

XX Конгресс педиатров России с международным участием. 16 февраля 2018 г., Москва

Симпозиум «D-гормон – открытие XXI века» (обзор)

Для цитирования: Симпозиум «D-гормон – открытие XXI века». Обзор выступлений И.Н.Захаровой, Л.Я.Климова, В.А.Курьяниновой, И.Л.Никитиной. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 1: 23–30. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.1.23-30

Symposium «D-hormone – the discovery of the XXI century» (review)

For citation: Symposium «D-hormone – the discovery of the XXI century». Review of speeches of I.N.Zakharova, L.Ya.Klimov, V.A.Kuryaninova, I.L.Nikitina. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 1: 23–30. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.1.23-30

Национальная программа по обеспеченности витамином D

Обзор выступления доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача России, заведующей кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н.Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России **Ирины Николаевны Захаровой**.

В начале своего выступления И.Н.Захарова представила участникам симпозиума печатную версию национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». И.Н.Захарова отметила, что Программа посвящена проблеме недостаточности витамина D, а не рахиту, остеопении и остеопорозу, при которых роль витамина D не вызывает сомнений.

Витамин D – это прегормон, рецепторы к которому (VDR) представлены в каждой клетке человеческого организма. Нормальная обеспеченность витамином D соответствует уровню 25(OH)D₃ в крови выше 30 нг/мл (табл. 1), основные внекостные (некальциемические) эффекты витамина D реализуются при стабильном уровне выше 50 нг/мл.

Таблица 1. Интерпретация концентраций 25(OH)D	
Классификация	Уровни 25(OH)D в крови
Адекватный уровень витамина D	>30 нг/мл (>75 нмоль/л)
Недостаточность витамина D	21–30 нг/мл (51–75 нмоль/л)
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)

К настоящему времени с помощью генетических исследований уточнена локализация гена VDR. Он расположен на 12-й хромосоме (12q13.11), имеет 11 экзонов и содержит 4 полиморфных области. Сегодня не вызывает сомнения, что VDR расположены на каждой клетке человеческого организма и во всех органах и системах. Витамин D необходим для нормальной жизнедеятельности организма.

Целый ряд факторов обуславливает развитие недостаточности витамина D: пониженная инсоляция, интенсивность пигментации кожи, использование небогатых витамином D продуктов, нутритивный статус (хуже всего обеспечены витамином D дети, имеющие избыточную массу тела), наличие сопутствующих заболеваний. Вся территория России полностью находится в зоне пониженной инсоляции, результатом чего стала выявленная в ходе исследований круглогодичная внесезонная недостаточность витамина D, не зависящая от региона. Кроме того, у населения РФ не происходит нормализация статуса витамина D даже после летней инсоляции.

В настоящее время выявлено большое количество патологических состояний, ассоциированных с низким потреблением витамина D (уровень доказательности IV): остеопороз, рахит, мышечная слабость, онкологические заболевания, дисфункции иммунитета и др.

Влияние на противоинфекционный иммунитет. Практически все клетки иммунной системы имеют VDR. Витамин D восстанавливает баланс между иммунным ответом Th1-типа и Th2-типа, что приводит к уменьшению частоты инфекций и снижению вы-

раженности аллергических заболеваний. Выявлена зависимость между статусом витамина D и выработкой секреторного иммуноглобулина (Ig) A, что способствует скорейшему выздоровлению, прежде всего от бактериальных инфекций. Нормальный статус витамина D повышает вероятность выздоровления в течение первых 5 дней от начала заболевания, а дефицит коррелирует с пролонгацией респираторного заболевания. Так, метаанализ 11 исследований (5660 пациентов, возраст от 6 мес до 75 лет) подтвердил защитный эффект приема препаратов витамина D против инфекций дыхательных путей (грипп, пневмония). Проведены многочисленные исследования, выявившие связь между недостаточностью витамина D и повышением риска рецидивирующих отитов.

Саплементация рациона витамином D с целью предотвращения и/или снижения заболеваемости используется во многих странах. По мнению И.Н.Захаровой восстановление статуса витамина D вместе с нормализацией рациона питания можно рассматривать как *возможную альтернативу иммуномодуляторам*, применяемым часто у детей для снижения частоты и тяжести респираторных инфекций.

Влияние на аллергические заболевания. Проведены исследования, показавшие снижение риска обострений бронхиальной астмы при нормализации статуса витамина D. Применение 2000 МЕ/сут витамина D в течение 3 мес существенно уменьшило клинические проявления поражения кожи atopического генеза (индекс SCORAD, процент площади поражения и др.). Также после нормализации уровня витамина D было выявлено снижение уровня IgE.

Влияние на риск онкологических заболеваний. В настоящее время накоплено достаточно доказательств, говорящих о снижении риска развития рака поджелудочной железы, молочных желез, предстательной железы, мочевого пузыря, онкогематологических заболеваний у людей со стабильным статусом витамина D выше 50 нг/мл. Это связывают со стимулирующей процессом дифференцировки клеток, стабилизацией структуры хромосом, активацией апоптоза опухолевых клеток, ингибированием процессов ангиогенеза.

Влияние на риск развития метаболических заболеваний. Исследования с привлечением больших групп пациентов демонстрируют снижение риска развития метаболического синдрома и сахарного диабета типа 2.

Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость. По данным исследований, применение витамина D снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии либо способствует более благоприятному их течению (уровень доказательности III). По данным Майкла Холика, эксперта из США, изучающего влияние витамина D, при достижении сывороточного уровня 25(OH)D>30 нг/мл происходит снижение уровня липопротеидов низкой оптической плотности, увеличе-

ние содержания липопротеидов высокой оптической плотности, также отмечается снижение продукции ренина и увеличение выработки инсулина.

Дефицит витамина D повышает риск ишемического инсульта, а нормализация статуса снижает такой риск. Уровни данного витамина выше 30 нг/мл снижают риск ишемического инсульта на 40%. Выживаемость пациентов после инсульта также зависит от статуса витамина D.

Обеспеченность витамином D. Следующую часть своего выступления И.Н.Захарова посвятила результатам исследований, изучавших обеспеченность витамином D разных групп населения. Собственное исследование, проведенное в феврале 2011 г., в которое были включены 100 девочек-подростков 11–17 лет, обучающихся на базе ФГКОУ Московского кадетского корпуса «Пансион воспитанниц Министерства обороны РФ», выявило в феврале месяце гиповитаминоз D практически у 1/2 участниц.

Следующая работа также проводилась с подростками, проживающими в Москве. Выявлено, что у подростков отмечается круглогодичный дефицит витамина D, а в мае месяце – самый глубокий дефицит, на уровне авитаминоза! Летом в Москве не происходит нормализация статуса витамина D у подростков.

Недавно проведена работа с включением молодых людей, работающих в офисах в Москве. В марте месяце средний показатель обеспеченности витамином D составил 17 мг/мл. Молодые люди, которые не страдали ожирением и не имели нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, полностью восстановили статус витамина D после применения препарата Аквадетрим в количестве 14 капель в сутки (7000 МЕ/сут) в течение 1 мес. Таким образом, молодым людям, неотягощенным хроническими болезнями и имеющим объем талии меньше 88 см у женщин, меньше 94 см – у мужчин, можно нормализовать статус коротким лечебным курсом (7000 МЕ/сут в течение 1 мес). Через 1 мес можно переходить на поддерживающие дозы – 3–4 капли в сутки (1500–2000 МЕ/сут) в зависимости от массы тела, состояния здоровья и образа жизни.

Исследования РОДНИЧОК-1 и РОДНИЧОК-2. Далее И.Н.Захарова перешла к многоцентровому исследованию по обеспеченности витамином D детей от рождения до 3 лет РОДНИЧОК. В исследовании принимали участие клинические центры ряда городов РФ, расположенные от 43-й параллели (Владивосток, самый южный город) до 64-й параллели (Архангельск, самый северный город). Другие города-участники – Хабаровск, Благовещенск, Новосибирск, Екатеринбург, Ставрополь, Казань, Санкт-Петербург, Москва. И.Н.Захарова выразила признательность всем исследовательским центрам, благодаря которым исследование состоялось. Уровень витамина D крови оценивался в единой лаборатории, использовались единые реактивы. Исследование проводилось при поддержке компании «Акрихин».

И.Н.Захарова кратко привела результаты исследования РОДНИЧОК-1. В России 66% детей имеют недостаточный уровень витамина D, 34% – в пределах нормы. Наиболее благоприятные результаты получены в Екатеринбурге, наименее благоприятные – во Владивостоке (рис. 1). Обеспеченность витамином D в зависимости от возраста приведена на рис. 2. Дети первых 6 мес жизни – норма в 30%, первого года – 34%, на втором году – 25%, на третьем году – около 10%.

Для уточнения причин такой низкой обеспеченности следовало ответить на ряд вопросов: получают ли дети витамин D в достаточной ли дозе? всасывается (усваивается) ли препарат?

Был проведен опрос 3 тыс. матерей, результат которого показал, что многие из них не выполняют рекомендаций педиатров: 1/3 опрошенных совсем не дают витамин D своим детям.

Также по результатам исследования стало ясно, что ранее признанная доза – 400 МЕ/сут – для нашей страны недостаточна.

И.Н.Захарова отметила, что исследование РОДНИЧОК-2, уточняющее эффективность профилактических и лечебных дозировок у детей, проводилось с при-

Рис. 1. Обобщающие выводы исследования РОДНИЧОК-1.

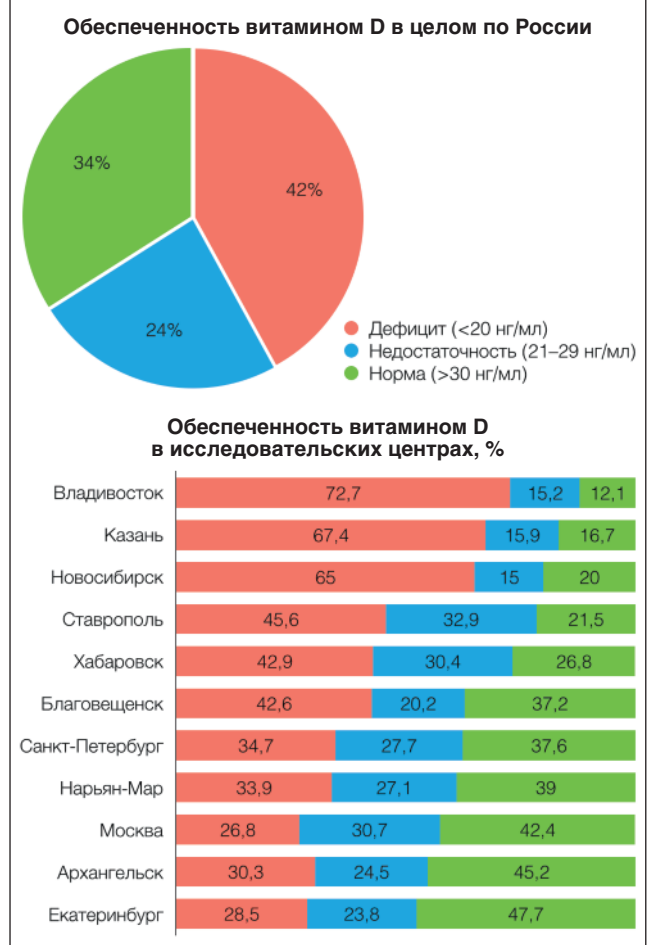
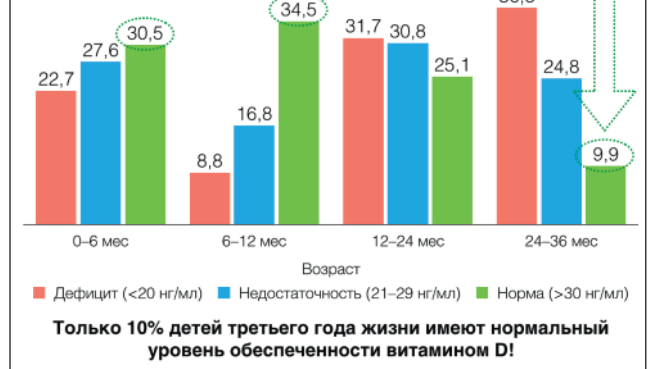


Рис. 2. Обеспеченность детей витамином D в зависимости от возраста, %



менением только препарата Аквадетрим, который содержит водный раствор холекальциферола. Всасывание, а затем и эффективное накопление данного препарата подтверждены в ходе проведенных исследований.

Исследование РОДНИЧОК-1 помогло уточнить статус витамина D у детей первых 3 лет жизни в 10 регионах.

Один из самых актуальных вопросов сегодня – **следует ли назначать витамин D новорожденным?** Ранее в нашей стране были приняты рекомендации назначать его с 1 мес жизни. И.Н.Захарова дополнительно привела данные двух исследований, касающихся новорожденных. Средний уровень 25(OH)D у доношенных новорожденных составляет:

- по данным ФГБУ «НМИЦГиП им. акад. В.И.Кулакова», 11,8 нг/мл (n=24);
- в Ставрополе – 9,3 нг/мл (n=55). Структура обеспеченности витамином D новорожденных: 61,4% – менее 10 нг/мл (уровень авитаминоза), 36,8% – 10–20 нг/мл; 1,6% – 20–30 нг/мл.

Исследовалась структура обеспеченности 25(OH)D у новорожденных детей в зависимости от приема поливитаминов матерью. Так, по данным исследования, в случае приема поливитаминных препаратов во время беременности 28,6% новорожденных имеют уровень витамина D менее 10 нг/мл, 71,4% – в диапазоне 10–20 нг/мл. Отсутствие приема поливитаминов на протяжении беременности увеличивает долю детей с уровнем 25(OH)D менее 10 нг/мл до 52,6%. И.Н.Захарова отметила, что все российские дети в период новорожденности испытывают острый дефицит витамина D. Затем при дотации витамина D на протяжении нескольких месяцев жизни его уровень у части детей поднимается до нормальных значений. Грудное вскармливание как метод профилактики ги-

повитаминоза D – самый неудачный путь, дотация необходима как можно раньше. *Делается вывод об однозначной необходимости саттелментации витамина D с рождения.*

В заключение своего выступления И.Н.Захарова отметила, что ответы получены лишь на часть вопросов, касающихся применения витамина D у разных групп населения. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» – документ, который будет совершенствоваться по мере накопления новых данных.

И.Н.Захарова сообщила, что в России создана ассоциация по витамину D, которая вошла в европейскую ассоциацию EVIDAS.

Обоснование схемы дозирования витамина D у детей раннего возраста в РФ. Результаты исследований РОДНИЧОК-1 и РОДНИЧОК-2

Обзор выступления заведующего кафедрой факультетской педиатрии, декана педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата медицинских наук, доцента **Леонида Яковлевича Климова**.

В начале своего выступления Л.Я.Климов напомнил, что целью исследования РОДНИЧОК, стартовавшего в ноябре 2013 г., было, среди прочего, проведение анализа эффективности и безопасности профилактических и лечебных доз холекальциферола в коррекции недостаточности витамина D у детей первых 3 лет жизни, проживающих в РФ. Исследование началось с уточнения эффективности существовавших в тот период профилактических доз (500 МЕ/сут) холекальциферола на основе всестороннего анализа реальной клинической практики и возможностей лабораторного мониторинга.

В период с ноября 2013 г. по март 2014 г. и в ноябре-декабре 2015 г. на предмет обеспеченности витамином D были обследованы 496 детей первого года жизни в разных регионах России. Отчетливо наблюдалась следующая закономерность: чем южнее город, тем хуже обеспеченность витамином D. По мнению Л.Я.Климова, этот парадокс объясняется тем, что жители южных городов страны и врачи-педиатры, работающие в этих регионах, уверены в своей обеспеченности витамином D и не считают нужной его дотацию. На территориях, расположенных севернее, где иллюзии по поводу возможности эндогенного синтеза холекальциферола отсутствуют, витамин D с профилактической целью назначается детям на первом году жизни неукоснительно. Важно понимать, что Россия – северная страна, и Ставрополь, расположенный на 45° северной широты, и Владивосток (43° северной широты) – это юг северной страны. Соответственно, жители нашей страны – и дети и взрослые – нуждаются в круглогодичном назначении препаратов витамина D на протяжении всей жизни.

Выявлено, что в целом по стране на первом году жизни витамин D принимает до 60% детей, на втором году – 1/4, на третьем году жизни – лишь 7% детей. Динамика обеспеченности витамином D идентична во всех городах-участниках исследования: первый год по обеспеченности лучший из трех первых лет жизни и, возможно, лучший из всех лет детства.

Выявленные тенденции:

- если витамин D назначается в первые месяцы жизни, то в 1-м полугодии его уровень поднимается в зависимости от вида вскармливания (грудное вскармливание – ГВ, искусственное вскармливание – ИВ);
- во 2-м полугодии первого года жизни, как правило, всем назначается 500 МЕ/сут. Также дети, находящиеся на ИВ, получают витамин D из смеси. Кроме того, витамин D, как правило, присутствует в продуктах прикорма промышленного производства. Это объясняет то, что во 2-м полугодии жизни уровень витамина D у многих детей находится на уровне выше 30 нг/мл, особенно у детей, находящихся на

ИВ. Далее, к сожалению, начинается неуклонное снижение обеспеченности на втором и третьем годах жизни.

Отдельно были исследованы почти 500 детей первого года жизни, которые были разделены по группам на основании ряда признаков: вид вскармливания, применение витамина D, длительность его применения и доза препарата. В группе принимавших витамин D детей, выделены 3 группы в зависимости от суточной дозировки – 500, 1000, 1500 МЕ/сут. Эти же дети разделены в зависимости от длительности приема в группы: от 2 до 8 нед, от 8 до 15 нед, от 16 до 23 нед, 24 нед и более.

Было выявлено, что на ГВ практически на протяжении всего первого года существует недостаточность витамина D разной степени выраженности, и без дотации витамина D на ГВ невозможно достичь уровня адекватной обеспеченности. На ИВ ситуация несколько лучше, но только при условии сочетания смеси и прикорма. Это является признаком того, что 400 МЕ/сут (содержание холекальциферола в 1 л смеси), которые получают дети со смесью, недостаточно. Дозы витамина D детям на ГВ должны быть выше, чем для детей на ИВ, поскольку содержание ви-

Таблица 2. Медиана 25(OH)D сыворотки крови в зависимости от дозы холекальциферола

Доза витамина D	Вид вскармливания			
	Грудное вскармливание		Искусственное вскармливание	
	Me (25Q–75Q)	p*	Me (25Q–75Q)	p*
500 ME	25,7 (13,2–38,8)	–	32,8 (22,7–42,1)	–
1000 ME	30,6 (18,8–48,8)	0,04	48,5 (34,2–62,7)	0,003
1500 ME	43,5 (31,9–61,5)	0,002	54,1 (41,3–63,95)	0,03

* Достоверность различий при сравнении с дозировкой 500 ME.

Таблица 3. Медиана 25(OH)D сыворотки крови в зависимости от длительности приема препаратов холекальциферола

Длительность приема	Средняя доза витамина D, МЕ	Уровень 25(OH)D Me (25Q–75Q)	p*
До 8 нед (n=84)	634,5±34,1	21,9 (10,5–36,3)	–
8–15 нед (n=97)	689,7±39,1	32,5 (22,4–44,0)	<0,001
16–23 нед (n=14)	754,2±51,8	35,6 (22,5–48,7)	<0,001
24 нед и более (n=14)	672,9±29,0	36,0 (25,0–49,1)	<0,001

* Достоверность различий при сравнении с длительностью менее 8 нед.

тамина D в грудном молоке невелико (8–110 МЕ/л) и подвержено значительным колебаниям. Выявленные при анализе уровни обеспеченности витамином D детей, не получающих дотации препаратами холекальциферола, явились одним из важнейших аргументов при расчете дозировок, приведенных в Национальной программе.

Установлено, что независимо от вида вскармливания разница в уровне витамина D в крови у получавших (хотя бы 500 МЕ/сут) и не получавших витамин D отличается в 1,5 раза. Общей была тенденция достижения более высоких уровней витамина D в крови при назначении более высоких доз (табл. 2). Также выявлено очевидное преимущество более длительного применения препарата витамина D (табл. 3).

Длительность приема и перерасчет профилактической дозы. В исследовании РОДНИЧОК-2 проведен ретроспективный анализ для уточнения продолжительности периода, необходимого для компенсации первичной недостаточности витамина D: чтобы достичь уровня 30 нг/мл, детям на ГВ нужно принимать препараты витамина D примерно 18 нед, на ИВ – 12 нед ($p=0,01$).

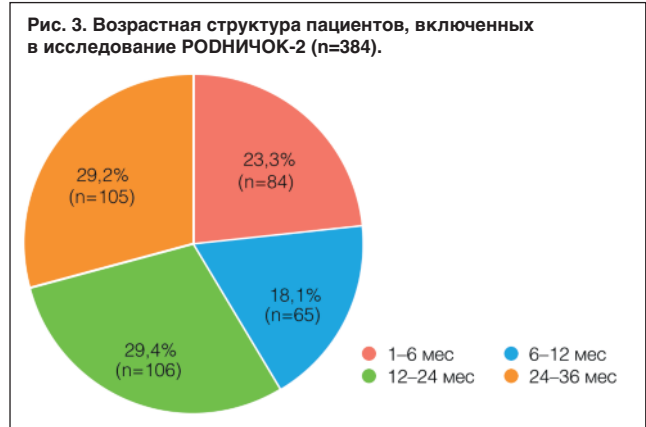
Л.Я.Климов подчеркнул, что по мнению авторов Программы, прием витамина D должен проходить в течение всего года и учитывать массу тела ребенка. Особенно это важно в первые годы жизни. На первом году жизни идет два параллельных процесса: с одной стороны, кумулируется эффект витамина D за счет увеличения продолжительности его приема, с другой стороны – ребенок растет, и при соблюдении дозы, например 500 МЕ/сут, доза на 1 кг массы тела неуклонно снижается. При этом для достижения эффектов витамина D дозировка на 1 кг должна быть постоянной.

Президент Европейской ассоциации по витамину D (EVIDAS) профессор Павел Плудовский (Польша) неоднократно подчеркивал, что эффективная профилактическая доза витамина D на первом году жизни должна составлять около 100 МЕ/кг в сутки.

На европейских педиатрических и эндокринологических конгрессах обсуждается диапазон уровня 25(OH)D в сыворотке крови, который целесообразно считать нормой. Эндокринологи в настоящее время склоняются к тому, что нормальный уровень 25(OH)D, обеспечивающий не только кальциемические, но и мультисистемные некальциемические эффекты, находится в диапазоне от 40 до 60 нг/мл. Таким образом, достижение даже уровня 30–50 нг/мл – это хорошо, но для того чтобы поддерживать эффективные пролонгированные внекостные эффекты витамина D, необходима стабильность этого высокого уровня, которая достигается постоянным приемом адекватных доз.

Анализ эффективности и безопасности применения лечебных доз препаратов холекальциферола (РОДНИЧОК-2). Л.Я.Климов выразил надежду, что редкое в настоящее время исследование статуса витамина D в ближайшие годы станет рутинным, что, несомненно, позволит не только контролировать прием препаратов холекальциферола, но и корректировать его уровень под лабораторным контролем. В ходе исследования РОДНИЧОК-2 была возможность определять статус у всех участников до назначения витамина D, а затем контролировать эффективность проведенного лечения.

Целью исследования была разработка рекомендаций и схемы медикаментозной профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста, проживающих в РФ. В период с ноября 2015 г. по июль 2016 г. были обследованы 384 ребенка первых трех лет жизни разных регионов России. Принимали участие 4 города: Архангельск (n=99), Москва (n=68), Казань (n=113), Ставрополь (n=100). Возрастная структура пациентов, включенных в исследование РОДНИЧОК-2, приведена на рис. 3. Принимавшие участие в исследовании РОДНИЧОК-2 не участвовали в исследовании РОДНИЧОК-1. Исходные данные были сопоставимы с результатами, полученными в исследовании



РОДНИЧОК-1: лучшие цифры – на первом году жизни, а далее у большей части детей 2–3-го года выявлены недостаточность и дефицит витамина D (66,7%). Исходный уровень 25(OH)D у пациентов в исследовательских центрах приведен на рис. 4.

Лучшие результаты выявлены в Москве (в исследовании принимали участие дети из благополучной прослойки населения, обслуживаемые в частном медицинском центре, врачи которого были настроены на профилактику заболеваемости). В Казани, напротив, в исследование были включены дети из более уязвимого контингента – из детских домов, социально неблагополучных семей, поэтому полученные исходные показатели значительно хуже. Архангельск представлял север, Ставрополь – юг.

Проведен ретроспективно-проспективный анализ: медиана 25(OH)D зависит от:

- вида вскармливания (лучше на ИВ);
- принимаемой дозы препаратов холекальциферола (доза 500 МЕ лучше, чем ничего, но она менее результативна, чем дозы 1000–1500 МЕ/сут);
- длительности приема (повышение вероятности достижения нормального статуса по мере увеличения длительности приема).

Это согласуется с данными, полученными ранее в ходе исследования РОДНИЧОК.

Дотацию витамина D осуществляли с помощью водного раствора витамина D (препарат Аквадетрим). Оценка эффективности и безопасности применима только для данного препарата холекальциферола.

Дизайн исследования приведен на рис. 5. Дизайн основан на определении исходного уровня витамина D в крови.

Результаты. Прирост уровня витамина D у детей отмечен во всех городах, причем тенденции прироста

Рис. 5. Дизайн исследования.

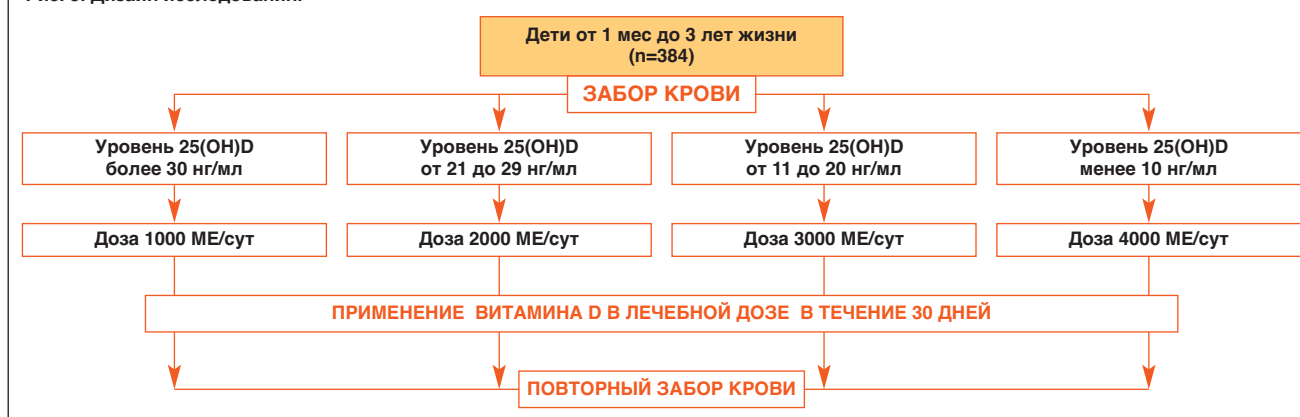
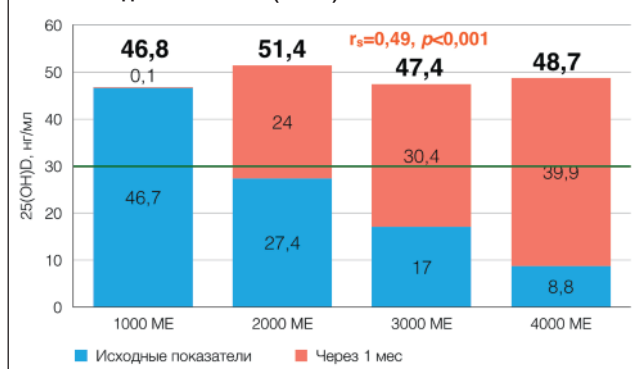


Рис. 6. Структура уровня 25(OH)D на фоне месячного курса лечебных доз витамина D (n=384).



были одинаковы, а дети прореагировали на назначение витамина D синхронно. После коррекции нормальная обеспеченность достигнута у 3/4 детей. У 15 (3,9%) детей выявлен уровень выше 100 нг/мл (в основном это были дети 1-го полугодия жизни, которым назначалась более высокая доза). Доля детей с превышением уровня 100 нг/мл составила в Москве 7,4%, в Архангельске – 3%, в Ставрополе – 6,7%, в Казани таких детей выявлено не было (изначально там были наихудшие показатели, результаты достигнуты более чем у 1/2 детей). Структура уровня витамина D после месячного курса лечебных доз витамина D приведена на рис. 4. Очевидна достоверная и высокая корреляция с дозой.

Л.Я.Климов обратил внимание на то, что у детей с исходно нормальным уровнем витамина D после месячного курса 1000 МЕ/сут не было отмечено значительного прироста уровня 25(OH)D. Это аргумент в пользу адекватности дозы 1000 МЕ/сут для поддержания нормального уровня, и она не требует снижения.

Отмечено, что на фоне приема холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут со временем было возможно небольшое снижение обеспеченности в сравнении с исходным статусом. Как правило, это происходило у детей, которые исходно получали 1500 МЕ/сут и имели нормальную обеспеченность витамином D. Дозировки 2000–3000–4000 МЕ – это однозначно лечебные дозировки, применение которых приводит к повышению уровня витамина D, причем вполне закономерно, что чем выше назначаемая доза, тем лучше полученный ответ (табл. 4, 5).

Расчет дозировки в зависимости от массы тела.

В ходе данного исследования был проведен расчет, исходя из гипотезы европейских специалистов. Дозирование на 1 кг массы тела показывает достоверную корреляцию. При назначении дозы до 100 МЕ/кг уровень обеспеченности не улучшался. Назначение 100–150 МЕ/кг сопровождалось небольшим приростом. Дозировки от 150 до 300 МЕ/кг приводили к значительному росту, а дозировка выше 300 МЕ/кг переводила в зону риска гипервитаминоза D 1/4 детей.

Таблица 4. Рекомендации по дозам препаратов холекальциферола для профилактики гиповитаминоза D

Возраст	Профилактическая доза, МЕ/сут	Профилактическая доза для Европейского Севера России, МЕ/сут
1–6 мес	1000*	1000*
От 6 до 12 мес	1000*	1500*
От 1 года до 3 лет	1500	1500
От 3 лет до 18 лет	1000	1500

*Прием холекальциферола в профилактической дозировке на всей территории России рекомендован **постоянно, непрерывно, без перерыва в летние месяцы.**

Таблица 5. Рекомендации по дозам препаратов холекальциферола для лечения гиповитаминоза D

Уровень 25(OH)D сыворотки крови, нг/мл	Лечебная доза	Лечебная доза для Европейского севера России
20–30	2000 МЕ/сут 1 мес	2000 МЕ/сут 1 мес
10–20	3000 МЕ/сут 1 мес	3000 МЕ/сут 1 мес
Менее 10	4000 МЕ/сут 1 мес	4000 МЕ/сут 1 мес

Вывод: назначение витамина D из расчета менее 300 МЕ/кг сопровождается незначительным риском гипервитаминоза D; применение дозировки выше 300 МЕ/кг приводит к значительному риску передозировки.

Таким образом, для достижения выраженного эффекта без повышения риска гипервитаминоза можно назначать витамин D из расчета 150–300 МЕ/кг на 30 дней. Доза до 250 МЕ/кг является абсолютно безопасной с точки зрения быстрого скачка уровня витамина D в крови.

Выводы, сделанные в ходе исследования РОДНИЧОК-2:

- Недостаточная обеспеченность витамином D в осенне-весеннем периоде выявлена более чем у 1/2 (52,8%) российских детей первого года жизни.
- Наиболее уязвимой группой по формированию дефицита витамина D являются младенцы на грудном вскармливании.
- Искусственное вскармливание без дотации препаратами холекальциферола не позволяет полностью покрыть потребности ребенка в витамине D.
- Медикаментозная профилактика гиповитаминоза D на первом году жизни должна проводиться всем детям независимо от вида вскармливания.
- 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.

- Уровень 25(ОН)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.
- Увеличение длительности профилактического приема препаратов холекальциферола более 8 нед существенно повышает эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни, при этом риск развития передозировки не увеличивается.
- Для эффективной профилактики гиповитаминоза D детям, находящимся на исключительно грудном вскармливании, целесообразно применять препараты холекальциферола в дозе не менее 1000 МЕ/сут.
- Профилактическая доза препаратов холекальциферола у детей раннего возраста находится в диапазоне от 75 до 150 МЕ/кг в сутки и должна использоваться круглогодично, без перерывов.
- Месячный курс препаратов холекальциферола в лечебных дозах приводит к существенному повышению уровня кальцидиола сыворотки крови.
- Лечебная доза витамина D должна назначаться в зависимости от исходного уровня кальцидиола сыворотки крови у ребенка.
- Лечебная доза препаратов холекальциферола у детей раннего возраста находится в диапазоне от 150 до 300 МЕ/кг в сутки, а продолжительность курса коррекции составляет 30 дней.

Влияние обеспеченности витамином D на уровень антимикробных пептидов у детей раннего возраста

Обзор сообщения от группы авторов (И.Н.Захарова, Л.Я.Климов, А.Н.Касьянова, В.А.Курьянинова, С.В.Долбня) сделала ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук **Виктория Александровна Курьянинова**.

Антимикробные пептиды (АМП) являются частью врожденного иммунитета. Это маленькие амфифильные молекулы, состоящие из 12–50 аминокислотных остатков, обладающие выраженным бактерицидным действием. В организме человека выявлены олигопептиды с антибактериальным, противовирусным, противогрибковым эффектами. Механизм бактерицидности АМП сводится к той или иной модели взаимодействия их с мембраной микроорганизма, что приводит к нарушению целостности микробной стенки, снижению давления внутри нее с потерей структуры и последующей гибели.

Дефензины – один из вариантов АМП, представленных в человеческом организме, это короткие катионные белки, имеющие в своем составе большое количество цистеиновых концов, образующих дисульфидные связи. Они синтезируются в коже, на эпителиальных поверхностях респираторного, пищеварительного и урогенитального тракта, а также в гранулах нейтрофилов. Дефензины влияют на врожденный и приобретенный иммунный ответ, на уровень провоспалительных цитокинов, оказывают влияние на систему комплемента, дендритные клетки и т.д. Экспрессия АМП, и в частности, дефензинов, во многом определяется уровнем витамина D.

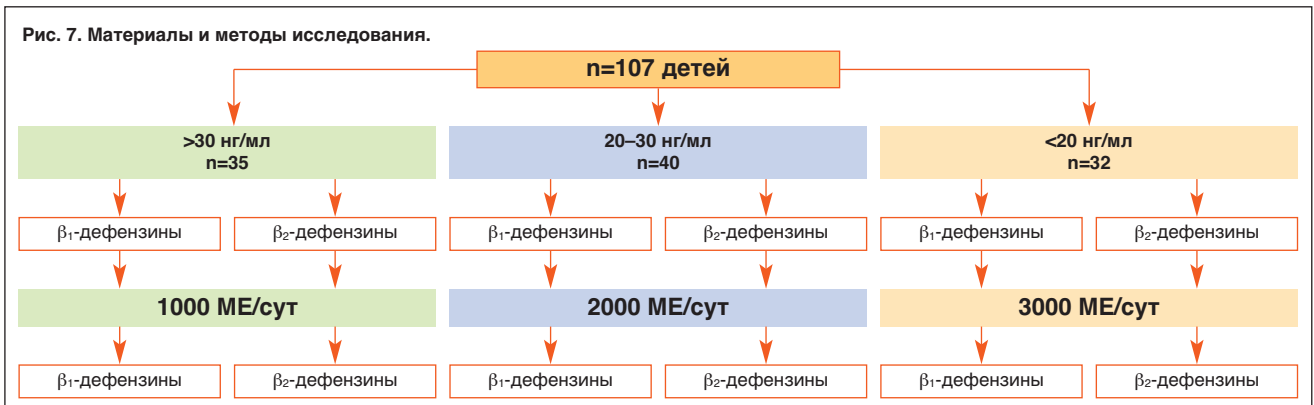
В.А.Курьянинова представила результаты проведенного на базе ФГБОУ ВО СтГМУ и СКФУ оригинального исследования, целью которого был анализ влияния обеспеченности витамином D на уровни АМП (β_1 и β_2 -дефензинов) у детей первых трех лет жизни, а также оценка динамики показателей кальцидиола, β_1 и β_2 -дефензинов на фоне месячного курса приема терапевтических доз холекальциферола. В исследовании участвовали 107 детей, у которых был определен исходный уровень кальцидиола, затем в зависимости от полученных показателей участники получали те или

иные дозы витамина D (в соответствии с Национальной программой и с теми схемами по приему лечебных доз, которые в ней предложены). Уровень дефензинов определяли дважды – исходно и после курса лечебных доз витамина D. Дизайн исследования приведен на рис. 7.

Исходные показатели обеспеченности витамином D укладывались в общероссийскую картину, продемонстрированную в исследованиях РОДНИЧОК-1 и РОДНИЧОК-2: лучшую обеспеченность демонстрируют дети 2-го полугодия первого года жизни с последующим снижением к третьему году жизни. Также были оценены уровни β_1 и β_2 -дефензинов в зависимости от возраста пациентов: наилучшие показатели выявлены в группе детей первого года жизни, особенно у детей, находящихся на ГВ. Грудное молоко (ГМ) содержит в себе дефензины, кроме того, ГМ стимулирует их синтез в организме, что не связано с уровнем витамина D. Также были проанализированы показатели дефензинов в зависимости от дотации витамина D. Результаты показали, что дети, принимавшие до исследования витамин D в профилактических дозировках, исходно имели более высокий уровень дефензинов.

После месячного курса лечебных дозировок отмечено достижение целевых показателей кальцидиола во всех группах исследования, наибольший уровень достигнут у детей первых 6 мес жизни. Уровень дефензинов (β_1 и β_2) после месячного курса лечебных доз повысился. Отмечено, что уровень β_2 -дефензина находится в большей зависимости от 25(ОН)D, чем уровень β_1 -дефензинов. Были получены достоверные различия в природе уровня β_2 -дефензина на разных дозировках витамина D.

В.А.Курьянинова пояснила, какое значение полученные результаты могут иметь для повседневной практики. Результаты исследования подтвердили, что вита-



мин D является универсальным иммуномодулятором. Саплементация витамином D позволяет поддерживать на определенном уровне концентрацию естественных АМП в человеческом организме. В настоящее время в рамках проводимого исследования анализируется статистика по заболеваемости среди участников, и первые полученные данные говорят о том, что пролонгированный уровень кальцидиола в диапазоне

30–50 нг/мл сказывается положительно на уровне заболеваемости.

Результаты данного исследования были сообщены в виде постерного доклада и отмечены экспертами ESPGHAN в ходе юбилейного 50-го Европейского конгресса детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, проходившего в мае 2017 г. в Праге (Чехия).

Дозозависимые эффекты витамина D у детей с ожирением

Обзор выступления доктора медицинских наук, заведующей НИЛ детской эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России **Ирины Леоровны Никитиной**.

В начале своего выступления И.Л.Никитина отметила высокую востребованность обсуждаемой программы для практического здравоохранения. В настоящее время наблюдаются две большие пандемии: пандемия ожирения, снижающая уровень здоровья на уровне больших групп населения, и пандемия недостаточной обеспеченности витамином D как следствие низкого уровня инсоляции, особенностей питания, заболеваний желудочно-кишечного тракта и других факторов риска.

Избыток жировой ткани и недостаточность витамина D взаимосвязаны. Уточнены механизмы взаимного негативного отягощающего влияния избытка жировой ткани и недостаточности витамина D.

С одной стороны, ожирение – причина снижения активности данного витамина. Жировая ткань депонирует витамин D с образованием неактивного 24,25-дигидроксивитамина D и формированием относительной недостаточности витамина D в организме. Неалкогольный стеатоз печени, характерный для ожирения, приводит к нарушению этапа гидроксилирования витамина D. Лептин, уровень которого избыточен при ожирении, снижает активность 1-альфа-гидроксилазы – ключевого для метаболизма витамина D фермента в почках. Это сопровождается снижением уровня кальцидиола.

Таким образом, избыток жировой ткани оказывает влияние на метаболизм витамина D, а также приводит к его функциональной недостаточности.

С другой стороны, снижение обеспеченности витамином D может выступать фактором риска прогрессирования ожирения:

- При недостаточности витамина D происходит снижение экспрессии VDR в жировой ткани, что сопровождается замедлением процессов ремоделирования жировой ткани и ее накоплением.
- Повышенный уровень паратгормона, часто выявляемый при недостаточной обеспеченности витамином D, также работает как активатор липогенеза.

И.Л.Никитина напомнила, что ожирение в детстве – это высочайший риск метаболических и кардиоваскулярных последствий у взрослых, если не справиться с ним в детском возрасте.

Далее были представлены данные, полученные в ходе собственных исследований.

В 2012 г. в Северо-Западном регионе (Санкт-Петербург и Ленинградская область) стартовало пилотное

исследование, целью которого было изучение взаимосвязи уровня витамина D, характера метаболических нарушений и эффективности разных доз витамина D у детей школьного возраста с ожирением.

В исследовании к настоящему моменту принимают участие 127 детей школьного возраста от 7 до 17 лет, страдающие ожирением; группа контроля – школьники без ожирения. Также есть группа лечения, участники которой принимали разные дозы витамина D (табл. 6). Для оценки вклада жировой массы в увеличение индекса массы тела (ИМТ) проведена оценка композиционного состава тела.

Промежуточные результаты: снижение уровня витамина D было сопоставимо широко представлено в группах детей с ожирением и нормальной массой тела, при этом нормальную обеспеченность имели всего 8 и 5% детей в группах соответственно.

ИМТ и индекс массы жира растут сопоставительно, т.е. прибавление массы тела у детей – это следствие прибавления жировой ткани, причем окружность живота (абдоминальный, метаболически опасный вид ожирения) растет параллельно возрастанию ИМТ. Кроме того, выявлено, что увеличение количества жировой ткани сопровождается снижением обеспеченности витамином D. Таким образом, при нарастании массы тела увеличивается количество абдоминального жира и снижается обеспеченность витамином D. Также по мере нарастания недостаточности витамина D статистически значимо нарастают признаки нарушения липидного обмена и растет инсулинорезистентность. Нарушения липидного обмена широко представлены у детей и подростков с ожирением и снижением обеспеченности витамином D, и отсутствуют в группе с ожирением и нормальным статусом витамина D.

Далее были представлены собственные данные по применению витамина D в группе детей с ожирением. И.Л.Никитина напомнила, что в соответствии с рекомендациями Европейского общества эндокринологов детям и взрослым с ожирением витамин D следует принимать в дозе в 2–3 раза выше должной для возрастной группы. В исследование были включены дети с ожирением и сниженным уровнем 25(OH)D < 30 нг/мл. Для сопоставления эффективности разных доз витамина D участники были разделены на 2 группы. Первая группа получала витамин D в виде водного раствора (Аквдетрим) в дозе 1500 МЕ/сут 3 мес, затем 2000 МЕ/сут 3 мес; вторая группа – Аквдетрим 4000 МЕ/сут 3 мес.

До терапии дефицит витамина D выявлялся у 95% детей, 5% – недостаточность (медиана 25(OH)D составила 16,85 нг/мл); через 3 мес приема 1500 МЕ/сут чуть более 1/2 детей восстановили нормальную обеспеченность, у остальных – недостаточность (медиана – 26,9 нг/мл). В первой группе через 6 мес от начала дотации витамина D медиана 25(OH)D составляла 27 нг/мл, несмотря на увеличение дозы до 2000 МЕ, при этом у части детей уровень обеспеченности вновь снизился (рис. 8), что может быть связано со снижением комплаенса. Кроме того, за время наблюдения отмечено повышение уровня протекторного адипонектина (через 3 мес, далее без изменений); не изменились уровень лептина и ИМТ. В ходе исследования отмечена умеренная метаболическая динамика: у 29% нормализовался индекс НОМА, оценивающий уровень инсулинорезистентности;

Таблица 6. Дизайн исследования

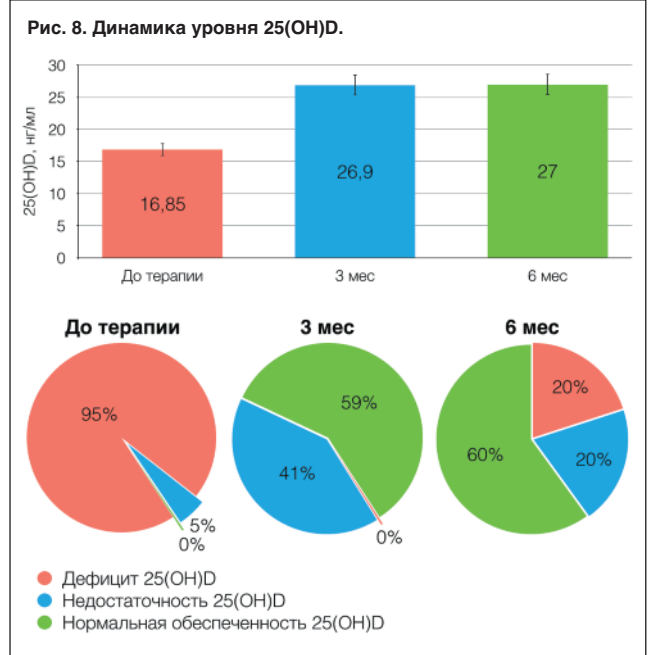
Группа диагностики (n=127)	Группа лечения (n=40)	Группа контроля (n=64)
Возраст 7–17 лет (средний – 12,6 года)	Возраст 10–17 лет (средний – 13,4 года)	Возраст 7–17 лет (средний – 13,2 года)
ИМТ > 95 перцентиль (ВОЗ, 2007 г.)		ИМТ < 85 перцентиль
Исключены: <ul style="list-style-type: none"> • ожирение вследствие эндокринных заболеваний; • ожирение вследствие травм гипоталамо-гипофизарной области; • ожирение вследствие генетических синдромов 		

уменьшились проявления гипертриглицеридемии и дислипидемии; в пределах референсных значений оставались уровни кальцемии и паратгормона.

В группе детей, получавших Аквадетрим в дозе 4000 МЕ/сут, отмечен более выраженный прирост уровня витамина D в крови (медиана через 3 мес – 40 нг/мл).

На основании полученных результатов сделаны следующие выводы:

- Применение витамина D в дозах 1500 и 2000 МЕ/сут ведет к значимому возрастанию его обеспеченности, однако эффект носит дозозависимый характер, нормализует уровень 25(ОН)D до референсных значений примерно у 60% детей с ожирением, полностью ликвидируя дефицит витамина D через 3 мес терапии.
- Возрастание плазменного уровня 25(ОН)D сопровождается позитивными изменениями метаболизма липидов, повышением чувствительности к инсулину и значимому увеличению адипонектина, играющего протекторную роль в отношении метаболического и кардиоваскулярного рисков.
- Несмотря на восстановление статуса витамина D и позитивные метаболические тенденции, ИМТ в целом не претерпевает существенных изменений на фоне терапии витамином D. Весовая динамика через 3 мес терапии характеризуется равновесным балансом числа детей, понизивших и повысивших массу тела, однако в дальнейшем число последних имеет тенденцию к росту, что в целом свидетельствует как о многофакторном генезе ожирения, так и об утрачивании приверженности терапии у части детей в процессе исследования.
- Применение витамина D в дозе 4000 МЕ/сут повышает число детей с ожирением, восстанавливающих нормальную обеспеченность, но не до 100%.



- Данная суточная доза витамина D была безопасной для использования в группе школьников с ожирением, однако оценка эффективности в отношении метаболической протекции имеет ограничения вследствие небольшой продолжительности курса лечения – необходимо продолжение исследований в данном направлении.

В заключение симпозиума спикеры подчеркнули высокую теоретическую и практическую значимость появления Программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Стратегическое значение Программы заключается в пересмотре отношения к витамину D. Теперь витамин D рассматривается как прегормон, во многом определяющий состояние здоровья детей и взрослых, а обеспеченность населения витамином D видится как фактор популяционного здоровья. Тактическое значение Программы определяется понятной для практической работы «дорожной картой» в виде таблиц и алгоритмов, предложенных педиатрам для разных клинических ситуаций.