

3. Frank A, Granderath FA, Kamolz T, et al. Gastroesophageal reflux disease: principles of disease, diagnosis, and treatment. Wien: Springer Verlag, 2006: 320.

4. Алхасов А.В., Разуновский А.Ю., Кучеров Ю.И. и др. Суточный pH-мониторинг пищевода в диагностике гастроэзофагеального рефлюкса у детей. Детская хирургия. 2000; 1: 47–50.

5. Vandenas Y, Goyvaerts H, Helvev R, et al. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH-monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. Pediatrics. 1991; 88: 834–840.

6. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Нужны ли нам сегодня pH-метрия и исследование двигатель-

ной функции пищевода для постановки диагноза и выбора терапии? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010; 20 (2): 73–83.

7. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. М.: Триада-Х, 2000.

8. DeMeester TR, Chandrasoma P. Updated guidelines for diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Annu. Rev. Med. 1999; 50: 469–506.

9. Ступин В.А. Функциональная гастроэнтерология. Инструментальные методы исследования: Руководство для врачей. М.: Медпрактика-М, 2009.

© Коллектив авторов, 2016

И.Н. Захарова¹, Л.Я. Климов², В.А. Курьянинова², О.А. Громова³, С.В. Долбня²,
А.Н. Касьянова², М.В. Стоян², Г.С. Анисимов⁴, Е.А. Евсеева¹, И.Д. Майкова¹,
Е.Ю. Королева¹, Н.Н. Вологин¹, Д.И. Зелинская¹, А.А. Чебуркин¹, И.Н. Холодова¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ГИПОВИТАМИНОЗА D У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ: РОЛЬ ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ ДОЗЫ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, г. Москва;

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ставрополь;

³ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Иваново;

⁴ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь, РФ

Недостаточность витамина D широко распространена во всем мире, но, несмотря на высокую актуальность, вопрос об оптимальном дозировании препаратов холекальциферола у детей первого года жизни остается нерешенным. Цель – изучить влияние характера вскармливания, дозы и длительности профилактического приема препаратов холекальциферола на обеспеченность витамином D российских детей первого года жизни. В исследование включены 496 здоровых детей в возрасте от 1 до 12 месяцев жизни, проживающих в различных регионах РФ. Обеспеченность витамином D оценивали по уровню кальцидиола сыворотки крови. Дефицит констатировали при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл; недостаточность – 21–29 нг/мл; нормальное содержание – 30–100 нг/мл, более 100 нг/мл расценивали как избыточный уровень витамина D. Период проведения исследования – с ноября 2013 г. по март 2014 г. и ноябрь–декабрь 2015 г. В период минимальной инсоляции недостаточная обеспеченность витамином D наблюдается более чем у половины (52,8%) российских детей грудного возраста. Без медикаментозной профилактики гиповитаминоза D уровень 25(OH)D сыворотки крови у младенцев на естественном вскармливании составлял 12,1 (6,3–21,6) нг/мл, что значительно ниже, чем у детей на искусственном вскармливании – 26,7 (20,7–32,2) нг/мл ($p < 0,001$). На фоне приема препаратов холекальциферола медиана кальцидиола у детей на естественном вскармливании выше в 2,2 раза ($p < 0,001$), а на искусственном вскармливании – почти в 1,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с детьми, не получающими дотации препаратами витамина D. Уровень 25(OH)D у детей на первом году жизни отчетливо коррелирует с дозой холекальциферола ($r = 0,27$, $p < 0,001$), при этом использование дозировки 1000–1500 МЕ/сут достоверно улучшает уровень обеспеченности без увеличения риска передозировки (при сравнении с дозой 500 МЕ/сут). Показана прямая корреляция между длительностью приема препаратов холекальциферола и уровнем кальцидиола сыворотки ($r = 0,23$, $p < 0,001$). Длительность профилактического при-

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна – заслуженный врач РФ, д.м.н., проф., зав. каф. педиатрия ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ
Адрес: Россия, 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1
Тел.: (499) 252-21-04,
E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
Статья поступила 29.08.16,
принята к печати 29.10.16.

Contact Information:

Zakharova Irina Nikolaevna – Honored doctor of the Russian Federation, MD., prof., Head of Pediatrics Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Address: Russia, 123995, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1
Tel.: (499) 252-21-04,
E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
Received on Aug. 29, 2016,
submitted for publication on Oct. 29, 2016.

ема более 8 недель имеет существенные преимущества по сравнению с более коротким курсом ($p < 0,001$). Систематическое использование продуктов, обогащенных витамином D, и применение препаратов холекальциферола способны повысить обеспеченность витамином D, что может быть учтено при формировании индивидуальной программы медикаментозной профилактики гиповитаминоза D на первом году жизни.

Ключевые слова: холекальциферол, витамин D, кальцидиол, обеспеченность витамином D, профилактика гиповитаминоза D, дети первого года жизни, естественное и искусственное вскармливание, препараты холекальциферола.

Цит.: 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. Евсева, И.Д. Майкова, Е.Ю. Королева, Н.Н. Володин, Д.И. Зелинская, А.А. Чебуркин, И.Н. Холодова. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола. *Педиатрия*. 2016; 95 (6): 62–70.

I.N. Zaharova¹, L.Y. Klimov², V.A. Kuryaninova², O.A. Gromova³, S.V. Dolbnya²,
A.N. Kasyanova², M.V. Stoyan², G.S. Anisimov⁴, E.A. Evseeva¹, I.D. Maykova¹,
E.Y. Koroleva¹, N.N. Volodin¹, D.I. Zelinskaya¹, A.A. Cheburkin¹, I.N. Kholodova¹

THE EFFECTIVENESS OF HYPOVITAMINOSIS D PREVENTION IN INFANTS: THE ROLE OF FEEDING, DOSE AND DURATION EFFECT OF CHOLECALCIFEROL MEDICATIONS USE

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; ²Stavropol State Medical University, Stavropol;
³Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; ⁴North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

Vitamin D deficiency is widespread around the world, but, in spite of its high relevance, the question about cholecalciferol medications optimal dose for infants remains unsolved. Objective of the research – to study effect of feeding type, dose and duration of preventive supplementation of cholecalciferol on vitamin D provision in Russian children during first year of life. The study included 496 healthy children aged from 1 to 12 months, living in different regions of the Russian Federation. Vitamin D level was evaluated by calcidiol level in serum. Deficiency was stated at 25 (OH) D less than 20 ng/ml; insufficiency – 21–29 ng/ml; normal level – 30–100 ng/ml, 100 ng/ml was regarded as excessive level of vitamin D. Study period from november 2013 to march 2014 and november–december 2015. During the period of minimum insolation in adequate supply of vitamin D was observed in more than half (52,8%) of Russian infants. Without medical prophylaxis of vitamin D deficiency serum level of 25 (OH)D in breastfed infants was 12,1 (6,3–21,6) ng/ml, which is significantly lower than in formula-fed infants – 26,7 (20,7–32,2) ng/ml ($p < 0,001$). With cholecalciferol supplementation calcidiol median in breastfed infants is 2,2 higher ($p < 0,001$), and on artificial feeding is almost 1,5 higher ($p < 0,001$) compared with children who do not receive vitamin D medications. 25 (OH) D in infants during first year of life is clearly correlated with dose of cholecalciferol ($r = 0,27$, $p < 0,001$), and dosage of 1000–1500 IU/day significantly improves supplementation level without overdose risk (compared to 500 IU/day dose). The study revealed direct correlation between duration of cholecalciferol medications use and serum calcidiol level ($r = 0,23$, $p < 0,001$). Duration of prophylactic use longer than 8 weeks has significant advantages over the shorter course ($p < 0,001$). The systematic use of foods rich with vitamin D and cholecalciferol medications may increase vitamin D provision, which can be considered in formation of individual programs of vitamin D deficiency prevention during the first year of life.

Keywords: cholecalciferol, vitamin D, calcidiol, vitamin D provision, D hypovitaminosis prevention, children of the first year of life, the natural and artificial feeding, cholecalciferol medications.

Quote: I.N. Zaharova, L.Y. Klimov, V.A. Kuryaninova, O.A. Gromova, S.V. Dolbnya, A.N. Kasyanova, M.V. Stoyan, G.S. Anisimov, E.A. Evseeva, I.D. Maykova, E.Y. Koroleva, N.N. Volodin, D.I. Zelinskaya, A.A. Cheburkin, I.N. Kholodova. The effectiveness of hypovitaminosis D prevention in infants: the role of feeding, dose and duration effect of cholecalciferol medications use. *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 62–70.

В последние годы произошел глобальный пересмотр взглядов на роль витамина D в организме [1–4]. Ученые и врачи разных специальностей, оценив важнейшее значение холекальциферола в ряду эссенциальных микронутриентов,

интенсивно изучают его многочисленные эффекты в органах и тканях, анализируют и сопоставляют данные по обеспеченности витамином D с уровнем заболеваемости и смертности детей и взрослых в различных регионах мира [5–9].

Широкое использование водного раствора холекальциферола с высокой биодоступностью, повсеместное обогащение витамином D смесей для искусственного вскармливания и продуктов прикорма промышленного производства, несомненно, повлияли на существенное снижение заболеваемости рахитом у детей в нашей стране и во всем мире в последние десятилетия [10–12]. Очевидным для большинства специалистов является то, что водный раствор холекальциферола, не уступающий масляному раствору в эффективности, гораздо безопаснее с точки зрения дозирования [1, 5, 13, 14]. Именно поэтому, несмотря на относительную доступность безрецептурных форм холекальциферола, клинические признаки гипervитаминоза D у детей практически не встречаются.

Фундаментальные открытия в молекулярной биологии заставили по-новому взглянуть на значение холекальциферола и его активных метаболитов в формировании и функционировании сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной и других систем [15–19]. Важнейшие некальциемические эффекты витамина D, обуславливающие пролонгированное снижение общей заболеваемости детского и взрослого населения, требуют пристального внимания к проблеме массовой профилактики недостаточности витамина D, которую необходимо начинать с первых дней жизни [8, 16, 19, 20].

На сегодняшний день во многих странах мира является аксиомой не только необходимость мониторинга уровня витамина D у людей из групп риска по развитию гиповитаминоза D, но и абсолютная целесообразность использования фортифицированных холекальциферолом продуктов питания для предотвращения дефицита этого нутриента в популяции [7, 21–23].

Российская педиатрическая общественность откликнулась на этот вызов времени, инициировав создание Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», проект которой обсуждается в настоящее время на страницах журналов и на многочисленных симпозиумах [6, 13, 20, 24, 25]. Разработка программы тем более актуальна, что с момента выхода последних на сегодняшний день рекомендаций для врачей-педиатров по профилактике и лечению рахита прошло уже более четверти века.

В соответствии с «Глобальным консенсусом по профилактике и лечению алиментарно-обусловленного рахита» минимальной достаточной дозой для профилактики гиповитаминоза D у детей с рождения до 12 месяцев является 400 МЕ/сут, в зависимости от режима кормления [26, 27]. Тем не менее в ряде работ постулируется, что дополнительные преимущества для ребенка раннего возраста оказывает использование витамина D в дозе 1000 МЕ/сут, а максимальная польза достигается при увеличении суточного потребления холекальциферола до 2000 МЕ/сут

[28–30]. Результаты клинических исследований показывают, что увеличение потребления витамина D на каждые 100 МЕ/сут приводит к повышению уровня кальцидиола сыворотки крови на 1 нг/мл. Исходя из этого, у детей для достижения нормальной обеспеченности витамином D требуется ежедневное поступление от 1000 до 3000 МЕ [14, 18, 31].

Эндокринологическое общество США рекомендует использовать высокие профилактические дозы витамина D, которые позволяют достичь уровня 30 нг/мл, характеризующего удовлетворительную обеспеченность. С этой целью детям первого года жизни рекомендован прием 400–1000 МЕ ежедневно (безопасно до 2000 МЕ), детям и подросткам от 1 года до 18 лет – ежедневно по 600–1000 МЕ (безопасно до 4000 МЕ), а взрослым старше 18 лет – по 1500–2000 МЕ/сут (безопасно до 10 000 МЕ/сут) [26, 28, 29].

В Российской Федерации вопросы оптимальной профилактической дозы витамина D у детей первого года жизни, позволяющей в условиях массового использования, с одной стороны, добиваться поддержания нормальной обеспеченности, а, с другой, исключить риск передозировки и возможного развития гипervитаминоза D, остаются на сегодняшний день дискуссионными [13, 20, 21].

Цель исследования – проанализировать роль вскармливания, дозы и длительности профилактического приема препаратов холекальциферола в формировании обеспеченности витамином D детей первого года жизни, проживающих в Российской Федерации.

Материалы и методы исследования

Представленный в настоящей работе анализ выполнен в рамках фармакоэпидемиологического исследования РОДНИЧОК, проводившегося в Российской Федерации в осенне-весеннем периоде года с ноября 2013 г. до декабря 2015 г. Ведущими региональными центрами исследования являлись города Северо-Западного, Центрального, Приволжского, Северо-Кавказского, Уральского и Дальневосточного федеральных округов. Обследованные различных регионов России были объединены в общую репрезентативную выборку, поскольку, по результатам отечественных и зарубежных исследований, в течение всего периода минимальной инсоляции обеспеченность детей витамином D не зависит от широты проживания [4, 32, 33].

Критериями включения детей являлись: возраст от 1 до 12 месяцев, удовлетворительное состояние на момент исследования, возможность взятия крови, согласие родителей на проведение забора крови. Критерии исключения: наличие у детей генетических синдромов и нарушений психического развития, активного рахита, нарушения печеночной и/или почечной функции, задержка внутриутробного развития/гипотрофия II–III степени, наличие синдрома мальабсорбции.

Письменное информированное согласие было получено от матери каждого ребенка. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ.

Обследованы 496 детей первого года жизни, из которых 275 (55,4%) – в возрасте от 1 до 6 месяцев, 221 (44,5%) – от 6 до 12 месяцев, на грудном вскармливании (ГВ) находились 247 (49,8%) детей, на искусственном вскармливании (ИВ) – 249 (50,2%).

В структуре обследованных 149 (30%) детей не получали препараты холекальциферола (1-я группа), медикаментозная профилактика рахита и недостаточности витамина D проводилась 347 (70%) детям (2-я группа).

Доза препаратов холекальциферола у 251 (72,3%) ребенка составляла 500 МЕ/сут, у 74 (21,3%) детей – 1000 МЕ/сут, у 22 (4,4%) – 1500 МЕ/сут.

Длительность фармакологической профилактики гиповитаминоза D у 84 (24,2%) детей составляла от 2 до 8 недель, у 97 (28%) – от 8 до 15 недель, у 59 (17%) – от 16 до 23 недель и у 107 (30,8%) детей – 24 недели и более.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Влияние вскармливания на обеспеченность детей витамином D анализировали в 1-й группе, а во 2-й группе оценивали эффекты различных доз и длительности приема препаратов холекальциферола.

Для оценки обеспеченности проводили определение уровня кальцидиола (25(OH)D) сыворотки крови методом конкурентного хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) на аппарате Liason Dia Sorin Pleutschland GmbH, Германия, реактив LIASON® 25OH Vitamin D TOTAL Assay в лаборатории научного центра «ЭФИС» г. Москвы [4, 34].

Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011): дефицит – уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл; недостаточность – 21–29 нг/мл; нормальное содержание – 30–100 нг/мл, уровень более 100 нг/мл расценивали как избыточность витамина D [29, 30].

Статистическую обработку и анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ AtteStat, STATISTICA 10.0. Для выяснения типа распределения данных использовали тест Шапиро–Уилка. Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической вели-

чины (m). Для непараметрических количественных данных определяли медиану (Me), а также 25-й и 75-й квартили (25Q–75Q).

В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента, при аномальном распределении 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 считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$ [35].

Результаты и их обсуждение

Обеспеченность витамином D детей 1-го года жизни в Российской Федерации составляет 28,5 (18,2–39,8) нг/мл. Достаточный уровень витамина D имеют лишь 226 (45,6%) детей, недостаточность – 113 (22,8%), дефицит выявлен у 149 (30%) пациентов. У 8 (1,6%) детей первого года жизни уровень кальцидиола сыворотки находился в диапазоне от 100 до 150 нг/мл, однако ни в одном случае клинических признаков гипervитаминоза D выявлено не было.

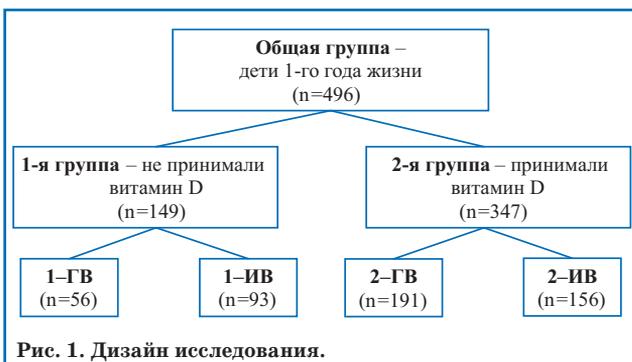
Единственным источником витамина D у детей первого года жизни является грудное молоко или его заменители. Поскольку современные адаптированные молочные смеси обязательно обогащаются 400–500 МЕ холекальциферола на 1 л готового продукта, а содержание витамина D в женском молоке не может быть четко регламентировано, было проанализировано влияние вида вскармливания на обеспеченность витамином D детей первого года жизни (табл. 1).

Среди пациентов 1-й группы (не получающих дотации препаратами холекальциферола), находящихся на ИВ, уровень кальцидиола в 2,2 раза превышает аналогичный показатель детей на ГВ ($p < 0,001$), причем подобная закономерность характерна как для первого, так и для второго полугодия жизни.

На рис. 2 представлены уровни витамина D у детей, не получающих препаратов холекальциферола и находящихся на ГВ и ИВ.

Показано, что у детей на ГВ уровень кальцидиола на протяжении трех кварталов первого года жизни существенно (в 1,3–2,7 раза) ниже, чем на ИВ. Достижение порогового уровня кальцидиола сыворотки становится возможным лишь к возрасту 12 месяцев.

Кривая обеспеченности витамином D младенцев на ИВ демонстрирует нарастание уровня 25(OH)D сыворотки крови с возрастом (до 7–9 месяцев), отражающее увеличение объема получаемой смеси. У детей, находящихся на ИВ, выявлена прямая корреляция между возрастом и уровнем кальцидиола сыворотки крови ($r = 0,4$, $p < 0,001$). При постепенном уменьшении объема



Уровень 25(ОН)D у детей, не принимавших препараты холекальциферола, в зависимости от характера вскармливания

Возраст детей, мес	ГВ Me (25Q–75Q) n=34	ИВ Me (25Q–75Q) n=57	p
1–5	7,9 (4,5–16,1) n=34	22,4 (19,8–28,1) n=57	<0,001
6–11	19,8 (10,9–30,1) n=22	31,1 (24,4–37,1) n=36	<0,005
Всего 1-й год жизни	12,1 (6,3–21,6) n=56	26,7 (20,7–32,2) n=93	<0,001

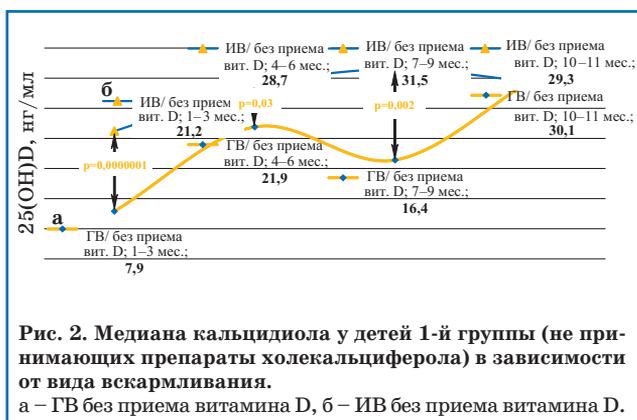


Рис. 2. Медиана кальцидиола у детей 1-й группы (не принимающих препараты холекальциферола) в зависимости от вида вскармливания. а – ГВ без приема витамина D, б – ИВ без приема витамина D.

получаемой на фоне введения прикорма смеси обеспеченность витамином D в возрасте 9–12 месяцев несколько снижается.

Структура обеспеченности витамином D в зависимости от вида вскармливания у детей грудного возраста, не получающих медикаментозной дотации препаратами холекальциферола, представлена на рис. 3.

Младенцы на ГВ, не получающие профилактики гиповитаминоза D, составляют группу высокого риска по развитию дефицита витамина D. Дефицит витамина D у них выявлен более чем в 2,5 раза чаще, чем у детей на ИВ. Уровень кальцидиола выше 30 нг/мл достоверно чаще отмечается среди детей, вскармливаемых адаптированными молочными смесями. Очевидно, что крайне низкое содержание холекальциферола в женском молоке на фоне алиментарного пути поступления в организм ребенка первого года жизни является безусловным основанием для назначения препаратов витамина D с первых недель жизни.

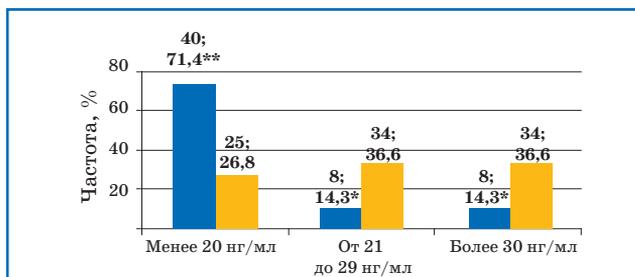


Рис. 3. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни, не применяющих препараты холекальциферола, в зависимости от вида вскармливания. *p<0,05, **p<0,005; 1-й столбик – 1-ГВ (n=56), 2-й столбик – 1-ИВ (n=93).

В свою очередь, ИВ без дотации рациона препаратами холекальциферола позволяет достичь нормальной обеспеченности витамином D лишь у 1/3 детей первого года жизни. Таким образом, несмотря на то, что включение в состав современных адаптированных смесей 400–500 МЕ холекальциферола существенно сокращает, по сравнению с ГВ, риск формирования дефицита витамина D, этого недостаточно для достижения нормального статуса витамина D у детей первого года жизни. Без применения препаратов холекальциферола полностью покрыть потребности ребенка первого года жизни в витамине D невозможно.

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика пациентов, включенных в 1-ю и 2-ю группы.

Анализ представленных в табл. 2 данных показывает, что доля детей на ГВ, получающих дотацию витамином D, составляет 77,3%, а на ИВ – 62,7% (p<0,001). Дети, которым проводится медикаментозная профилактика дефицита/недостаточности витамина D (средняя доза 682,1±18,6 МЕ/сут и длительность 16,6±0,7 нед), имеют достоверно более высокий уровень 25(ОН)D плазмы, чем пациенты, не получающие дотации препаратами холекальциферола.

Дефицит витамина D выявлен у 65 (45,6%) пациентов без дотации и у 84 (24,2%) детей, применяющих препараты холекальциферола, недостаточность витамина D (21–29 нг/мл) определяется у 42 (28,2%) и 71 (20,5%) детей, нормальная обеспеченность диагностирована в 42 (28,2%) и в 192 (55,3%) случаях соответственно (рис. 4).

Отсутствие на первом году жизни приема препаратов холекальциферола в 1,8 раза (p<0,005) повышает риск развития дефицита и в 1,38 раза (p<0,05) – недостаточности витамина D у детей. Нормальный уровень кальцидиола в 2 раза чаще (p<0,001) выявлен в группе пациентов, получающих медикаментозную дотацию препаратами витамина D.

Сравнительный анализ уровня кальцидиола сыворотки на фоне приема препаратов холекальциферола у детей в зависимости от вида вскармливания представлен на рис. 5.

Уровень 25(ОН)D на фоне приема препаратов холекальциферола у детей на ГВ выше в 2,2 раза (p<0,001), а на ИВ – почти в 1,5 раза (p<0,001) по сравнению с детьми, не получающими дотации препаратами витамина D.

**Сравнительная характеристика детей, принимавших
и не принимавших препараты холекальциферола**

Параметры	1-я группа не принимают витамин D	2-я группа принимают витамин D	P
Средний возраст, мес	4,8±0,3	5,3±0,2	0,07
ГВ, n (%)	56 (22,7%)	191 (77,3%)	<0,001
ИВ, n (%)	93 (37,3%)	156 (62,7%)	<0,001
Средняя суточная доза витамина D, МЕ	–	682,1±18,6	–
Средняя длительность приема витамина D, нед	–	16,6±0,7	–
Кальцидиол сыворотки, нг/мл	21,9 (12,9–30,3)	32,5 (21,1–46,1)	<0,001

Таблица 3

**Медиана 25(ОН)D сыворотки в зависимости от дозы
препаратов холекальциферола**

Суточная доза витамина D, МЕ	25(ОН)D, нг/мл			
	ГВ		ИВ	
	Me (25Q–75Q)	p ₁	Me (25Q–75Q)	p ₂
500	25,7 (13,2–38,8)	–	32,8 (22,7–42,1)	–
1000	30,6 (18,8–48,8)	0,04	48,5 (34,2–62,7)	0,003
1500	43,5 (31,9–61,5)	0,002	54,3 (34,9–67,5)	0,03

p₁, p₂ – достоверность различий при сравнении с дозировкой 500 МЕ/сут.

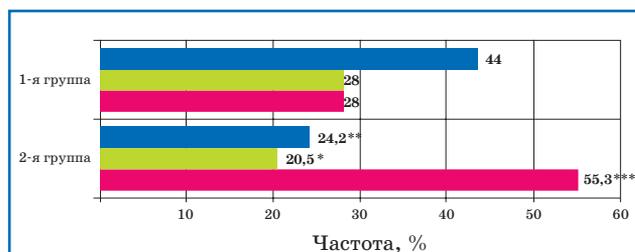


Рис. 4. Структура обеспеченности витамином D детей в зависимости от приема препаратов холекальциферола.
*p<0,05, **p<0,005, ***p<0,001; ■ – менее 20 нг/мл, ■ – от 21 до 29 нг/мл, ■ – более 30 нг/мл.

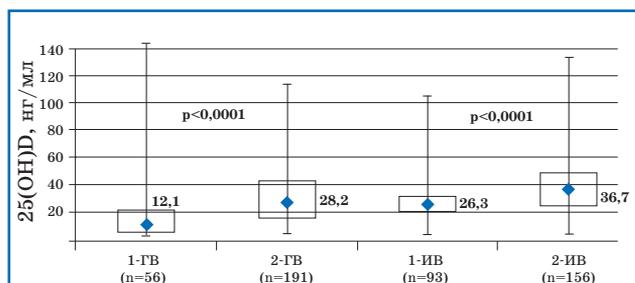


Рис. 5. Медиана кальцидиола у детей, находящихся на ГВ и ИВ, в зависимости от приема препаратов холекальциферола.

На фоне медикаментозной дотации рациона дефицит витамина D выявлен у 63 (33%) детей на ГВ и у 21 (13,5%) ребенка на ИВ (p<0,001), недостаточность витамина D диагностирована у 39 (20,4%) младенцев на ГВ и у 32 (20,5%) – на ИВ, удовлетворительную обеспеченность витамином D продемонстрировали 89 (46,6%) детей на ГВ и 29 (66%) детей – на ИВ (p<0,001).

Таким образом, аналогично данным, полученным у детей 1-й группы, среди детей, получающих препараты холекальциферола, лучшая обеспеченность витамином D наблюдается на ИВ.

С практической точки зрения, важным представляется анализ эффективности профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни, проживающих в РФ, в зависимости от суточной дозы препаратов холекальциферола.

В табл. 3 представлены данные о влиянии дозы витамина D на уровень кальцидиола сыворотки у детей на ГВ и ИВ.

Анализ данных табл. 3 показывает, что использование препаратов холекальциферола в дозах 1000 МЕ/сут и 1500 МЕ/сут существенно повышает уровень кальцидиола сыворотки у детей по сравнению с дозировкой 500 МЕ/сут. Более того, у детей, находящихся на ГВ, лишь употребление витамина D в дозировке 1000 МЕ/сут и более позволяет преодолеть минимальный пороговый уровень нормальной обеспеченности витамином D (30 нг/мл). Корреляция между дозой препаратов холекальциферола и уровнем кальцидиола сыворотки на первом году жизни составляет r=0,27 (p<0,001).

На рис. 6 представлены данные о структуре обеспеченности витамином D детей первого года жизни в зависимости от применяемой суточной дозы холекальциферола.

Дефицит витамина D присутствовал у 71 (28,3%) пациента, применяющего холекальциферол в дозе 500 МЕ/сут, у 12 (16,2%) детей, получающих дотацию в дозе 1000 МЕ/сут, и

Медиана 25(ОН)D сыворотки крови в зависимости от длительности приема препаратов холекальциферола

Длительность приема, нед	Средняя суточная доза витамина D, МЕ	Уровень 25(ОН)D, нг/мл Ме (25Q – 75Q)	Р
Не более 8, n=84	634,5±34,1	21,9 (10,5–36,3)	–
От 8 до 15, n=97	689,7±39,1	32,5 (22,4–44)	<0,001
От 16 до 23, n=59	754,2±51,8	35,6 (22,5–48,7)	<0,001
24 и более, n=107	672,9±29	36 (25–49,1)	<0,001

р – достоверность различий при сравнении с длительностью менее 8 недель.

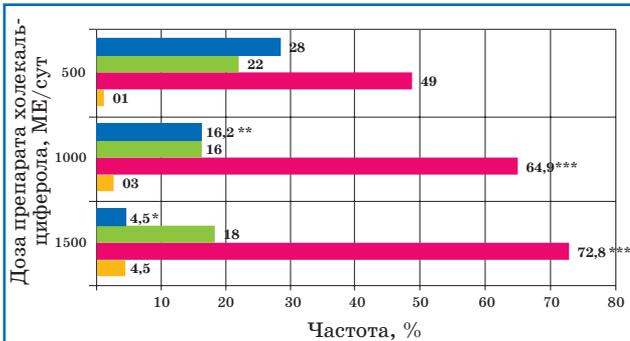


Рис. 6. Характеристика обеспеченности витамином D детей в зависимости от дозы препаратов холекальциферола. Достоверность различий при сравнении с дозировкой 500 МЕ/сут: * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$, *** $p < 0,001$; здесь и на рис. 7: ■ – до 20 нг/мл, ■ – от 21 до 29 нг/мл, ■ – от 30 до 100 нг/мл, ■ – более 100 нг/мл.

лишь у одного (4,5%) ребенка, получающего витамин D в дозе 1500 МЕ/сут.

Выявление дефицита витамина D у небольшой части детей, получающих препараты холекальциферола, во всех случаях обусловлено низкими антенатальными запасами холекальциферола и непродолжительным использованием дотации (менее 8 недель). Недостаточность витамина D зафиксирована при использовании 500 МЕ/сут холекальциферола в 55 (21,9%) случаях, при дотации в дозе 1000 МЕ/сут – в 12 (16,2%), в дозе 1500 МЕ/сут – в 4 (18,2%) случаях. Достаточная обеспеченность выявлена у 122 (48,6%) детей, использующих препараты витамина D по 500 МЕ/сут, у 50 (64,9%), получающих по 1000 МЕ/сут, и у 16 (72,8%), получающих 1500 МЕ/сут холекальциферола. Потенциально опасный уровень 25(ОН)D сыворотки в диапазоне от 100 до 150 нг/мл выявлен лишь у 6 (1,7%) из 347 детей, получавших препараты холекальциферола. Среди пациентов, использующих дозу 500 МЕ/сут, уровень кальцидиола сыворотки крови превосходил 100 нг/мл в 3 (1,2%) случаях, среди детей, использующих 1000 МЕ/сут и 1500 МЕ/сут, – в 2 (2,7%) и в одном (4,5%) случае соответственно. Гипервитаминоз D, лабораторно подтверждаемый при уровне 25(ОН)D, превышающем 150 нг/мл, не выявлен ни в одном случае.

Таким образом, использование профилактической дозы препаратов холекальциферола в дозировке 1000 МЕ/сут и 1500 МЕ/сут достоверно сокращает долю детей с дефицитом витамина D по сравнению с дозировкой 500 МЕ/сут.

У детей, получающих препараты холекальциферола в суточной дозе 1000 МЕ и 1500 МЕ, значительно чаще регистрируется удовлетворительная обеспеченность витамином D ($p < 0,001$), чем при использовании 500 МЕ/сут. Медикаментозная дотация в дозе 1000–1500 МЕ/сут не приводит к увеличению риска передозировки витамином D у детей первого года жизни.

Не менее важным фактором, влияющим на обеспеченность детского населения витамином D, является длительность приема кальциферол-содержащих препаратов.

В табл. 4 показано, что использование витамина D свыше 8 недель имеет существенное преимущество перед более коротким курсом.

Анализ показывает, что уровень кальцидиола сыворотки крови у детей, получающих препараты холекальциферола не более 8 недель, соответствует недостаточности витамина D. На фоне увеличения длительности дотации медиана 25(ОН)D достоверно растет, достигая при этом порогового показателя 30 нг/мл не менее чем через 8 недель профилактического приема. У детей на первом году жизни выявлена прямая корреляция между длительностью приема препаратов холекальциферола и уровнем кальцидиола сыворотки ($r = 0,23$, $p < 0,001$).

На рис. 7 продемонстрирована структура обеспеченности витамином D детей в зависимо-

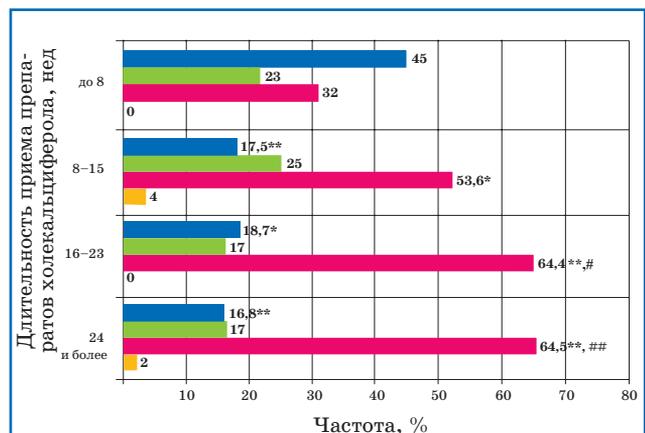


Рис. 7. Характеристика обеспеченности витамином D детей в зависимости от длительности приема препаратов холекальциферола.

Достоверность различий при сравнении с длительностью менее 8 недель: * $p < 0,005$, ** $p < 0,001$; достоверность различий при сравнении с длительностью 8–15 недель: # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$.

сти от длительности профилактического приема препаратов холекальциферола.

Прием препаратов холекальциферола на протяжении более 8 недель приводит к уменьшению в 2,5 раза ($p < 0,001$) доли пациентов с дефицитом витамина D и достоверному приросту числа нормально обеспеченных кальциферолом детей по сравнению с курсом профилактики длительностью менее 8 недель ($p < 0,001$). Медикаментозная дотация препаратов витамина D на протяжении 16–23 и более 24 недель также имеет существенное преимущество перед курсом в 8–15 недель. Показательно, что с увеличением длительности использования препаратов холекальциферола в профилактических дозах риск развития передозировки не увеличивается.

Выводы

1. Недостаточная обеспеченность витамином D в осенне-весеннем периоде выявлена более чем у половины (52,8%) российских детей первого года жизни.

2. Наиболее уязвимой группой по формированию дефицита витамина D являются младенцы на ГВ. Несмотря на обязательное обогащение современных смесей для вскармливания детей первого года жизни холекальциферолом, ИВ без дотации препаратами холекальциферола не позволяет полностью покрыть потребности ребенка в этом важнейшем нутриенте. Исходя из этого,

медикаментозная профилактика гиповитаминоза D на первом году жизни должна проводиться всем детям независимо от вида вскармливания.

3. Использование препаратов холекальциферола значительно повышает обеспеченность детей витамином D и в подавляющем большинстве случаев предотвращает формирование дефицита, однако не всегда приводит к достижению уровня 30 нг/мл кальцидиола, являющегося критерием удовлетворительной обеспеченности.

4. Уровень 25(OH)D сыворотки крови тесно коррелирует с дозой препаратов холекальциферола, при этом использование на первом году жизни препаратов витамина D в дозе 1000–1500 МЕ/сут достоверно повышает обеспеченность без увеличения риска передозировки.

5. Увеличение длительности профилактического приема препаратов холекальциферола более 8 недель существенно повышает эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни, при этом риск развития передозировки не увеличивается.

6. Для эффективной профилактики гиповитаминоза D детям, находящимся на исключительно ГВ, целесообразно применять препараты холекальциферола в дозе не менее 1000 МЕ/сут.

Конфликт интересов: лабораторные исследования выполнены при финансовой поддержке ОАО «АКРИХИН».

Литература

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D: смена парадигмы. М.: ТОРУС ПИРЕСС, 2015.
2. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects. J. Med. Nutr. Nutraceut. 2012; 1: 17–26.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med. 2007; 357 (3): 266–281.
4. Holick M, Garabedian FM. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Primer on the Metabolic Bone diseases and disorders of Mineral Metabolism. M.J. Favus, ed. sixth ed. Chapter 17. Washington, dc: American Society for Bone and Mineral Research, 2006.
5. Громова О.А. Витамин D и его синергисты. Лекция. Consilium medicum. Педиатрия. 2015; 1: 14–19.
6. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (5): 562–572.
7. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch. Intern. Med. 2007; 167 (16): 1730–1737.
8. Scragg R. Vitamin D and public health: an overview of recent research on common diseases and mortality in adulthood. Public Health Nutr. 2011; 14 (9): 1515–1532.
9. Torun E, Genc H, Gonullu E, Akovali B, Ozgen IT. The clinical and biochemical presentation of vitamin D deficiency and insufficiency in children and adolescents. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2013; 26 (5–6): 469–475.
10. Семин С.Г., Волкова Л.В., Мусеев А.Б., Никитина Н.В. Перспективы изучения биологической роли витамина D. Педиатрия. 2012; 91 (2): 122–131.
11. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Nutrients. 2013; 10 (5): 111–148.
12. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2008; 122 (5): 1142–1152.
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Спирчев В.Б., Лиманова О.А., Боровик Т.Э., Яцык Г.В. О дозировании витамина D у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 38–47.
14. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am. J. Clin. Nutr. 2003; 77 (5): 204–210.
15. Bajaj A, Stone KL, Peters K, Parimi N, Barrett-Connor E, Bauer D, Cawthon PM, Ensrud KE, Hoffman AR, Orwoll E, Schernhammer ES. Circulating vitamin D, supplement use, and cardiovascular disease risk: The MrOS Sleep Study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99 (9): 3256–3262.
16. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. Curr. Med. Res. Opin. 2008; 24 (1): 139–149.
17. Mheid AI, Patel RS, Tangpricha V, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? Eur. Heart Journal. 2013; 34 (48): 3691–3698.
18. Nader NS, Aguirre Castaneda R, Wallace J, Singh R, Weaver A, Kumar S. Effect of vitamin D3 supplementation on serum 25(OH)D, lipids and markers of insulin resistance in obese adolescents: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. Horm. Res. Paediatr. 2014; 82 (2): 107–112.
19. Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, Thewissen M, Smolders J, Tervaert JW, Hupperts R, Damoiseaux J. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. Autoimmun. Rev. 2011; 10 (12): 733–743.
20. Захарова И.Н., Васильева С.В., Дмитриева Ю.А., Моз-