

И.Н. Захарова¹, Л.Я. Климов², А.В. Ягупова², В.А. Курьянинова², С.В. Долбня²,
А.Н. Цуцаева², А.А. Дятлова², Н.Е. Верисокина², А.А. Альхимуги², А.К. Минасян²

ВНЕДРЕНИЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И КОРРЕКЦИИ ГИПОВИТАМИНОЗА D У ДЕТЕЙ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В ГРУППЕ РАННЕГО ВОЗРАСТА

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Москва, ²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ставрополь, РФ



На сегодняшний день самым обсуждаемым остается вопрос рационального дозирования и продолжительности курса приема препаратов холекальциферола для коррекции и профилактики гиповитаминоза D. Целью работы было сравнение структуры обеспеченности и медианы 25(OH)D до (2013–2016 гг.) и на фоне (2018–2019 гг.) внедрения в клиническую практику Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции» у детей раннего возраста. Материалы и методы исследования: исследование состояло из двух этапов. Первый этап проходил в рамках исследования РОДНИЧОК-2 с 2013 по 2016 гг. до внедрения Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Второй этап исследования проходил в 2018–2019 гг. на фоне внедрения Национальной программы в клиническую практику. Участниками исследования стали 246 детей от 1 мес. до 3 лет, которым назначали препараты холекальциферола. Оценку концентрации кальцидиола в сыворотке крови определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с использованием реактивов Liaison® 25OH Vitamin D Total Assay на аппарате Liaison Dia Sorin Pleutschland GmbH, выполненного в централизованной лаборатории ООО «Научный центр «ЭФИС» г. Москвы. Результаты: на фоне внедрения в клиническую практику Национальной программы частота назначения дозировки 500 МЕ/сут статистически значимо снизилась до 4,9% ($\chi^2=80,4$, $p<0,001$), 1000 МЕ/сут – статистически значимо повысилась до 71% ($\chi^2=53,5$; $p<0,001$), а дозу 1500 МЕ/сут принимали 24% детей, в основном второго и третьего года жизни. У детей, обследованных в 2013–2016 гг., медиана кальцидиола сыворотки крови составила 29,1 [22,8; 39,5] нг/мл, статистически значимо ниже, чем в 2018–2019 гг., – 51,3 [38,1; 61,5] нг/мл ($p<0,001$). Гиповитаминоз D у детей раннего возраста на юге России до 2018 г. диагностировали в 54,9%, статистически значимо чаще, чем на фоне внедрения Национальной программы, – всего у 12,2% детей ($\chi^2=24,3$, $p<0,001$). Количество детей с уровнем кальцидиола более 30 нг/мл, напротив, статистически значимо выросло с 45,1 до 87,8% ($\chi^2=39,9$, $p<0,001$). Статистически значимо снизилось число детей с недостаточностью витамина D – всего 10 (12,2%) случаев, а ранее их число составляло 62 (37,8%) ($\chi^2=17,3$, $p<0,001$). Среди детей, обследованных в 2018–2019 гг., удалось полностью устранить тяжелый дефицит (уровень кальцидиола менее 10 нг/мл) и дефицит витамина D (10–20 нг/мл), в то время как прежде он регистрировался у 6 (3,7%) ($\chi^2=220,8$, $p<0,001$) и 22 (13,4%) детей ($\chi^2=167,9$, $p<0,001$). В 2013–2016 гг. показатель рекомендуемой среднесуточной дозировки витамина D составил 73,3 [51,6; 103,1] МЕ/кг в сутки, в то время как в 2018–2019 гг. на фоне внедрения рекомендаций, изложенных в Национальной программе, – 125,0 [102,0; 148,7] МЕ/кг в сутки ($p<0,0001$). Заключение: продемонстрировано, что суточные дозы на килограмм массы тела в интервале от 100 до 150 МЕ/кг, вошедшие в основные положения рекомендаций по профилактическому приему препаратов витамина D в раннем возрасте, подтверждены. Внедрение в широкую клиническую практику рекомендаций по профилактическому курсу приема препаратов витамина D, описанных в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции», позволило добиться значительного увеличения числа детей, получающих дополнительную

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф.,
заслуженный врач РФ, зав. каф. педиатрии
им. Г.Н. Сперанского Российской
медицинской академии непрерывного
последипломного образования
Адрес: Россия, 123995, г. Москва,
ул. Баррикадная, 2/1
Тел.: (916) 602-03-68
zakharova-rmapo@yandex.ru
Статья поступила 5.10.20
Принята к печати 22.01.21

Contact Information:

Zakharova Irina Nikolaevna – MD, prof.,
Honored Doctor of the Russian Federation,
head of the Pediatrics Department named after
G.N. Speransky, Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education
Address: Russia, 123995, Moscow,
ul. Barrikadnaya, 2/1
Phone: (916) 602-03-68
zakharova-rmapo@yandex.ru
Received on Oct. 5, 2020
Submitted for publication on Jan. 22, 2021

дотацию витамина D. Уровень рекомендуемой среднесуточной дозы в сравнении с периодом до внедрения Национальной программы статистически значимо повысился.

Ключевые слова: витамин D, недостаточность витамина D, холекальциферол, Национальная программа, профилактическая дозировка.

Цит.: И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, А.В. Ягупова, В.А. Курьянинова, С.В. Долбня, А.Н. Цуцаева, А.А. Дятлова, Н.Е. Верисокина, А.А. Алхимиди, А.К. Минасян. Внедрение национальной программы по профилактике и коррекции гиповитаминоза D у детей: первые результаты в группе раннего возраста. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (1): 67–74.

I.N. Zakharova¹, L.Ya. Klimov², A.V. Yagupova², V.A. Kuryaninova², S.V. Dolbnya², A.N. Tsutsaeva², A.A. Dyatlova², N.E. Verisokina², A.A. Alkhimidi², A.K. Minasyan²

IMPLEMENTATION OF THE NATIONAL PROGRAM FOR THE PREVENTION AND CORRECTION OF VITAMIN D DEFICIENCY IN CHILDREN: FIRST RESULTS IN THE EARLY AGE GROUP

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow,

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

To date, the most discussed issue is the rational dosage and duration of cholecalciferol preparations course for the correction and prevention of hypovitaminosis D. Objective of the research: to compare the structure of provision and the median 25 (OH) D before (2013–2016) and during the introduction into clinical practice (2018–2019) of the National Program Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents in the Russian Federation: Modern approaches to correction» in young children. Materials and methods: the study had two stages. The first stage took place as a part of the RODNICHOK2 study from 2013 to 2016 before the implementation of the National Program «Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents in the Russian Federation: Modern Approaches to Correction». The second stage of the study took place in 2018–2019 during the implementation of the National Program in clinical practice. The study participants were 246 children aged from 1 month to 3 years who took cholecalciferol preparations. The assessment of calcidiol concentration in the blood serum was assessed by the method of chemiluminescence immunoassay (CLIA) using reagents Liaison® 25OH Vitamin D Total Assay on the Liaison Dia Sorin Pleutschland GmbH device in the centralized laboratory of Scientific Center EFIS Ltd, Moscow. Results: during the introduction into clinical practice of the National Program, the frequency of prescribing a dosage of 500 IU/day significantly decreased to 4,9% ($\chi^2=80,4$, $p<0,001$), 1000 IU/day – statistically significantly increased to 71% ($\chi^2=53,5$; $p<0,001$), and a dose of 1500 IU/day was taken by 24% of children, mainly in the second and third years of life. In children examined in 2013–2016, the median serum calcidiol was 29,1 [22,8; 39,5] ng/ml, statistically significantly lower than in 2018–2019, – 51,3 [38,1; 61,5] ng/ml ($p<0,001$). Hypovitaminosis D in young children in southern Russia until 2018 was diagnosed in 54,9%, statistically significantly more often than during the implementation of the National Program – in 12,2% of children ($\chi^2=24,3$, $p<0,001$). The number of children with a calcidiol level of more than 30 ng/ml, on the contrary, statistically significantly increased from 45,1 to 87,8% ($\chi^2=39,9$, $p<0,001$). There was a statistically significant decrease in the number of children with vitamin D deficiency – only 10 (12,2%) cases, while earlier their number was 62 (37,8%) ($\chi^2=17,3$, $p<0,001$). Among children examined in 2018–2019, it was possible to completely eliminate severe deficiency (calcidiol level less than 10 ng/ml) and vitamin D deficiency (10–20 ng/ml), while previously it was revealed in 6 (3,7%) ($\chi^2=220,8$, $p<0,001$) and 22 (13,4%) children ($\chi^2=167,9$, $p<0,001$). In 2013–2016 the indicator of the recommended average daily dosage of vitamin D was 73,3 [51,6; 103,1] IU/kg per day, while in 2018–2019. During the implementation of the recommendations set out in the National Program – 125,0 [102,0; 148,7] IU/kg per day ($p<0,0001$). Conclusion: the study confirmed daily doses per kilogram of body weight in the range from 100 to 150 IU/kg, included in the main provisions of the recommendations for prophylactic intake of vitamin D preparations at an early age. The introduction of the recommendations on the prophylactic course of vitamin D supplementation described in the National Program «Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents in the Russian Federation: Modern Approaches to Correction» into wide clinical practice allowed to achieve a significant increase in the number of children receiving additional vitamin D supplements. The recommended average daily dose in comparison with the period before the implementation of the National Program has increased statistically significantly.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, cholecalciferol, National program, preventive dosage.

For citation: I.N. Zakharova, L.Ya. Klimov, A.V. Yagupova, V.A. Kuryaninova, S.V. Dolbnya, A.N. Tsutsaeva, A.A. Dyatlova, N.E. Verisokina, A.A. Alkhimidi, A.K. Minasyan. Implementation of the national program for the prevention and correction of vitamin D deficiency in children: first results in the early age group. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (1): 67–74.

В течение последнего десятилетия ни один другой микронутриент не вызывал столь значительный интерес специалистов различных областей здравоохранения и медико-биологических наук, как витамин D. Причинами мультидисциплинарного интереса являются многочисленные системные биологические эффекты, оказываемые этим гормоноподобным соединением и его активными метаболитами на различные органы и ткани, в которых находятся рецепторы к витамину D (VDR) [1, 2].

Активно изучаются не только классическая роль витамина D в регуляции минерального обмена и поддержании целостности скелетной системы, но и его разнообразные внескелетные эффекты. Имеется множество доказательств того, что активные метаболиты, лиганды VDR, обладают антипролиферативным и иммуномодулирующим действием [2–4]. В экспериментальных исследованиях показано, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ оказывает действие на многочисленные компоненты врожденной и адаптивной иммунной системы. Наблюдалась связь между низким уровнем в сыворотке крови лабораторного маркера обеспеченности витамином D кальцидиола и повышенным риском развития ряда иммуноопосредованных заболеваний, включая псориаз, диабет 1-го типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, а также повышением риска тяжелого течения инфекционной патологии, в частности туберкулеза, респираторных инфекций бактериальной и вирусной природы, в том числе SARS-CoV-2 (COVID-19) [5–8]. Доказано, что вероятность развития сердечно-сосудистых (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность), хронических воспалительных (муковисцидоз, болезнь Крона, целиакия), аллергических (бронхиальная астма), а также некоторых неврологических нарушений достаточно тесно ассоциирована с низким уровнем обеспеченности витамином D [9–11].

Существует много факторов риска, способных оказывать влияние на статус витамина D в организме человека. К наиболее изученным на сегодняшний день можно отнести недостаточную природную инсоляцию, невысокий уровень ультрафиолетового излучения в окружающей среде, физиологические факторы (темная пигментация кожи, возраст, ожирение, синдром мальабсорбции), низкое потребление витамина D, прием лекарственных препаратов, угнетающих метаболизм витамина D (антиконвульсантов, глюкокортикоидов и др.) [12, 13].

Большой интерес в последние годы вызывают данные экспериментальных исследований в области нутригеномики и нутригенетики человека, демонстрирующие персонализированный ответ на витамин D [14–16].

В список широко обсуждаемых дискуссионных тем, посвященных витамину D, включены следующие вопросы: каково пороговое значение, используемое для определения дефицита вита-

мина D; каков оптимальный диапазон, в рамках которого целесообразно поддерживать уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в том или ином возрасте; анализ преимуществ и недостатков различных лабораторных методов, используемых для измерения статуса витамина D; информирование о проблемах гиповитаминоза D врачей и широкой общественности [17].

А. Hannemann и соавт. в своем исследовании выявили связь между более низкими концентрациями $25(\text{OH})\text{D}$ и увеличением расходов на стационарное медицинское обслуживание. При поперечном анализе SHIP-Trend была обнаружена зависимость между концентрацией $25(\text{OH})\text{D}$ и затратами на стационарное лечение: участники с концентрациями кальцидиола 5, 10 и 15 нг/мл имели на 226,1%, 51,5% и 14,1% соответственно более высокие затраты, чем участники с концентрациями $25(\text{OH})\text{D}$ более 20 нг/мл ($p=0,001$). Помимо снижения экономических затрат, адекватное потребление витамина D может также способствовать снижению уровня смертности в популяции [18].

Но, пожалуй, наиболее обсуждаемыми остаются вопросы рационального дозирования и продолжительности приема препаратов холекальциферола для коррекции и профилактики дефицита витамина D [19–24].

Принимая во внимание то, что предотвращение и коррекция дефицита витамина D по-прежнему находятся в центре внимания международных медицинских исследований, а гиповитаминоз D считается глобальной проблемой для здоровья населения, это стимулирует разработку схем лечения и профилактики этого патологического состояния во многих странах мира. Следует учитывать, что большинство современных рекомендаций разработаны в основном для детского населения Европы и Америки, чьи климатические условия, географическое положение, устойчивые стереотипы питания, а также этническая принадлежность значительно отличаются от других групп населения [25–27]. Это значит, что различия в упомянутых причинах, которые считаются ведущими факторами уровня обеспеченности витамином D, ставят под сомнение пригодность некоторых международных рекомендаций для групп населения из других регионов мира. Вполне логично, что некоторые национальные и даже региональные профессиональные сообщества считают целесообразным создание собственных рекомендаций, адаптированных для населения, проживающего на определенной территории со сходными климато-географическими условиями и нутритивным статусом [28–31].

Именно поэтому в 2018 г. в России разработан и в настоящее время успешно внедряется в клиническую педиатрическую практику консенсусный документ – Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные

подходы к коррекции». Программа создана на основе научных работ о влиянии витамина D на функции организма, а также результатов российских многоцентровых исследований РОДНИЧОК-1 и РОДНИЧОК-2 [2].

В рамках внедрения Национальной программы принципиальны два практических аспекта проблемы: дифференцированная схема коррекции дефицита витамина D с учетом исходного уровня кальцидиола на фоне мониторинга уровня концентрации 25(OH)D и более высокая по сравнению с прежде действующими рекомендациями профилактическая доза препаратов холекальциферола в раннем возрасте – 1000 МЕ/сут на первом году жизни и 1500 МЕ/сут – на 2-м и 3-м годах жизни [2].

До сегодняшнего дня не проводился анализ эффективности, переносимости и безопасности предложенных в Национальной программе профилактических доз холекальциферола в реальной клинической практике амбулаторного звена детского здравоохранения, тем более не проводилось сопоставление с обеспеченностью витамином D в период, предшествующий принятию этого согласительного документа.

Цель исследования – сравнение структуры обеспеченности и уровня 25(OH)D у детей раннего возраста в период до (2013–2016 гг.) и на фоне (2018–2019 гг.) внедрения Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции».

Материалы и методы исследования

Исследование состояло из двух этапов. Первый этап выполняли в рамках проспективного многоцентрового открытого когортного неконтролируемого пилотного исследования РОДНИЧОК-2 с 2013 по 2016 гг. до внедрения Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Второй этап исследования проходил в 2018–2019 гг. на фоне внедрения Национальной программы в клиническую практику. Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Объектами исследования стали 246 детей от 1 мес. до 3 лет жизни, проживающих на территории г. Ставрополя, которым назначали препараты витамина D и выполнено лабораторное определение уровня кальцидиола.

Группу детей, включенных в исследование, составляли согласно перечисленным критериям: возраст от 1 мес. до 3 лет, удовлетворительное состояние на момент исследования, отсутствие генетических синдромов и нарушения печеночной и/или почечной функции, проживание на территории г. Ставрополя, прием препаратов витамина D во время забора крови, возможность взятия крови, письменное согласие родителей на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие у детей активного рахита, нарушение

психического развития, дефицит массы тела 2–3-й степени, наличие синдрома нарушенного кишечного всасывания.

Распределение на первом и втором этапах исследования по возрасту было следующим: дети от 1 до 6 мес. – 52 (31,7%) и 14 (17,1%), дети в возрасте от 6 до 12 мес. – 47 (28,7%) и 32 (39,0%), дети 2-го года жизни – 42 (25,6%) и 22 (26,8%), дети 3-го года – 23 (14,0%) и 14 (17,1%) соответственно.

Оценку концентрации кальцидиола в сыворотке крови определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с использованием реактивов Liaison® 25OH Vitamin D Total Assay на аппарате Liaison Dia Sorin Pleutschland GmbH, выполненного в централизованной лаборатории ООО «Научный центр «ЭФИС» г. Москвы.

Анализ результатов уровня обеспеченности витамином D проводили согласно рекомендациям Международного общества эндокринологов (ISE): уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л) – дефицит витамина D; концентрация кальцидиола от 20 до 30 нг/мл (50–75 нмоль/л) – недостаточность; оптимальный уровень витамина D определялся как концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл (более 75 нмоль/л); повышенный уровень витамина D – более 100 нг/л (более 250 нмоль/л) [2].

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием программы AtteStat версия 12.5. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовали критерий Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). После проверки на нормальность распределения установлено, что данные в исследовании не имеют нормального распределения, в дальнейшем в работе использованы методы непараметрической статистики. Совокупности количественных показателей описывали при помощи значений медианы (Me), а также первого и третьего квартиля [Q1; Q3]. Для сравнения независимых совокупностей использовали U-критерий Манна–Уитни. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных и относительных (%) значений. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия (χ^2) Пирсона. Для оценки связи между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (rs). Статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Структура профилактических доз холекальциферола у детей, обследованных нами в 2013–2016 и в 2018–2019 гг., представлена в таблице.

Из представленных в таблице данных видно, что если в 2013–2016 гг. у 65,2% исследуемых витамин D был рекомендован в дозе 500 МЕ/сут, а дозировки 1000 МЕ/сут и 1500 МЕ/сут – всего

Частота приема различных дозировок холекальциферола у детей от 1 мес. до 3 лет

Дозировка препаратов витамина D, МЕ/сут	До внедрения Национальной программы (2013–2016 гг.)				После внедрения Национальной программы (2018–2019 гг.)			
	дети первого года, n=99	дети второго года, n=42	дети третьего года, n=23	всего, n=164	дети первого года, n=46	дети второго года, n=22	дети третьего года, n=14	всего, n=82
500	69 (70%)	22 (52%)	16 (70%)	107 (65,2%)	4 (9%)	–	–	4 (5%)
1000	17 (17%)	16 (38%)	4 (17%)	37 (22,6%)	40 (87%)	14 (64%)	4 (29%)	58 (71%)
1500	13 (13%)	4 (10%)	3 (13%)	20 (12,2%)	2 (4%)	8 (36%)	10 (71%)	20 (24%)

у 22,6% и 12,2% соответственно, то после внедрения в клиническую практику Национальной программы частота назначения дозировки 500 МЕ/сут статистически значимо снизилась до 5% ($\chi^2=80,4$, $p<0,001$), 1000 МЕ/сут – статистически значимо повысилась до 71% ($\chi^2=53,5$, $p<0,001$), а дозу 1500 МЕ/сут принимали 24% детей, главным образом 2-го и 3-го года жизни. У детей 2-го года жизни частота приема 1000 МЕ/сут превышала частоту назначения 1500 МЕ/сут – 63,6 и 36,4% соответственно, у детей 3-го года пропорция назначений становилась обратной – 28,6 и 71,4% соответственно ($\chi^2=5,1$, $p=0,02$).

Совершенно очевидно, что в результате предпринимаемых на протяжении последних 7–8 лет активных усилий по внедрению в сознание врачей-педиатров и других специалистов необходимости приема препаратов холекальциферола наметился важный тренд – увеличение доли детей 2–3 лет, дошкольников и школьников, чей рацион ежедневно или на протяжении большей части года обогащается витамином D. Закономерно, что комплайнс гораздо выше у родителей, имеющих высшее образование, у медицинских работников, которые лучше осведомлены о необходимости дотации рациона не только с целью профилактики рахита.

На рис. 1 представлены диаграммы распределения показателей 25(OH)D у детей от 1 мес. до 3 лет до и после внедрения Национальной программы.

У детей, обследованных в 2013–2016 гг., медиана кальцидиола сыворотки крови составила 29,1 [22,8; 39,5] нг/мл, в 2018–2019 гг. – 51,3 [38,1; 61,5] нг/мл ($p<0,001$).

Разумеется, что структура обеспеченности витамином D в результате изменения суточных дозировок претерпела серьезные изменения (рис. 2).

Из представленных на рис. 2 данных видно, что после внедрения Национальной программы в амбулаторную практику структура обеспеченности витамином D существенным образом изменилась. Так, до 2018 г. в группе детей раннего возраста уровень витамина D ниже 30 нг/мл диагностирован у 54,9%, что статистически значимо чаще, чем на фоне внедрения Национальной программы – всего у 12,2% детей

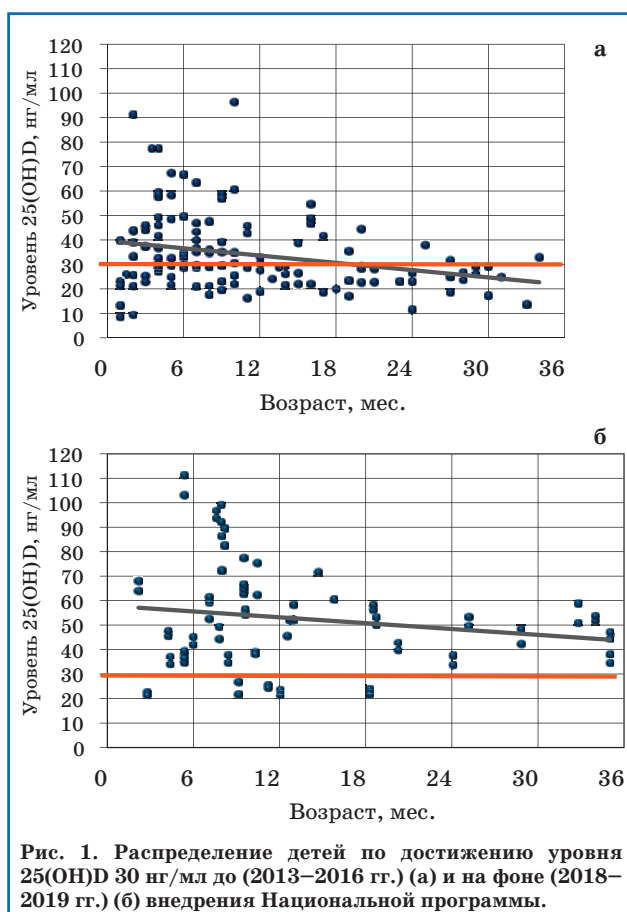


Рис. 1. Распределение детей по достижению уровня 25(OH)D 30 нг/мл до (2013–2016 гг.) (а) и на фоне (2018–2019 гг.) (б) внедрения Национальной программы.

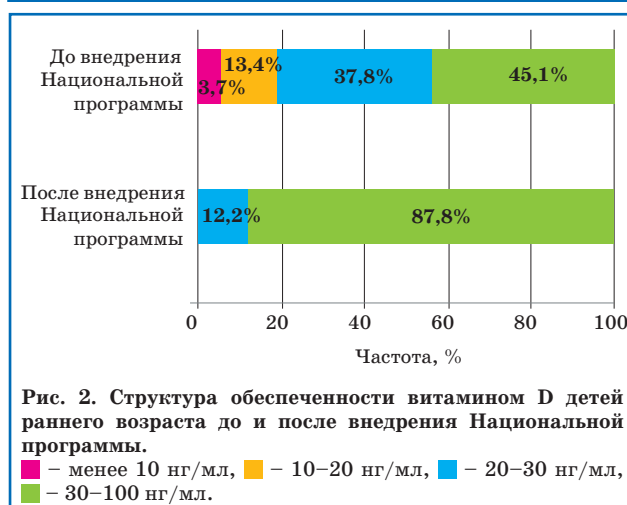


Рис. 2. Структура обеспеченности витамином D детей раннего возраста до и после внедрения Национальной программы.
 ■ – менее 10 нг/мл, ■ – 10–20 нг/мл, ■ – 20–30 нг/мл, ■ – 30–100 нг/мл.

($\chi^2=24,3$, $p<0,001$). Количество детей с уровнем кальцидиола более 30 нг/мл, напротив, статистически значимо увеличилось с 45,1 до 87,8%

($\chi^2=39,9$, $p<0,001$). Статистически значимо снизилось число детей с уровнем кальцидиола 20–30 нг/мл – всего 10 (12,2%) случаев, а ранее их число составляло 62 (37,8%) ($\chi^2=17,3$, $p<0,001$). Среди детей, обследованных в 2018–2019 гг., удалось полностью устранить тяжелый дефицит (уровень кальцидиола менее 10 нг/мл) и дефицит витамина D (10–20 нг/мл), в то время как прежде он регистрировался у 6 (3,7%) ($\chi^2=220,8$, $p<0,001$) и 22 (13,4%) детей ($\chi^2=167,9$, $p<0,001$).

На рис. 3 представлены медианы уровня 25(OH)D у детей в каждом из полугодий раннего возраста до начала и на фоне внедрения Национальной программы.

Анализируя представленные на рис. 3 результаты, видно, что после внедрения рекомендаций Национальной программы для профилактического курса уровни 25(OH)D у детей во всех возрастных интервалах находятся в рекомендуемом диапазоне 30–100 нг/мл и статистически значимо превышают данные респондентов той же возрастной когорты в период с 2013 по 2016 гг.

Лучшую обеспеченность витамином D в обеих группах демонстрируют дети в возрасте от 6–12 месяцев. Уровень обеспеченности витамином D крови у детей в возрасте 1–6 месяцев на первом этапе исследования составлял 32,5 [25,1; 47,3] нг/мл, 6–12 месяцев – 34,9 [28,7; 42,8] нг/мл, в возрасте 1–1,5 года – 26,3 [21,5; 32,7] нг/мл, 1,5–2 года – 25,7 [18,7; 28,8] нг/мл, у детей на втором этапе исследования – 39,1 [34,1; 64,0], 59,8 [40,6; 76,4], 52,2 [45,5; 60,5] и 46,4 [31,8; 54,7] нг/мл соответственно. Снижения уровня кальцидиола сыворотки у детей от 2 до 3 лет, как это наблюдалось в предыдущие годы, не отмечается. Таким образом, уровень 25(OH)D в группе детей в возрасте от 2 до 2,5 года, вошедших в исследование после внедрения рекомендаций Национальной программы, составил 45,4 [37,6; 49,4] нг/мл, от 30 до 36 месяцев – 49,1 [41,3; 52,7] нг/мл, в то время как уровень кальцидиола детей, исследуемых в 2013–2016 гг., составлял 25,0 [23,0; 26,7] и 24,7 [17,8; 26,6] нг/мл.

Показательно, что если до внедрения Национальной программы отмечалась статистически значимая отрицательная корреляция между возрастом и уровнем 25(OH)D ($r_s=-0,3$, $p=0,03$), свидетельствовавшая о падении обеспеченности витамином D от 1-го к 3-му году жизни, то на фоне внедрения Национальной программы сила этой связи уменьшилась ($r_s=-0,2$, $p=0,01$). Очевидно, что предусмотренное Национальной программой увеличение дозы холекальциферола в дошкольном возрасте позволяет сохранять оптимальную обеспеченность на 2-м и 3-м годах жизни, а падение уровня 25(OH)D происходит не только не столь драматически, но и в рамках уровней, соответствующих нормальной обеспеченности витамином D.

В ходе исследования выполнен сравнительный анализ используемых дозировок витамин D-содержащих препаратов у детей.

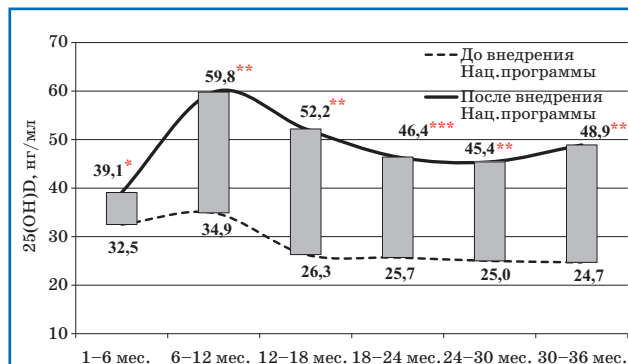


Рис. 3. Содержание кальцидиола сыворотки у детей по возрастам до и на фоне внедрения Национальной программы.

*Уровень значимости $p=0,08$, ** $p<0,001$; *** $p=0,03$.

В 2013–2016 гг. показатель рекомендуемой среднесуточной дозировки витамина D составил 73,3 [51,6; 103,1] МЕ/кг в сутки, в то время как в 2018–2019 гг. на фоне внедрения рекомендаций, изложенных в Национальной программе, он статистически значимо вырос в 1,7 раза – до 125,0 [102,0; 148,7] МЕ/кг в сутки ($p<0,001$). Показательно, что этот весьма существенный прирост среднесуточной дозировки не привел к появлению детей, у которых бы доза препаратов витамина D превосходила 300 МЕ/кг в сутки, что могло при продолжительном приеме сопровождаться повышением уровня кальцидиола выше 100 нг/мл [2, 17].

Проведен сравнительный анализ среднесуточной дозы водного раствора холекальциферола на килограмм массы тела до и на фоне внедрения Национальной программы (рис. 4).

В предыдущие годы суточная доза холекальциферола, ни в одной из возрастных когорт не достигавшая 100 МЕ/кг в сутки, снижалась от 1-го года жизни к 3-му году с 82,0 [63,3; 120,2] до 38,6 [34,6; 52,1] МЕ/кг в сутки (в 2,12 раза), что обуславливало существенное увеличение доли детей с недостаточностью и дефицитом витамина D на 3-м году жизни. После внедрения Национальной программы снижение среднесуточной дозы на фоне взросления и увеличения массы тела не столь существенно – с 129,0 [119,0;

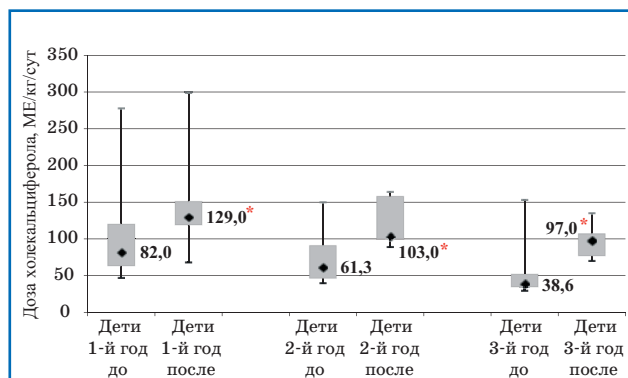


Рис. 4. Суточная доза витамина D на кг массы тела до и на фоне внедрения Национальной программы.

*Уровень значимости $p<0,001$.

157,9] до 97,4 [76,9; 107,1] МЕ/кг в сутки (лишь в 1,32 раза).

Прирост среднесуточной дозы холекальциферола после внедрения Национальной программы по сравнению с периодом 2013–2016 гг. составил у детей от 1 до 12 месяцев 1,57 раза ($p < 0,001$), от 12 до 24 месяцев – 1,68 раза ($p < 0,001$), а у детей 3-го года жизни – 2,51 раза ($p < 0,001$). Следует отметить, что ни в одной возрастной группе верхний показатель среднесуточной дозировки не превосходит 300 МЕ/кг – уровень с возможным проявлением токсичности витамина D [19].

Заключение

Суточные дозы на килограмм массы тела в интервале от 100 до 150 МЕ/кг, вошедшие в основные положения рекомендаций по профилактическому приему препаратов витамина D в раннем возрасте, подтверждены. Невзирая на прогрессирующее снижение, соблюдение приема дозировки около 100 МЕ/кг в сутки позволяет у большинства детей раннего возраста поддерживать концентрацию 25(OH)D, соответствующую диапазону оптимальной обеспеченности.

Широкое обсуждение проблемы недостаточности витамина D в профессиональной среде, принятие и внедрение в практику Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции» позволили существенно расширить представления об эпидемиологии, а также мотивировать специалистов и население к расширению показаний к лабораторному мониторингу этого состояния.

Это, в свою очередь, в последние годы привело к значительному увеличению числа детей, получающих дополнительную дотацию витамином D. В сравнении с периодом до внедрения Национальной программы уровень рекомендуемой среднесуточной дозы витамина D статистически значимо повысился. Вследствие этого количество детей с оптимальными уровнями обеспеченности витамином D растет, что в перспективе в популяционном масштабе непременно благоприятно отразится на сокращении вероят-

ности развития заболеваний, связанных с дефицитом витамина D.

Ограничением исследования является то, что были рассмотрены данные только по одному городу РФ. Безусловно, необходим детальный анализ результатов внедрения Национальной программы и в других регионах Российской Федерации, в том числе в северных регионах страны, ибо последующие редакции этого важнейшего, с нашей точки зрения, документа, должны подтвердить, детализировать и/или скорректировать положения, касающиеся дозировок и схемы использования препаратов витамина D в педиатрической практике.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.


Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Zakharova I.N.  0000-0003-4200-4598


Klimov L.Ya.  0000-0001-7248-1614

Yagupova A.V.  0000-0002-3503-306X

Kuryaninova V.A.  0000-0002-0731-7153

Dolbnya S.V.  0000-0002-2056-153X

Tsutsaeva A.N.  0000-0002-9524-8724

Dyatlova A.A.  0000-0001-6983-0967

Verisokina N.E.  0000-0001-5444-8351

Minasyan A.K.  0000-0001-7519-8646

Список литературы

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы. 2-е изд. Е.И. Гусев, И.Н. Захарова, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021: 735.

2. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ, 2018: 96.

3. Fu J, Han L, Zhao Y, Li G, Zhu Y, Li Y, et al. Vitamin D levels are associated with metabolic syndrome in adolescents and young adults: The BCAMS study. *Clin. Nutr.* 2019; 38 (5): 2161–2167. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.039>

4. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В. и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противомикробной защиты. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2017; 96 (4): 171–179. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179>

5. Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia:

A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (38): e17252. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017252>

6. Iftikhar R, Kamran SM, Qadir A, Haider E, Bin Usman H. Vitamin D deficiency in patients with tuberculosis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2013; 23 (10): 780–783. <https://doi.org/11.2013/JCPS.780783>

7. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Заплатников А.Л., Климов Л.Я., Пампура А.Н., Курьянинова В.А. и др. Влияние витамина D на иммунный ответ организма. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2020; 2: 29–37. doi: 10.26442/26586630.2020.2.200238

8. Торшин И.Ю., Громова О.А. В кн.: Микронутриенты против коронавируса. А.Г. Чучалин, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020: 112.

9. Gupta A, Sjoukes A, Richards D. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (12): 1342–1349. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1239OC>

10. Swart KM, Lips P, Brouwer IA, Jorde R, Heymans MW, Grimnes G, et al. Effects of vitamin D supplementation on markers for cardiovascular disease and type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018; 107 (6): 1043–1053. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy078>
11. Зейд С.С.К., Яковлева Л.В., Мелитицкая А.В. Опыт применения витамина D в лечении первичной артериальной гипертензии у детей подросткового возраста. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019; 14 (2): 376–377. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14093>
12. Mazahery H, von Hurst PR. Factors affecting 25-hydroxyvitamin D concentration in response to vitamin D supplementation. *Nutrients.* 2015; 7: 5111–5142. <https://doi.org/10.3390/nu7075111>
13. NiChaoimh C, McCarthy EK, Hourihane JO, Kenny LC, Irvine AD, Murray DM, Kiely ME. Low vitamin D deficiency in Irish toddlers despite northerly latitude and a high prevalence of inadequate intakes. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57 (2): 783–794. doi: 10.1007/s00394-016-1368-9
14. Carlberg C. Nutrigenomics of vitamin D. *Nutrients.* 2019; 11 (3): pii: E676. doi: 10.3390/nu11030676
15. Didriksen A, Grimnes G, Hutchinson MS, Kjærgaard M, Svartberg J, Joakimsen RM, Jorde R. The serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation is related to genetic factors, BMI, and baseline levels. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 169: 559–567. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0233>
16. Carlberg C. Molecular approaches for optimizing vitamin D supplementation. *Vitam. Horm.* 2016; 100: 255–271. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2015.10.001>
17. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В., Маляевская С.И., Громова О.А., Курьянинова В.А. и др. Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2017; 96 (5): 66–73. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-5-66-73>
18. Hanneman A, Wallaschofski H, Nauck M, Marschall P, Flessa S, Grabe HJ, et al. Vitamin D and health care costs: results from two independent population-based cohort studies. *Clin. Nutr.* 2018; 37 (6 Pt. A): 2149–2155. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.10.014>
19. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Мальцев С.В., Маляевская С.И. и др. Пролонгированный приём холекальциферола – основа эффективной профилактики гиповитаминоза D в раннем возрасте. *Медицинский совет.* 2020; 10: 16–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-16-26>
20. Haq A, Svobodová J, Imran S, Stanford C., Razaque MS. Vitamin D deficiency: A single centre analysis of patients from 136 countries. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2016; 6 (13): 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.007>
21. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, Gonzalez-Gross M, Valtuena J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 103: 1033–1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
22. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Мальцев С.В., Ягупова А.В., Долбня С.В. и др. Динамика кальцидиола у детей грудного возраста в зависимости от дозы и длительности приема препаратов холекальциферола. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017; 12 (3): 325–329. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12084>
23. Patseadou M, Haller DM. 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>
24. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Громова О.А., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Касьянова А.Н. и др. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста: эффективность и безопасность водного раствора холекальциферола. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2016; 4: 86–93.
25. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital. J. Pediatr.* 2018; 44: 51. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7>
26. Rusinska A, Pludowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokol D, et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland—recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies—2018 update. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 9: 246. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00246>
27. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, Shamir R. Vitamin D in European children statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur. J. Pediatr.* 2017; 176: 829e31. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2903-2>
28. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Громова О.А., Долбня С.В., Касьянова А.Н. и др. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2016; 95 (6): 62–70.
29. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon SM, Hanley DA, Heaney RP, et al.; Endocrine Society. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 1911e30. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
30. Haq A, Wimalawansa SJ, Pludowski P, Anouti FA. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018; 175: 4e11. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.021
31. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018; 175: 125–135. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>