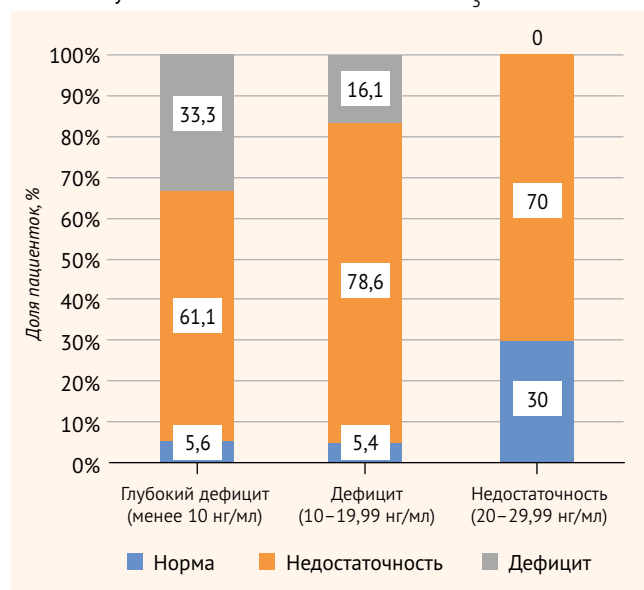
Исходный глубокий дефицит метаболита (у 18 человек, 18,4%) полностью ликвидирован. Исходный дефицит (у 56 человек, 57,1%) перешел в недостаточность у большинства подростков (у 44 человек, 78,6%), у троих человек достигнута нормализация концентрации кальцидиола. При исходной недостаточности наблюдалась нормализация уровня 25(OH)D у 6 человек (30 %) (рис. 3).

Из данных, приведенных в табл. 3, следует, что при приеме 2000 МЕ холекальциферола глубокий дефицит был полностью нивелирован, при этом у большинства подростков стала наблюдаться недостаточность витамина (у 61%). Динамика исходного дефицита после приема витамина в дозе 1600 МЕ у большинства подростков была идентичной, при этом уровень 25(OH)D стал соответствовать недостаточному содержанию, а у 3 человек – нормальным значениям. У отдельных подростков при сохранившемся дефиците отмечено повышение уровня 25(OH)D ( $p < 0,01$ ), кото-

рый приблизился к нижней границе референсных значений 25(OH)D, характерных для недостаточности. Исходная недостаточность 25(OH)D, скорректированная дозой витамина 1200 МЕ, трансформировалась в норму, а при сохраняющейся недостаточности имела достоверное увеличение 25(OH)D (от  $22,6 \pm 0,48$  до  $26,38 \pm 0,68$  нг/мл,  $p < 0,05$ ).

Однако выявленная позитивная динамика по средним данным далеко не всегда соответствовала результатам прогностического исследования. Согласно разработанной прогностической модели; при увеличении исходного содержания витамина D на 1 нг/мл шансы нормализации его уровня возрастали в 1,29 раза (95% ДИ: 1,07–1,56), при увеличении ИМТ у девочки-подростка на 1 кг/м<sup>2</sup> шансы нормализации содержания витамина D в сыворотке крови уменьшались в 1,64 раза (отношение шансов (ОШ) = 0,61; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 0,39–0,96), а при увеличении возраста на 1 год возрастали в 2,82 раза (95% ДИ: 1,2–6,66). Анализ вероятности полной нормализации статуса витамина D у девочек-подростков, в зависимости от примененных

- **Рисунок 3.** Распределение девочек-подростков основной группы по результативному уровню 25(OH)D в зависимости от исходной обеспеченности и корректирующих доз витамина D<sub>3</sub>
- **Figure 3.** Distribution of adolescent girls in the main group by performance level 25(OH)D depending on the initial availability and corrective doses of vitamin D<sub>3</sub>



- **Таблица 3.** Динамика содержания 25(OH)D при различной степени выраженности нарушений в статусе витамина в зависимости от величины корректирующей дозы витамина D у девочек-подростков

- **Table 3.** Dynamics of level 25(OH)D with different vitamin status depending on the dose of vitamin D in adolescent girls

До приема	После приема			
	Глубокий дефицит	Дефицит	Недостаточность	Норма
Глубокий дефицит $7,8 \pm 0,37$ (n = 18)	абс.	$17,8 \pm 0,49$ n = 6	$23,58 \pm 0,86$ n = 11	32,9 n = 1
Дефицит $15,6 \pm 0,34$ (n = 56)	-	$18,28 \pm 0,61$ n = 9	$24,26 \pm 0,33$ n = 44	$35,7 \pm 3,3$ n = 3
Недостаточность $22,6 \pm 0,48$ (n = 20)	-	-	$26,38 \pm 0,68$ n = 14	$31,42 \pm 0,43$ n = 6

корректирующих доз холекальциферола, возраста и ИМТ, приведен в *табл. 4*.

Из приведенных данных следует, что при глубоком дефиците нормализовать статус витамина D дозой 2000 МЕ даже при длительности приема 6 мес, не представляется возможным вне зависимости от возраста и массы тела, т. к. при нормальных (средних) значениях ИМТ (от -1 SD до +1 SD) вероятность нормализации составляла всего лишь от 0,1 до 41% и практически отсутствовала при избыточной массе (ИМТ от +1 SD, +2 SD; >2).

При наличии дефицита корректирующая доза (1600 МЕ) может привести к желаемому результату у подростков 16–17 лет при нормальных значениях ИМТ, т. к. вероятность нормализации статуса витамина была достаточно высока и составляла, соответственно, 59,5; 80,6%, в то время как для подростков 11–15 лет шанс нормализации сводился к минимуму. Для подростков 11–17 лет с избыточной массой вероятность нормализации статуса витамина практически отсутствовала (0,1–20,8%).

При недостаточности 25(OH)D доза витамина (1200 МЕ) оказалась эффективной у подростков 14–17 лет, т. к. вероятность нормализации была высокой и находилась в диапазоне от 70% и выше, причем в возрасте 16–17 лет приближалась к 100% (94,9 и 98% соответственно). Более того, подростки 16–17 лет с избыточной массой также имели достаточно высокий шанс достичь нормальных значений 25(OH)D (54; 76,9% соответственно). В то же время у девочек-подростков в возрасте 11–13 лет как с избыточной, так и нормальной массой тела доза 1200 МЕ оказалась неэффективной.

Таким образом, вероятность нормализации статуса витамина D при долгосрочном применении 1200–2000 МЕ холекальциферола у подростков определяется возрастом и массой тела, при этом, назначая подростку дозу витамина, целесообразно ориентироваться на приведенные ниже результаты (*табл. 5*).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Российские и зарубежные исследования свидетельствуют о высокой распространенности низкого статуса витамина D среди различных слоев населения, в т. ч. и среди подростков [1, 2, 11]. Это диктует необходимость своевременного выявления и коррекции нарушений в статусе витами-



● **Таблица 4.** Вероятность нормализации уровня 25(OH)D у девочек-подростков на фоне дифференцированных доз холекальциферола в зависимости от исходного статуса витамина, ИМТ и возраста

● **Table 4.** Probability of 25(OH)D normalization in adolescent girls on the background of differentiated doses of cholecalciferol, depending on the initial vitamin status, BMI and age

Возраст в годах	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Р Вероятность нормализации в %	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Р Вероятность нормализации в %
Глубокий дефицит 25(OH)D, доза 2000 МЕ				
11	от -1SD до +1SD	0,1	от +1SD до +2SD	0,0
12		0,4		0,0
13		1,1		0,1
14		3,0		0,2
15		8,1		0,6
16		19,9		1,5
17		41,2		4,2
Дефицит 25(OH)D, доза 1600 МЕ				
11	от -1SD до +1SD	0,8	от +1SD до +2SD	0,1
12		2,3		0,1
13		6,1		0,4
14		15,6		1,2
15		34,2		3,2
16		59,5		8,5
17		80,6		20,8
Недостаточность 25(OH)D, доза 1200 МЕ				
11	от -1SD до +1SD	9,4	от +1SD до +2SD	0,7
12		22,7		1,8
13		45,3		5,0
14		70,0		12,9
15		86,8		29,4
16		94,9		54,1
17		98,1		76,9

на D у подростков во избежание серьезных последствий для здоровья. В литературных источниках нам не удалось найти сведений о подходах к коррекции низкого статуса витамина у подростков. В зарубежном научном обзоре 2019 г. с анализом 32 материалов, посвященных рекомендациям по профилактике и лечению дефицита витамина D, отмечено, что до настоящего времени для подростков нет единого мнения о профилактических и лечебных дозах витамина D. При этом предлагаются различные терапевтические схемы приема в зависимости от наличия заболевания и/или базовой концентрации 25(OH)D в сыворотке крови [12]. В метаанализе, включавшем 21 релевантную публикацию, показано, что полная компенсация дефицита 25(OH)D (>30 нг/мл) у детей и подростков 5–14 лет наблюдается при дозе 1000–3000 МЕ в течение 1–3 мес. [13].

● **Таблица 5.** Вероятность нормализации статуса витамина D при долгосрочном применении 1200–2000 МЕ холекальциферола у подростков определяется в зависимости от возраста и SD<sub>ИМТ</sub>

● **Table 5.** Probability of vitamin D status normalization during the long-term use of 1200–2000 IU of cholecalciferol in adolescents is defined depending on the age and SD BMI

Исходный статус 25(OH)D и дозы витамина	Возраст									
	11–13		14		15		16		17	
	Масса тела (SD <sub>ИМТ</sub> )									
	N	избыт.	N	избыт.	N	избыт.	N	избыт.	N	избыт.
Глубокий дефицит 2000МЕ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Дефицит 1600 МЕ	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
Недостаточность 1200 МЕ	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+

Обозначения: + – доза эффективна при приеме в течение 6 мес. и более; – – доза неэффективна при приеме более 6 мес.

В Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации» (2018 г.) дан единый алгоритм применения лечебных доз холекальциферола без указания возраста.

Настоящее исследование проведено в период с ноября 2014 г. по май 2015 г. Фрагмент результатов исследования, опубликованный в Национальной программе, касался в основном оценки исходного статуса витамина у девочек-подростков с указанием прироста медианы 25(OH)D на фоне корректирующих доз холекальциферола без анализа факторов, влияющих на их эффективность. В связи с этим нами проведен анализ влияния различных доз витамина D (1200–2000 МЕ) в зависимости от степени выраженности нарушений в статусе витамина, возраста и массы тела девочек-подростков.

Выбор примененных корректирующих доз холекальциферола основывался на наличии их эффективности по литературным данным [14], а также возможности их применения без строго динамического контроля 25(OH)D (не менее 3–4 раз), что важно с учетом низкого комплаенса подростков к обследованию и возможных финансовых трудностей семьи.

Кроме того, одним из факторов назначения невысоких доз холекальциферола явилась значительная частота остеопении у подростков, что отражено в периодической печати и выявлено нами в ранее проведенных исследованиях [11, 15]. Имеются данные о том, что в период бурного роста во время полового созревания отмечается повышенное содержание в крови маркеров не только костеобразования, но и резорбции [16]. А согласно существующей точке зрения высокие дозы холекальциферола (4000 МЕ и более) могут активизировать клетки резорбции, негативно влияя на минеральную плотность костной ткани и, соответственно, способствовать формированию остеопороза. По современным представлениям, кальцитриол оказывает стимулирующее влияние не только на процессы косте-

образования, но и на резорбцию костной ткани, что доказано как *in vitro*, так и *in vivo*. Кальцитриол способствует образованию зрелых остеокластов, причем этот эффект реализуется при участии трансформирующего фактора роста, интерлейкинов и простагландинов [17].

Примененные корректирующие дозы витамина D<sub>3</sub> показали позитивную динамику содержания 25(OH)D у девочек-подростков. Глубокий дефицит 25(OH)D при приеме витамина в дозе 2000 МЕ был полностью нивелирован, при этом у большинства подростков стала наблюдаться недостаточность. Динамика исходного дефицита после приема витамина в дозе 1600 МЕ у подавляющего большинства подростков была идентичной, при этом уровень 25(OH)D стал соответствовать недостаточности. Недостаточность 25(OH)D, скорректированная дозой витамина 1200 МЕ, трансформировалась в норму у 30% подростков, а сохраняющаяся недостаточность 25(OH)D имела отчетливую тенденцию к нормализации. Из полученных результатов следует, что примененные корректирующие дозы витамина способствовали неполному восполнению дефицита и явились недостаточными для нормализации статуса витамина у большинства подростков при применении в течение 6 мес.

Немаловажным является факт существования т. н. индивидуального индекса ответа на прием витамина D<sub>3</sub>. Согласно данной концепции, витамин D<sub>3</sub> через свой активный метаболит – кальцитриол активирует рецептор фактора транскрипции витамина D и оказывает прямое влияние на эпигеном различных типов клеток в организме человека. Каждый человек, принимающий витамина D<sub>3</sub>, может давать высокий, средний или низкий ответ на прием витамина D<sub>3</sub>, т. к. на это влияют изменения в эпигенетическом статусе и соответствующей транскрипции генов в клетках-мишенях для витамина, а также уровни белков-рецепторов и активных метаболитов в сыворотке крови.

Разработанная прогностическая модель, позволяющая индивидуально и дифференцированно подойти к выбору дозы витамина D<sub>3</sub> для подростка, выявила целый ряд особенностей в зависимости от исходного уровня 25(OH)D, возраста и ИМТ. Проведенный анализ позволил определить, что у подростков с глубоким дефицитом доза хо-

кальциферола 2000 МЕ недостаточна для нормализации статуса витамина и находилась вне зависимости от возраста, ИМТ и продолжительности приема.

Оценка вероятности нормализации статуса витамина при его дефиците у подростков 16–17 лет с нормальной массой тела показала, что доза 1600 МЕ достаточна, т. к. вероятность нормализации высокая, однако требуется увеличение продолжительности приема более 6 мес. В то же время для подростков в возрасте 11–15 лет необходима более высокая корректирующая доза независимо от величины ИМТ и продолжительности приема, т. к. шансы нормализовать статус дозой 1600 МЕ минимальны.

При коррекции недостаточности витамина у подростков 14–17 лет с нормальной массой тела доза 1200 МЕ оказалась адекватной с высокой вероятностью нормализации статуса витамина, наиболее рельефной для возраста 16–17 лет. Для подростков 11–13 лет целесообразно назначение более высоких доз холекальциферола независимо от ИМТ. При избыточной массе тела также показаны более высокие дозы, за исключением подростков 16–17 лет, для которых доза 1200 МЕ эффективна, но требует продолжительности приема более 6 мес.

## ВЫВОДЫ

1. Оценка эффективности примененных доз холекальциферола (1200–2000 МЕ) выявила достоверный прирост медианных значений у подростков с различной степенью дефицита витамина D, однако в целом полная нормализация 25(OH)D наблюдалась лишь у 11% девочек-подростков.

2. Высокая вероятность нормализации статуса витамина D при применении исследуемых корректирующих доз витамина D<sub>3</sub> возможна при продолжительности приема более 6 мес. у подростков в возрасте 14–17 лет, имеющих нормальную массу тела, а также у подростков 16–17 лет с избыточной массой тела, что обосновывает возможность дифференцированного подхода к выбору дозы холекальциферола.



Поступила / Received 25.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.06.2021

Принята в печать / Accepted 25.06.2021

## Список литературы

- Cediel G., Pacheco-Acosta J., CastiUo-Duran C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(1):e75–e81. <https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e75>.
- Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>.
- Basatemur E., Hunter R., Horsfall L., Sutcliffe A., Rait G. Costs of vitamin D testing and prescribing among children in primary care. *Eur J Pediatr.* 2017;176(10):1405–1409. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2986-9>.
- Fiscaletti M., Stewart P., Munns C.F. The importance of vitamin D in maternal and child health: a global perspective. *Public Health Rev.* 2017;38:19. <https://doi.org/10.1186/s40985-017-0066-3>.
- Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В. и др. 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. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1198>.
- Зюева Н.А., Вахлова И.В., Андросова Л.А. Распространенность недостаточности и дефицита витамина D у детей раннего возраста в городе Екатеринбурге. *Уральский медицинский журнал.* 2015;(4):59–64. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24313571>.
- Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokol D., Czech-Kowalska J. et al. 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. <https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012>.
- Захарова И.Н., Творогова Т.М., Вечерко В.И., Лазарева С.И., Васильева С.В., Евсеева Е.А. Мониторинг статуса витамина D у подростков города Москвы в течение года. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2015;94(3):114–120. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=346&section=4309>.
- Balvers M.G., Brouwer-Brolsma E.M., Endenburg S., de Groot L.C., Kok F.J., Gunnewiek J.K. Recommended intakes of vitamin D to optimise health, associated circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations, and dosing regimens to treat deficiency: workshop report and overview of current literature. *J Nutr Sci.* 2015;4:e23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26090099/>.

10. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. (eds.). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070>.
11. Баранов А.А., Тутельян В.А., Мошетова Л.К., Намазова-Баранова Л.С., Захарова И.Н., Громова О.А. и др. *Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции»*. М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. Режим доступа: <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>.
12. Patseadou M., Haller D.M. Vitamin D in Adolescents: A Systematic Review and Narrative Synthesis of Available Recommendations. *J Adolesc Health*. 2020;66(4):388–407. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.08.025>.
13. McNally J.D., Iliriani K., Pojsupap S., Sampson M., O'Hearn K., McIntyre L. et al. Rapid Normalization of Vitamin D Levels: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015;135(1):e152–166. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1703>.
14. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Воробьева А.С. Остеопенический синдром у подростков с хронической патологией желудочно-кишечного тракта. *Вопросы детской диетологии*. 2011;9(2):36–37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16561137>.
15. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Воробьева А.С. Микроэлементоз, как фактор формирования остеопении у подростков. *Педиатрия*. 2012;91(1):66–77. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=319&section=3283>.
16. Беневоленская Л.И. (ред.). *Руководство по остеопорозу*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003. 523 с.
17. Carlberg C., Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:12–17. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.011>.

## References

1. Cediell G., Pacheco-Acosta J., CastiUo-Duran C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(1):e75–e81. <https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e75>.
2. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>.
3. Basatemur E., Hunter R., Horsfall L., Sutcliffe A., Rait G. Costs of vitamin D testing and prescribing among children in primary care. *Eur J Pediatr*. 2017;176(10):1405–1409. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2986-9>.
4. Fiscaletti M., Stewart P., Munns C.F. The importance of vitamin D in maternal and child health: a global perspective. *Public Health Rev*. 2017;38:19. <https://doi.org/10.1186/s40985-017-0066-3>.
5. Zakharova I.N., Mal'tsev S.V., Borovik T.E., Yatsyk G.V., Malyavskaya S.I., Vakhlova I.V. et al. Vitamin D insufficiency in children of tender years in Russia: the results of a multi-centre cohort study RODNICHOK (2013–2014). *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*. 2014;13(6):30–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1198>.
6. Zyuzeva N.A., Vakhlova I.V., Androsova L.A. Prevalence of vitamin d insufficiency/deficiency among infants in Yekaterinburg. *Uralskij medicinskij zhurnal = Ural Medical Journal*. 2015;(4):59–64. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24313571>.
7. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokol D., Czech-Kowalska J. et al. 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. <https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012>.
8. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Vecherko V.I., Lazareva S.I., Vasil'eva S.V., Evseeva E.A. Annual monitoring of the status of vitamin D in adolescents in Moscow city. *Pediatriya = Pediatrics*. 2015;94(3):114–120. (In Russ.) Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=346&section=4309>.
9. Balvers M.G., Brouwer-Brolsma E.M., Eendenburg S., de Groot L.C., Kok F.J., Gunnewiek J.K. Recommended intakes of vitamin D to optimise health, associated circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations, and dosing regimens to treat deficiency: workshop report and overview of current literature. *J Nutr Sci*. 2015;4:e23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26090099>.
10. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. (eds.). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070>.
11. Baranov A.A., Tutelyan V.A., Moshetova L.K., Namazova-Baranova L.S., Zakharova I.N., Gromova O.A. et al. *National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction"*. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>.
12. Patseadou M., Haller D.M. Vitamin D in Adolescents: A Systematic Review and Narrative Synthesis of Available Recommendations. *J Adolesc Health*. 2020;66(4):388–407. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.08.025>.
13. McNally J.D., Iliriani K., Pojsupap S., Sampson M., O'Hearn K., McIntyre L. et al. Rapid Normalization of Vitamin D Levels: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015;135(1):e152–e166. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1703>.
14. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Vorobyova A.S. Osteopenia syndrome in adolescents. *Voprosy detskoy diyetologii = Pediatric Nutrition*. 2011;9(2):36–37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16561137>.
15. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Vorobyova A.S. Microelements as a factor in the formation of osteopenia in adolescents. *Pediatriya = Pediatrics*. 2012;91(1):66–77. (In Russ.) Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=319&section=3283>.
16. Benevolenskaya L.I. (ed.). *Guide to osteoporosis*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2003. 523 p. (In Russ.)
17. Carlberg C., Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:12–17. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.011>.

## Информация об авторах:

**Захарова Ирина Николаевна**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [zakharova-rmapo@yandex.ru](mailto:zakharova-rmapo@yandex.ru)

**Соловьева Екатерина Александровна**, аспирант кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [ekatevseeva@yandex.ru](mailto:ekatevseeva@yandex.ru)

**Творогова Татьяна Михайловна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [tvort@mail.ru](mailto:tvort@mail.ru)

**Сугян Нарине Григорьевна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [narine6969@mail.ru](mailto:narine6969@mail.ru)

## Information about the authors:

**Irina N. Zakharova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [zakharova-rmapo@yandex.ru](mailto:zakharova-rmapo@yandex.ru)

**Ekaterina A. Soloveva**, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [ekatevseeva@yandex.ru](mailto:ekatevseeva@yandex.ru)

**Tatiana M. Tvorogova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [tvort@mail.ru](mailto:tvort@mail.ru)

**Narine G. Sugian**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pediatrics at the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [narine6969@mail.ru](mailto:narine6969@mail.ru)