

**ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Минздрава России**

**ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава России**

**ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии
и безопасности пищи»**



НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ



Москва 2018

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

**ФГАУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ**

**ФГБОУ ДПО «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНЗДРАВА РОССИИ**

**ФГБУН «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ,
БИОТЕХНОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ»**

«Утверждаю»

Научный руководитель ФГБУН
«ФИЦ питания, биотехнологии
и безопасности пищи», академик
РАМН, профессор, д.м.н.

Тутельян В.А.
«___» _____ 2018 г.



«Утверждаю»

Директор ФГАУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр здоровья детей» МЗ РФ,
академик РАН, профессор, д.м.н.

Баранов А.А.
«___» _____ 2018 г.



«Утверждаю»

Ректор ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Минздрава России
академик РАН, профессор, д.м.н.

Мошетова Л.К.

«___» _____ 2018 г.

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ»



Москва
ПедиатрЪ
2018

УДК 616.391-053.2-07-085.356(035.3)
ББК 57.334.152.8-4-5я81
Н35

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

ISBN 978-5-9500710-6-5

Целью настоящей Национальной программы, подготовленной группой экспертов разных специальностей, которые представляют ведущие клинические и научно-исследовательские центры, и базирующейся на нескольких крупных общероссийских исследованиях, являются обобщение данных литературы о значении витамина D в организме, формирование единой концепции и широкое внедрение в клиническую практику согласованных рекомендаций по диагностике, профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей от 0 до 18 лет.

Настоящее издание представляет собой первый шаг, предпринятый российской педиатрической общественностью, в решении глобальной проблемы поддержания обеспеченности витамином D детской популяции страны.

Представлены клинические рекомендации по диагностике, профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей и подростков.

Программа предназначена для специалистов медицинского профиля (врачей-педиатров, нутрициологов, детских эндокринологов, ортопедов, детских нефрологов, фтизиатров и врачей других специальностей), а также студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК 616.391-053.2-07-085.356(035.3)
ББК 57.334.152.8-4-5я81

ISBN 978-5-9500710-6-5



© Союз педиатров России, 2018
© Коллектив авторов-разработчиков, 2018
© Издательство «ПедиатрЪ», 2018

РУКОВОДИТЕЛИ ПРОГРАММЫ

Баранов Александр Александрович — директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

Тутельян Виктор Александрович — научный руководитель ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

Мошетьева Лариса Константиновна — ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный врач России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

КООРДИНАТОРЫ ПРОГРАММЫ

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — Председатель Исполкома Союза педиатров России, заместитель директора ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, заведующая кафедрой факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

Захарова Ирина Николаевна — заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный педиатр Центрального федерального округа РФ, член Исполкома Союза педиатров России, почетный профессор НЦЗД РАМН Минздрава России, полный член ESPGHAN, заслуженный врач РФ, профессор, доктор медицинских наук

Громова Ольга Алексеевна — профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, заместитель директора по научной работе РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО (Москва)

Мальцев Станислав Викторович — профессор кафедры педиатрии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук

Боровик Татьяна Эдуардовна — руководитель отделения питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор, доктор медицинских наук

Плудовски Павел (Pludowski Pavel) — заведующий кафедрой биохимии и экспериментальной медицины Детского мемориального института здоровья (Варшава, Польша), профессор, доктор медицины и философии

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

Вахлова Ирина Вениаминовна — заведующая кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Горелов Александр Васильевич — руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член-корр. РАН, профессор, доктор медицинских наук

Гуменюк Ольга Игоревна — доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Гусев Евгений Иванович — заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

Деринова Елена Александровна — доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Дмитриева Юлия Андреевна — доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Долбня Светлана Викторовна — ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Ефимов Михаил Сергеевич — заведующий кафедрой неонатологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Заплатников Андрей Леонидович — профессор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, декан педиатрического факультета, профессор, доктор медицинских наук

Звонкова Наталья Георгиевна — старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кандидат медицинских наук

Зубков Виктор Васильевич — руководитель отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук

Зыков Валерий Петрович — заведующий кафедрой детской неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Иванов Дмитрий Олегович — и.о. ректора ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, главный врач Перинатального центра, директор Института перинатологии и педиатрии ФБГУ «Северо-Западный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, главный неонатолог Минздрава России, доктор медицинских наук

Карпова Елена Петровна — заведующая кафедрой детской оториноларингологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Кисельникова Ольга Викторовна — ассистент кафедры педиатрии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Коденцова Вера Митрофановна — заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», профессор, доктор биологических наук

Климов Леонид Яковлевич — заведующий кафедрой факультетской педиатрии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент, кандидат медицинских наук

Колесникова Софья Михайловна — заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, декан ФПК и ПП КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, доцент, кандидат медицинских наук

Костина Марина Львовна — доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Крохина Ксения Николаевна — старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Куликов Адександр Геннадьевич — проректор по научной работе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Курьянинова Виктория Александровна — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Лазарева Светлана Игоревна — главный врач ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 133» Департамента здравоохранения г. Москвы, кандидат медицинских наук

Лиманова Ольга Адольфовна — доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Майкова Ирина Дмитриевна — заместитель главного врача ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З. А. Башляевой» Департамента здравоохранения г. Москвы, кандидат медицинских наук

Макарова Светлана Геннадьевна — заведующая отделом профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Мальцева Лариса Ивановна — заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, заслуженный деятель науки Республики Татарстан, профессор, доктор медицинских наук

Малявская Светлана Ивановна — заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Маргиева Теа Валиковна — заведующая отделением нефроурологических, метаболических болезней и заместительной почечной терапии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Мозжухина Лидия Ивановна — заведующая кафедрой педиатрии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Нароган Марина Викторовна — ведущий научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук

Никитина Ирина Леоровна — заведующая кафедрой детских болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии ФБГУ «Национальный медицинский центр им. В. А. Алмазова», доктор медицинских наук

Османов Исмаил Магомедович — главный врач ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З. А. Башляевой» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор, доктор медицинских наук

Пирожкова Наталья Игоревна — доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Подзолкова Наталья Михайловна — заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Поддубная Ирина Владимировна — проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

Романцова Елена Борисовна — заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Рюмина Ирина Ивановна — руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», доктор медицинских наук

Романюк Фёдор Петрович — заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Самсонова Любовь Николаевна — заведующая кафедрой эндокринологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Сорвачёва Татьяна Николаевна — заведующая кафедрой диетологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Сычёв Дмитрий Алексеевич — заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, проректор по развитию и инновациям РМАНПО, Президент Общества фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии, член-корр. РАН, профессор РАН, профессор, доктор медицинских наук

Творогова Татьяна Михайловна — доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Торшин Иван Юрьевич — доцент кафедры Интеллектуальные системы МФТИ, научный консультант Российского центра Института микрорезонансов ЮНЕСКО, кандидат химических наук, кандидат физико-математических наук

Турти Татьяна Владимировна — заведующая отделом по клиническим исследованиям в педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, доктор медицинских наук

Утц Ирина Александровна — заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Черненко Юрий Валентинович — заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Шуматова Татьяна Александровна — заведующая кафедрой педиатрии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Щербак Владимир Александрович — заведующий кафедрой педиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Яковлева Людмила Викторовна — заведующая кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Яцк Галина Викторовна — главный научный сотрудник отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук

Яцк Сергей Павлович — заместитель директора по научной работе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член-корр. РАН, профессор, доктор медицинских наук

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Васильева Светлана Васильевна

Касьянова Анна Николаевна

Соловьёва Екатерина Александровна

Мозжухина Мария Владимировна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника

ДИ — доверительный интервал

ОР — относительный риск

ПТГ — паратиреоидный гормон

РНП — рекомендуемая норма потребления

СД1/СД2 — сахарный диабет 1-го/2-го типа

УФ — ультрафиолетовый

ХБП — хроническая болезнь почек

CD (от Cluster of differentiation) — номенклатура дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека

FGF23 (от Fibroblast growth factor-23) — фактор роста фибробластов 23

Fas — трансмембранный клеточный поверхностный рецептор из семейства рецепторов некроза опухолей

IFN (Interferons) — интерферон

IL (Interleukin) — интерлейкин

NO — оксид азота

p — достоверность различий; величина, используемая при тестировании статистических гипотез: фактически это

вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (ошибки первого рода)

r — коэффициент корреляции Пирсона

Th (helper) — Т-хелперы, главной функцией которых является усиление адаптивного иммунного ответа

TNF (Tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли

TLR (Toll-like receptor, от нем. toll — замечательный) — толл-подобные рецепторы

VDBP (от Vitamin D-binding protein) — витамин D-связывающий белок

VDR (от Vitamin D receptor) — рецептор витамина D

25(OH)D — 25-гидроксиколекальциферол (*синонимы*: витамин D, кальциферол, 25-гидроксивитамин D) — основная неактивная форма гормона, содержащегося в крови, предшественник активного гормона 1,25(OH)₂D

1,25(OH)₂D — 1,25-дигидроксикальциферол (*синонимы*: 25-гидроксивитамин D, 25-гидроксивитамин D₃, кальциферол; 1,25-дигидроксивитамин D, 1,25-дигидроксивитамин D₃, кальцитриол) — биологически активная форма витамина D

D₃ — холекальциферол — жирорастворимый витамин

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	8
Введение	9
Основные положения программы	10
1. История представлений о витамине D	11
2. Метаболизм и биологические функции витамина D в организме человека	13
3. Содержание активных метаболитов витамина D в сыворотке крови как показатель обеспеченности витамином D	17
4. Клинические проявления низкого статуса витамина D	18
4.1. Костные (кальциемические) проявления низкой обеспеченности организма витамином D	18
4.1.1. Рахит	18
4.1.2. Остеопороз	22
4.2. Внекостные (некальциемические) проявления низкой обеспеченности организма витамином D	25
4.2.1. Роль витамина D в регуляции иммунной функции организма	25
4.2.2. Роль витамина D в противоинфекционной защите	29
4.2.3. Эффективность саплементации рациона витамином D с целью предотвращения и/или снижения инфекционных заболеваний	30
4.2.4. Роль витамина D в генезе и течении аллергической патологии у детей и подростков	32
4.2.5. Роль витамина D в патогенезе аутоиммунных заболеваний	34
4.2.6. Противоопухолевые эффекты витамина D	44
4.2.7. Дефицит витамина D и эндокринные заболевания	45
4.2.8. Дефицит витамина D и сердечно-сосудистые заболевания	49
4.2.9. Дефицит витамина D и заболевания почек	50
4.2.10. Витамин D и рахитоподобные заболевания	54
4.2.11. Витамин D и мочекаменная болезнь	54
4.2.12. Когнитивный и нейропластический потенциал витамина D	55
5. Распространенность низкой обеспеченности витамином D на территории Российской Федерации в разных возрастных группах	58
5.1. Распространенность низкой обеспеченности витамином D среди детей раннего возраста на территории Российской Федерации	58
5.2. Оценка обеспеченности витамином D детей старшей возрастной группы	63
6. Профилактика и коррекция низкого статуса витамина D	67
6.1. Пищевые источники и градация доз витамина D	67
6.2. Обогащенные витаминами пищевые продукты	70
6.3. Применение витамина D во время беременности	70
6.4. Коррекция низкого статуса витамина D его повышенными дозами	71
6.5. Компенсация витамина D у детей и подростков при различных состояниях	73
6.6. Применение витамина D при различных заболеваниях у детей	75
7. Витамин D у новорожденных и недоношенных детей	78
7.1. Гиповитаминоз D у новорожденных и недоношенных детей: частота и факторы риска	78
7.2. Особенности метаболизма витамина D у новорожденных и недоношенных детей	78
7.3. Клинические проявления дефицита витамина D у новорожденных и недоношенных детей	79
7.4. Профилактика и коррекция дефицита витамина D у новорожденных и недоношенных детей	79
7.5. Мониторинг уровня 25(OH)D у новорожденных и недоношенных детей	80
8. Коррекция низкой обеспеченности витамином D разных возрастных групп на территории Российской Федерации	82
8.1. Компенсация витамина D в раннем детском возрасте	82
8.1.1. Анализ эффективности схемы профилактики и коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста	82
8.1.2. Безопасность схемы профилактики и лекарственной коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста	84
8.2. Коррекция недостаточности витамина D у детей старшей возрастной группы	85
9. Безопасность дотации витамина D на примере гиперкальциемии	89
Приложение	91

ПРЕДИСЛОВИЕ

Несмотря на почти вековую историю изучения витамина D, исследования последних трех десятилетий позволяют по-новому взглянуть на уникальные биологические свойства этого микронутриента. Открытие путей метаболизма витамина D и рецепторов к нему во всех органах и тканях человеческого организма привело к пониманию того, что нормальная обеспеченность этим микронутриентом обуславливает эффективное функционирование и предотвращение рисков развития разнообразных патологий на протяжении всей жизни.

Традиционные представления о витамине D как «антирахитическом» витамине фокусировались на исследовании кальциемических (костных) эффектов, вследствие чего подробно изучалось его влияние на формирование костной системы, прежде всего в детском возрасте. Российская педиатрическая школа внесла весомый вклад в изучение рахита и так называемых рахитоподобных заболеваний, в основе которых лежат нарушения гомеостаза и метаболизма витамина D.

В то же время открытие некальциемических (внекостных) эффектов витамина D и его роли в регуляции экспрессии важнейших генов в последние годы приковало к этому нутриенту внимание врачей всех специальностей, заставило по-новому взглянуть на его место в гомеостазе взрослого организма и существенно расширило спектр заболеваний и состояний, при которых требуется мониторинг уровня кальцидиола.

Исследования последних двух десятилетий, проведенные в различных популяциях стран, включая Россию, демонстрируют глобальный характер проблемы недостаточности витамина D. Решению проблемы адекватной обеспеченности

витамином D детей и подростков посвящен целый ряд консенсусов, национальных и глобальных клинических рекомендаций, большинство из которых детально проанализировано при подготовке настоящей Национальной программы.

Несмотря на имеющиеся противоречия между этими документами, обусловленные в отдельных случаях различиями в географическом расположении регионов, во всем мире признается приоритет профилактики гиповитаминоза D у детей и подростков. В большинстве руководств подчеркивается определяющая роль обогащения продуктов питания и сапплементации рациона препаратами эрго- и холекальциферола.

В Российской Федерации до настоящего времени отсутствовал согласительный документ, посвященный проблеме обеспеченности витамином D детского населения, а последние методические указания, датированные 1990-м годом, посвящены проблеме диагностики и лечения рахита у детей.

Целью настоящей Национальной программы, подготовленной группой экспертов разных специальностей, которые представляют ведущие клинические и научно-исследовательские центры, и базирующейся на нескольких крупных общероссийских исследованиях, являются обобщение данных литературы о значении витамина D в организме, формирование единой концепции и широкое внедрение в клиническую практику согласованных рекомендаций по диагностике, профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей от 0 до 18 лет.

Несомненно, последующие исследования и детальный анализ результатов внедрения рекомендаций, изложенных в первой редакции Национальной программы, в будущем потребуют корректив и уточнения ряда положений.

Коррекция недостаточной обеспеченности детей и подростков витамином D является одной из актуальных задач российского здравоохранения. С низким статусом витамина D в детском и подростковом возрасте, а также среди взрослого населения ассоциированы не только патология опорно-двигательного аппарата, но и более раннее развитие и тяжелое течение таких патологических состояний и процессов, как атеросклероз сосудов, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет, нарушения памяти и внимания, острые респираторные заболевания, опухоли и др. [1–11], что в целом снижает среднюю продолжительность жизни населения [12]. Восполнение потребности в витамине D является одним из плохо используемых резервов профилактики и лечения так называемых болезней цивилизации, а также ряда инфекционных заболеваний, прежде всего туберкулеза [13, 14].

Большое число исследований, выполненных в течение последних 30–40 лет, содержат научные данные:

- 1) о внекостных эффектах витамина D;
- 2) участии витамина D в генезе целого ряда острых и хронических заболеваний, ассоциированных с дефицитом витамина D;
- 3) широкой распространенности дефицита витамина D;
- 4) чрезвычайно низких существующих нормативах потребления витамина (общеизвестные рекомендации типа 400–600 МЕ/сут);
- 5) необходимости учета факторов риска формирования низкого статуса витамина D;
- 6) ассоциации между дефицитом витамина D в течение жизни человека и повышенным риском хронической патологии, начиная с периода внутриутробного развития.

Дефицит витамина D у потомства в период внутриутробного развития, возникающий вследствие недостаточности витамина D у матери в период беременности, увеличивает риск задержки формирования структур головного мозга и формирования врожденной катаракты. Хронический дефицит витамина D у детей раннего возраста ассоциирован с высоким риском развития сахарного диабета, ожирения, аутоиммунных заболеваний, онкологической патологии разной локализации (рак молочной железы, толстой кишки), сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), псориаза, атопических заболеваний (астма, аллергический ринит, атопический дерматит), воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) в будущем [15–17]. Метаанализ большого числа рандомизированных контролируемых исследований показал, что высокая обеспеченность витамином D является независимым фактором, влияющим на нормализацию артериального давления [18].

Не менее важно отметить противоинфекционные эффекты витамина D, среди которых наиболее изучена взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и заболеваемостью туберкулезом независимо от пола, возраста, этнической принадлежности, цвета кожи, диеты и географического расположения места проживания.

Современный комплексный научный анализ взаимосвязей дефицита витамина D со здоровьем детей и подростков можно рассматривать как естественное продолжение комплексного изучения проблемы рахита в российской школе педиатрии. В работах Н.Ф. Филатова, А.А. Киселя, И.А. Шабада, В.П. Жуковского, Г.Н. Сперанского, А.Ф. Тура, И.М. Воронцова, М.Н. Бессоновой, К.А. Святкиной и других отечественных авторов неоднократно подчеркивалось, что рахит — гораздо более сложное заболевание, чем просто характерное изменение структуры костной системы [19].

Изменения представлений о метаболизме и роли витамина D, появившиеся новые возможности оценки обеспеченности им человека, позволили установить истинную частоту дефицита этого микронутриента у различных групп населения и разработать новые рекомендации по коррекции уровня

витамина D, обеспечивающего оптимальный рост и развитие, а также профилактику многих заболеваний у детей, подростков и взрослых групп населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311:1770–1773.
2. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49:1063–1069.
3. Arnsen Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1137–1142.
4. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Arch Intern Med*. 2008;168:1174–1180.
5. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008;168:1340–1349.
6. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine*. 2009;35:11–17.
7. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2009;205:255–260.
8. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol*. 2009;19:468–483.
9. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. *Am Geriatr Soc*. 2009;57:1595–1603.
10. Jorgensen SP, Agnholt J, Glerup H. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease — a randomized double-blind placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;32(Issue 3):377–383.
11. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:1730–1737.
12. Khoo AL, Chai L, Koenen H, Joosten I, Netea M, van der Ven A. Translating the role of vitamin D3 in infectious diseases. *Crit Rev Microbiol*. 2012;38(2):122–135.
13. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(Issue 4):482–496.
14. Ashwin N, Ananthakrishnan, Leslie M, Higuchi, Hamed Khalili, Ying Bao, Joshua R. Korzenik, Edward Giovannucci, James M. Richter, Charles S. Fuchs, Andrew T. Chan. A prospective study of vitamin D status and risk of incident Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2017;140(Issue 5, Suppl 1):113.
15. Mikirova NA, Belcaro G, Jackson JA, Riordan NH. Vitamin D concentrations, endothelial progenitor cells, and cardiovascular risk factors. *Panminerva Med*. 2010 Jun;52(Issue 2, Suppl 1):81–7.
16. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Nov;8(11):1599–608.
17. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2008;37(1):113–9.
18. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Рахит: профилактика и лечение. *Педиатрия*. 2008;3:77–82.
19. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Профилактика рахита у детей. *Лечащий врач*. 2003;1:56–58.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПРОГРАММЫ

1. Диагностика

- 1.1. Обязательный скрининг для выявления детей и подростков с дефицитом витамина D показан пациентам, имеющим факторы риска его развития: недоношенные и маловесные дети; дети с избыточной массой тела и ожирением, клиническими признаками рахита, а также имеющие костные деформации; дети с синдромом мальабсорбции (целиакия, муковисцидоз); дети с аутоиммунными заболеваниями; дети с хронической болезнью почек.
 - 1.2. Оценка статуса витамина D должна проводиться путем определения уровней 25(ОН)D в сыворотке крови надежным методом. Рекомендуется проверка надежности используемой в клинической практике методики определения витамина D относительно международных стандартов. При определении уровней 25(ОН)D в динамике рекомендуется использование одного и того же метода.
 - 1.3. **Адекватный уровень** витамина D определяется как концентрация 25(ОН)D **более 30 нг/мл (75 нмоль/л)**, **недостаточность** — концентрация 25(ОН)D **21–30 нг/мл (51–75 нмоль/л)**, **дефицит** — **менее 20 нг/мл (50 нмоль/л)**.
 - 1.4. **Уровень с возможным проявлением токсичности** — концентрация 25(ОН)D **более 100 нмоль/л**, **абсолютно токсичный уровень** — концентрация 25(ОН)D **более 200 нг/мл (> 500 нмоль/л)**.
 - 1.5. Влияние витамина D **не ограничивается** лишь классическими, **костными (кальциемическими)**, эффектами, напротив, оно включает большое число **внекостных (некальциемических)** проявлений.
 - 1.6. Измерение уровня 1,25(ОН)₂D в сыворотке крови для оценки статуса витамина D не рекомендуется, но применимо с одновременным определением 25(ОН)D при некоторых заболеваниях, связанных с врожденными и приобретенными нарушениями метаболизма витамина D и фосфатов, экстраренальной активностью фермента 1α-гидроксилазы (например, при гранулематозных заболеваниях).
- ## 2. Профилактика (см. Приложение, табл. 1–4, Алгоритмы)
- 2.1. Рекомендуемым препаратом для профилактики дефицита витамина D является **холекальциферол (D₃)**.
 - 2.2. Детям в возрасте **от 1 до 6 месяцев** вне зависимости от вида вскармливания, сезона года **с целью профилактики** дефицита витамина D рекомендуются препараты холекальциферола в дозе **1000 МЕ/сут (не требует** пересчета у детей на смешанном и искусственном вскармливании) (см. Приложение, табл. 1).
 - 2.3. Детям в возрасте **от 6 до 12 месяцев** вне зависимости от вида вскармливания, сезона года **с целью профилактики** дефицита витамина D рекомендуются препараты холекальциферола в дозе **1000 МЕ/сут (не требует** пересчета у детей на смешанном и искусственном вскармливании) (см. Приложение, табл. 1).
 - 2.4. Детям в возрасте **от 1 года до 3 лет** для профилактики дефицита витамина D рекомендуются препараты хо-

лекальциферола в дозе **1500 МЕ/сут** (см. Приложение, табл. 1).

- 2.5. Детям в возрасте **от 3 до 18 лет** для профилактики дефицита витамина D рекомендуются препараты холекальциферола в дозе **1000 МЕ/сут**, в ряде случаев детям от 11–18 лет (рост — «пубертатный спурт», половое созревание) — по **1000–2000 МЕ/сут** в зависимости от массы тела.
 - 2.6. Для **Европейского севера России** рекомендованы следующие дозы: **1–6 месяцев** (вне зависимости от вида вскармливания) — **1000 МЕ/сут**; **6–12 месяцев** — **1500 МЕ/сут**; **12–36 месяцев** — **1500 МЕ/сут**; дети **старше 36 месяцев** — **1500 МЕ/сут** (см. Приложение, табл. 1).
 - 2.7. Прием холекальциферола в профилактической дозировке рекомендован **постоянно, непрерывно, включая в том числе летние месяцы**.
 - 2.8. Без медицинского наблюдения и контроля уровня витамина D в крови не рекомендуется назначение доз витамина D более **4000 МЕ/сут** на длительный период детям в возрасте до 7 лет.
 - 2.9. С целью **антенатальной профилактики** дефицита витамина D всем женщинам назначается по **2000 МЕ в течение всей беременности** вне зависимости от срока гестации (см. Приложение, табл. 1).
 - 2.10. Для осуществления внекостных (некальциемических) эффектов требуются **большие дозы холекальциферола**, чем для проявления костных (кальциемических) функций.
- ## 3. Лечение (см. Приложение, табл. 1–4, Алгоритмы)
- 3.1. Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является **холекальциферол**.
 - 3.2. Лечение недостаточности и дефицита витамина D рекомендуется начинать с определения **исходной концентрации 25(ОН)D** и далее **дифференцированным назначением** дозы холекальциферола с использованием предложенной схемы (см. Приложение, табл. 3, алгоритм 1).
 - 3.3. Пациентам с ожирением, синдромом мальабсорбции, костными деформациями рекомендованы определение исходной концентрации 25(ОН)D и дифференцированное назначение дозы холекальциферола (см. Приложение, табл. 3, алгоритм 1).
- ## 4. Дополнительные рекомендации
- 4.1. Повышение уровня 25 (ОН)D до 80–100 нг/мл не означает проявления гипervитаминоза, однако требует коррекции дозы холекальциферола.
 - 4.2. Контроль за возможной передозировкой холекальциферола следует проводить по уровню кальция в суточной моче (не более 2 мг/кг в сутки). **Реакция Сулковича** не имеет диагностической ценности, поэтому использовать ее в практике **не рекомендуется**.
 - 4.3. Назначение витамина D **не противопоказано** детям с **малым размером большого родничка**.
 - 4.4. Всем детям рекомендуется адекватное возрасту потребление кальция с пищей, без добавления извне.

1. ИСТОРИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ВИТАМИНЕ D

Появление первых сведений о происхождении и биологических функциях витамина D в организме человека тесно связано с развитием учения о рахите. Интерес к этому заболеванию особенно живо проявился в эпоху промышленной революции XVII века. В период, когда люди стали активно переселяться из сельской местности в крупные города, где детям приходилось расти в переполненных, лишенных солнечного света кварталах, появились первые описания рахита (труды Whistler, Glisson, DeBoot) [1]. Ученые заметили, что дети, проживавшие в перенаселенных городах Северной Европы, имели деформации костного скелета в виде увеличения эпифизов длинных трубчатых костей и ребер, искривления нижних конечностей и позвоночника, слабость мышц.

Рахит, по-видимому, был хорошо известен врачам глубокой древности. Согласно описанию Геродота (484–425 гг. до н.э.), черепа убитых египетских солдат, по обычаю не закрывающих голову от солнца, были твердыми, в отличие от персов, носивших на голове тюрбаны, у которых черепа оказывались менее прочными. Таким образом, уже в далекие времена было отмечено влияние солнечного света на плотность костной ткани [2].

Описание болезни имеется в трудах Сорана Эфесского (98–138 гг.) и Галена (131–201 гг.). Соран Эфесский наблюдал в Риме детей с деформацией ног и позвоночника и объяснял ее ранним началом ходьбы. Гален в работах по анатомии впервые дал описание рахитических изменений костной системы, включая деформацию грудной клетки [2].

Возможно, что некоторые изменения скелета, вызываемые рахитом, принимали раньше за вполне нормальные особенности строения тела ребенка. Так, на картинах старых датских, голландских и немецких художников XV–XVI веков можно видеть детей с явными чертами заболевания — «олимпийским» лбом, деформацией грудной клетки, утолщенными эпифизами конечностей. В некотором противоречии с этим находится предположение Е.М. Лепского (1961 г.) о том, что до XVII века рахит не был распространенным заболеванием, т.к. в медицинской литературе тех времен о нем нет достоверных данных: скорее, можно допустить, что рахит не рассматривался как болезнь [3].

В 1650 году Френсис Глиссон в своем трактате представил первое полное клиническое и патологоанатомическое описание проявлений рахита [4]. По мнению ученого, основными факторами риска у детей являлись отягощенная наследственность и нерациональное питание матери. Большое значение автор придавал нервной или неустойчивой конституции одного или обоих родителей, обильному питанию (эпикурейству), ведению праздного образа жизни, отсутствию физического труда, «приверженности к разнеживающим искусствам и наукам, каковыми являются музыка, поэзия, ежедневное посещение комедий, а также усердное чтение романов». «Рахит развивается у детей, матери которых едят кушанья слишком плотные, вязущие, крепящие (копченое мясо, соленая рыба, неостывший хлеб), пьют старые, крепкие вина». По мнению Ф. Глиссона, рахит был распространен в зажиточных семьях и почти не встречался в семьях бедняков [4].

Некоторое время рахит называли «английской болезнью», так как в Англии отмечалась высокая частота распространения его тяжелых форм. Английское название «rickets» произошло от древнеанглийского «wrickken», что означает «искривлять», а Ф. Глиссон изменил его на греческое «rachitis» (болезнь спинного хребта), так как при рахите значительно деформируется позвоночник [4].

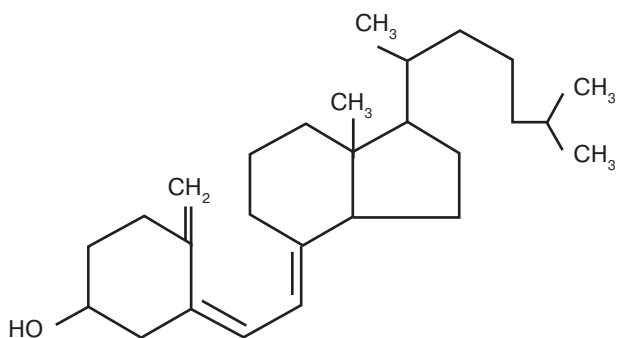
В отечественной литературе первые сведения о рахите относятся к началу XIX века. В 1830 году опубликована работа Григория Тихомирова «Правила о способе врачевания английской болезни». В 1847 году проф. С. Ф. Хотовицкий в своем руководстве «Педиятрика» представил определение рахита как «особенного страдания уподобительной деятельности, обнаруживающееся преимущественно распуханием и размягчением костей и, наконец, искривлением их». Автор подчеркивал, что при лечении рахита главное внимание следует уделять не лекарствам, а гигиеническим мероприятиям и организации правильного питания. При описании клинической картины рахита он указывал не только на изменения скелета, но и на большой живот, «обильный пот особенного запаха». С. Ф. Хотовицкий обращал внимание на вред мучного питания, перекорма, неопрятности, сытости, недостатка движений и солнечного света, о которых принято говорить в настоящее время.

В дальнейшем рахит продолжал привлекать русских исследователей: теме были посвящены работы Н. Ф. Филатова, А. А. Киселя, И. А. Шабада, В. П. Жуковского, Г. Н. Сперанского, А. Ф. Тура, Е. М. Лепского, М. Н. Бессоновой, К. А. Святкиной и др. [3]. Так, Н. Ф. Филатов подчеркивал, что рахит является общим заболеванием организма, проявляющимся главным образом своеобразным изменением костей.

История поиска причин и методов лечения рахита продолжалась около 270 лет, начиная с первых описаний клинических симптомов заболевания. В 1822 году Анджей Снядэцкий (польск. Jędrzej Śniadecki) отмечал, что дети, родившиеся в Варшаве, чаще болеют рахитом, нежели младенцы, родившиеся в сельской местности [5]. Основываясь на этом наблюдении, он сделал предположение, что солнечный свет, возможно, играет роль в предупреждении этой патологии. В 1890 году Т. А. Palm опубликовал результаты крупного эпидемиологического исследования, продемонстрировавшего, что рахит редко встречался в бедных городах Китая, Японии и Индии, где люди плохо питались и жили в нищете, тогда как у детей, проживающих в индустриальных городах Британских островов, заболеваемость рахитом была высока. Эти наблюдения привели ученого к выводу о необходимости систематического использования солнечных ванн как меры профилактики и лечения заболевания [6].

К сожалению, этим исследованиям не уделялось должного внимания вплоть до начала XX века, когда в 1919 году Курт Хулдшинский (польск. Kurt Huldschinsky) впервые показал, что заболевание у детей излечивается под влиянием лучей «искусственного горного солнца» (кварцевая лампа) [1]. Ученый поместил одну руку ребенка, больного рахитом, под воздействие ультрафиолетового излучения и обнаружил, что рахитические изменения в другой руке регрессировали. Практически одновременно с этим Эдвард Мелланби (англ. Edward Mellanby) в экспериментах на собаках доказал, что тяжелый рахит, вызванный рахитогенной диетой, излечивается рыбьим жиром, предположив, что подобный эффект обусловлен наличием в нем какого-то витамина [1]. Часть исследователей полагала, что антирахитическое действие рыбьего жира обусловлено наличием в нем витамина А. Однако, в 1922 году Е. F. McCollum и соавт. указали на наличие в рыбьем жире иного витамина: пропуская струю кислорода через тресковый жир и инактивируя витамин А, ученые обнаружили, что антирахитическое действие жира сохранялось. В дальнейшем в неомыляемой части трескового жира был найден другой витамин, обладавший сильным антирахитическим действием, — вита-

Рис. 1.1. Структура витамина D₃ [9]



мин D [7]. В 1924 году А. Hess и М. Weinstock впервые получили витамин D из растительных масел после их облучения ультрафиолетовыми лучами длиной волны 280–310 нм [8]. Позднее, в 1937 году, Адольф Виндаус (нем. Adolf Windaus) из 7-дегидрохолестерола впервые синтезировал витамин D₃ (рис. 1.1). В 60–80-х годах XX века группа исследователей под руководством Н. F. DeLuca детально изучила метаболизм витамина D и описала все его активные формы [9].

Начиная с выделения «жирорастворимого фактора роста» в 1913 году (американец Е. MacCollum), в течение всего XX века изучали роль витамина D в регуляции кальциевого-фосфатного метаболизма. Столетний период ознаменовался широким использованием масляных и спиртовых растворов витамина D для профилактики и лечения рахита [7]. Все изменения содержания кальция и фосфатов в крови трактовались как недостаточность витамина D и корректировались его препаратами. Успех такого лечения при этом однозначно расценивался как подтверждение гиповитаминоза D.

Наиболее значимыми событиями 60–80-х годов прошлого столетия следует считать открытие и изучение механизмов действия метаболитов витамина D, а также методов изучения обеспеченности различных групп населения. В эти же годы появились описания токсического действия больших доз витамина D с развитием гипервитаминоза D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова И. Н., Боровик Т. Э., Творогова Т. М., Дмитриева Ю. А., Васильева С. В., Звонкова Н. Г. *Витамин D: новый взгляд на роль в организме: учебное пособие*. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014.
2. Коровина Н. А., Захарова И. Н. Современные подходы к профилактике и лечению рахита у детей. *Лечащий врач*. 2003;02.
3. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А. Рахит: профилактика и лечение. *Педиатрия*. 2008;3:77–82.
4. Френсис Глиссон. De rachitide sive Morbo puerili, qui vulgò The Rickets dicitur, tractatus. Тракта. 1650.
5. Mozolowski W. Jędrzej Sniadecki (1768–1838) on the cure of rickets. *Nature*. 1939;143:121–124.
6. Palm T. A. The geographical distribution and etiology of rickets. *Practitioner*. 1890;45:270–342.
7. McCollum E. F., Simmonds N., Becker J. E., Shipley P. G. Studies on experimental rickets; and experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem*. 1922;53:293–312.
8. Hess A. F., Weinstock M. Antirachitic properties imparted to inert fluids and to green vegetables by ultraviolet irradiation. *J Biol Chem*. 1924;62:301–313.
9. DeLuca H. F. Vitamin D-dependent calcium transport. *Soc Gen Physiol Ser*. 1985;39:159–176.

2. МЕТАБОЛИЗМ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Витамин D существует в двух формах — **холекальциферол** и **эргокальциферол**, которые известны как витамин D₃ и витамин D₂. Отличаются они только строением боковой цепи; различия не влияют на обмен веществ, обе формы витамина D функционируют как гормоны. Однако трансформация эргокальциферола в активные формы витамина D происходит более медленно, поэтому витамин D₂ достаточно редко используется для компенсации дефицита витамина.

Холекальциферол (витамин D₃) синтезируется под действием ультрафиолетовых (УФ) лучей в коже и поступает в организм человека с пищей. Во время пребывания на солнце 7-дигидрохолестерин в коже превращается в провитамин D, а затем преобразуется в витамин D₃.

Эргокальциферол (витамин D₂) вырабатывается растениями и грибами, содержится в дрожжах и хлебе, поступает в организм только с пищей, в том числе в виде обогащенных витамином D₂ продуктов питания, либо в виде биологических активных добавок к пище.

При оценке УФ-излучения как источника обеспечения организма витамином D следует учитывать следующие особенности:

- 1) большая часть территории России расположена в зоне низкой инсоляции, и большинство населенных пунктов характеризуются малым числом солнечных дней в году (не более 40–70);
- 2) для синтеза витамина D необходим не просто солнечный свет, а УФ-излучение спектра В, которое достигает поверхности Земли далеко не во всех регионах страны;
- 3) интенсивность УФ-излучения спектра В, достаточная для синтеза витамина D, наблюдается только в определенное время суток (в основном с 11:00 до 14:00);
- 4) синтез витамина D в коже сильно снижается (практически до нуля) при повышенной облачности, тумане, пыльных бурях, загрязненности воздуха и пр.;
- 5) солнечный свет УФ-излучения спектра В не проникает через стекло, одежду, при использовании кремов от загара с высокой степенью защиты;

6) активность синтеза витамина D₃ в коже находится в обратной зависимости от степени пигментации кожи; у ребенка с исходно светлой кожей синтез витамина D прогрессивно падает по мере усиления загара; дети с темным цветом кожи составляют группу риска по гиповитаминозу, т.к. синтез витамина D₃ в коже у них минимален;

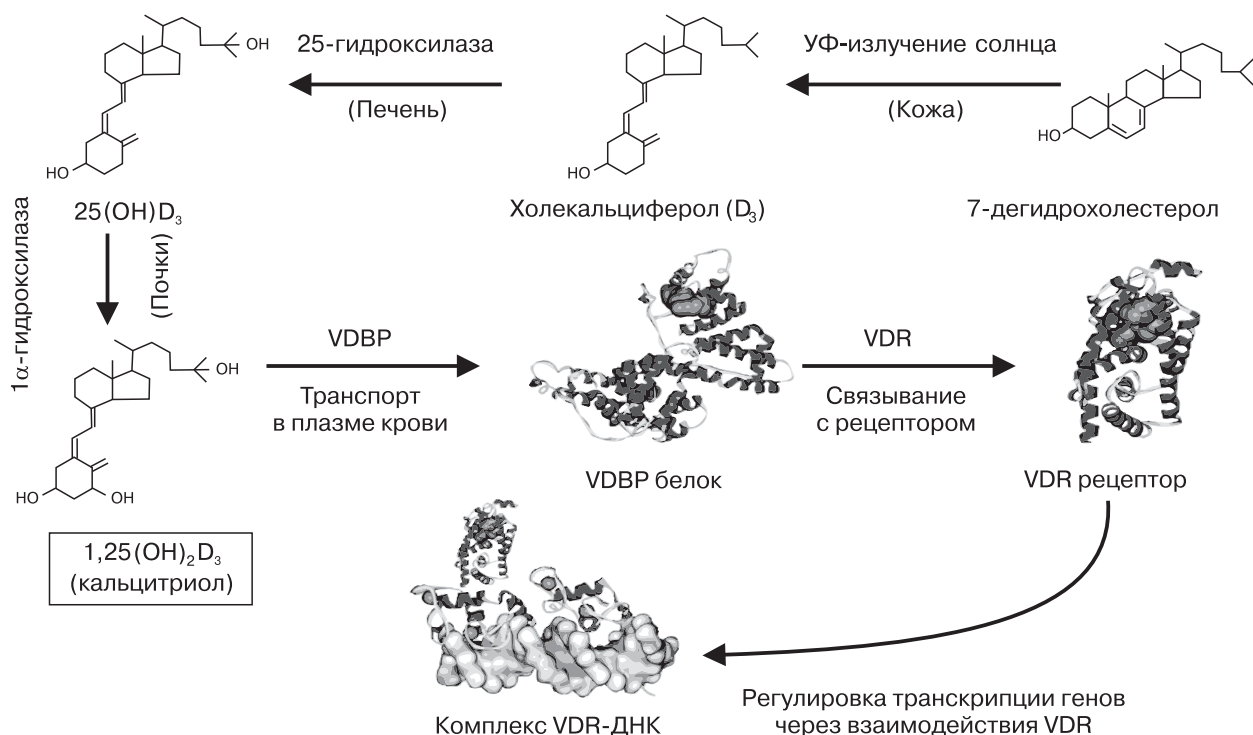
7) активный переход синтезированного витамина D из эпидермиса в кровоток происходит только при интенсивной физической нагрузке; гиподинамия существенно снижает поступление синтезированного в коже витамина в кровеносное русло.

Таким образом, при сочетании неблагоприятных факторов (недостаточная интенсивность УФ-излучения спектра В, темный цвет кожи, плохие экологические условия, использование кремов с защитными факторами, гиподинамия и т.д.) синтез витамина D резко снижается [1].

Эффекты воздействия солнечного света в разные времена года и разное время суток на конверсию (от латин. *conversio* — оборот, превращение) витамина D были изучены в одном из южных регионов Закавказья (Грузия), где, казалось бы, бывает «много» солнца. Исследование показало, что в период с октября по март конверсии вообще не происходит, а в июне и июле — месяцы с самым высоким уровнем конверсии — процесс совершается только с 11:00 до 14:00 по местному времени. Ограниченные уровни синтеза витамина D под воздействием солнечного света в течение большей части года и низкое потребление витамина с пищей объясняют высокую распространенность недостаточности витамина D у людей даже в южных регионах материка [2].

Витамин D становится биологически активным после того, как пройдет два этапа ферментативных преобразований в виде гидроксирования (рис. 2.1). На первом этапе метаболизма витамин D связывается с витамином D-связывающим белком (VDBP) плазмы крови, который взаимодействует с альбумином и транспортируется в печень. В купферовских клетках печени под воздействием мембранного фермента

Рис. 2.1. Метаболизм витамина D₃ в организме человека [3]



семейства цитохрома P450 25-гидроксилазы (CYP3A4) холестерин превращается в первый активный метаболит — 25-гидроксистероидкальциферол [25(OH)D], или кальцитриол (см. рис. 2.1). В осуществлении этой реакции также задействованы цитохромы CYP2C9 и CYP2D6 [3].

25(OH)D является основной формой витамина D, циркулирующей в крови. Образование 25(OH)D в печени регулируется по механизму обратной связи и поддерживается на относительно постоянном уровне. Уровень этого метаболита в крови может служить критерием обеспеченности организма витамином D [4].

Второй этап метаболизма происходит в почках с помощью фермента 1 α -гидроксилазы (CYP27B1), преобразующего 25(OH)D в биологически активный гормон кальцитриол — 1,25-дигидроксистероидкальциферол [1,25(OH)₂D]. Именно 1,25(OH)₂D вместе с паратгормоном и тиреокальцитонином обеспечивает фосфатно-кальцевый гомеостаз, процессы минерализации и роста костей.

25(OH)D метаболизируется в 1,25(OH)₂D также в различных тканях и клетках организма, участвуя в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки, способствует синтезу интерлейкинов и цитокинов, в том числе кателицидина D — противомикробного полипептида в макрофагах, а также обеспечивает другие внескелетные эффекты витамина D [5, 6].

Люди негроидной расы имеют более низкие уровни 25(OH)D, им чаще ставят диагноз дефицита витамина D, они имеют более высокую минеральную плотность костной ткани и более низкий риск переломов по сравнению с представителями белой расы. Выделены три основных циркулирующих варианта VDBP (Gc1F, C2, Gc1S), которые отличаются их сродством к 25(OH)D. Распространенность этих вариантов различается у разных этносов и популяций: вариант Gc1F более распространен среди лиц африканского происхождения [7].

1,25(OH)₂D (кальцитриол) связывается с рецептором в таргетных (от англ. *target* — цель, мишень) тканях. Кальцитриол имеет в 100 раз большее сродство к рецептору витамина D (VDR), чем 25(OH)D. Связываясь с ним, кальцитриол вызывает изменение транскрипции на уровне всего генома. На сегодня экспрессия (от латин. *expressio* — выражение) гена рецептора VDR установлена практически во всех тканях организма человека [8]. Экспрессия гена — это процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт — РНК или белок. Повышенные

(по сравнению с другими тканями) уровни экспрессии VDR найдены в миелоидных клетках, клетках кожи, толстого кишечника и коры надпочечников [4–6].

Молекулярные эффекты активированного VDR включают влияние на уровни гормонов, факторов роста и воспаления, белков и, безусловно, уровни кальция в крови [9]. Установлено и подтверждено существенное воздействие активированного VDR на экспрессию более чем 200 генов [10] (предполагается, что возможно воздействие на экспрессию более 5000 генов [11]). Примеры генов, обеспечивающих некоторые характерные биологические эффекты витамина D, приведены в табл. 2.1.

Биологические и клинические эффекты витамина D на организм человека не ограничиваются «классическими» и выходят далеко за рамки просто «профилактики рахита» и «метаболизма кости» (рис. 2.2)

Среди активируемых рецептором VDR генов только небольшая часть (7–10%) регулирует экспрессию белков, вовлеченных в гомеостаз кальция и фосфора [12, 13]. Результаты физиологических исследований, клинических наблюдений, рандомизированных контролируемых исследований показывают, что дефицит витамина D является универсальным фактором риска развития различных многофакторных заболеваний. В табл. 2.2 перечислены физиологические системы и процессы, реагирующие на гормонально активную форму витамина D [14–16].

Фармакологические и физико-химические исследования показали, что абсорбция витамина D в тонком кишечнике наиболее полно происходит из растворов так называемых мицелл (от латин. *mica* — крупинка) [17]. Мицеллы — наночастицы (10–1000 нм в диаметре) с «жировой начинкой» (содержащей витамин D) и гидрофильной оболочкой, которая позволяет наночастицам равномерно распределяться по всему объему водного раствора. Именно за счет образования мицелл и происходит «солюбилизация» витамина D (т. е. переход в водорастворимую форму) [18].

В водной среде мицеллы образуются особыми амфифильными молекулами (поверхностно активными веществами, или эмульгаторами), т. е. молекулами, имеющими **гидрофобный «хвост»** (выталкиваемый из водного раствора вследствие сил поверхностного натяжения) и **гидрофильную «голову»** (наоборот, обладающую повышенным сродством к водному раствору) (рис. 2.3).

Таблица 2.1. Примеры генов, регулируемых рецептором витамина D

Ген	Название белка	Функция	VDR
COX1	Циклооксигеназа 1	Синтез простагличина	+
TRPV6	Ионный канал TRPV6	Абсорбция кальция в кишечнике	+
CALB1	Кальбиндин	Транспорт кальция в кровеносное русло	+
OC	Остеокальцин	Минерализация кости, гомеостаз кальция	+
OPN	Остеопонтин	Закрепление клеток на поверхности кости	±
REN	Ренин	Регуляция артериального давления	-
CYP7A1	Холестерин гидроксилаза	Синтез желчных кислот	-
CYP24A1	24-гидроксилаза	Деградация 1,25(OH) ₂ D	+
CYP27B1	25(OH)D ₃ гидроксилаза	Синтез 1,25(OH) ₂ D	-
HDAC	Гистондеацетилаза	Модуляция роста клеток и апоптоза	+
IGFBP	Связывающий белок инсулиноподобного фактора роста	Усиливает действие инсулиноподобного фактора роста	+
PPARD	Фактор пролиферации пероксисом	Регуляция роста клеток	+

Примечание. «+» — увеличение экспрессии, «-» — уменьшение экспрессии, «±» — модуляция экспрессии в зависимости от дополнительных условий.

Рис. 2.2. Эффекты витамина D [1]

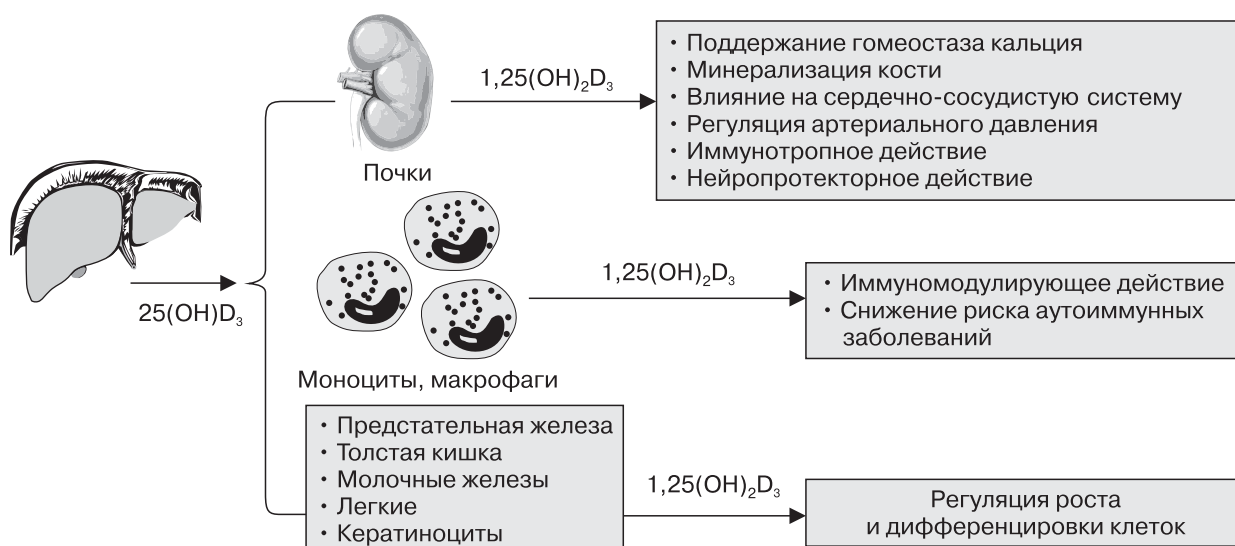
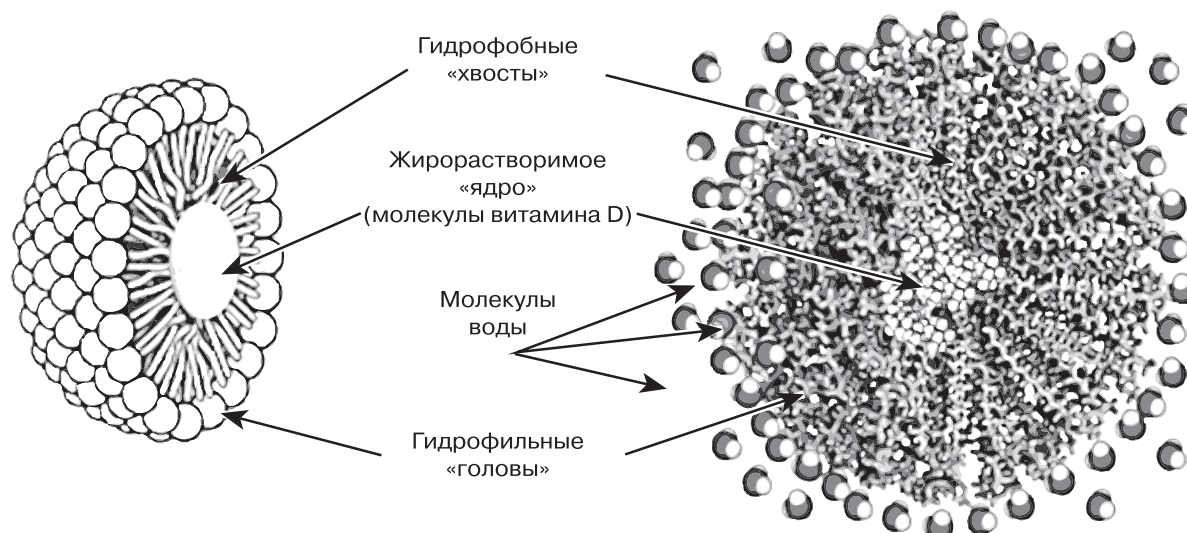


Таблица 2.2. Физиологические системы и процессы, регулируемые активной формой витамина D [14–16]

Физиологические системы	Физиологические процессы и влияние на них 1,25(OH) ₂ D	Нарушения и болезни, связанные с дефицитом витамина D
Гомеостаз кальция	Всасывание кальция в кишечнике, ремоделирование костей скелета	Рахит, остеомалация, остеопороз
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла	Повышение риска рака простаты, молочной железы, колоректального рака, лейкемии и других видов рака
Иммунная система	Стимуляция функции макрофагов и синтеза антимикробных пептидов	Повышенная частота инфекционных заболеваний, в т. ч. туберкулеза, а также аутоиммунных заболеваний, в частности сахарного диабета 1-го типа, рассеянного склероза, псориаза, язвенного колита, болезни Крона
β-Клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина	Нарушение секреции инсулина, толерантности к глюкозе; сахарный диабет
Сердечно-сосудистая система	Регуляция ренин-ангиотензиновой системы, свертывание крови, фибринолиз, функционирование сердечной мышцы	Высокорениновая (почечная) гипертония, повышенный тромбогенез; повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда
Мышечная система	Развитие скелетной мускулатуры	Повышенная частота миопатий
Мозг	Наличие рецептора витамина D и 1α-гидроксилазы витамина D в тканях мозга человека	Недостаток витамина D в период внутриутробного развития приводит к нарушениям поведенческих реакций во взрослом состоянии (исследования на мышах); у взрослых и пожилых людей повышает риск болезни Паркинсона и умственной деградации

Рис. 2.3. Мицеллярные структуры, образуемые поверхностно активными веществами в водном растворе [18]



Рекомендуемым препаратом для профилактики и лечения дефицита витамина D является холекальциферол (D₃)

В норме мицеллы, содержащие витамин D, образуются при транзите в кишечнике под действием природных эмульгаторов — желчных и жирных кислот. Благодаря процессу мицеллообразования (эмульгации) происходит всасывание в тонкой кишке не только витамина D, но и сложных липидов (например, лецитина), других жирорастворимых витаминов (А, Е и К).

Исследование свойств мицелл, образованных различными жирными кислотами, показало, что длинноцепочечные жирные кислоты в концентрациях порядка 500 мкмоль/л снижают всасывание холекальциферола, а омега-9 олеиновая кислота и омега-3 эйкозапентаеновая кислота значительно повышают всасывание холекальциферола [19].

У пациентов с муковисцидозом, холестазом и другими нарушениями функции печени (стеатогепатоз и др.) секреция желчных кислот снижается. Это затрудняет мицеллообразование и, следовательно, резко снижает усвоение витамина D (в т.ч. из масляных растворов) и других жирорастворимых витаминов. Синтез жирных кислот снижается в пожилом возрасте, при соблюдении определенных диет, при включении в рацион блокаторов мицеллирования и усвоения витамина D (пальмитиновой кислоты, насыщенных жиров, маргарина).

Мицеллированные (водорастворимые) растворы витамина D (к ним относится препарат «Аквадетрим») обеспечивают хорошую степень всасывания практически во всех возрастных группах пациентов (дети, взрослые, пожилые) с минимальной зависимостью от состава рациона, приема лекарственных препаратов, состояния печени и биосинтеза желчных кислот.

ЛИТЕРАТУРА

- Захарова И. Н., Яблочкова С. В., Дмитриева Ю. А. Известные и неизвестные факты о витамине D. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(2):26–31.
- Desai N. S., Tukvadze N., Frediani J. K., Kipiani M., Sanikidze E., Nichols M. M., Hebbar G., Kempker R. R., Mirtskhulava V., Kalandadze I., Seydaffkan S., Sutaria N., Chen T. C., Blumberg H. M., Ziegler T. R., Tangpricha V. Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary tuberculosis patients in Tbilisi, Georgia. *Nutrition*. 2012;28(4):362–6.
- Prosser D. E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*. 2004;29(12):664–673.
- Holick M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2):73–78.
- Holick M. F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116:2062–72.
- Holick M. F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:353–73.
- Camille E. Powe, Michele K. Evans, Julia Wenger, et al. Vitamin D — Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans. *N Engl J Med*. 2013;369:1991–2000.
- Norman A. W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;88(2):491–499.
- de Borst M. H., de Boer R. A., Stolk R. P., et al. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases? *Curr Drug Targets*. 2011;12(1):97–106.
- Ramagopalan S. V., et al. A ChIP-seq-defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution. *Genome Research*. 2010. Doi: 10.1101/gr.107920.110.
- Торшин И. Ю., Громова О. А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО. 2012. 768 с.
- Шварц Г. Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис. 2005.
- Giovannucci E. Expanding Roles of Vitamin D. *J Clin Endocrin Metab*. 2009;94(1):418–420.
- Norman A. W., Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med*. 2010;235:1034–1045.
- Grundmann M, von Versen-Höynck F. Vitamin D-roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:146.
- Шилин Д. Е. Витамин-гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010;12:17–23.
- Lenormand Y, Rautureau M, Mary JY, Rambaud JC. Intestinal absorption of vitamin D, linoleic acid and cholesterol from micellar solutions: study in normal humans by the «in situ» perfusion method]. *Biol Gastroenterol (Paris)*. 1975;8(3):207–221.
- Carre M, Miravet L, Hioco D. Solubilization of vitamin D₃ in a micellar solution. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1972;166(6):807–811.
- Goncalves A, Gleize B. Fatty acids affect micellar properties and modulate vitamin D uptake and basolateral efflux in Caco-2 cells. *J Nutr Biochem*. 2013;24(10):1751–7.

3. СОДЕРЖАНИЕ АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ВИТАМИНА D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА ВИТАМИНОМ D

Ранняя диагностика недостаточности витамина D возможна только при измерении определенных биохимических параметров, прежде всего уровней его метаболитов в крови. Клинические симптомы недостаточности витамина D в виде рахита, остеопороза и внескелетных проявлений в результате дефицита этого витамина возникают в течение длительного периода времени.

Наиболее информативным показателем обеспеченности организма витамином D является содержание кальцитриола [25(ОН)D] как в сыворотке, так и плазме крови [1]. 25(ОН)D имеет период полураспада около 2–3 недель. Кальцитриол включает в себя витамин D, полученный из пищевых продуктов, и витамин D, который синтезируется в коже после пребывания на солнце. Время полураспада в кровотоке другой активной формы витамина D — кальцитриола [1,25(ОН)₂D] — составляет всего 4 часа. Кальцитриол циркулирует в 1000 раз более низкой концентрации, чем 25(ОН)D, а уровень его в крови жестко регулируется сывороточными уровнями паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция и фосфатов [2–4].

Таким образом, 25(ОН)D (кальцитриол) является метаболитом витамина D, который используется для определения его статуса в организме человека [1].

Вопрос о том, какой уровень 25(ОН)D в сыворотке является нормальным, а какие показатели следует расценивать как гиповитаминоз, продолжает активно обсуждаться. К настоящему времени пересмотрена точка зрения об оптимальном содержании витамина D в сыворотке крови [5]. В течение многих лет считали, что дефицит витамина D в организме человека имеет место тогда, когда его концентрация в крови составляет менее 8 нг/мл. Тем не менее в 1997 году М.С. Chapuy с соавт. оценили соотношение между количеством 25(ОН)D и уровнем ПТГ, определив, что только при концентрации 25(ОН)D от 30 до 40 нг/мл достигается баланс данных биологически активных веществ в организме [6].

Фармакологические пробы показали значительное повышение уровней ПТГ, если исходные уровни 25(ОН)D были ниже 20 нг/мл. Уровни ПТГ демонстрируют обратную связь

с уровнем 25(ОН)D и достигают плато у взрослых при уровнях 25(ОН)D в крови 30–40 нг/мл. Уровень витамина D должен быть такой, при котором блокируется избыточный синтез ПТГ [7].

Адекватный уровень витамина D определяется как концентрация 25(ОН)D более 30 нг/мл (75 нмоль/л), недостаточность — как 21–30 нг/мл (51–75 нмоль/л), дефицит — менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) [8]

ЛИТЕРАТУРА

1. Holick M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73–78.
2. Holick M. F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(3):353–373.
3. Bouillon R. *Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications.* Endocrinology / Ed. by L. J. de Groot, J. L. Jameson. Philadelphia: WB Saunders. 2001. P. 1009–1028.
4. Bischoff-Ferrari H. A., Giovannucci E., Willett W. C., et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):18–28.
5. Chun Rene F, Adams John S, Hewison, Martin Back to the future: a new look at vitamin D. *J Endocrin.* 2008; 198(2):261–9.
6. Chapuy M. C., Preziosi P., Maamer M., Arnaud S., Galan P., Hercberg S., Meunier P. J. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int.* 1997;7:439–443.
7. Holick M. F. Variations in 25-hydroxyvitamin D assay results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):210.
8. Holick M. F., et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrin Metab.* July 2011; 96(7):1911–1930.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НИЗКОГО СТАТУСА ВИТАМИНА D

В последние годы отмечается резкое повышение интереса к изучению роли витамина D в организме человека. Это связано с тем, что накоплены и вновь появляются данные не только о костных (кальциемических) эффектах витамина D, но и о совершенно новых его проявлениях — внекостных (некальциемических). Согласно современным представлениям, дефицит витамина D связан с повышенным риском развития сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий, острого инфаркта миокарда, различных форм рака, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, снижением иммунной защиты организма и повышением уровня смертности (рис. 4.1) [1]. Эти исследования являются результатом понимания, что витамин D не является витамином в классической интерпретации. Он представляет собой стероидный прегормон с аутокринным, паракринным и эндокринным действием, который с помощью ферментативных процессов последовательно превращается в организме в биологически активные метаболиты, влияющие на различные органы и ткани посредством геномных и негеномных эффектов [2].

Рис. 4.1. Возможные последствия костных и внекостных проявлений недостаточности и дефицита витамина D [1]

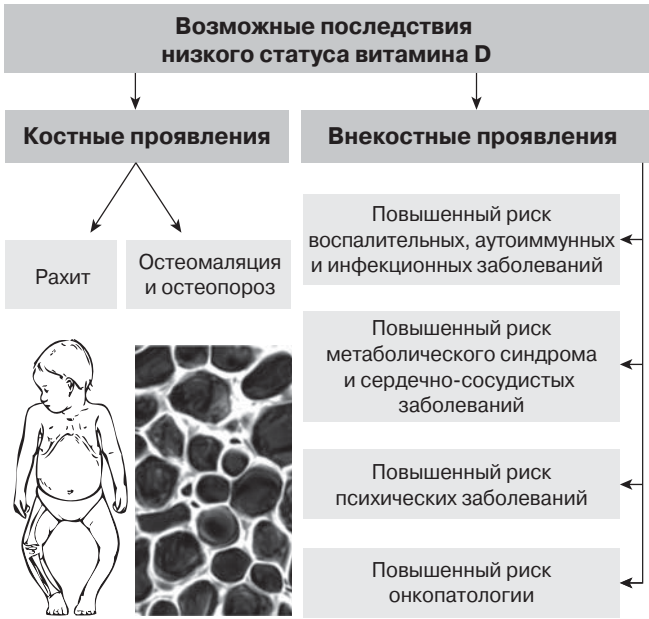


Таблица 4.1. Группы риска по развитию рахита алиментарной этиологии

Фоновые состояния	Патологические состояния
Отягощенная наследственность по нарушениям фосфорно-кальциевого обмена. Недоношенность. Морфофункциональная незрелость. Внутриутробная гипотрофия. Многоплодная беременность. Повторные роды с малыми промежутками между ними. Вскармливание неадаптированными смесями. Снижение двигательной активности (тугое пеленание, длительная иммобилизация). Недостаточная инсоляция. Смуглая кожа. Заболевания эпидермиса	Синдром мальабсорбции (целиакия, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, экссудативная энтеропатия и др.). Применение антиконвульсантов у детей с судорожным синдромом. Хроническая патология почек, печени, желчевыводящих путей. Частые респираторные заболевания

4.1. Костные (кальциемические) проявления низкой обеспеченности организма витамином D

Основными проявлениями низкой обеспеченности витамином D в классическом понимании остаются рахит, остеомалиция и остеопороз.

4.1.1. Рахит

Рахит — нарушение минерализации растущей кости, обусловленное временным несоответствием между потребностями растущего организма в фосфоре и кальции и недостаточностью систем, обеспечивающих их доставку в организм ребенка [3–8].

В 2016 году принят Глобальный консенсус по профилактике и лечению рахита алиментарной этиологии, который дает схожее определение рахита: нарушение дифференцировки хондроцитов, минерализации зон роста и остеоида у детей, вызванное дефицитом витамина D и/или недостаточным поступлением кальция [9]. Таким образом, основным этиологическим фактором возникновения рахита являются дефицит поступления витамина D с пищей, дефицит кальция, дефицит фосфора и ацидоз дистальных почечных канальцев [10].

В данной Национальной программе рассматривается рахит, возникший в результате недостаточного поступления витамина D и кальция с пищей или рахита алиментарной этиологии.

Случаи рахита описаны во всех странах мира, включая страны Африки и Азии. Учитывая костные проявления рахита, его частота среди детей раннего возраста колеблется, по данным разных авторов, от 1,6 до 35% [10]. В последние годы нарушения минерализации нередко выявляются у детей подросткового возраста, особенно при дефектах питания, а также у темнокожих жителей южных регионов, переехавших в европейские страны.

Существуют группы риска по развитию рахита (табл. 4.1). В силу быстрого роста и активности процессов перестройки костной ткани у детей первых лет жизни, особенно у недоношенных, имеется высокая потребность в фосфатно-кальциевых солях и витамине D при относительной незрелости механизмов, осуществляющих доставку и отложение этих минеральных веществ в кость. Отмечается недостаточная минерализация костного матрикса, прежде всего в метафизарных зонах роста [10–13].

Остеомаляция — нарушение минерализации костного матрикса в уже созревшей костной ткани — хотя и присутствует у детей с рахитом, данный термин обычно используется для описания нарушений минерализации костной ткани после завершения роста [9].

Факторы, обуславливающие развитие рахита у детей

1. **Высокие темпы роста и развития детей в раннем возрасте** и повышенная потребность в минеральных компонентах, особенно у недоношенных детей. Увеличение темпов роста у детей происходит весной (по сравнению с осенними месяцами), что в условиях высоких темпов прибавки массы у детей раннего возраста, особенно на первом году жизни, повышает их потребность в минеральных компонентах в этот период и способствует развитию рахита.
2. **Дефицит кальция и фосфора в пище, связанный с дефектами питания.** Обмен кальция и фосфатов имеет особое значение в антенатальном периоде жизни. Повышенный риск недостаточности кальция у беременной и, как следствие, у ребенка в период его внутриутробного развития возникает, если женщина не употребляет по разным причинам молочные продукты (вегетарианство, аллергия на белки молока, лактазная недостаточность и др.), при ограничении в питании мяса, рыбы, яиц (дефицит белка), при избытке в пище клетчатки, фосфатов, жира, приеме энтеросорбентов [14].
Достаточных запасов кальция и фосфора во время беременности, как правило, не бывает, так как энергетическая ценность среднесуточных рационов питания обследованных женщин составляет 1500–1800 ккал при рекомендуемом потреблении 2500–3000 ккал/сутки. Они употребляют недостаточное количество мяса, молочных продуктов, животного масла, овощей и фруктов. В результате остеопения (по данным УЗ-остеометрии) выявляется у 10% новорожденных, родившихся от здоровых матерей, и у 42% детей, родившихся у женщин с гестозом [10]. В грудном молоке содержание кальция колеблется от 15 до 40 мг/дл, и дети первых месяцев жизни за сутки получают от 180 до 350 мг кальция. В то же время необходимое количество кальция для детей пер-

вых 6 месяцев жизни составляет не менее 400 мг/сутки. Содержание фосфора в грудном молоке колеблется от 5 до 15 мг/дл, и дети первых месяцев жизни за сутки получают от 50 до 180 мг фосфора. Для детей первого полугодия необходимое количество фосфора составляет не менее 300 мг. Дефицит кальция и фосфора в рационе и нарушение их соотношения возможны при несоблюдении принципов рационального питания у детей, находящихся на искусственном вскармливании, или при пролонгировании естественного вскармливания [10]. Длительное вскармливание грудным молоком на фоне позднего введения прикорма (в 7–8 месяцев и позже) не позволяет избежать развития у ребенка гиповитаминоза даже при соблюдении кормящими матерями полноценной сбалансированной диеты [15].

В табл. 4.2 представлены основные продукты, являющиеся источником витамина D.

Данные о содержании витамина D в некоторых отечественных пищевых продуктах представлены в табл. 4.3. Накоплены факты, подтверждающие существенное значение в патогенезе рахита и других пищевых веществ. Так, доказано отрицательное влияние дефицита в пищевом рационе витаминов А, С, группы В (особенно В₁, В₂, В₆), фолиевой кислоты, таких микроэлементов, как цинк, медь, железо, магний, марганец и др. Кроме того, рахит легче возникает и тяжелее протекает при избыточном употреблении однообразной пищи, в том числе мучных изделий (макароны, каши и т.д.), из-за наличия в зерновых продуктах фитиновой кислоты, образующей в кишечнике нерастворимые соли с кальцием, уменьшая тем самым его всасывание [19].

3. **Нарушение всасывания кальция и фосфатов в кишечнике, повышенное выведение их с мочой или нарушение утилизации в кости,** обусловленные незрелостью транспортных систем в раннем возрасте или заболеваниями кишечника, печени и почек. У детей с низкой массой тела при рождении развитие рахита связано с дефицитом фосфатов на фоне усиленного роста и малого количества этого иона в пище, причем успешное излечение рахита обеспечивается увеличением фосфатов в пище

Таблица 4.2. Источники витамина D [16, 17]

Продукты		Содержание витамина D ₃
Необогащенные	Рыбий жир	400–1000 МЕ/1 ч. л.
	Печень трески	4000 МЕ/100 г
	Лосось свежий, дикий	600–1000 МЕ/100 г
	Лосось свежий, аквакультура	100–250 МЕ/100 г
	Лосось консервированный	300–600 МЕ/100 г
	Сардина консервированная	300 МЕ/100 г
	Макрель консервированная	250 МЕ/100 г
	Тунец консервированный	236 МЕ/100 г
	Грибы шиитаке свежие	100 МЕ/100 г
	Желток куриного яйца	20 МЕ/1 желток
Обогащенные	Молоко	100 МЕ/230 мл
	Детская молочная смесь	100 МЕ/230 мл
	Йогурт	100 МЕ/230 мл
	Сливочное масло	56 МЕ/100 г
	Маргарин	429 МЕ/100 г
	Сыр	100 МЕ/85 г
	Злаки для завтрака	~100 МЕ/1 порция
	Апельсиновый сок	100 МЕ/230 мл

Таблица 4.3. Содержание витамина D в отечественных продуктах питания [16, 18]

Продукт	Содержание витамина D, мкг/100 г*
Молоко коровье	0,06
Молоко козье	0,05
Сливки 10%	0,8
Сливки 20%	0,12
Сливки 30%	0,15
Окунь морской	2,3
Кета	16,3
Нототения мраморная	17,5
Сельдь атлантическая жирная	30,0
Горбуша (консервы)	12,0
Печень трески (консервы)	100
Цельное куриное яйцо	2,2
Желток	7,7
Яичный порошок	5,5

Примечание. * — содержание витамина D в продуктах питания и лекарственных препаратах измеряется в МЕ или мкг. Коэффициент перерасчета: 1 мкг = 40 МЕ.

и повышением их уровня в крови. Гипокальциемия, вторичный гиперпаратиреозидизм, низкая тубулярная реабсорбция фосфатов и последующая гипофосфатемия развиваются при синдроме мальабсорбции.

4. **Снижение уровня кальция и фосфатов в крови и нарушение минерализации кости** при длительном алкалозе, дисбалансе цинка, магния, стронция, алюминия, обусловленных разными причинами.
5. **Нарушение физиологического соотношения остеотропных гормонов** (паратгормона и тиреокальцитонина), связанного со снижением продукции ПТГ (чаще наследственно обусловленный гипопаратиреоз).
6. **Экзо- или эндогенный дефицит витамина D**, а также более низкий уровень метаболита витамина D как модулятора обмена фосфатов и кальция, особенно в зимне-весенние месяцы года.
7. **Сниженная двигательная и опорная нагрузка** и вторичные в связи с этим нарушения обмена кальция; ограниченная естественная инсоляция у неврологических больных, детей с врожденным вывихом бедра.

Развитие костных признаков рахита у детей раннего возраста обусловлено быстрыми темпами роста, высокой скоростью моделирования скелета и дефицитом в растущем организме фосфатов и кальция при несовершенстве путей их транспорта, метаболизма и утилизации (гетерохрония созревания). Поэтому неслучайно в настоящее время рахит нередко относят к пограничным, переходящим состояниям у детей раннего возраста.

Классификация рахита

Диагноз рахита устанавливается на основании анамнеза, данных объективного осмотра, результатов биохимических исследований и подтверждается рентгенологическими данными [9].

Классификация рахита по О. С. Дулицкому (1947) представлена в табл. 4.4.

В последние годы чаще в единую классификацию объединяют рахит у детей раннего возраста со вторичными рахитическими поражениями костей, а также врожденными и наследственными причинами [19–22].

Выделение начального периода рахита неоправдано, так как клиническая картина при этом включает неспецифические докостные проявления, которые сегодня должны рассматриваться как синдром вегето-висцеральной дисфункции у детей раннего возраста. У 72% детей с так называемым начальным периодом рахита установлен отягощенный перинатальный анамнез, у 43,6% — миотонический синдром и пирамидная недостаточность. При проведении кардиоинтервалографии у таких детей отмечается активация симпатического отдела вегетативной нервной системы. Наиболее выраженные изменения наблюдаются у детей с крупной массой тела.

Клиническая картина рахита [23–25]

Признаки и симптомы со стороны скелета:

- отечность в области лучезапястных и голеностопных суставов;
- отсроченное закрытие большого родничка (в норме закрывается к 2 годам);
- отсроченное прорезывание зубов (отсутствие резцов к 10 месяцам, отсутствие моляров к 18 месяцам);
- деформации нижних конечностей (О-образное/Х-образное/Z-образное искривление ног);
- рахитические четки (увеличение реберно-грудинных сочленений: ощущается при пальпации по передней поверхности грудной клетки, латеральное сосковой линии);
- выступание лобных бугров;

Таблица 4.4. Классификация рахита (О. С. Дулицкий, 1947)

Степень тяжести	Период заболевания	Течение
Рахит I степени — легкий	Разгар	Острое
Рахит II степени — средней тяжести	Реконвалесценция	Подострое
Рахит III степени — тяжелый	Остаточные явления	-

- краниотабес (размягчение костей черепа, обычно выявляется при пальпации лобных швов в первые 3 месяца жизни);
- боль в костях, беспокойство и раздражительность;
- рентгенологические признаки;
- расширение, уплощение или вогнутость, блюдцеобразная деформация, шероховатость поверхности и трабекулярность метафизов;
- расширение зон роста;
- остеопения;
- деформации таза, в том числе сужение выхода из малого таза (риск патологического течения родов и смерти);
- стойкие и клинически значимые деформации;
- патологические переломы;
- внескелетные проявления;
- гипокальциемические судороги и тетания;
- гипокальциемическая дилатационная кардиомиопатия (сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, остановка сердца, смерть);
- отставание в прибавке массы тела и росте;
- замедленное формирование двигательных навыков и мышечная гипотония;
- повышение внутричерепного давления.

В зависимости от степени тяжести и периода заболевания наблюдается следующая клиническая симптоматика.

Для **рахита легкой степени (I)** обязательным является наличие костных изменений, преимущественно в виде остеомалии: податливость при пальпации костей черепа — краниотабес, утолщения на ребрах в местах перехода хряща в кость — «четки», а также умеренная гипотония мышц. Выявление исключительно симптомов нарушения деятельности вегетативной нервной системы (потливость, беспокойство, раздражительность) *не является* основанием для постановки диагноза, как это было принято ранее.

Рахит средней степени тяжести (II) характеризуется выраженными проявлениями остеомалии и остеонной гиперплазии: лобные и теменные бугры, «четки», деформации грудной клетки с расширением нижней апертуры грудной клетки и втяжением ребер — гаррисонова борозда; умеренная, чаще варусная деформация нижних конечностей, а также выраженная гипотония мышц — «лягушачий» живот.

Рахит тяжелый (III степень) характеризуется грубыми деформациями черепа (западение переносицы, «олм-пийский» лоб), грудной клетки («куриная» грудь, «грудь сапожника»), позвоночника (рахитический кифоз), утолщение эпифизов костей предплечья (рахитические «брас-леты») и фаланг пальцев («нити жемчуга»), нижних конечностей (X-образные или O-образные); нарушаются время и порядок прорезывания зубов, возможны переломы костей, выраженная мышечная гипотония, увеличение в объеме живота («лягушачий» живот), задержка в развитии стати-ческих функций.

В зависимости от причины развития рахитического про-цесса выделяют 3 формы заболевания (рис. 4.2) — кальций-дефицитный, фосфатдефицитный и витамин D-дефицит-ный рахит [26–31].

Причинами дефицита кальция и развития **кальцийде-фицитного состояния** является, прежде всего, недостаток кальция в пище, особенно при длительном кормлении детей грудным молоком; нарушение всасывания кальция при синдроме мальабсорбции. Дефициту кальция способствует вегетарианство, особенно в африканских странах, при-чем лечебный эффект достигается применением препаратов кальция. Реже кальцийдефицитные состояния могут возни-кать при избытке фосфатов в пище, дефиците магния, дли-тельном алкалозе, эндокринных дисфункциях (снижение уровня ПТГ, повышение тиреокальцитонина). При развитии кальцийдефицитного рахита вначале уменьшается уровень кальция в сыворотке, затем — после ответа ПТГ — уровень кальция нормализуется со снижением уровня фосфатов из-за повышенного их выведения с мочой (разные биохими-ческие стадии одного процесса). Активность щелочной фос-фатазы при этом повышена, содержание 25(OH)D в плазме крови нормальное.

Всем детям рекомендуется адекватное возрасту потребление кальция с пищей, без добавления извне

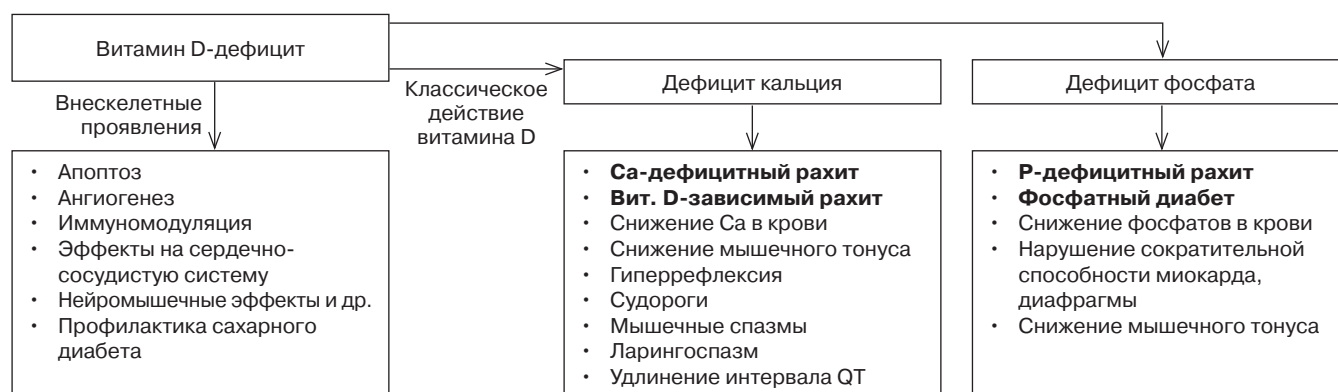
К нечастым проявлениям гипокальциемии относят гиперрефлексию, мышечные спазмы, ларингоспазм, удлине-ние интервала QT на электрокардиограмме.

Фосфатдефицитный рахит может развиваться не только вследствие недостаточного поступления фосфатов как главной причины остеопении у недоношенных детей, но и при повышенной потребности в фосфатах в условиях быстрого роста и нарушении всасывания в кишечнике, а так-же у пациентов, находящихся на полном парентеральном питании. Рахит, связанный с недостатком фосфатов, возмо-жен при почечной тубулярной недостаточности вследствие незрелости почечных канальцев и повышенных потерях фосфатов с мочой или нарушения реабсорбции фосфатов при гиперпаратиреозидизме на фоне гипокальциемии, кото-рая быстро компенсируется вымыванием кальция из кости. Гипофосфатемия развивается при метаболическом ацидозе, острой почечной недостаточности, онкогенной остеомали-ции, длительном применении глюкокортикостероидов и др.

В настоящее время нарушения метаболизма фосфатов в значительной степени связываются с изменением фактора роста фибробластов 23 (FGF23), внеклеточным фосфогли-копротеином матрикса и другими метаболитами, известны-ми как фосфатонины.

Наиболее характерными признаками фосфатдефицит-ного рахита являются снижение уровня фосфатов в кро-ви, нормальный уровень кальция, повышение активности

Рис. 4.2. Формы рахита у детей раннего возраста [26–31]



щелочной фосфатазы, неизменный уровень метаболитов витамина D. Именно дефицит фосфатов, а не кальция и витамина D, коррелирует со степенью рахитических костных изменений и степенью рентгенологических признаков рахита [32, 33].

К внекостным проявлениям гипофосфатемии относятся снижение мышечного тонуса, нарушение сократительной способности миокарда, признаки метаболической энцефалопатии вследствие ишемии (раздражительность, парестезии), дыхательная недостаточность (нарушение сократительной способности диафрагмы).

Экзо-/эндогенный дефицит витамина D как модулятора обмена фосфатов и кальция также приводит к рахиту. В случае дефицита витамина D возможны вторичные нарушения обмена кальция и фосфатов, которые и определяют характер клинических, биохимических и рентгенологических проявлений.

Течение рахита у детей может быть острым или подострым. При остром течении в клинической картине преобладают признаки остеомалации у детей первых 6 месяцев жизни, позже чаще развивается подострое течение с манифестацией симптомов остеонидной гиперплазии.

Диагностика рахита

Диагностика основана на выявлении характерных проявлений со стороны костной системы. Рентгенологическая картина в период разгара характеризуется специфическим поражением эпиметафизарных зон трубчатых костей, так называемым рахитическим метафизом — размытыми зонами минерализации, расширением метафизарных зон, бокаловидной деформацией эпиметафизарных отделов костей («браслетки»), нечеткостью ядер окостенения; определяются остеопения и грубый трабекулярный рисунок диафизарных отделов. Наблюдаются также расширение зон роста, блюдцеобразная деформация метафизов, неровность и вогнутость их краев, наличие которых подтверждает диагноз рахита [9].

Наиболее выраженные клинические и рентгенологические признаки рахита развиваются в основном при гипофосфатемии, реже — при гипокальциемии.

Исключительно результатов биохимического исследования недостаточно для установления диагноза рахита, к тому же они не всегда позволяют определить, что является первичной причиной рахита — дефицит витамина D или кальция, так как очень часто имеет место сочетанный дефицит данных веществ. Характерными для рахита биохимическими изменениями являются снижение уровня 25(OH)D, фосфора и кальция в сыворотке крови и снижение уровня кальция в моче. В противоположность этому практически у всех пациентов наблюдается повышение уровней ПТГ сыворотки, щелочной фосфатазы и фосфора в моче [9, 24].

Диагноз рахита не должен основываться на таких патологических симптомах, как позднее прорезывание зубов, позднее закрытие большого родничка, задержка статикомоторного развития [22].

Все дети с клиническими проявлениями тяжелого рахитического процесса должны обследоваться для исключения генетически детерминированных форм рахита.

В табл. 4.5 представлен дифференциально-диагностический алгоритм постановки диагноза состояний, вызвавших рахит.

4.1.2. Остеопороз

В детском и подростковом возрасте максимально полно накапливается объем костной массы, обеспечивающей прочность и устойчивость скелета к воздействию различных неблагоприятных факторов в последующие годы жизни. Формирование пиковой костной массы является ключевым этапом возрастного развития скелета и физиологическим моментом, определяющим прочность кости на протяжении всей жизни человека. В течение первых двух лет жизни человек приобретает 25% объема костной массы, к 18 годам — 90%, оставшиеся 10% будут приобретены в фазу консолидации скелета [34]. Адекватный уровень витамина D, адекватное потребление кальция и физическая нагрузка позволяют в совокупности создать адекватный уровень минеральной плотности костной ткани [35, 36].

Остеопороз — заболевание, характеризующееся снижением костной массы и микроструктурной перестройкой костной ткани, приводящей к повышенной ломкости костей и, как следствие этого, повышению риска переломов [37, 38]. Остеопороз — это «неинфекционная эпидемия», поскольку им страдают от 25 до 40% взрослого населения. По значимости проблемы остеопороз занимает среди неинфекционных заболеваний 4-е место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета [39]. Остеопороз и переломы у взрослых являются следствием нарушения минерального обмена у детей и подростков. В подростковом возрасте должно происходить накопление до 60% костной массы. Однако, по данным ряда авторов, от 40 до 60% школьников имеют сниженную минерализацию костной ткани [39]. Таким образом, классическое определение остеопороза не всегда применимо в педиатрической практике ввиду того, что большой процент детей имеет сниженную минеральную плотность костной ткани, но не имеет какой-либо клинической симптоматики [40, 41].

Факторы, обуславливающие развитие остеопороза

В детском возрасте снижение костной массы может быть обусловлено влиянием множества факторов (табл. 4.6). Следует отметить, что генетические факторы определяют

Таблица 4.5. Дифференциально-диагностический алгоритм лабораторных показателей этиологии рахита

Нарушение	Кальций сыворотки крови	Фосфор сыворотки крови	ПТГ	25(OH)D	ЩФ	Кальций мочи	Фосфор мочи
Дефицит витамина D	N, ↓	↓	↑	↓	↑	↓	↑
Дефицит кальция	N, ↓	↓	↑	N	↑	↓	↑
Дефицит фосфора	N	↓	N, ↓	N	↑	↑	↓
Опухольиндуцируемый рахит	N	↓	N	N	↑	↓	↑
Синдром Фанкони	N	↓	N	N	↑	↓/↑	↑
Хроническая болезнь почек	N, ↓	↑	↑	N	↑	N, ↓	↓

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон, ЩФ — щелочная фосфатаза. N — норма, ↓/↑ — понижение/повышение уровней показателей.

Таблица 4.6. Факторы риска развития остеопороза у детей и подростков

Факторы	
Генетические и антропометрические	<ul style="list-style-type: none"> • Пол • Возраст • Этническая принадлежность • Генетическая (семейная) предрасположенность • Низкая масса тела при рождении • Недоношенность
Гормональные	<ul style="list-style-type: none"> • Заболевания эндокринной системы • Дисгармоничное становление пубертата
Образ жизни	<ul style="list-style-type: none"> • Вредные привычки (курение, алкоголизм) • Употребление кофе и кофеинсодержащих напитков • Недостаточное питание • Малоподвижный образ жизни • Повышенные физические нагрузки • Недостаточность инсоляции
Хронические соматические заболевания	-
Рахит, перенесенный в раннем детстве	-
Длительное применение некоторых лекарственных препаратов	Глюкокортикостероиды, антиконвульсанты, гормоны щитовидной железы, гепарин, антацидные препараты и др.

вариабельность костной плотности на 75–80%, остальные факторы — на 20–25%.

Наибольшее влияние на костный метаболизм оказывают характер питания (особо следует отметить дефицит кальция и белка) и гипокинезия. Наиболее специфическими для детского возраста факторами риска остеопороза являются рахит и недоношенность. Низкий статус витамина D ассоциируется с отрицательным кальциевым балансом, снижением минерализации костной ткани [42].

Среди факторов риска развития остеопении/остеопороза у детей ведущее место занимает недостаточное потребление кальция и витамина D, поскольку оптимальное их поступление чрезвычайно важно для формирования кости. В период бурного роста подростки наращивают более 1/3 общей «взрослой» массы костей, что отражает напряженность процессов обмена кальция в это время и предъявляет жесткие требования к обеспечению им растущего организма. Улучшают всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте витамин D (пищевой источник — жирные сорта рыбы), оптимальное содержание жиров (0,04–0,08 г кальция на 1 г жира), оптимальное соотношение кальция с фосфатами (1:1,2–1,5) и кислотность содержимого желудка. Недостаточное потребление кальция негативно сказывается на линейном росте костей, а позднее приводит к уменьшению минеральной костной плотности. Известно, что у школьников при потреблении кальция менее 370 мг/день отмечается задержка роста и массы тела, а при поступлении кальция в организм менее 230 мг/день обнаруживается снижение минеральной костной плотности. Физическая активность и связанная с ней достаточная мышечная сила оптимально влияют на формирование прочности кости [43].

Формы остеопороза у детей и подростков

Существуют две формы остеопороза у детей и подростков: врожденный, или первичный (идиопатический ювенильный остеопороз, наследственные нарушения соединительной ткани: несовершенный остеогенез, синдром Элерса–Данлоса, синдром Брука, синдром Марфана, гомоцистинурия, псевдоглиомный остеопороз), и вторичный (нейромышечные нарушения, хронические заболевания, эндокринная патология, врожденные нарушения метаболизма; ятрогенные вмешательства, например назначение глюкокортикостероидов) остеопороз.

Костные переломы являются основным осложнением остеопороза в любом возрасте.

При изучении эпидемиологии переломов у детей отмечаются два пика максимума — в возрасте 5–7 и 13–14 лет: в возрасте от 0 до 16 лет 42% мальчиков и 27% девочек имеют переломы [43]. Этот феномен объясняется значительным увеличением в эти периоды длины тела при недостаточном накоплении возрастной костной массы [44].

При обследовании 1249 школьников-подростков в России общая частота остеопении в 10–18 лет составила 28,8% у мальчиков и 32,2% у девочек, частота остеопороза — 2,9 и 1,75% соответственно. Проведенный анализ показал вероятность мультифакториальности в развитии нарушений минеральной плотности, возможность различных комбинаций факторов и их потенцирующее действие друг на друга. Во всех возрастных группах выявлены достоверные отрицательные корреляции между скоростью линейного роста детей и плотностью кости. Эта особенность выражена для девочек в возрасте до 14 лет и мальчиков старше 13 лет, когда процессы роста наиболее интенсивны. Дефицит массы тела является одним из ведущих факторов развития остеопении и остеопороза. В группе детей с избытком массы тела отклонение Z-критерия от нормы, по данным рентгено- и УЗ-денситометрии, было установлено в среднем в 11% случаев, остеопороз не встречался [10].

Большинство подростков не достигают рекомендуемой ежедневной нормы потребления кальция, получая ежедневно в среднем 600–800 мг при норме 1200–1500 мг/сутки, при этом у 1/3 детей уровень потребления кальция составляет не более 400 мг/сутки.

Наличие хронических заболеваний оказывает свое влияние на накопление в кости минеральных веществ и минеральную костную плотность, особенно это касается заболеваний желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и носоглотки. Остеопения при хронической гастродуоденальной патологии встречается в 27% случаев, при этом частота отклонения Z-критерия у детей с эрозивным поражением желудочно-кишечного тракта существенно выше — до 71%. Среди пациентов с заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы остеопения диагностируется в 41 и 30% случаев соответственно. Достаточно высока корреляция между частотой заболеваний желудочно-кишечного тракта и распространенностью курения среди подростков, причем оба этих фактора являются значимыми в механизме нарушения минерального обмена кости [10].

В подростковом возрасте, когда происходит очередное ускорение роста, может возникнуть дефицит минеральных компонентов, прежде всего кальция, и развиться рахит. Это

состояние проявляется карпопедальным спазмом, болями в ногах, слабостью, деформациями нижних конечностей. У 30% подростков выявляются характерные для рахита рентгенологические изменения в метафизарных зонах. Наиболее часто подобные случаи встречаются в африканских странах, где дефицит кальция в пище является основной причиной развития рахита. У выходцев из южных регионов, живущих в странах Европы, алиментарные нарушения дополняются дефицитом витамина D [10].

Профилактика остеопороза

В детстве профилактика остеопороза и сопряженных с ним переломов предусматривает потребление адекватного возрасту количества кальция, витамина D, белка и других микро- и макроэлементов, необходимых для построения кости. При низком поступлении кальция целесообразно назначать препараты кальция в сочетании с витамином D. Кроме того, необходимы ежедневные физические нагрузки, соответствующие возрасту и состоянию здоровья. Чрезвычайно важно соблюдение основных постулатов здорового образа жизни и привитие детям с юных лет стереотипа поведения, обеспечивающего их отказ от вредных привычек.

ЛИТЕРАТУРА

- Захарова И. Н., Боровик Т. Э., Творогова Т. М., Дмитриева Ю. А., Васильева С. В., Звонкова Н. Г. *Витамин D: новый взгляд на роль в организме*: учеб. пособие. ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». М.: ГБОУ ДПО РМАПО. 2014. 96 с.
- Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;38:14–29.
- Спиричев В. Б. Роль витаминов и минеральных веществ в онтогенезе и профилактике остеопатий у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2003;1:40–49.
- Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ. 2017. 152 с.
- Мальцев С. В. К дискуссии о рахите. *Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского*. 2008;87(2):120–123.
- Мальцев С. В., Архипова Н. Н., Шакирова Э. М. *Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии*. Казань. 2012. 115 с.
- Студеникин В. М., Казакова К. А., Акоев Ю. С., Мигали А. В. Рахит, недостаточность витамина D и всемирный консенсус по профилактике и лечению нутритивного рахита: взгляд российских педиатров. *Рос. педиатр. журн.* 2017;20(2):116–122.
- Larry A. Greenbaum. Micronutrient Mineral Deficiencies. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2010; Ch. 51:331–341.
- Munns C. F., Shaw N., Kiely M., Specker B. L., Thacher T. D., Ozono K., Michigami T., Tiosano D., Mughal M. Z., Makitie O., Ramos-Abad L., Ward L., DiMeglio L. A., Atapattu N., Cassinelli H., Braegger C., Pettifor J. M., Seth A., Idris H. W., Bhatia V., Fu J., Goldberg G., Savendahl L., Khadgawat R., Pludowski P., Maddock J., Hyppönen E., Oduwole A., Frew E., Aguiar M., Tulchinsky T., Butler G., Högl W. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394–415.
- Захарова И. Н., Коровина Н. А., Дмитриева Ю. А. Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2012;5:70–80.
- Неудахин Е. В., Агейкин В. А. Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе. *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского*. 2003;4:95–98.
- Bhattoa H. P., Konstantynowicz J., Laszcz N., Wojcik M., Pludowski P. Vitamin D: Musculoskeletal health. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(3):363–371.
- Коровина Н. А., Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А. Рахит: профилактика и лечение. *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского*. 2008;3:77–82.
- Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России. 2011. 68 с.
- Singh J., Moghal N., Pearce S. H. S., Cheetham T. The investigation of hypocalcaemia and rickets. *Arch Dis Child*. 2003; 88:403–407.
- Бушуева Т. В., Боровик Т. Э., Звонкова Н. Г., Лукоянова О. Л., Семенова Н. Н., Скворцова В. А., Яцык Г. В., Яцык С. П. Роль питания в обеспечении витамином D. *Практическая медицина*. 2017;5(106):14–18.
- Hosseini-nezhad A., Holick M. F. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(6):567–79.
- Химический состав пищевых продуктов*. Справочник / Под ред. И. М. Скурихина. М.: ВО «Агропромиздат». Кн. 2. 1987. 360 с.
- Holick M. F. Resurrection of vitamin Deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116:2062–2072.
- Plotkin H., Finberg L. Disorders of Bone Mineralization. *Medscape*. 2014;5.
- Harrison E. C., Harrison H. E., Park E. A. Vitamin D and citrate metabolism. Effect of vitamin D in rats fed diets adequate in both calcium and phosphorus. *Am J Physiol*. 1958;192:432.
- Новиков П. В. *Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика*. М.: Триада. 2006. 336 с.
- Paxton G. A., Teale G. R., Nowson C. A., Mason R. S., McGrath J., Thompson M., Siafarikas A., Rodda C. P., Munns C. F. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust*. 2013;198(3):142–143.
- Pettifor J. M. *Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children*. Vitamin D. 3rd ed. London: Elsevier Inc. 2011. P. 1107–1128.
- Pettifor J. M. Nutritional rickets: pathogenesis and prevention. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10(2):347–53.
- Daniels E., Pettifor J., Moodley G. Serum osteocalcin has limited usefulness as a diagnostic marker for rickets. *Eur J Ped*. 2000;159:730–733.
- Pettifor J. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1725–1729.
- Мальцев С. В., Спиричев В. Б., Шакирова Э. М. Роль дефицита витамина D в развитии рахита у детей раннего возраста. *Вопр. охр. мат. дет.* 1987;6:35–38.
- Мальцев С. В. *Рахит*. В кн.: Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. М.: Литтерра. 2007. P. 285–297.
- Мальцев С. В. Рахит у детей: причины, диагностика, лечение. *Практическая медицина*. 2017;5(106):44–48.
- Harrison H. E. Rickets. *West J Med*. 1976 Sept.;125(3):223–225.
- Lapatsanis P., Makaronis G., Vretos C., Doxiadis S. Two types of nutritional rickets in infants. *Am J Clin Nutr*. 1976;29:1222–1226.
- Никитинская О. А., Торопцова Н. В. Кальций и витамин D: анализ возможных положительных и отрицательных побочных явлений при их применении. *РМЖ*. 2011;19(10):651–655.
- Bailey D. A., McKay H. A., Minwald R. L., Crocker P. R., Faulkner R. A. A six-year longitudinal study of the

- relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: The University of Saskatchewan Bone Mineral Accrual Study. *J Bone Miner Res.* 1999; 14:1672–1679.
35. Bianchi M. L. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone.* 2007;41(4):486–495.
36. Мансурова Г.Ш., Мальцев С.В. Остеопороз у детей: роль кальция и витамина D в профилактике и терапии. *Практическая медицина.* 2017;5(106):55–59.
37. Czech-Kowalska J., Czekuc-Kryskiewicz E., Pludowski P., Zaniuk K., Jaworski M., Łuba A., Grzybowska K., Piłat K., Dobrzanska A. The Clinical and Biochemical Predictors of Bone Mass in Preterm Infants. *PLoS One.* 2016;11(11): e0165727.
38. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646–650.
39. Шилин Д.Е. Эпидемиология переломов в детском возрасте: обоснование фармакологической коррекции дефицита кальция и витамина D. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2007;86(3):70–79.
40. Goulding A., Jones I. E., Taylor R. W., Manning P. J., Williams S. M. More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2011–2018.
41. Skaggs D. L., Loro M. L., Pitukcheewanont P., Tolo V., Gilsanz V. Increased body weight and decreased radial cross-sectional dimension in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1337–1342.
42. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Минерализация костной ткани у детей. *Рос. пед. журн.* 2003;3:16–22.
43. Landin L. A. Epidemiology of children's fractures. *J Pediatr Orthop B.* 1997;6:79–83.
44. Rizzoli R., Bonjour J.-P., Ferrari S. L. Osteoporosis, genetics and hormones. *J Mol Endocrinol.* 2001;26:79–94.

4.2. Внекостные (некальциемические) проявления низкой обеспеченности организма витамином D

Для осуществления внекостных (некальциемических) эффектов требуются большие дозы холекальциферола, чем для проявления костных (кальциемических) функций

4.2.1. Роль витамина D в регуляции иммунной функции организма

Взаимодействие витамина D с компонентами иммунной системы и его место в иммунорегуляции

В последние годы отмечено увеличение количества исследований, посвященных иммуномодулирующей функции витамина D. При этом доказано, что роль витамина D не ограничивается лишь влиянием на звенья врожденного иммунитета, а также распространяется и на адаптивный иммунитет [1–4].

Для ряда заболеваний характерна географическая неоднородность, выражающаяся увеличением их распространенности по мере удаления от экватора на север и на юг. В частности, самый высокий показатель распространенности сахарного диабета 1-го типа приходится на северные регионы (Финляндия) [5]. В Канаде, особенно в регионах с длинными зимами, широко распространена неадекватная обеспеченность витамином D: в этих провинциях отмечается высокий уровень заболеваемости системными заболеваниями соеди-

нительной ткани, особенно ревматоидным артритом [6–8]. То же касается и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). В частности, высокая заболеваемость ВЗК и целиакией наблюдается у людей, проживающих в северных широтах (например, в Великобритании и Скандинавии, на севере США), по сравнению с южанами, что связано с различиями в продолжительности и интенсивности воздействия солнечного света [9–11]. Показано, что люди, живущие вблизи экватора, имеют низкий риск развития ВЗК, однако при переезде в страны с умеренным климатом риск развития этих заболеваний у них увеличивается [12].

Эпидемиологические исследования демонстрируют наличие сезонных колебаний заболеваемости инфекционной (респираторные инфекции, грипп, сепсис) [13–15] и аллергической природы [16–18], а также неинфекционными заболеваниями [19–21], в значительной степени обусловленных уровнем инсоляции и связанным с ним изменением обеспеченности витамином D.

В крупном исследовании, включившем 415 пациентов с рассеянным склерозом, проводилась оценка статуса витамина D в зависимости от сезона. По результатам исследования установлено, что средняя концентрация 25(ОН)D сыворотки среди пациентов составила 24,8 нг/мл. Максимальная концентрация кальцидиола (32,2 нг/мл) зарегистрирована в июле-августе, в то время как минимальные значения (17,2 нг/мл) отмечены в зимний период (январь-февраль) ($p < 0,001$). Самый низкий показатель распространенности рецидивов наблюдался в сентябре-октябре (28%), наибольшая их частота отмечена в марте-апреле (47%) ($p < 0,005$). Таким образом, авторы сделали вывод, что пику распространенности рецидивов предшествовал период, в котором концентрация 25(ОН)D была минимальна [19].

В исследовании среди пациентов с ВЗК (79 пациентов с язвенным колитом и 141 — с болезнью Крона) также оценивалась взаимосвязь между обеспеченностью витамином D, сезоном и оценкой качества жизни пациентов по шкале ВЗК (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ) [20]. Средняя концентрация кальцидиола сыворотки также была выше в летнее/осеннее время, чем в зимне-весенний период ($28,2 \pm 0,9$ против $23,8 \pm 1,1$ нг/мл соответственно; $p = 0,002$) (рис. 4.3, А). Эта разница в концентрации кальцидиола сыворотки между сезонами наблюдалась как среди пациентов с болезнью Крона ($27,8 \pm 1,2$ нг/мл летом и $23,2 \pm 1,3$ нг/мл зимой; $p = 0,01$), так и у пациентов с язвенным колитом ($29,0 \pm 1,5$ нг/мл летом и $24,9 \pm 2,0$ нг/мл зимой; $p = 0,10$). При этом в зимний/весенний периоды наблюдалась значительная корреляция между низкой оценкой качества жизни и концентрацией сыворотки витамина D у пациентов с язвенным колитом ($r = 0,35$, $p = 0,02$) и незначительная зависимость между данными показателями у пациентов с болезнью Крона ($r = 0,17$, $p = 0,06$) (рис. 4.3, Б).

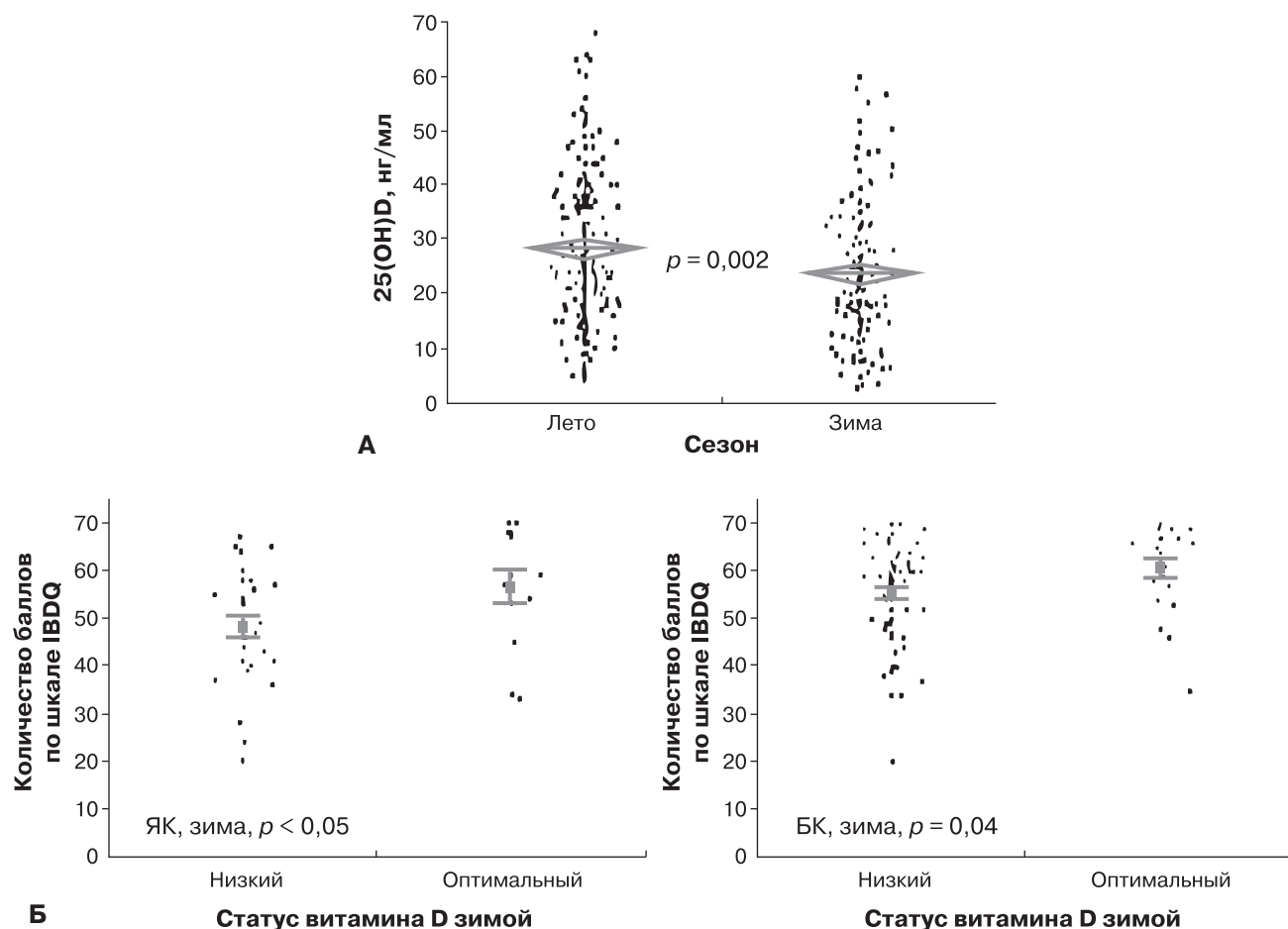
Наивысший балл по шкале IBDQ определяет лучшие показатели качества жизни.

Аналогичная зависимость наблюдается и среди пациентов с системной красной волчанкой [21]. Так, по данным F. Dall'Ara и соавт. [21], медианы кальцидиола сыворотки крови летом и зимой среди больных системной красной волчанкой составили 29,4 и 21,6 нг/мл соответственно ($p = 0,005$).

Анализируя зависимость между частотой встречаемости атопического дерматита и сезоном рождения, K. Mesquita и соавт. пришли к выводу, что более высокая распространенность регистрируется у детей, рожденных осенью и зимой, по сравнению с родившимися весной и летом [16].

Исследованиями показано, что дата рождения с апреля по август связана с более низким риском развития болезни Крона в старшем возрасте [22], возможно, из-за увеличения внутриутробного или материнского витамина D. Кроме того, были отмечены выраженные сезонные различия в частоте

Рис. 4.3. Зависимость статуса витамина D от сезона (А) и оценка качества жизни в зависимости от статуса витамина D (Б) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [20]



Примечание. ЯК — язвенный колит, БК — болезнь Крона.

первого эпизода и обострения ВЗК. Например, частота первой манифестации язвенного колита, по-видимому, достигает максимума в декабре, также осенью и зимой отмечались более высокие показатели рецидивов болезни Крона [12].

Влияние витамина D на врожденный иммунитет

На сегодняшний день рецепторы VDR обнаружены на поверхности практически всех иммунных клеток — CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитах, В-лимфоцитах, нейтрофилах, антигенпрезентирующих клетках, в том числе макрофагах и дендритных клетках [1, 2, 23], делая их восприимчивыми к витамин D-опосредованной модуляции (рис. 4.4).

Макрофаги представляют собой главный тип клеток системы мононуклеарных фагоцитов, их условно подразделяют на две категории — M1- и M2-макрофаги. Макрофаги первого типа (M1) в ответ на действие антигенов вырабатывают провоспалительные медиаторы, такие как NO, TNF, IL23, IL12, IL1 β , а также способствуют дифференцировке Т-хелперов (Th) до Th1 и Th17 для участия в иммунном ответе. В свою очередь, макрофаги второго типа (M2) смещают баланс Th в направлении дифференцировки Th2, производят противовоспалительный цитокин IL10, играющий важную роль в ограничении иммунных реакций, что крайне важно для заживления ран и восстановления тканевого гомеостаза [23, 24].

Макрофаги, являясь носителями VDR, демонстрируют высокую чувствительность к витамину D. Активные формы витамина D способны влиять на макрофагальную дифференцировку и активацию двумя путями. На ранних стадиях инфекции 1,25(OH) $_2$ D стимулирует дифференциацию моноцитов в макрофаги [25]. Кроме того, посредством toll-like рецепторов (TLR) или интерферон- γ -индуцированной

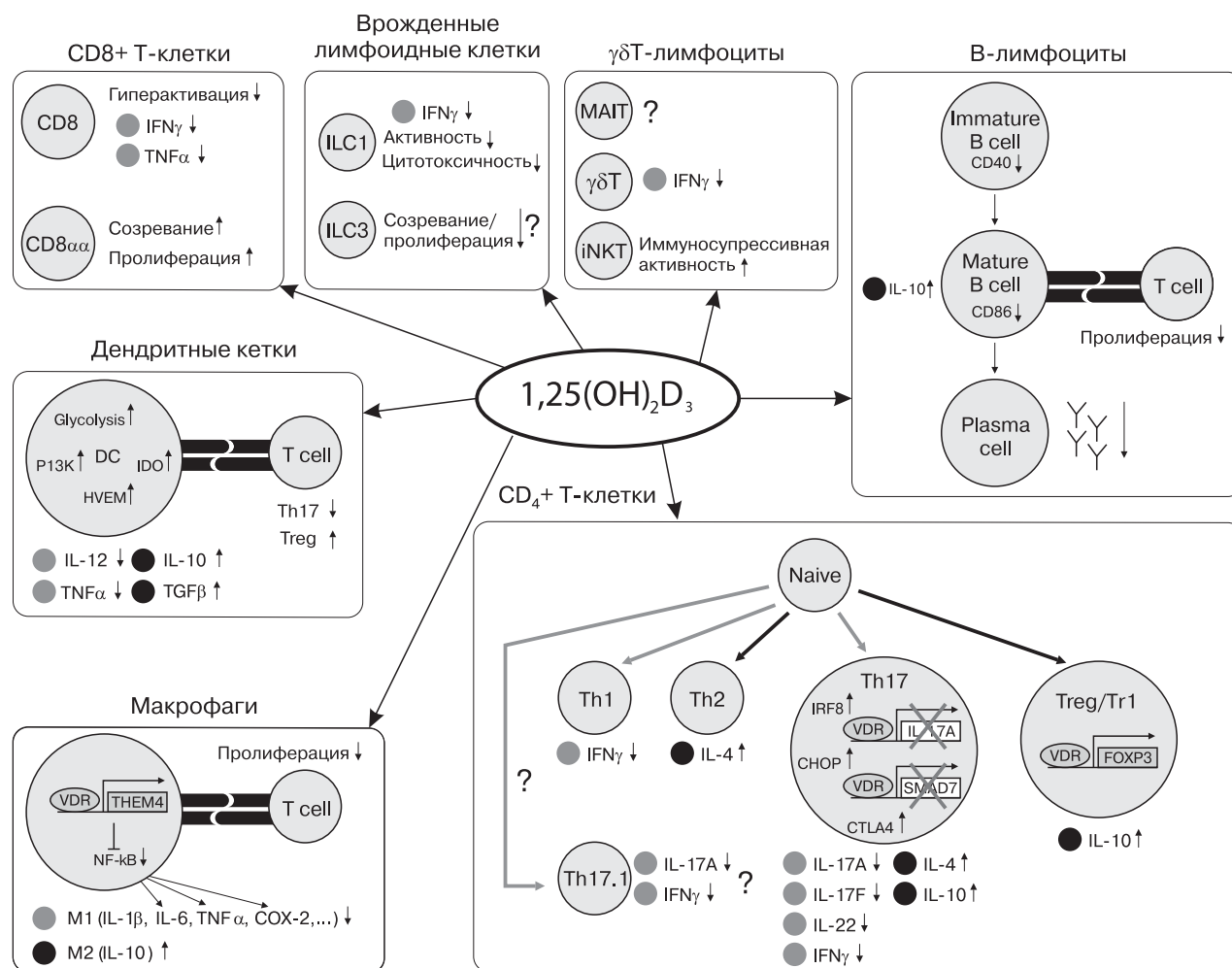
активации происходит усиление синтеза фермента Сур27В1, тем самым потенцируется превращение 25(OH)D в 1,25(OH) $_2$ D [25, 26]. Концентрация 1,25(OH) $_2$ D, достигнутая за счет активации этого пути, необходима для синтеза важнейших факторов врожденного иммунитета — кателицидина и других антимикробных пептидов, с помощью которых усиливается антимикробная активность моноцитов и макрофагов [27, 28]. Кроме того, 1,25(OH) $_2$ D индуцирует синтез IL1 β непосредственно либо через усиление активности белков сигнального пути — с/ЕВР β или ERK1/2 (+) [29]. Поэтому для эффективного обезвреживания возбудителя посредством механизмов врожденного иммунитета в начале развития инфекционного процесса необходима оптимальная концентрация 1,25(OH) $_2$ D [23].

Врожденные лимфоидные клетки. Этот термин относится к врожденной клеточной популяции с общим фенотипом и функциональной характеристикой. Врожденные лимфоидные клетки не имеют реаранжированного антигенспецифического рецептора, и поэтому способны реагировать на широкий спектр сигналов. Они играют важную роль в тканевом гомеостазе, формировании лимфоидной ткани и ее восстановлении [30].

Особенность «нетрадиционных» Т-лимфоцитов ($\gamma\delta$ -лимфоциты, интраэпителиальные) заключается в экспрессии гетеродимерного Т-клеточного рецептора, составленного в отличие от традиционного $\alpha\beta$ -рецептора из γ - и δ -цепи [31].

На поздних стадиях инфекции действие витамина D в большей степени заключается в ограничении и регуляции интенсивности иммунного ответа [32]. Противовоспалительный эффект 1,25(OH) $_2$ D характеризуется снижением выработки макрофагами провоспалительных

Рис. 4.4. Влияние активных форм витамина D на функционирование иммунной системы [23]



Примечание. Светлые точки представляют провоспалительные цитокины, темные точки — противовоспалительные цитокины. Светлые стрелки указывают на снижение дифференциации, темные стрелки — на усиление дифференциации.

факторов (IL1 β , IL6, TNF, RANKL, NO) на фоне увеличения продукции противовоспалительного IL10 [33, 34]. Эти изменения, по-видимому, обусловлены стимуляцией дифференцировки макрофагов M2 с ограничением распространения фенотипа M1, тем самым — восстановлением баланса между этими подтипами клеток [23].

Воздействие на макрофаги — важный, но не единственный механизм влияния активных метаболитов витамина D на клетки иммунной системы: его концентрация также важна и для других антигенпрезентирующих клеток.

Дендритные клетки представляют собой одно из наиболее важных звеньев в механизме иммунного ответа и регуляции гомеостаза иммунной системы. Термином «дендритные клетки» обозначаются несколько субпопуляций клеток иммунной системы с различными, а порой и кардинально противоположными свойствами. Важнейшей функцией дендритных клеток является презентация антигена T-лимфоцитам. Показано, что дендритные клетки в отличие от других антигенпрезентирующих клеток способны праймировать наивные T-лимфоциты, вовлекая последние в процесс первичного иммунного ответа [23].

Дендритные клетки, дифференцированные *in vitro* из моноцитов или клеток костного мозга, в присутствии 1,25(OH) $_2$ D способны оставаться в незрелом состоянии, что характеризуется снижением выработки провоспалительных факторов, таких как IL12, IL23 и TNF α , тем самым снижая последующую активацию Th1- и Th17-лимфоцитов, играющих важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

При этом происходит повышение синтеза противовоспалительных IL10 и хемокина CCL22, ответственных за стимуляцию противоположных по эффектам субпопуляций лимфоцитов Th2 и Treg [35, 36]. Следует отметить, что кальцитриол может вызывать этот толерогенный эффект в отношении дендритных клеток только при обработке им до их созревания, после созревания дендритных клеток способность 1,25(OH) $_2$ D оказывать на них воздействие существенно снижается [23, 36–38].

Дендритные клетки, как и макрофаги, экспрессируют на своей поверхности фермент CYP27B1, что позволяет им генерировать высокую локальную концентрацию кальцитриола, которая необходима для модуляции иммунного ответа [23, 32].

Роль витамина D в механизмах адаптивного иммунитета

Ранее было отмечено, что витамин D способен регулировать реакции не только врожденного, но и приобретенного иммунного ответа. Однако исследователи отмечают трудности при определении его прямого воздействия на T- и B-лимфоциты, так как большинство эффектов носят опосредованный характер, и проявляются через функционирование антигенпрезентирующих клеток. Несмотря на это, было доказано, что количество VDR на CD4 $^+$ лимфоцитах коррелирует со степенью их дифференцировки, что говорит о потенциальной восприимчивости Th к витамину D [23, 39]. Наивные T-лимфоциты содержат небольшое количество

рецепторов, в то время как зрелые формы отличаются высоким уровнем экспрессии VDR [1].

В-лимфоциты известны своей важнейшей ролью в иммунном ответе за счет продукции антител, они также способны презентировать антиген и секретировать цитокины. Кроме этого, В-клеткам принадлежит решающая роль в продукции аутоантител, что становится актуально при нарушениях иммунной регуляции и имеет определяющее значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний [40].

Показано, что VDR связывается с промоторной областью генов, участвующих в работе иммунной системы в клеточной линии лимфобластных клеток, что свидетельствует о восприимчивости В-лимфоцитов к витамину D [23]. Продemonстрировано, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ снижает пролиферацию В-клеток, индуцирует их апоптоз. Это ингибирование дифференцировки может включать в себя предотвращение ядерной транслокации NF- κB p65 (транскрипционный фактор) и блокирование таким образом сигнального пути преобразования костимулирующих молекул CD40 [40]. Кроме того, кальцитриол индуцирует хемокиновый рецептор CCR10 на плазматических клетках, способствуя их миграции в очаги воспаления [41].

Имеется достаточно данных, доказывающих роль $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в снижении выработки антител [23, 42]. Интересно, что наличие антинуклеарных антител коррелирует со снижением уровня сывороточного кальцитриола даже у здоровых людей без системной красной волчанки. При этом сапплементация рациона препаратами холекальциферола уменьшает титр этих аутоантител [43].

В целом, оказываемый кальцитриолом эффект на В-клетки изучен не до конца. В настоящее время предполагается, что нормальный уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ за счет продукции IL10 предотвращает их дифференцировку в плазматические клетки и тем самым снижает продукцию аутоантител [23]. Для подтверждения или опровержения этой гипотезы в настоящее время недостаточно данных, поэтому требуются дальнейшие исследования.

Исторически сложилось мнение, что дендритные клетки были основной мишенью для витамина D, и что его эффекты, наблюдаемые в отношении Т-клеток, опосредовались через дендритные клетки. Однако теперь стало ясно, что при воздействии витамина D различные популяции Т-клеток, включая CD4⁺, CD8⁺ и TCR $\gamma\delta$ («нетрадиционные» Т-лимфоциты), экспрессируют VDR, что делает Т-клетки прямой иммунологической мишенью для $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [44].

CD4⁺ Т-клетки представляют собой гетерогенную группу, включающую Th1, Th2, Th17 и Treg клетки. При нормальном иммунном ответе клетки Th1 важны для борьбы с внутриклеточными патогенами, Th2 — с гельминтными инфекциями, Th17 — с внеклеточными патогенами и грибами; Treg опосредуют иммунологическую толерантность к аутоантигенам и безвредным чужеродным антигенам, таким как пищевая и кишечная микробиота. Кроме того, они контролируют иммунный ответ через различные механизмы, включая секрецию противовоспалительных медиаторов, таких как IL10 и трансформирующий фактор роста (TGF β) [44].

Влияние витамина D на **Т-клетки**, опосредованное кальцитриолом, заключается в регуляции их развития и миграции. Прямыми объектами для активных форм витамина D являются Th1 и Th2 клетки [23]. Но влияние витамина D на Th-лимфоциты оценивается неоднозначно. Так, некоторые авторы отмечают ингибирование дифференцировки Th0 в Th17 с одновременным уменьшением экспрессии IL17 и IL21 в них, а также снижение дифференциации Th0 в Th1 с уменьшением продукции типичных для Th1 провоспалительных цитокинов (TNF α , IFN γ , IL12) [10]. Добавление кальцитриола к CD4⁺ Т-клеткам способствует снижению экспрессии IL6 — кофактора, стимулирующего Th17 клетки, играющие важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний [45]. В то же время другие исследователи демонстрируют отсутствие действия витамина D на Th1 [46].

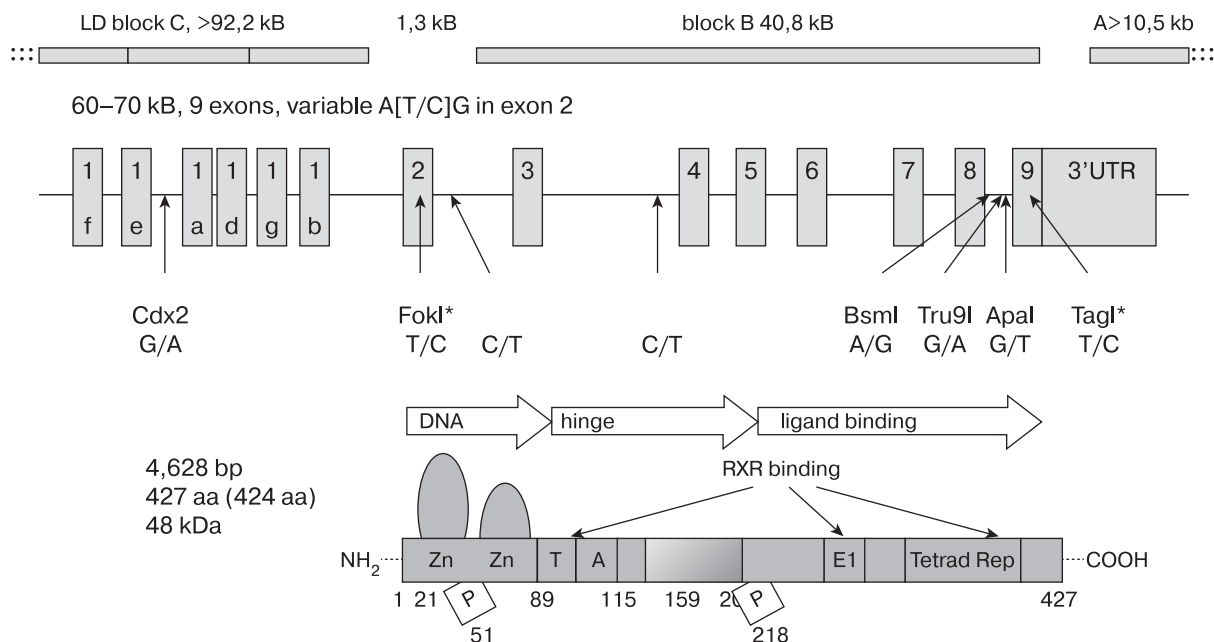
Стимулирование Th2 витамином D приводит к увеличению выброса противовоспалительных цитокинов IL4, IL5, IL10 [10]. Ряд исследований демонстрирует, что воздействие витамина D приводит к увеличению пула Treg, а также способствует индукции синтеза IL10 [23, 46].

Полиморфизм генов VDR как фактор риска заболеваемости

В настоящее время появляется все больше исследований о полиморфизме генов VDR как о возможном факторе риска, обуславливающем предрасположенность к ряду инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Ген VDR расположен на 12-й хромосоме (12q13.11). Он имеет 11 экзонов и содержит четыре полиморфных области, три из которых расположены на конце гена (3'UTR) и представлены рестрикционными фрагментами *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs 7975232) и *TaqI* (rs 731236) (экзон 9) (рис. 4.5) [47]. Другая полиморфная область расположена

Рис. 4.5. Структура гена рецептора витамина D [47]



в стартовом кодоне и представляет собой рестрикционный фрагмент *FokI* (rs 10735810) [47, 48].

Полиморфизмы рецептора витамина D изучались как потенциальные факторы, влияющие на развитие аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз [43, 49], аутоиммунный тиреоидит [50], ревматоидный артрит [51, 52], ВЗК [53], сахарный диабет 1-го типа [54, 55]; установлена роль полиморфизма генов VDR при бронхиальной астме [56, 57], а также инфекционных заболеваниях, включая туберкулез и ВИЧ-инфекцию [58–60].

Наиболее важные исследования о зависимости между развитием различных заболеваний и полиморфизмом генов рецептора витамина D представлены в табл. 4.7.

Очевидно, что не только витамин D и его активные метаболиты, но и экспрессия VDR в клетках органов-мишеней и клетках иммунной системы могут являться важными факторами, ассоциированными с рядом инфекционных и неинфекционных заболеваний.

4.2.2. Роль витамина D в противоинфекционной защите

Помимо прямого модулирующего действия кальцитриола на различные клетки иммунной системы, имеется еще один очень важный механизм, обеспечивающий иммуно-

Таблица 4.7. Ассоциация генов, кодирующих VDR, с развитием ряда аутоиммунных и инфекционных заболеваний

Исследование	Нозология	Дизайн исследования	Выявленный полиморфизм VDR
Feng M. и соавт., 2013 [50]	АИТ	Метаанализ 8 исследований	<i>BsmI</i> <i>TaqI</i>
Zhang J. и соавт., 2012 [54]	СД1	Метаанализ 57 исследований	<i>BsmI</i> Доминантный вариант имеет выше риск СД1 на 30% (ОР 1,30; 95% ДИ 1,03–1,63)
Sahin O. A. и соавт., 2017 [55]	СД1	Метаанализ 9 исследований <i>n</i> = 1053 группа случая <i>n</i> = 1017 группа контроля	<i>BsmI</i> BB <i>BsmI</i> Bb <i>TaqI</i> TT <i>TaqI</i> tt
Wang L. и соавт., 2014 [53]	ВЗК	Метаанализ 19 исследований	Болезнь Крона: <i>Apal</i> AA <i>BsmI</i> BB <i>BsmI</i> Bb <i>TaqI</i> TT <i>TaqI</i> Tt Язвенный колит: <i>TaqI</i> TT
Tizaoui K. и соавт., 2015 [51]	РА	Метаанализ 12 исследований <i>n</i> = 1703 группа случая <i>n</i> = 2635 группа контроля	<i>TaqI</i> TT <i>TaqI</i> Tt <i>BsmI</i> BB <i>BsmI</i> Bb <i>FokI</i> FF <i>FokI</i> Ff <i>FokI</i> ff
Di Spigna G. и соавт., 2016 [52]	РА	Случай-контроль <i>n</i> = 40 группа случая <i>n</i> = 40 группа контроля	<i>TaqI</i> TT <i>TaqI</i> tt
Huang J. и соавт., 2012 [43]	РС	Метаанализ 11 исследований <i>n</i> = 2599 группа случая <i>n</i> = 2816 группа контроля	<i>TaqI</i> TT <i>TaqI</i> Tt <i>TaqI</i> tt
Tizaoui K. и соавт., 2015 [49]	РС	Метаанализ 13 исследований <i>n</i> = 3300 группа случая <i>n</i> = 3194 группа контроля	<i>Apal</i> Aa <i>Apal</i> aa <i>Apal</i> AA — значительный фактор риска РС (<i>p</i> = 0,013)
Zhao D. D. и соавт., 2017 [56]	БА	Метаанализ	<i>BsmI</i> <i>Apal</i>
Han J. C. и соавт., 2016 [57]	БА	Метаанализ 9 исследований <i>n</i> = 2116 группа случая <i>n</i> = 1884 группа контроля	<i>Apal</i> <i>TaqI</i> <i>FokI</i>
Cao Y. и соавт., 2016 [58]	Туберкулез	Метаанализ 34 исследования <i>n</i> = 6525 группа случая <i>n</i> = 5669 группа контроля	<i>FokI</i> ff
Hu Q. и соавт., 2016 [59]	Туберкулез	Случай-контроль <i>n</i> = 217 группа случая <i>n</i> = 338 группа контроля	<i>BsmI</i>
Nieto G. и соавт., 2004 [60]	ВИЧ	<i>n</i> = 185 группа случая	<i>FokI</i>

Примечание. АИТ — аутоиммунный тиреоидит, СД — сахарный диабет, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, РА — ревматоидный артрит, РС — рассеянный склероз, БА — бронхиальная астма, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

тропное действие витамина D, а именно его влияние на продукцию антимикробных пептидов [61].

Антимикробные пептиды представляют собой универсальные молекулы — важнейшее звено врожденного иммунитета. Они принадлежат к группе эволюционно старейших механизмов врожденной защиты организма от чужеродных агентов [62]. Представлены группой относительно небольших по размеру пептидов, которые встречаются в организме всех млекопитающих, в том числе и человека [63].

Иммунная система млекопитающих производит два основных семейства антимикробных пептидов — α - и β -дефензины и кателицидины, из которых единственным представителем в организме человека является LL-37 [64].

С учетом универсального механизма действия кателицидин и дефензины обладают антибактериальным, противовирусным, противогрибковым и противопаразитарным эффектом [61, 65, 66]. Следует, однако, отметить, что катионные антимикробные пептиды характеризуются определенной избирательностью по отношению к микроорганизмам. В частности, α -дефензины (HNP-2 и HNP-4) в большей степени проявляют свою бактерицидную активность против золотистого стафилококка [67]. Наивысшую бактерицидную активность по отношению к бактериям рода *Escherichia* демонстрируют дефензины HNP-4, HNP-1 и HNP-3 [65, 68]. Было также показано, что HD-5 очень активен в отношении грамотрицательных бактерий; дефензин HD-6 обладает избирательной активностью против *Bacillus cereus* [65]. β -Дефензины активны по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям. Кроме того, они проявляют активность против дрожжей [61]. Представляется важным, что β -дефензины более активны по отношению к анаэробной микрофлоре, нежели к аэробной [65]. Дефензины HNP-1–4 характеризуются патогенным эффектом и по отношению к вирусам (вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирусу), а также бактерии рода *Mycobacterium* [69].

Действие дефензинов и кателицидина не ограничивается только лишь противомикробным эффектом. Все больше и больше фактов свидетельствует о том, что в дополнение

к непосредственным противомикробным эффектам кателицидина и дефензинов важным является и их способность модулировать иммунный ответ [61, 65].

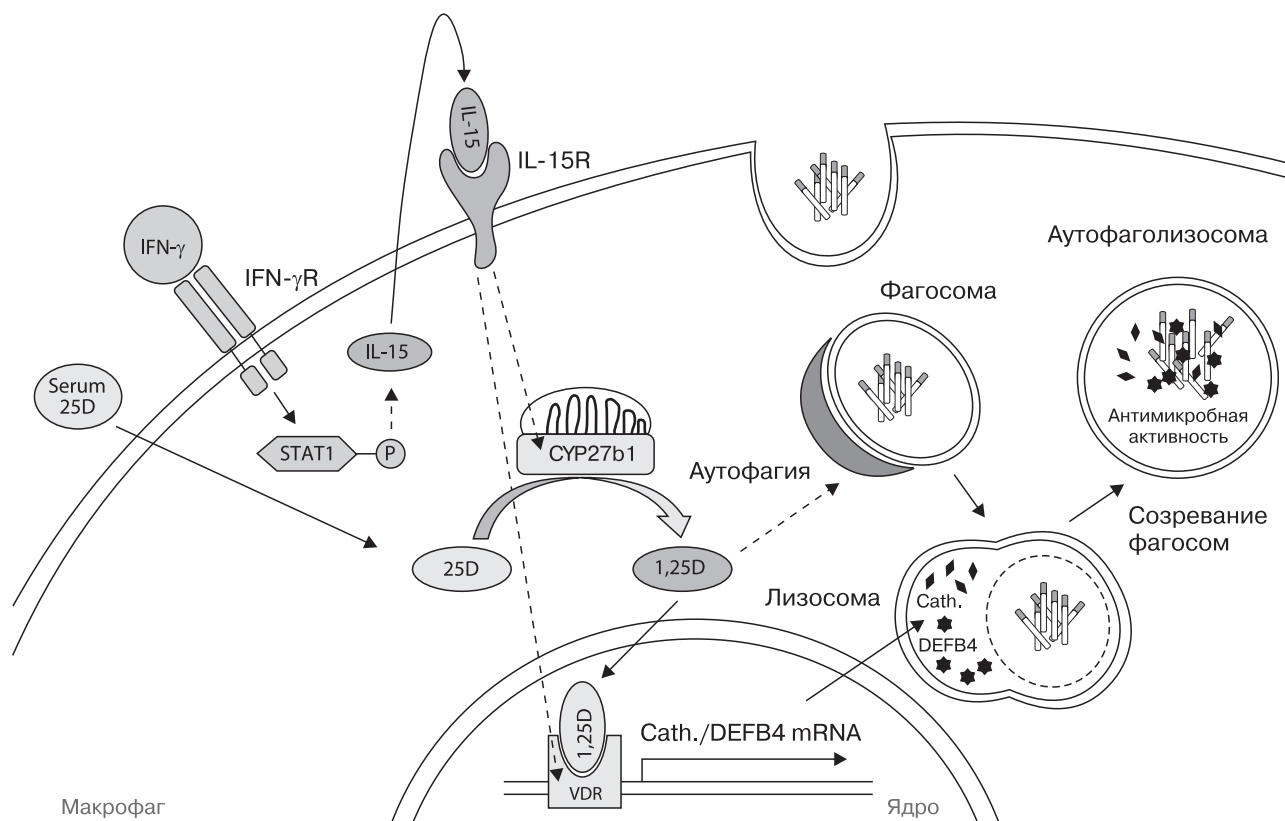
Рассматривается несколько вариантов влияния холекальциферола на продукцию антимикробных пептидов, однако большинство ученых придерживается точки зрения о наличии рецепторов витамина D (VDR) в промоторной части генов, кодирующих синтез HBD-2 и LL-37 (DEF4A и CAMP соответственно) (рис. 4.6). Взаимодействие витамина D с VDR-промотором генов *DEF4A* и *CAMP* обуславливает индукцию синтеза HBD-2 и LL-37 [63, 65].

Кальцитриол, образованный CYP27B1-экспрессирующими клетками, попадая в цитоплазму, взаимодействует с обладающим высоким аффинитетом к кальцитриолу лиганд-связывающим доменом фактора транскрипции VDR, который в зависимости от вида клетки представлен либо гомодимером, либо гетеродимером. Рецептор VDR, расположенный в ядре клетки, может образовывать гетеродимеры с тремя типами ретиноидных рецепторов — RXRa, RXRb, RXRg. Взаимодействие $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ с гетеродимером VDR/RXR приводит к образованию комплекса $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}/\text{RXR}$, после чего этот комплекс быстро перемещается в цитоплазме вдоль микротрубочек к ядру клетки. Взаимодействие комплекса $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}/\text{RXR}$ с положительными VDR приводит к продукции определенных протеинов, в том числе дефензинов и кателицидина [63, 70].

4.2.3. Эффективность сапплементации рациона витамина D с целью предотвращения и/или снижения инфекционной заболеваемости

Говоря о клиническом значении витамина D, нельзя не отметить его роли в снижении частоты развития ряда заболеваний. В частности, проведенное в США исследование, включающее клиничко-анамнестическое и лабораторно-

Рис. 4.6. Схема витамин D-зависимой продукции антимикробных пептидов [63]



инструментальное обследование более 18000 пациентов, демонстрирует выраженную обратно пропорциональную зависимость частоты острых респираторных заболеваний от концентрации 25(OH)D в сыворотке [71]. Важно, что эта ассоциация может быть сильнее у больных с заболеваниями дыхательных путей, такими как астма и хроническая обструктивная болезнь легких.

Исследования у взрослых показали связь между низким уровнем 25(OH)D и увеличением частоты инфекции верхних дыхательных путей [72, 73]. Исследования среди детей, касающиеся в основном инфекций нижних дыхательных путей (подтвержденные пневмонии и бронхиты), показали взаимосвязь между низким уровнем кальцидиола сыворотки и риском развития патологии у детей в Индии [74], Бангладеш [75] и Турции [76].

Метаанализ 11 плацебоконтролируемых исследований, включавший 5660 пациентов (возраст — от 6 мес до 75 лет), подтвердил защитный эффект приема препаратов витамина D против инфекций дыхательных путей — гриппа, пневмонии, острых респираторных заболеваний [относительный риск (ОР) 0,64; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,49–0,84] (рис. 4.7) [77].

Существуют клинические исследования, демонстрирующие, что высокие уровни витамина D в сыворотке крови пациентов с муковисцидозом коррелируют с улучшением функции легких, а низкие уровни — с более выраженным воспалением дыхательных путей и с инфекцией [75].

R. A. Brockman-Schneider и соавт. исследовали протективный эффект витамина D в отношении RV-A16 (риновируса 16-го типа) [78]. Авторы использовали образцы эпителия бронхиального дерева здоровых доноров. Они заражали клетки эпителия риновирусом-16, после чего спустя 24 часа обрабатывали их 1,25(OH)₂D или 25(OH)D. По результатам исследования однозначных данных о снижении репликации вируса в присутствии витамина D не получено, однако отмечено усиление секреции молекул CXCL8 (IL8) и CXCL10 (IL10), которые являются провоспалительными хемокинами, ответственными за привлечение к месту инфекции иммунных клеток (нейтрофилов, макрофагов, Т-клеток). Помимо этого, обработка витамином D в форме 1,25(OH)₂D или 25(OH)D вызывала значительные изменения в морфологии клеток, включая утолщение клеточной стенки ($p < 0,01$). В дополнение к изменению морфологии более высокие концентрации витамина D значительно повышали выраженную экспрессию белка SPRR1β (small proline-rich

protein) (6-кратная индукция, $p < 0,01$), являющегося наиболее важным компонентом клеточной стенки.

В другом эпидемиологическом исследовании была проанализирована связь дефицита витамина D с развитием заболеваний респираторного тракта, обусловленных вирусом гриппа А. Доказано, что дети, получающие добавки витамина D, имеют в два раза меньший риск заболеть гриппом, по сравнению с детьми, не получающими препараты холекальциферола, — 10 и 19% соответственно ($p = 0,04$) [79].

D. Khare и соавт. проанализировали влияние предварительной и постэкспозиционной обработки активными метаболитами витамина D на устойчивость альвеолярных клеток к вирусу гриппа АН1N1 [80]. Показано, что по мере того, как гриппозная инфекция провоцировала выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, аналогично тому, как это доказано и в отношении RS-инфекции [81], в альвеолоцитах, обработанных 1,25(OH)₂D, снижалась экспрессия TNFα, IFNβ, ISG15, CXCL8, IL6 и хемокинов RANTES (CCL5). Подавление гиперовоспалительной реакции, с точки зрения макроорганизма, — несомненно, действие полезное с учетом предотвращения тяжелых форм заболевания, развития отека легких и, как следствие, снижения показателей смертности. Иммуноотропные эффекты витамина D позволяют в перспективе рассматривать его использование в качестве адъюванта в вакцинах от гриппа, однако до настоящего времени не доказано, что витамин D способен модулировать гуморальный ответ на инактивированный вирус гриппа [82].

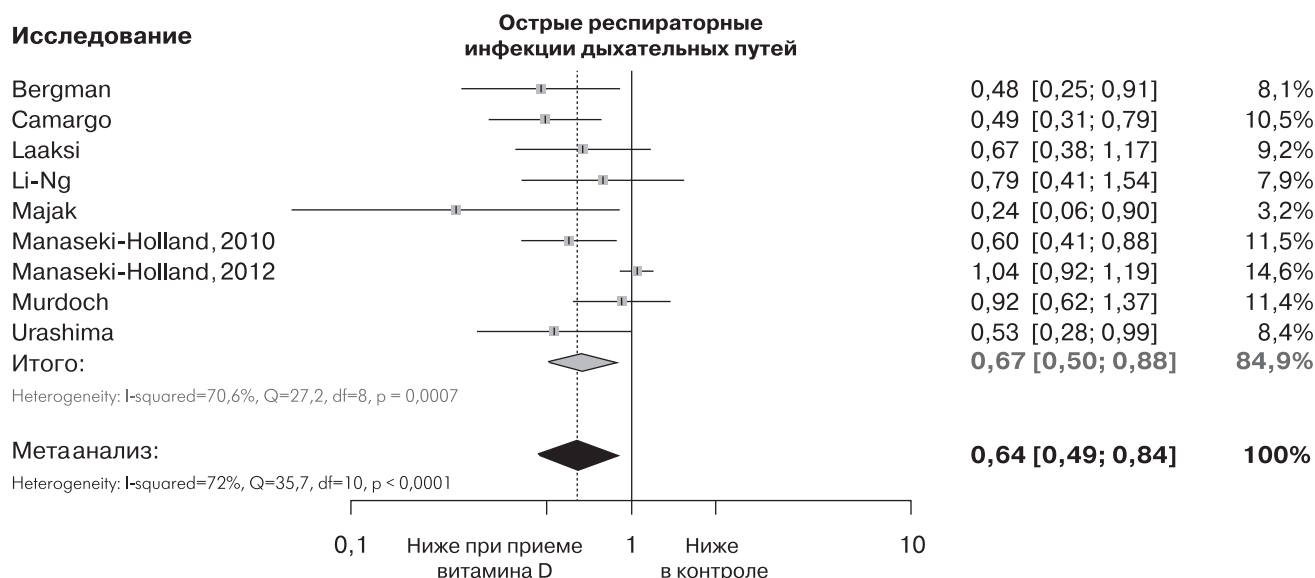
S. Simpson и соавт. сообщили, что защитный эффект витамина D может наблюдаться только в подгруппе лиц с исходными уровнями 25(OH)D > 40 нмоль/л: у этих людей витамин D привел к достоверному снижению риска заражения на 44% ($p = 0,007$) [83].

Наиболее изученным среди противоинфекционных эффектов витамина D является его роль в снижении частоты туберкулеза посредством экспрессии кателицидина.

При обследовании 105 пациентов с туберкулезом и 255 пациентов группы контроля выявлено, что средние уровни витамина D среди больных пациентов составили $23,2 \pm 6,8$ нг/мл, а среди здоровых — $29,3 \pm 8,9$ нг/мл ($p < 0,0001$). При этом дефицит витамина D был обнаружен в 57% случаев в группе больных и всего в 33% случаев у здоровых людей ($p < 0,0001$) [84].

У пациентов с туберкулезом прием витамина D стимулирует преодоление лимфопении и моноцитоза, ослабляет

Рис. 4.7. Эффективность приема витамина D для профилактики инфекций дыхательных путей [77]



негативное воздействие антибактериальной терапии на антигенстимулированную избыточную секрецию IL4, тем самым усиливая противовоспалительный эффект; заметно усиливает TLR2/1L-индуцированные ответы макрофагов; кальцитриол регулирует уровни провоспалительных цитокинов (IL6, TNF α , IFN γ) в ответ на микобактериальную инфекцию [85].

Именно на примере взаимодействия молекулы кателицидина с *Mycobacterium tuberculosis* был открыт путь витамин D-зависимой продукции антимикробных пептидов: после проникновения микобактерии в макрофаги и активации их IFN γ происходит взаимодействие активных форм витамина D с рецепторами, после чего активируется синтез антимикробных пептидов по TLR2/1-ассоциированному пути [86].

Другим примером инфекции, при развитии которой данные клинических и генетических исследований в совокупности свидетельствуют о том, что витамин D может играть определенную роль в восприимчивости, является ВИЧ. В исследовании L. Calza и соавт., в которое были включены 545 ВИЧ-инфицированных пациентов, продемонстрирована низкая обеспеченность витамином D: средний уровень 25(OH)D составил 19,4 нг/мл [87]. В другом исследовании из 59 детей с подтвержденной ВИЧ-инфекцией 51,9% имели дефицит витамина D, у 24,1% была диагностирована его недостаточность [88].

L. Coelho и соавт. обнаружили, что 63 из 97 взрослых пациентов, находящихся на антиретровирусной терапии, имели недостаточность витамина D. Исследователи также показали, что дотация витамина D в течение 24 недель способствует восстановлению количества лимфоцитов CD4+ ($p = 0,007$) [89].

В группе из 42 пациентов с вирусным гепатитом С применена комбинированная терапия препаратами пегилированного IFN α и рибавирином в течение 48 недель. При этом 15 пациентам был назначен витамин D₃ (в среднем 425 МЕ/сут, 95% ДИ 232–879) для предотвращения потерь костной массы. Снижение вирусной нагрузки наблюдалось только у 1 из 10 пациентов с тяжелым дефицитом витамина D (дефицит < 10 нг/мл 25(OH)D в сыворотке крови) и у 6 из 12 с умеренным дефицитом (> 20 нг/мл; $p < 0,05$). Прием холекальциферола в 2 раза повышал шансы на то, что

вирусная нагрузка после комбинированной противовирусной терапии снизится (ОР 2,22, $p < 0,05$) [90].

В недавнем исследовании также была выявлена распространенность неадекватной обеспеченности витамином D среди пациентов с гепатитом В — 84,3%, при этом дефицит и авитаминоз были выявлены у 52% пациентов. Средний уровень витамина D в группе контроля составил $23,6 \pm 9,5$ нг/мл, в то время как среди больных HBV-инфекцией — $20,7 \pm 9,2$ нг/мл ($p = 0,0014$), при этом пациенты с хроническими формами гепатита В имели концентрации кальцидиола сыворотки $21,2 \pm 8,9$ нг/мл, с циррозом печени — $20,6 \pm 10,4$ нг/мл, с гепатоцеллюлярной карциномой — $20 \pm 8,3$ нг/мл ($p < 0,01$) (рис. 4.8, А). Также установлена значительная обратная корреляция между уровнем витамина D и вирусной нагрузкой среди больных хроническим гепатитом В (рис. 4.8, Б) [91].

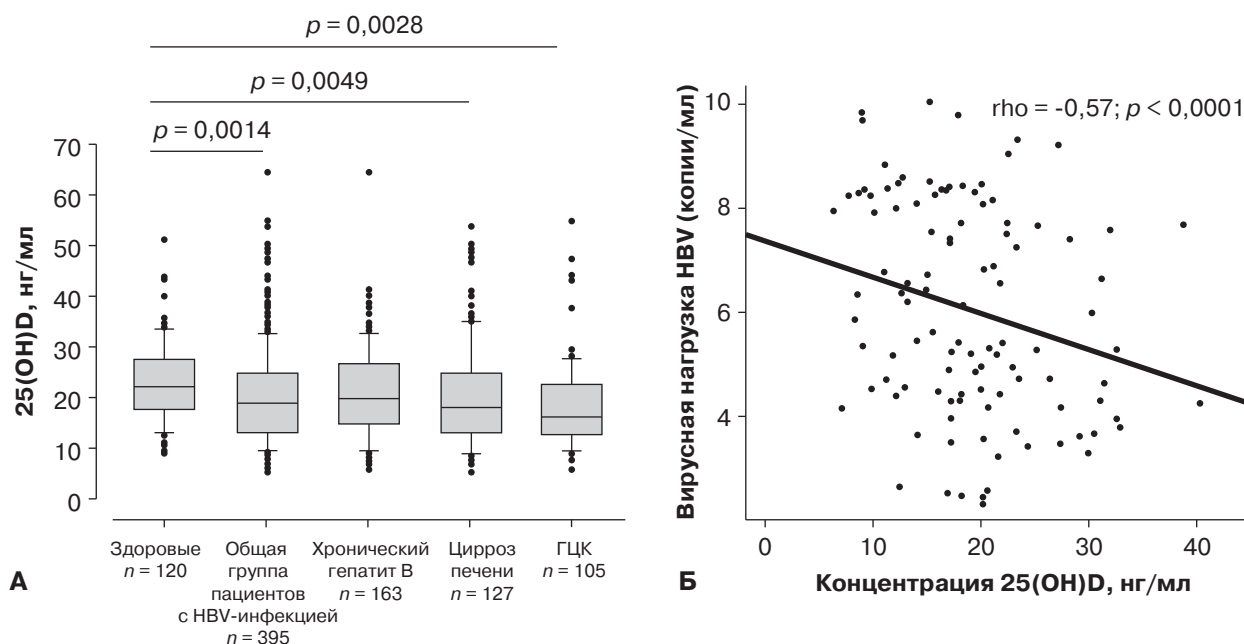
4.2.4. Роль витамина D в генезе и течении аллергической патологии у детей и подростков

На сегодняшний момент не существует однозначного мнения о роли витамина D в патогенезе аллергии. Поскольку витамин D способен регулировать функцию как врожденного, так и приобретенного иммунитета, большинство ученых сходится во мнении, что роль витамина D в патогенезе аллергических заболеваний обусловлена его регулирующим действием на иммунную систему, участием в противомикробной защите и обеспечении барьерной функции кожи и слизистых оболочек (рис. 4.9) [92, 93].

Установлено, что 1,25(OH)₂D способен подавлять избыточную пролиферацию Т-клеток, в частности Th1, которые продуцируют IFN γ , IL2 и способствуют активации макрофагов [17, 36, 39].

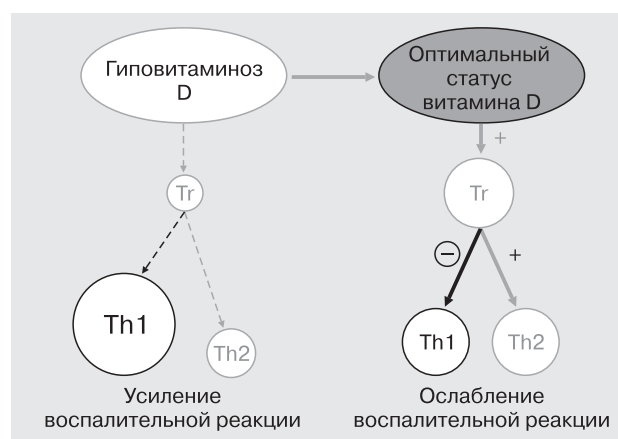
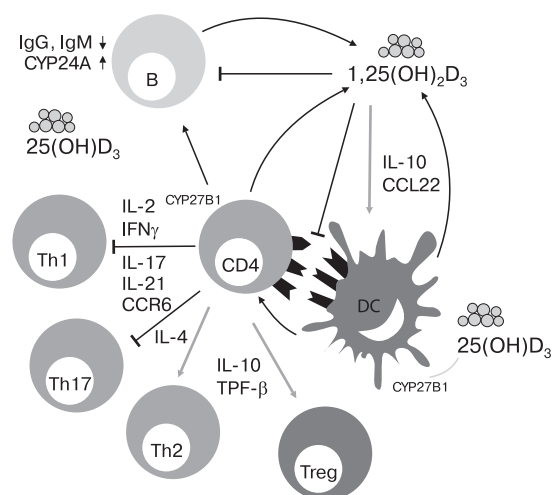
В экспериментах показана ингибирующая роль активных форм витамина D по отношению к Th17, которые синтезируют провоспалительные цитокины IL17 и IL22. Кроме того, 1,25(OH)₂D обладает способностью усиливать функцию регуляторных CD4+ лимфоцитов (Treg), тем самым

Рис. 4.8. Витамин D и вирусный гепатит В [91]



Примечание. А — обеспеченность витамином D пациентов с вирусным гепатитом В; Б — зависимость между показателями обеспеченности витамином D и вирусной нагрузкой у пациентов с хроническим гепатитом В [91]. ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома.

Рис. 4.9. Роль витамина D в регуляции Th1/Th2 баланса [92, 93]



увеличивая продукцию ими IL10, в результате чего также снижается активность Th1 и Th17 [10, 17, 65, 92].

Таким образом, кальцитриол способствует формированию Th2-опосредованного профиля иммунного ответа путем стимулирования синтеза цитокинов IL4, IL5 и IL10, а также препятствует Th17-опосредованному провоспалительному ответу за счет ингибирования IL6 и IL23, подавления пролиферации Th17 и снижения продукции IL17 [10, 12]. Витамин D₃ влияет на баланс Th1/Th2 в пользу развития Th2-клеток путем ингибирования продукции IL12 [12, 36, 65, 92].

Роль дефицита витамина D в патогенезе atopических заболеваний (пищевой аллергии, atopического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита)

На сегодняшний момент имеются исследования, доказывающие позитивную роль витамина D в предотвращении аллергических заболеваний или их обострений. В табл. 4.8 приведены некоторые исследования, демонстрирующие значение статуса витамина D в развитии ряда аллергических заболеваний.

В недавнем исследовании проанализированы распространенность низкой обеспеченности витамином D сре-

ди детей с пищевой аллергией [101]. Среди пациентов от 0 до 18 лет, вошедших в данное исследование, тяжелый авитаминоз витамина D был выявлен в 10% случаев, дефицит — в 16%, недостаточность — в 26%. При этом среди детей с недостаточностью 12% пациентов находились на искусственном вскармливании аминокислотной смесью в сравнении с 31% детей без аналогичного вскармливания в анамнезе ($p = 0,06$).

У детей недостаточность витамина D связана с повышенным риском развития аллергии на арахис и яйцо [100], а дефицит витамина D повышает риск сенсибилизации к пищевым аллергенам, в частности к молоку и пшенице [102].

На основании данных M.J. Kim и соавт. продемонстрировано, что по сравнению с контрольной группой в группе больных atopическим дерматитом отмечался более низкий уровень 25(OH)D для людей всех возрастов во всех исследованиях, анализируемых в данном метаанализе (стандартизированная средняя разность — $-2,03$ нг/мл; 95% ДИ $-2,98$ к $-1,08$) [103].

Четыре рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования оценивали эффективность терапии atopического дерматита витамином D. Два исследования [104, 105] оценивали тяжесть atopического дерматита

Таблица 4.8. Роль витамина D в развитии аллергических заболеваний

Исследование	Группа обследованных	Вывод
Бронхиальная астма		
Brehm J. M. и соавт., 2009 [94]	616 детей с диагностированной астмой	Зависимость между недостаточностью витамина D и высокой частотой обострений астмы, использованием стероидов
Gale C. R. и соавт., 2008 [95]	596 пар мать–ребенок	Низкий уровень витамина D матери связан с высоким риском астмы у ребенка
Miyake Y. и соавт., 2010 [96]	1002 детей и взрослых	Саплементация рациона витамином D снижает частоту обострений астмы
Атопический дерматит (АтД)		
Baiz N. и соавт., 2014 [97]	239 новорожденных детей	Установлена обратная корреляция между уровнем витамина D в пуповинной крови и заболеваемостью АтД спустя 1, 2, 3 и 5 лет от рождения
Camargo C. A. и соавт., 2014 [98]	107 детей до 18 лет	Саплементация рациона витамином D снижала интенсивность проявлений АтД ($p < 0,05$)
Cheng H. M. и соавт., 2014 [99]	15 212 пациентов старше 19 лет	АтД сочетается со сниженными уровнями кальцитриола сыворотки ($p = 0,02$)
Пищевая аллергия		
Allen K. J. и соавт., 2013 [100]	577 детей до 1 года	Недостаточность витамина D ассоциирована с пищевой аллергией к арахису ($p = 0,006$), яйцу ($p = 0,025$). Дефицит витамина D ассоциирован с поливалентной аллергией ($p < 0,05$)

по шкале SCORAD (Scoring of atopic dermatitis), в то время как два других [98, 106] — эффективность витамина D при помощи шкалы тяжести атопического дерматита (Eczema Area and Severity Index, EASI). Метаанализ 4 исследований показал, что после приема витамина D индекс по шкалам SCORAD и EASI значительно уменьшился (средняя разность — 5,85; 95% ДИ -7,66 к -4,05). Кроме того, степень тяжести атопического дерматита по индексу SCORAD была достоверно ниже в группе пациентов, получающих добавки витамина D (средняя разность — 7,43; 95% ДИ -9,70 к -5,16; И2=0%).

В другое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование вошли 60 пациентов с атопическим дерматитом. Они были разделены на две группы, одна из которых получала препараты витамина D в дозе 1600 МЕ/сут длительностью 2 месяца, а вторая — плацебо. Тяжесть заболевания оценивалась до и после лечения с помощью шкалы SCORAD и упрощенной 3-балльной шкалы TIS (Three item severity score). Авторами установлено, что в результате приема холекальциферола при оценке по обоим шкалам наблюдалось значительное улучшение клинической картины атопического дерматита ($p < 0,05$), тогда как использование плацебо никак не повлияло на течение заболевания [104].

В работе S. Beyhan-Sagmen и соавт. оценивались распространенность дефицита витамина D среди больных бронхиальной астмой, функция легких и контроль астмы. По данным исследования, 66% больных бронхиальной астмой имели тяжелый дефицит витамина D (< 10 нг/мл). Авторами была отмечена тенденция к снижению абсолютных показателей объема форсированного выдоха за 1 секунду у пациентов с более низким уровнем витамина D ($p = 0,001$). Оценочные показатели контроля астмы были также значительно ниже в группе с тяжелым дефицитом, чем у пациентов группы с более высокими показателями обеспеченности витамином D ($p = 0,02$). Отмечено большее число пациентов с неконтролируемой астмой в группе с тяжелым дефицитом витамина D ($p = 0,04$). Учеными также установлено, что пациенты с тяжелым дефицитом витамина D имели более высокое потребление ингаляционных глюкокортикостероидов, чем в группе без тяжелого дефицита витамина D ($p = 0,015$) [107].

В недавнем исследовании, проведенном в Великобритании, продемонстрирована роль витамина D в предотвращении приступов вирусиндуцированной бронхиальной астмы у детей школьного возраста. Результаты исследования показывают обратную связь между частотой обо-

стрения, степенью тяжести приступа бронхиальной астмы, дозой ингаляционных глюкокортикостероидов и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови [108].

В исследовании R.N. Kalmarzi и соавт. помимо высокой положительной корреляции между обеспеченностью витамином D и результатами спирометрии у детей с бронхиальной астмой выявлено снижение общего иммуноглобулина класса E на фоне повышения уровня кальцидиола сыворотки [109].

4.2.5. Роль витамина D в патогенезе аутоиммунных заболеваний

С момента обнаружения VDR на поверхности лимфоцитов влияние витамина D на иммунную систему и иммунные заболевания стало предметом большого числа исследований. В этой связи было обнаружено, что добавки 1,25(OH)₂D способны предотвратить инициацию и прогрессирование экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита и коллагениндуцированного артрита, являющихся экспериментальными моделями рассеянного склероза и ревматоидного артрита соответственно [23].

Метаанализ R. Dobson и соавт., включавший 151 978 пациентов с рассеянным склерозом, демонстрирует значительное повышение риска заболевания среди пациентов, родившихся в апреле ($p = 0,05$), и снижение этого риска у людей, родившихся в октябре-ноябре ($p = 0,01$) [110].

На рис. 4.10 продемонстрированы результаты исследований о зависимости риска развития рассеянного склероза от обеспеченности витамином D среди афроамериканцев (см. рис. 4.10, А) [111] и пациентов из Индии (см. рис. 4.10, Б) [112].

В другом исследовании, проведенном в Польше, продемонстрировано, что дефицит витамина D имели 63,8% пациентов с рассеянным склерозом, у 21,7% отмечалась недостаточность и лишь у 14,5% был выявлен оптимальный уровень кальцидиола сыворотки. При этом была получена статистически значимая отрицательная корреляция между обеспеченностью витамином D и частотой рецидивов рассеянного склероза ($r = -0,30$; $p < 0,05$) [113].

С. Pierrot-Deseilligny и соавт. также оценили вклад недостаточности витамина D в патогенез рассеянного склероза [93]. Авторы предложили схему «эволюции» концентрации 25(OH)D сыворотки крови в зависимости от стадии рассеянного склероза (рис. 4.11).

Рис. 4.10. Уровни 25(OH)D у пациентов с рассеянным склерозом [111, 112]

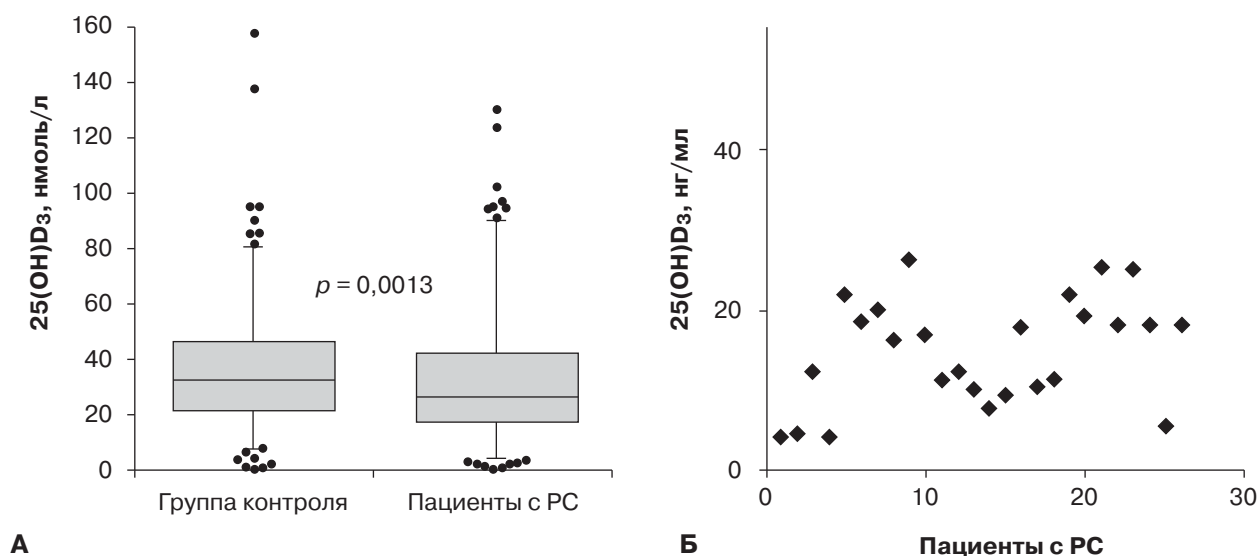
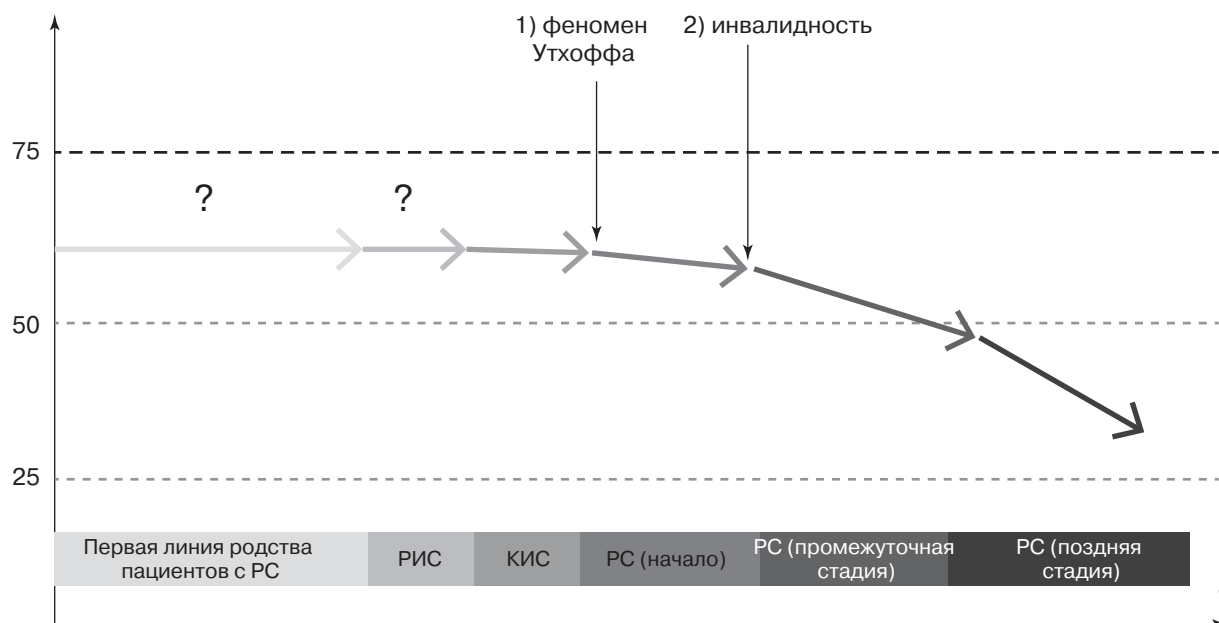


Рис. 4.11. «Эволюция» уровня кальцидиола сыворотки на разных стадиях рассеянного склероза [93]

25(OH)D, нмоль/л



Примечание. РС — рассеянный склероз, РИС — радиологически изолированный синдром, КИС — клинически изолированный синдром.

В аналогичном исследовании с числом участников с рассеянным склерозом 53181 проводилась оценка неврологического статуса по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded disability status scale, EDSS; J. F. Kurtzke, 1983) в зависимости от обеспеченности витамином D. Авторами установлено, что среди пациентов с уровнем витамина D > 50 нмоль/л оценку по шкале EDSS < 4 баллов имело в 2,78 раз большее число людей, чем в группе пациентов с уровнем кальцидиола < 50 нмоль/л ($p = 0,0011$). В целом наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем витамина D и показателем EDSS ($r = -0,33$; $p = 0,0001$) [114].

В ряде работ продемонстрированы положительные эффекты приема холекальциферола, которые включают уменьшение числа и размеров очагов, установленных с помощью магнитно-резонансного исследования ($p = 0,004$), увеличение функциональной активности ($p = 0,076$), снижение числа рецидивов заболевания и риска инвалидности ($p = 0,0071$) [115, 116]. Отмечено, что холекальциферол имеет дополнительный эффект, когда используется в комбинации с IFN β [116]. Показано, что добавки витамина D могут быть важными в период начальных проявлений рассеянного склероза, поскольку при этом снижается частота развития неврита зрительного нерва [117].

Роль дефицита витамина D в патогенезе аутоиммунных эндокринопатий (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа)

В последнее время появляется все больше исследований о взаимосвязи низкой обеспеченности витамином D и аутоиммунными эндокринопатиями, в частности аутоиммунным тиреоидитом, включая болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) и болезнь Хашимото; сахарным диабетом 1-го типа (СД1) [48, 118, 119].

Традиционно считается, что развитие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы связано с несбалансированным соотношением Th1- и Th2-клеток. Наличие высокой доли Th2-клеток с повышенной секрецией IL4 провоцирует развитие болезни Грейвса. Напротив, пациенты с тиреоидитом Хашимото имеют высокую долю Th1-клеток, которые выделяют цитокин IFN γ . Поскольку витамин D играет

важную роль в регуляции клеток Th1, Th2 и Th17, а также регулирует секрецию IFN γ , IL4 и IL17, можно объяснить, почему более низкие уровни витамина D ассоциированы с аутоиммунным поражением щитовидной железы [118].

В исследовании J. Ма и соавт. было установлено, что недостаточная обеспеченность витамином D выявлена у 92,9% пациентов с болезнью Грейвса, в 94,3% случаев болезни Хашимото и в 77,1% в контрольной группе ($p = 0,002$) (рис. 4.12) [118].

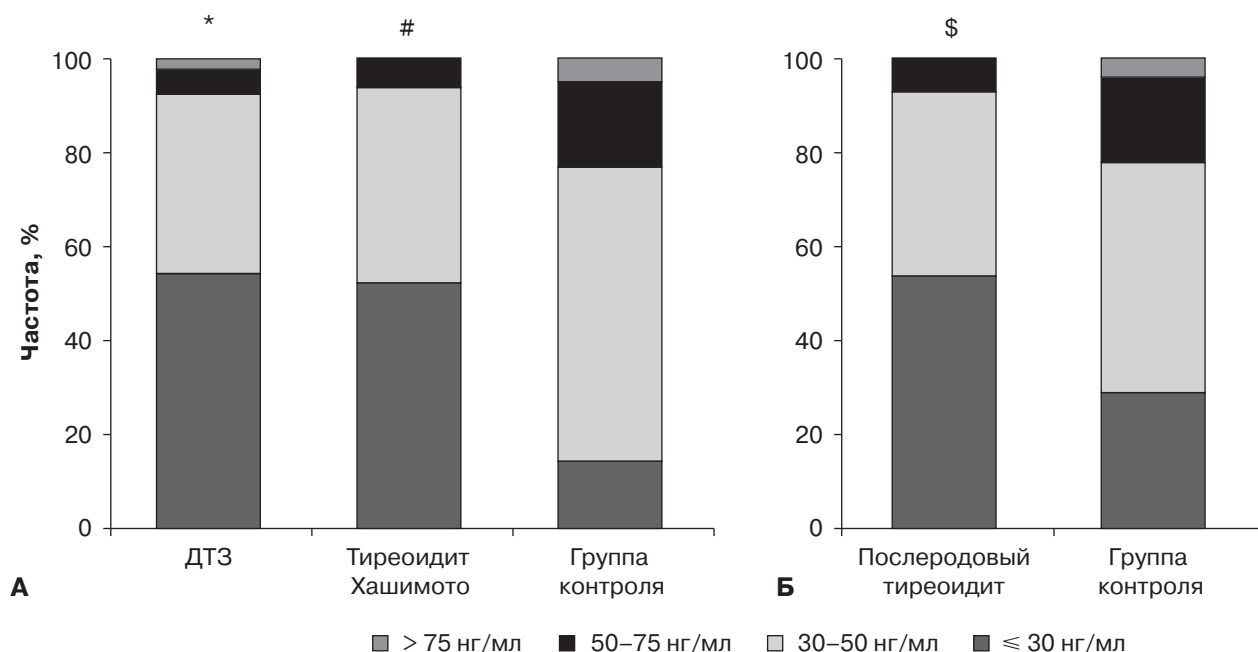
Метаанализ 2015 года продемонстрировал, что показатель дефицита витамина D был также значительно выше в группе с аутоиммунным тиреоидитом по сравнению с контрольной группой — 71,4 против 21,4% ($p < 0,001$). Среди пациентов с аутоиммунным тиреоидитом средний уровень 25(OH)D был значительно ниже по сравнению с контрольной группой — $16,2 \pm 8,2$ и $33,9 \pm 12,7$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$). Наблюдались значительные отрицательные корреляции между концентрацией 25(OH)D и антителами против пероксидазы щитовидной железы и антителами к тиреоглобулину (антиТГ) ($p < 0,001$) [119].

Также доказана ассоциация низкого статуса витамина D с повышенной продукцией антител к тиреотропному рецептору (анти-rTТГ) при болезни Грейвса. Таким образом, возможно, что усиленная продукция аутоантител щитовидной железы может быть следствием более низких уровней витамина D [119].

Кальцитриол играет роль в профилактике СД1 через рецептор витамина D, экспрессируемый в антигенпрезентирующих клетках, активированных Т-клетках и β -клетках поджелудочной железы. На уровне островков поджелудочной железы под действием $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ *in vivo* и *in vitro* снижается продукция провоспалительных хемокинов и цитокинов (например, IL6), которые участвуют в патогенезе СД1, что делает β -клетки менее подверженными воспалению. Это приводит к уменьшению рекрутирования Т-клеток и инфильтрации ими, увеличению регуляторных клеток и остановке аутоиммунного процесса [48].

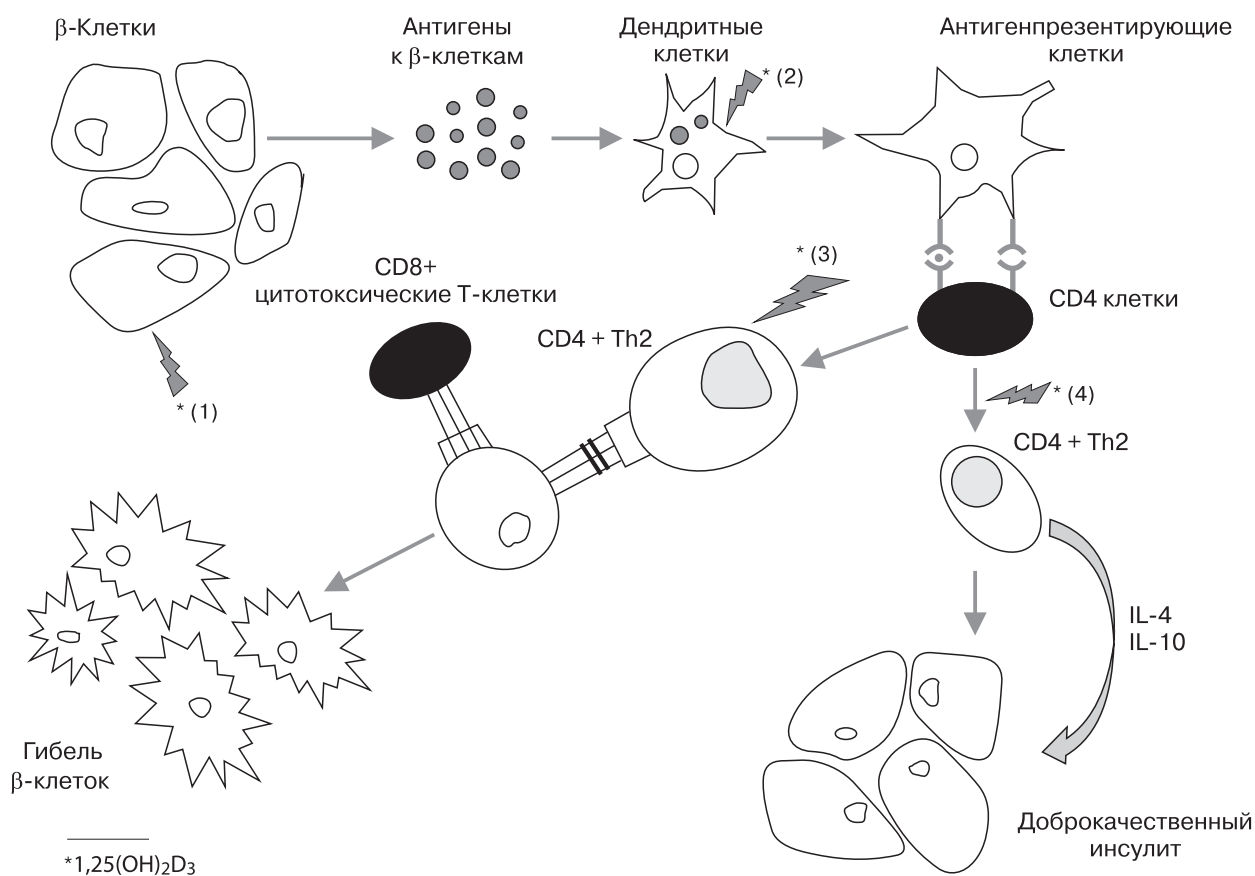
На уровне иммунной системы $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ингибирует дифференцировку и созревание дендритных клеток и способствует их апоптозу, предотвращая их превращение в клетки, презентующие антиген, что является первым

Рис. 4.12. Распространенность дефицита витамина D у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом [118]



Примечание. * — $p = 0,009$; # — $p = 0,004$; \$ — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

Рис. 4.13. Роль кальцитриола в патогенезе сахарного диабета 1-го типа [48]



шагом в инициировании иммунного ответа [120]. Было также продемонстрировано, что 1,25(OH)₂D восстанавливает супрессорные клетки, уменьшает продукцию цитокинов Th1, ответственных за гибель β-клеток, и сдвигает иммунный ответ на путь Th2, что приводит к доброкачественному инсулиту [48, 121]. Добавление кальцитриола ингибирует

продукцию IL6 — прямого стимулятора клеток Th17 [15], участвующего во многих аутоиммунных заболеваниях, включая СД1 (рис. 4.13) [48].

С другой стороны, 1,25(OH)₂D оказывает антиапоптотическое действие на индуцированный цитокинами апоптоз клеток поджелудочной железы. Он индуцирует и поддерживает

высокий уровень белка гена *A20*, что приводит к снижению уровней оксида азота (NO), который индуцирует непосредственно β -клеточную дисфункцию и их гибель — косвенно, через экспрессию Fas [122]. Fas представляет собой трансмембранный клеточный поверхностный рецептор из семейства рецепторов некроза опухолей. Он стимулируется воспалительными цитокинами, секретируемыми островковыми инфильтрационными мононуклеарными клетками. Это делает β -клетки при СД1 восприимчивыми к индуцированному Fas-лигандом апоптозу, опосредуемому тканепроницающими Fas-лигандоположительными Т-лимфоцитами. Снижение уровней NO приводит к снижению регуляции всех вышеперечисленных механизмов и позволяет усилить цитопротекторные эффекты островковых клеток. Было обнаружено, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ способен противодействовать индуцированной цитокинами экспрессии Fas в островках поджелудочной железы человека на уровне мРНК, предотвращая апоптоз клеток [122].

Метаанализ 5 исследований показал, что риск СД1 значительно сокращался у детей, получавших добавки витамина D, по сравнению с детьми, которые не принимали витамин D (ОР 0,71; 95% ДИ 0,60–0,84) [123].

Путем обследования 128 детей с СД1 установлено, что 19 (14,8%) пациентов имели дефицит витамина D, 78 (60,9%) — недостаточность и лишь 31 (24,3%) — достаточные уровни кальцидиола сыворотки. При этом среди групп детей в воз-

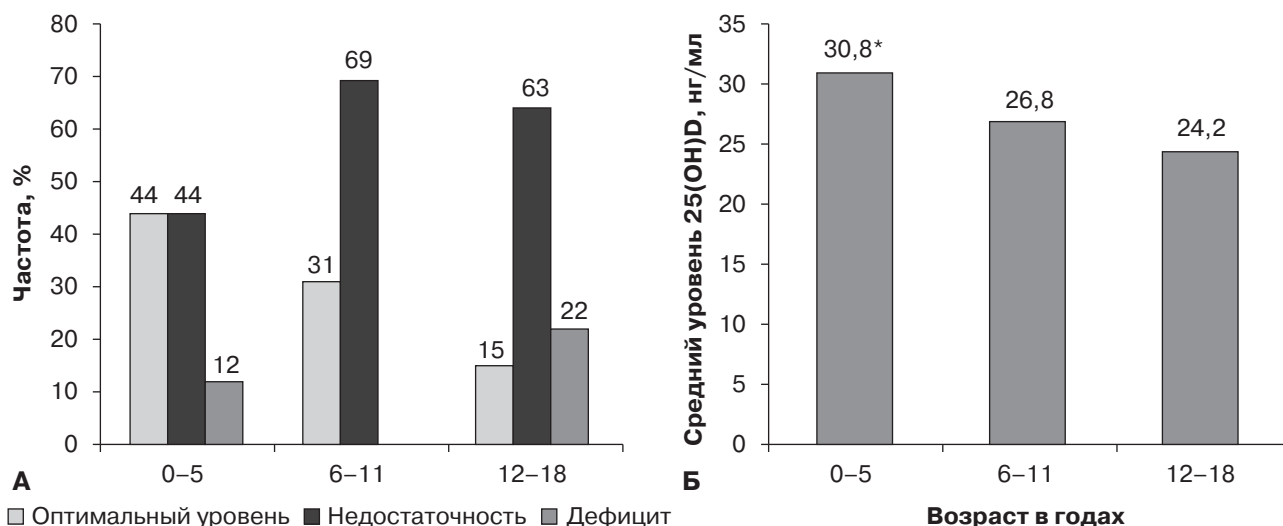
расте 0–5, 6–11 и 12–18 лет доля участников с недостатком или дефицитом витамина D составляла 56; 69 и 85% соответственно (рис. 4.14). При этом во всех возрастных группах отмечалась низкая обеспеченность витамином D, дети в возрасте 12–18 лет имели достоверно более низкие показатели $25(\text{OH})\text{D}$ по сравнению с группой 0–5 лет ($p < 0,01$) [124].

Роль дефицита витамина D в патогенезе аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта (язвенный колит, болезнь Крона, целиакия)

Поскольку витамин D_3 влияет на баланс Th1/Th2 в пользу развития Th2-клеток путем ингибирования продукции IL12, он способен снижать активность процесса воспаления при аутоиммунных заболеваниях, в том числе и ВЗК.

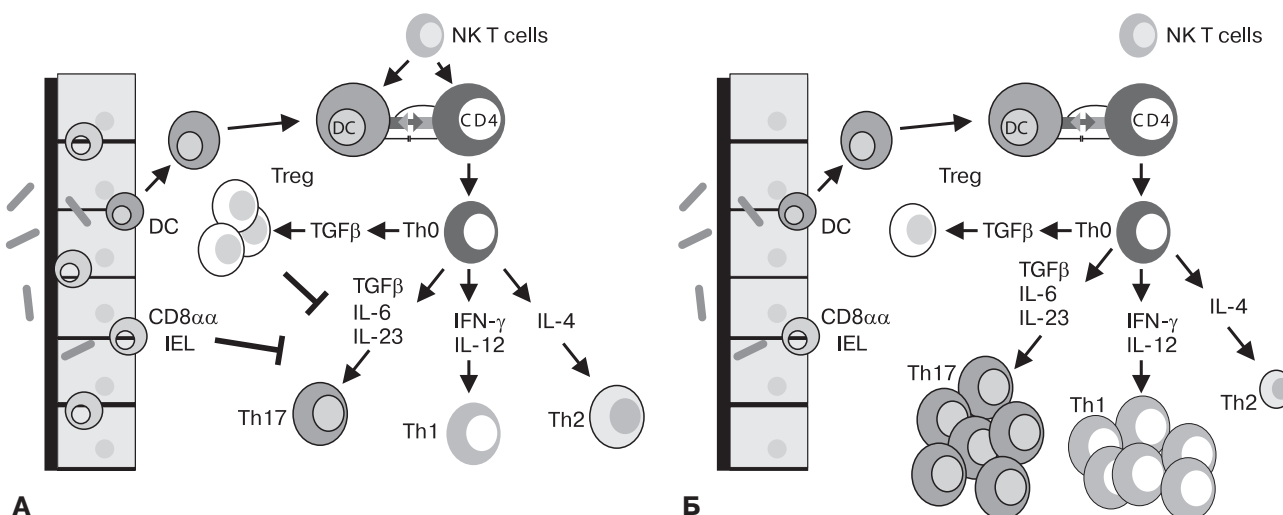
Витамин D влияет также и на другой патогенетический фактор развития ВЗК — гомеостаз слизистой оболочки толстой кишки, сохраняя целостность эпителиального барьера и заживляющую способность эпителия (рис. 4.15) [125–127]. Витамин D поддерживает целостность эпителиального барьера путем увеличения экспрессии белков, отвечающих за плотное соединение эпителиальных клеток, включая окклюдин, клаудин, винкулин, зонулин (ZO-1 и ZO-2) [11], поэтому дефицит витамина D приводит к повышенной восприимчивости слизистой оболочки к повреждению и значительно увеличивает риск развития ВЗК [126].

Рис. 4.14. Статус витамина D у детей с сахарным диабетом 1-го типа [124]



Примечание. * — $p < 0,01$.

Рис. 4.15. Участие витамина D в клеточной дифференцировке при достаточной обеспеченности (А) и недостатке (Б) витамина D [127]



Исследования свидетельствуют о том, что дефицит витамина D может нарушать микробный гомеостаз толстой кишки: мыши, не имеющие рецепторов VDR в эпителиальных клетках толстой кишки, имеют повышенную восприимчивость к колиту и отчетливые различия в микробиоме кишечника по сравнению с однопометниками дикого типа с интактными VDR [11].

Многочисленными исследованиями показано, что у пациентов с ВЗК обычно диагностируется дефицит витамина D, даже в период ремиссии [11, 12, 128, 129]; более того, сниженный уровень витамина D является одним из внешних факторов, влияющих на риск обострения и прогрессивный характер течения ВЗК [11, 12]. Исследование A.N. Ananthakrishnan и соавт., включившее 3217 пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, показало, что дефицит витамина D связан с увеличением активности клинических проявлений, более высокими показателями госпитализации, длительной госпитализацией и увеличением потребности в хирургическом лечении кишечника у пациентов с ВЗК, а также с риском злокачественной трансформации, тогда как нормальная концентрация кальцидиола в сыворотке крови значительно уменьшает все эти показатели [129]. Интересен и такой факт: в то время как диета, богатая витамином D, подавляла воспаление на раннем этапе, дефицит витамина D в питании не вызывал более сильного воспаления по сравнению с контролем, подтверждая, что высокий уровень витамина D может препятствовать воспалению, но недостаток витамина D не ускоряет/не усугубляет этого процесса [11].

Витамин D может поступать в организм человека с пищей или образовываться в коже под действием солнечного излучения. Молекулы витамина D, поступающие с пищей, всасываются в тонком кишечнике, используя те же абсорбционные механизмы, что и другие жирорастворимые вещества (желчь, панкреатическую липазу и мицеллообразование) [130]. Причинами дефицита витамина D являются снижение воздействия солнечного света, неадекватная диета, заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции [131]. Синдром нару-

шенного кишечного всасывания у пациентов с болезнью Крона связан с хроническим воспалением, особенно после резекции тонкой кишки [12], а при целиакии — с атрофией ворсинок.

В патогенезе синдрома мальабсорбции неизбежно присутствуют нарушения кальциевого гомеостаза и метаболизма костной ткани. В результате обширного поражения тонкого кишечника — атрофического при целиакии и воспалительного при болезни Крона — нарушается всасывание витамина D. В клетках слизистой оболочки кишечника витамин D стимулирует синтез кальцийсвязывающего белка кальбиндина, необходимого для активного транспорта кальция. Действие ПТГ, проявляющееся усилением абсорбции кальция, полностью осуществляется через его стимулирующий эффект на продукцию кальцитриола почками [132]. В отсутствие витамина D способно абсорбироваться лишь 10–15% кальция, поступающего с пищей, в то время как достаточное потребление этого вещества усиливает всасывание кальция до 30–40% [130, 133]. Повышенная потеря кальция различной степени выраженности при диарее и мальабсорбции этого макроэлемента в кишечнике, возникающая у больных, приводит к гипокальциемии и, следовательно, развитию вторичного гиперпаратиреоза. ПТГ стимулирует образование кальцитриола в почках, при этом уровень кальцидиола в сыворотке может снижаться, в результате чего у больных целиакией развивается повышенная потребность в витамине D, что, наряду с мальабсорбцией, приводит к его недостаточности и дефициту [133].

Многочисленными исследованиями показан достоверно более низкий уровень кальцидиола сыворотки крови при сравнении со здоровыми пациентами. В метаанализе и систематическом обзоре R. Del Pinto и соавт. с участием 1891 пациента с ВЗК продемонстрирована недостаточность витамина D у 64% пациентов с ВЗК в сравнении с контрольной группой [134].

В исследовании J. Gubatan и соавт. продемонстрировано, что пациенты с рецидивом ВЗК имеют более низкую обеспеченность витамином D (медиана 29,5 нг/мл) по сравнению с пациентами, находящимися в ремиссии (медиана

Таблица 4.9. Распространенность гиповитаминоза D у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Исследование	Страна	Число больных, вошедших в исследование	Уровень 25(ОН)D, ниже которого пациент включался в исследование	Пациенты с низким уровнем 25(ОН)D, %		
				Общий	Зимой	Летом
Torki M. и соавт., 2015 [136]	Иран	БК — 48 ЯК — 85 Всего — 133	≤ 20 нг/мл	39	-	-
Suibhne T. N. и соавт., 2012 [137]	Ирландия	БК — 81	≤ 20 нг/мл	63	68	50
Ulitsky A. и соавт., 2012 [139]	Висконсин, США	БК — 403 ЯК — 101 Всего — 504	≤ 20 нг/мл	49,8	-	-
Bours P. H. A. и соавт., 2011 [140]	Нидерланды	БК — 130 ЯК — 186 Всего — 316	≤ 20 нг/мл	-	57	39
McCarthy D. и соавт., 2005 [141]	Ирландия	БК — 44	≤ 20 нг/мл	35	50	18
Tajika M. и соавт., 2004 [142]	Япония	БК — 44	< 10 нг/мл	27,3	-	-
Siffledeen J. S. и соавт., 2003 [143]	Канада	БК — 242	< 40 нмоль/мл	22%	-	-
Jahnsen J. и соавт., 2002 [144]	Норвегия	БК — 60 ЯК — 60 Всего — 120	≤ 12,5 нг/мл	БК — 27% ЯК — 15%	-	-

Примечание. БК — болезнь Крона, ЯК — язвенный колит.

Таблица 4.10. Схема и эффективность использования витамина D у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Исследование	Страна	Доза витамина D ₃	Поддерживающая доза	Результат
Holick M. F. и соавт., 2011 [148]	США	6000–10 000 МЕ в день до достижения концентрации кальцидиола более 30 нг/мл	3000–6000 МЕ/сут	Риск рака толстой кишки стал прогрессивно ниже после того, как 25(ОН)D увеличили до 30–32 нг/мл
Jorgensen S. P. и соавт., 2010 [149]	Дания	1200 МЕ в день у пациентов с БК (<i>n</i> = 46) по сравнению с плацебо (<i>n</i> = 48) в течение 12 месяцев	-	Частота рецидивов была ниже среди пациентов, получавших витамин D ₃ (6/46, или 13%), чем среди пациентов, получавших плацебо (14/48, или 29%) (<i>p</i> = 0,06)
Narula N. и соавт., 2017 [150]	Канада	10 000 МЕ в день (<i>n</i> = 18) по сравнению с 1000 МЕ в день (<i>n</i> = 16) в течение 12 месяцев у пациентов с БК в ремиссии	-	Клинический рецидив БК не наблюдался у пациентов, получавших 10 000 МЕ (0%), по сравнению с пациентами, получавшими ежедневно низкую дозу — 1000 МЕ (37,5%) (<i>p</i> = 0,049)
Scott E.M. и соавт., 2000 [151]	Велико-британия	800 МЕ/сут витамина D + 200–1000 мг в день кальция ежедневно постоянно	-	Дозы, безопасные без мониторинга. Должно быть обеспечено общее потребление кальция (включая диетический) 1500 мг/сут

Примечание. БК — болезнь Крона.

50,3 нг/мл). Достаточный уровень обеспеченности витамином D (уровень кальцидиола < 35,0 нг/мл) ассоциировался с эндоскопической и гистологической ремиссией в течение 12 месяцев. Таким образом, авторы данного исследования констатируют не только факт достаточной обеспеченности витамином D пациентов с ВЗК, но и уровень выше 35 нг/мл [135]. Пациенты с ВЗК в активной стадии заболевания по сравнению с группой ремиссии имели более низкие уровни 25(ОН)D (80 против 50,4%; *p* = 0,005) [136]. Пациенты с болезнью Крона имели значительно более низкую среднюю концентрацию 25(ОН)D по сравнению с пациентами с язвенным колитом [137].

В рандомизированном клиническом исследовании изучалась эффективность дотации витамина D больным ВЗК в дозировке 400 МЕ/сут и 2000/1000 МЕ/сут (осень-зима/весна-лето). По результатам исследования показано, что доза 2000/1000 МЕ/сут достоверно лучше подавляет активность воспаления, снижает уровень IL6, С-реактивного протеина, СОЭ, чем доза 400 МЕ/сут [138]. В табл. 4.9 приведены сводные данные по частоте выявляемости недостаточности витамина D в зависимости от страны проживания и нозологической формы ВЗК.

Исследования, посвященные изучению уровня витамина D при целиакии, анализируют данные в зависимости от периода заболевания, приверженности безглютеновой диете и сезона, в который проводился забор крови. В частности, в работе A. De Rosa не получено достоверной разницы в уровне кальцидиола сыворотки крови в различные периоды заболевания, не обнаружено влияния на него индекса массы тела пациентов, комплаенса безглютеновой диете, но выявлены различия в зависимости от сезона, в котором проводилось исследование [145]. Очевидно, что в летние месяцы уровень кальцидиола выше по сравнению с зимним сезоном. Данная закономерность характерна не только для пациентов с целиакией, ВЗК, но и для здоровых детей. Закономерным итогом развивающихся при целиакии и ВЗК нутритивных нарушений и гормональных дисбалансов является снижение минерализации и прочности костной ткани, что может привести к спонтанным переломам [146].

Дозировки витамина D, рекомендуемые при целиакии, направлены на профилактику развития остеопороза и связанных с ним переломов. Риск поражения костей при ВЗК возрастает при увеличении длительности анамнеза и коррелирует с активностью воспалительного процесса, а также с применением глюкокортикостероидов.

Современная базисная терапия ВЗК включает препараты глюкокортикостероидов, частота применения которых, особенно при болезни Крона, составляет более 50%, а длительность приема колеблется от 3 недель до нескольких лет (будесонид). Глюкокортикостероиды считаются классическим фактором риска потери костной массы и остеопоротических переломов, т.к. являются одними из основных ингибиторов синтеза 1,25(ОН)₂D [147]. Глюкокортикостероиды подавляют циркулирующий эстроген и снижают концентрацию тестостерона в крови, тем самым уменьшая их роль в ингибировании цитокина IL6, который является стимулятором остеокластической активности, а также ингибируют созревание остеобластов. В отличие от болезни Крона, остеопороз при язвенном колите обычно диагностируется не в момент манифестации заболевания, а на фоне лечения глюкокортикостероидами. Ежегодная потеря костной массы больными ВЗК в целом составляет 3%, а принимающими глюкокортикостероиды — 6% [130].

Уровень низкой минеральной плотности костной ткани у пациентов с ВЗК в настоящее время оценивается в 31–59% [131]. В исследовании, проведенном в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва), показано, что частота снижения минеральной плотности костной ткани у больных ВЗК достоверно увеличивается при нарастании тяжести болезни; достоверно чаще снижение минеральной плотности кости встречается у больных ВЗК с впервые установленным диагнозом, уменьшаясь по мере увеличения длительности заболевания (*p* = 0,01) [132]. В табл. 4.10 представлены результаты исследований, отражающих эффективность использования витамина D в комплексном лечении ВЗК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baeke F, Korf H., Overbergh L., van Etten E., Verstuyf A., Gysemans C., Mathieu C. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121:221–227.
2. Kongsbak M., von Essen M.R., Levring T.B., Schjerling P., Woetmann A., Odum N. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. *BMC Immunol.* 2014;15(1):35.
3. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ, 2017. 152 с.

4. Jeffery L.E., Wood A.M., Qureshi O.S., Hou T.Z., Gardner D., Briggs Z. Availability of 25-hydroxyvitamin D(3) to APCs controls the balance between regulatory and inflammatory T cell responses. *J Immunol.* 2012;189(11):5155–5164.
5. Lammi N., Taskinen O., Moltchanova E., Notkola I.L., Eriksson J.G., Tuomilehto J., Karvonen M. A high incidence of type 1 diabetes and an alarming increase in the incidence of type 2 diabetes among young adults in Finland between 1992 and 1996. *Diabetologia.* 2007;50(7):1393–1400.
6. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K., Michigami T., Tiosano D., Mughal M.Z., Makitie O., Ramos-Abad L., Ward L., DiMeglio L.A., Atapattu N., Cassinelli H., Braegger C., Pettifor J.M., Seth A., Idris H.W., Bhatia V., Fu J., Goldberg G., Savendahl L., Khadgawat R., Pludowski P., Maddock J., Hyppönen E., Oduwole A., Frew E., Aguiar M., Tulchinsky T., Butler G., Högl W. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394–415.
7. Whiting S.J., Langlois K.A., Vatanparast H., Greene-Finestone L.S. The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: An examination in children and adults with and without supplement use. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:128–135.
8. Bernatsky S., Lix L., Hanly G.J., Hudson M., Badley E., Peschken C., Pineau C.A., Clarke A.E., Fortin R., Smith M., Bélisle P., Lagace C., Bergeron L., Joseph L. Surveillance of systemic autoimmune rheumatic diseases using administrative data. *Rheumatol Int.* 2011;31:549–554.
9. Hanauer S.B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(1):3–9.
10. Потрохова Е.А., Соботюк Н.В., Бочанцев С.В., Гапоненко В.П. Витамин D и аутоиммунные заболевания. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2017;62(1):26–32.
11. Meeker S., Seamons A., Maggio-Price L., Paik J. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):933–948.
12. Raman M., Milestone A.N., Walters J.R., Hart A.L., Ghosh S. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(1):49–62.
13. Danai P.A., Sinha S., Moss M., Haber M.J., Martin G.S. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med.* 2007;35:410–415.
14. Grant W.B. Variations in vitamin D production could possibly explain the seasonality of childhood respiratory infections in Hawaii. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:853.
15. Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S., Garland C.F., Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134:1129–1140.
16. Mesquita K.de C., Igreja A.C., Costa I.M. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. *Brazilian Annals of Dermatology.* 2013;88(6):945–953.
17. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Экстра-скелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе аллергических заболеваний. *Медицина. Фармация.* 2017; 5(254):22–32.
18. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Обеспеченность микронутриентами и профилактика аллергии: существует ли «окно превентивной витаминизации»? (часть 1). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2016; 95(6):157–165.
19. Hartl C., Obermeier V., Gerdes L.A., Brügel M., von Kries R., Kümpfel T. Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2017;375:160–164.
20. Hlavaty T., Krajcovicova A., Koller T., Toth J., Nevidanska M., Huorka M., Payer J. Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15787–15796.
21. Dall'Ara F., Andreoli L., Piva N., Piantoni S., Franceschini F., Tincani A. Winter lupus flares are associated with low vitamin D levels in a retrospective longitudinal study of Italian adult patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2):153–158.
22. Van Ranst M., Joossens M., Joossens S., et al. Crohn's disease and month of birth. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005; 11(6):597–599.
23. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol.* 2017;20(7):697.
24. Cassetta L., Cassol E., Poli G. Macrophage polarization in health and disease. *Sci World J.* 2011;(11):2391–2402.
25. Xu H., Soruri A., Gieseler R.K., Peters J.H. 1,25-dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand J Immunol.* 1993;38(6):535–540.
26. Biragyn A., Surenhu M., Yang D., Ruffini P.A., Haines B.A., Klyushnenkova E., Oppenheim J.J., Kwak L.W. Mediators of innate immunity that target immature, but not mature, dendritic cells induce antitumor immunity when genetically fused with nonimmunogenic tumor antigens. *J Immunol.* 2001;167:6644–6653.
27. Babolewska E., Brzezinska-Blaszczyk E. Human-derived cathelicidin LL-37 directly activates mast cells to proinflammatory mediator synthesis and migratory response. *Cell Immunol.* 2015;293:67–73.
28. Tjabringa G.S., Ninaber D.K., Drijfhout J.W., Rabe K.F., Hiemstra P.S. Human cathelicidin LL-37 is a chemoattractant for eosinophils and neutrophils that acts via formyl-peptide receptors. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;140:103–112.
29. Elssner A., Duncan M., Gavrilin M., Wewers M.D. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 β processing and release. *J Immunol.* 2004;172:4987–4994.
30. Дьяченко А.Г., Дьяченко П.А. Эффекторные клетки врожденной иммунной системы и их роль в аллергическом воспалении и астме. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.* 2013;3:21–24.
31. Нижегородова Д.Б., Зафранская М.Н. $\gamma\delta$ T-лимфоциты: общая характеристика, субпопуляционный состав, биологическая роль и функциональные особенности. *Медицинская иммунология.* 2009;11(2):115–130.
32. Gottfried E., Rehli M., Hahn J., Holler E., Andreesen R., Kreutz M. Monocyte-derived cells express CYP27A1 and convert vitamin D3 into its active metabolite. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;(349):209–213.
33. Chen Y., Liu W., Sun T., Huang Y., Wang Y., Deb D.K. 1,25-dihydroxyvitamin D promotes negative feedback regulation of TLR signaling via targeting microRNA-155-SOCS1 in macrophages. *J Immunol.* 2013;190(7):3687–3695.
34. Neve A., Corrado A., Cantatore F.P. Immunomodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med.* 2014;14(3):275–283.
35. Kissa M., Czimmerer Z., Nagy L. The role of lipid-activated nuclear receptors in shaping macrophage and dendritic cell function: from physiology to pathology. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):264–286.
36. van der Aar A.M., Sibiryak D.S., Bakdash G., van Capel T.M., van der Kleij H.P., Opstelten D.J. Vitamin D3 targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1532–1540.
37. Ferreira G.B., Vanherwegen A.S., Eelen G., Gutierrez A.C., Van Lommel L., Marchall K. Vitamin D3 induces tolerance in human dendritic cells by activation of intracellular metabolic pathways. *Cell Rep.* 2015;10:711–725.

38. Penna G., Amuchastegui S., Giarratana N., Daniel K.C., Vulcano M., Sozzani S. 1,25-dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2007; 178(1):145–153.
39. Von Essen M.R., Kongsbak M., Schjerling P., Olgaard K., Odum N., Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol.* 2010;(11):344–349.
40. Hilt K., Heine G., Hartmann B., Baumgrass R., Radbruch A., Worm M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 impairs NF-kappaB activation in human naive B cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;407(4):699–702.
41. Shirakawa A.K., Nagakubo D., Hieshima K., Nakayama T., Jin Z., Yoshie O. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces CCR10 expression in terminally differentiating human B cells. *J Immunol.* 2008;180(5):2786–2795.
42. Ritterhouse L.L., Crowe S.R., Niewold T.B., Kamen D.L., Macwana S.R., Roberts V.C. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1569–1574.
43. Huang J., Xie Z.F. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: a meta-analysis of case-control studies. *J Neurol Sci.* 2012;313:79–85.
44. Hirahara K., Nakayama T. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol.* 2016;28(4):163–171.
45. Xue M.L., Zhu H., Thakur A., Willcox M. 1-alpha-25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in human corneal epithelial cells colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Immunol Cell Biol.* 2002;80(4):340–345.
46. Chang J.H., Cha H.R., Lee D.S., Seo K.Y., Kweon M.N. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits the differentiation and migration of TH17 cells to protect against. Experimental Autoimmune Encephalomyelitis [Electronic resource]. *PLoS One.* 2010;5(9):e12925.
47. Wjst M. Variants in the vitamin D receptor gene and asthma. *BMC Genet.* 2005;15(6):2.
48. Chakhtoura M., Azar S.T. The role of vitamin D deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol.* 2013;148673.
49. Tizaoui K., Kaabachi W., Hamzaoui A., Hamzaoui K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cell Mol Immunol.* 2015;12(2):243–252.
50. Feng M., Li H., Chen S.F., Li W.F., Zhang F.B. Polymorphism in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *Endocrine.* 2013; 43:318–326.
51. Tizaoui K., Hamzaoui K. Association between VDR polymorphisms and rheumatoid arthritis disease: systematic review and updated meta-analysis of case-control studies. *Immunobiology.* 2015;220(6):807–816.
52. Di Spigna G., Del Puente A., Covelli B., Abete E., Varriale E., Salzano S., Postiglione L. Vitamin D receptor polymorphisms as tool for early screening of severe bone loss in women patients with rheumatoid arthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(22):4664–4669.
53. Wang L., Wang Z.T., Hu J.J., Fan R., Zhou J., Zhong J. Polymorphisms of the vitamin D receptor gene and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2014;13(2):2598–2610.
54. Zhang J., Li W., Liu J., Wu W., Ouyang H., Zhang Q., Wang Y., Liu L., Yang R., Liu X., Meng Q., Lu J. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus risk: an update by meta-analysis. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;355(1):135–142.
55. Sahin O.A., Goksen D., Ozpinar A., Serdar M., Onay H. Association of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes susceptibility in children: A meta-analysis. *Endocr Connect.* 2017;6(3):159–171.
56. Zhao D.D., Yu D.D., Ren Q.Q., Dong B., Zhao F., Sun Y.H. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(4):423–429.
57. Han J.C., Du J., Zhang Y.J., Qi G.B., Li H.B., Zhang Y.J., Yu X.L. Vitamin D receptor polymorphisms may contribute to asthma risk. *J Asthma.* 2016;53(8):790–800.
58. Cao Y., Wang X., Cao Z., Cheng X. Vitamin D receptor gene FokI polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2016;12(5):1118–1134.
59. Hu Q., Chen Z., Liang G., Mo F., Zhang H., Xu S., Wang Y., Kang L., Jin T. Vitamin D receptor gene associations with pulmonary tuberculosis in a Tibetan Chinese population. *BMC Infectious Diseases.* 2016;16:469–475.
60. Nieto G., Barber Y., Rubio M.C., Rubio M., Fibla J. Association between AIDS disease progression rates and the FokI polymorphism of the VDR gene in a cohort of HIV-1 seropositive patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89–90(1–5):199–207.
61. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А. Долбня С.В., Батурин В.А., Бобрышев Д.В., Анисимов Г.С., Масальский С.С., Болатчиев А.Д. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противoinфекционной защиты. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017; 96(4):171–179.
62. Мальцев С.В., Рылова Н.В. Витамин D и иммунитет. *Практическая медицина.* 2015;86(1):114–120.
63. Fabri M., Stenger S., Shin D.-M., Yuk J.-M., Liu P.T., Realegeno S., Lee H.-M., Krutzik S.R., Sieling P.A., Teles R., Montoya D., Iyer S.S., Bruns H., Lewinsohn D.M., Hollis B.W., Hewison M., Adams J.S., Steinmeyer A., Zugel U., Cheng G., Jo E.-K., Bloom B.R., Modlin R.L. Vitamin D Is Required for IFN-γ Mediated Antimicrobial Activity of Human Macrophages. *Sci Transl Med.* 2011;3(104):104ra102.
64. Witkowska D., Bartys A., Gamian A. Defensins and cathelicidins as natural peptide antibiotics. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2008;22:694–707.
65. Agier J., Brzezinska-Blaszczak E. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2016;70(0):618–636.
66. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины — молекулы, переживающие ренессанс (часть 1). *Здоровье ребенка.* 2011;7:161–171.
67. Falord M., Mäder U., Hiron A., Débarbouillé M., Msadek T. Investigation of the *Staphylococcus aureus* GraSR regulon reveals novel links to virulence, stress response and cell wall signal transduction pathways. *PLoS One.* 2011;6(7):e21323.
68. Zweytick D., Deutsch G., Andra J., Blondelle S.E., Vollmer E., Jerala R. Studies on lactoferricin-derived *Escherichia coli* membrane-active peptides reveal differences in the mechanism of N-acylated versus nonacylated peptides. *J Biol Chem.* 2011;286:21266–21276.
69. Wilson S.S., Wiens M.E., Smith J.G. Antiviral mechanisms of human defensins. *J Mol Biol.* 2013;425:4965–4980.
70. Абатуров А.Е., Завгородняя Н.Ю. Витамин D-зависимая продукция антимикробных пептидов. *Здоровье ребенка.* 2012;1:105–111.
71. Ginde A.A., Mansbach H.M., Camargo C.A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009; 169:384–390.

72. Sabetta J.R., DePetrillo P., Cipriani R.J., Smardin J., Burns L.A., Landry M.L. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5(6):e11088.
73. Berry D.J. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr*. 2011;106(9):1433–1440.
74. Wayse V. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5y. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(4):563–567.
75. Roth D.E. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr*. 2010;99(3):389–393.
76. Karatekin G. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(4):473–477.
77. Bergman P., Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8:e65835.
78. Brockman-Schneider R., Pickles R., Gern J. Effects of vitamin D on airway epithelial cell morphology and rhinovirus replication. *PLoS One*. 2014;9:e86755.
79. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1255–1260.
80. Khare D., Godbole N., Pawar S., Mohan V., Pandey G., Gupta S., Kiumar D., Dhole T., Godbole M. Calcitriol [1,25(OH)₂D₃] pre- and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. *Eur J Nutr*. 2013;52:1405–1415.
81. Stoppelenburg A., von Hegedus J., Huis In't Veld R., Bont L., Boes M. Defective control of vitamin D receptor-mediated epithelial STAT1 signaling predisposes to severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Pathol*. 2014;232(1):57–64.
82. Principi N., Marchision P., Terranova L., Zampiero A., Baggi E., Daleno C., Tirelli S., Pelucchi C., Esposito S. Impact of vitamin D administration on immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in previously unvaccinated children. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:969–974.
83. Simpson S., van der Mei I., Stewart N., Blizzard L., Tettey P., Taylor B. Weekly cholecalciferol supplementation results in significant reductions in infection risk among the vitamin D deficient: results from the CIPRIS pilot RCT. *BMC Nutr*. 2015;1:7.
84. Iftikhar R., Kamran S.M., Qadir A., Haider E., Bin-Usman H. Vitamin D deficiency in patients with tuberculosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013;23(10):780–783.
85. Coussens A.K., Wilkinson R. J., Hanifa Y., Nikolayevskyy V., Elkington P.T., Islam K., Timms P.M., Venton T.R. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(38):15449–15454.
86. Громова О.А., Торшин И.Ю., Учайкин В.Ф., Лиманова О.А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противоинфекционного иммунитета. *Инфекционные болезни*. 2014;12(4):65–74.
87. Calza L., Magistrelli E., Colangeli V., Borderi M., Contadini I., Bon I., Re M.C., Vite P. Significant association between statin-associated myalgia and vitamin D deficiency among treated HIV-infected patients. 2017;31(5):681–688.
88. Mirza A., Wells S., Gayton T., Smotherman C., Rathore A., Kraemer D., Rathore M. Vitamin D deficiency in HIV-infected children. *South Med J*. 2016;109(11):683–687.
89. Coelho L., Cardoso S.W., Luz P.M., Hoffman R.M., Mendonça L., Veloso V.G., Currier J.S., Grinsztejn B., Lake J.E. Vitamin D₃ supplementation in HIV infection: effectiveness and associations with antiretroviral therapy. *Nutr J*. 2015;14:81.
90. Bitetto D., Fabris C. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. *Transpl Int*. 2011;24(1):43–50.
91. Hoan N.X., Khuyen N., Binh M.T., Giang D.P., Tong H.V., Hoan P.Q., Trung N.T., Anh D.T., Toan N.L., Meyer C.G., Kremsner P.G., Velavan T.P., Song L.H. Association of vitamin D deficiency with hepatitis B virus-related liver diseases. *BMC Infect Dis*. 2016;16:507.
92. Sardecka I., Krogulska A., Toporowska-Kowalska E. The influence of dietary immunomodulatory factors on development of food allergy in children. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(2):89–96.
93. Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J.-C. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(2):81–116.
94. Brehm J.M., Celedón J.C., Soto-Quiros M.E., Avila L., Hunninghake G.M., Forno E., Laskey D., Sylvia J.S., Hollis B.W., Weiss S.T., Litonjua A.A. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(9):765–771.
95. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C., Javaid M.K., Jiang B., Martyn C.N., Godfrey K.M., Cooper C. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(1):68–77.
96. Miyake Y., Sasaki S., Tanaka K., Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *European Respiratory Journal*. 2010;35:1228–1234.
97. Baiz N., Dargent-Molina P., Wark J.D., Souberbielle J.C., Annesi-Maesano I. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):147–153.
98. Camargo C.A., Jr., Ganmaa D., Sidbury R., Erdenedelger K., Radnaakhand N., Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:831–835.e1.
99. Cheng H.M., Kim S., Park G.H., Chang S.E., Bang S., Won C.H., Lee M.W., Choi J.H., Moon K.C. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1048–1055.
100. Allen K.J., Koplin J.J., Ponsonby A.-L., Gurrin L.C., Wake M., Vuillermin P., Martin P., Matheson M., Lowe A., Robinson M. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1109–1116.
101. Ru-Xin F., Rosan M., Dziubak R., Lozinsky A.C., Godwin H., Reeve K., Tahmida S.H., Nourzaie R., Shan N. Establishing the prevalence of low vitamin D in non-immunoglobulin-E mediated gastrointestinal food allergic children in a tertiary centre. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):4.
102. Baek J.H., Shin Y.H., Chung I.H., Kim H.J., Yoo E.G., Yoon J.W., Jee H.M., Chang Y.E., Han M.Y. The Link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr*. 2014;165:849–854.
103. Kim M.J., Kim S.N., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2016;8(12):pii:E789.
104. Amestejani M., Salehi B.S., Vasigh M., Sobhkhiz A., Karami M., Alinia H., Kamrava S.K., Shamspour N., Ghalehbaghi B., Behzadi A.H. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: A clinical trial study. *J Drugs Dermatol*. 2012;11:327–330.

105. Javanbakht M.H., Keshavarz S.A., Djalali M., Siassi F., Eshraghian M.R., Firooz A., Seirafi H., Ehsani A.H., Chamari M., Mirshafiey A. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2011;22:144–150.
106. Sidbury R., Sullivan A.F., Thadhani R.I., Camargo C.A., Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: A pilot study. *Br J Dermatol.* 2008;159:245–247.
107. Beyhan-Sagmen S., Baykan O., Balcan B., Ceyhan B. Association between severe vitamin D deficiency, lung function and asthma control. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(4):186–191.
108. Jensen M.E., Mailhot G., Alos N., Rousseau E., White J.H., Khamessan A., Ducharme F.M. Vitamin D intervention in preschoolers with viral-induced asthma (DIVA): a pilot randomised controlled trial. *Trials.* 2016;17:353.
109. Kalmarzi N.R., Zamani A., Fathallahpour A., Ghaderi E., Rahehagh R., Kooti W. The relationship between serum levels of vitamin D with asthma and its symptom severity: A case-control study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44(6):547–555.
110. Dobson R., Giovannoni G., Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:427–432.
111. Gelfand J.M., Cree B.A.C., McElroy J., Oksenberg J., Green R., Mowry E.M., Miller J.W., Hauser S.L., Green A.J. Vitamin D in African Americans with multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;76(21):1824–1830.
112. Kumar R.S., Syed S., Kumar A.A., Kumari K.N.S., Sajitha K. Serum vitamin D levels in Indian patients with multiple sclerosis. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28(3):255–258.
113. Wawrzyniak S., Mikołajewska E., Kuczek-Piekarska E., Niezgodzińska-Maciejek A., Goch A. Association of vitamin D status and clinical and radiological outcomes in a treated MS population in Poland. *Brain Behav.* 2016;7(2):e00609.
114. Thouvenot E., Orsini M., Daures J.P., Camu W. Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015;22:564–569.
115. Burton J.M., Kimball S., Vieth R., Bar-Or A., Dosch H.M., Cheung R. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;74(23):1852–1859.
116. Soilu-Hänninen M., Aivo J., Lindstrom B.M., Elovaara I., Sumelahti M.L., Farkkila M. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(5):565–571.
117. Derakhshandi H., Etemadifar M., Feizi A., Abtahi S.H., Minagar A., Abtahi M.A. Preventive effect of vitamin D3 supplementation on conversion of optic neuritis to clinically definite multiple sclerosis: a double blind, randomized, placebo-controlled pilot clinical trial. *Acta Neurol Belg.* 2013;113(3):257–263.
118. Ma J., Wu D., Li C., Fan C., Chao N., Liu J., Li Y., Wang R., Miao W., Guan H., Shan Z., Teng W. Lower serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with 3 types of autoimmune thyroid diseases. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(39):e1639.
119. Wang J., Lv S., Chen G., Gao C., He J., Zhong H., Xu Y. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients.* 2015; 7(4):2485–2498.
120. Emamaullee J.A., Davis J., Merani S. Inhibition of Th17 cells regulates autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes.* 2009;58(6):1302–1311.
121. Khoo A.L., Joosten I., Michels M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits proliferation but not the suppressive function of regulatory T cells in the absence of antigen-presenting cells. *Immunology.* 2011;134(4):459–468.
122. Riachy R., Vandewalle B., Moerman E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis.* 2006;11(2):151–159.
123. Zipitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008; 93(6):512–517.
124. Svoren B.M., Volkening L.K., Wood J.R., Laffel L.M.B. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2009;154(1):132–134.
125. Nicholson I., Dalzell A.M., El-Matary W. Vitamin D as a therapy for colitis: a systematic review. *J Crohns Colitis.* 2012;6(4):405–411.
126. Kong J., Zhang Z., Musch M.W., Ning G., Sun J., Hart J., Bissonnette M., Li Y.C. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(1):208–216.
127. Bruce D., Cantorna M.T. *Vitamin D and inflammatory bowel disease.* Chapter 96. 2011. P. 1879–1889.
128. Cantorna M.T. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(3):286–289.
129. Ananthakrishnan A.N., Cheng S.C., Cai T., Cagan A., Gainer V.S., Szolovits P., Shaw S.Y., Churchill S., Karlson E.W., Murphy S.N., Kohane I., Liao K.P. Association between reduced plasma 25-hydroxyvitamin D and increased risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(5):821–827.
130. Malterre T. Digestive and nutritional considerations in celiac disease: could supplementation help? *Alternative Medicine Review.* 2009;14(3):247–257.
131. Kreła-Kaźmierczak I., Szymczak A., Lykowska-Szuber L., Eder P., Stawczyk-Eder K., Klimczak K., Linke K., Horst-Sikorska W. The importance of vitamin D in the pathology of bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Arch Med Sci.* 2015;11(5):1028–1032.
132. Турбина М.В., Белоусова Е.А. Нарушение минеральной плотности костной ткани и дефицит витамина D при воспалительных заболеваниях кишечника. *Фарматека.* 2012;20:84–88.
133. Климов Л.Я., Абрамская Л.М., Стоян М.В., Курьянинова В.А., Добня С.В., Касьянова А.Н., Атанесян Р.А., Герасименко Е.С., Ягупова А.В., Бобрышев Д.В. Гормонально-метаболические закономерности нарушения минерализации костной ткани у детей с целиакией. *Медицинский совет.* 2017;1:149–154.
134. Del Pinto R., Pietropaoli D., Chandar A.K., Ferri C., Cominelli F. Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21(11):2708–2717.
135. Gubatan J., Mitsuhashi S., Zenlea T., Rosenberg L., Robson S., Moss A.C. Low serum vitamin D during remission increases risk of clinical relapse in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(2):240–246.
136. Torki M., Gholamrezaei A., Mirbagher L., Danesh M., Kheiri S., Emami M.H. Vitamin D deficiency associated with disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci.* 2015;60(10): 3085–3091.

137. Suibhne T.N., Cox G., Healy M., O'Morain C., O'Sullivan M. Vitamin D deficiency in Crohn's disease: prevalence, risk factors and supplement use in an outpatient setting. *J Crohns Colitis*. 2012;6(2):182–188.
138. Pappa H.M., Mitchell P.D., Jiang H., Kassiff S., Filip-Dhima R., DiFabio D., Quinn N., Lawton R.C., Bronzwaer M.E., Koenen M., Gordon C.M. Maintenance of optimal vitamin D status in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a randomized clinical trial comparing two regimens. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3408–3417.
139. Ulitsky A., Ananthakrishnan A.N., Naik A., Skaros S., Zadvornova Y., Binion D.G., Issa M. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *J Parenter. Enteral. Nutr*. 2011; 35 (3): 308–316.
140. Bours P.H., Wielders J.P., Vermeijden J.R., van de Wiel A.A. Seasonal variation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in adult patients with inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int*. 2011;22(11):2857–2867.
141. McCarthy D., Duggan P., O'Brien M., Kiely M., McCarthy J., Shanahan F., Cashman K.D. Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(9):1073–1083.
142. Tajika M., Matsuura A., Nakamura T., Suzuki T., Sawaki A., Kato T., Hara K., Ookubo K., Yamao K., Kato M., Muto Y. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2004; 39(6):527–533.
143. Siffledeen J.S., Siminoski K., Steinhart H., Greenberg G., Fedorak R.N. The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. *Canadian J Gastroenterol*. 2003;17(8):473–478.
144. Jahnson J., Falch J.A., Mowinckel P., Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(2):192–199.
145. De Rosa A., Letizia M., Pellino V., Picone I., Rinaldi F.O., Rocco C., Sabatino V., Seguella A.E., Tolone C. Plasmatic vitamin D levels in celiac children related to: Mucosal atrophy, age, weight and seasonality. *Digestive and Liver Disease*. 2013;45:288–289.
146. Zanchi C., Di Leo G., Ronfani L., Martelossi S., Not T., Ventura A. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr*. 2008;153(2):262–265.
147. Сёмин С.Г., Волкова Л.В., Моисеев А.Б., Никитина Н.В. Перспективы изучения биологической роли витамина D. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012;91(2):122–131.
148. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7):1911–1930.
149. Jorgensen S.P., Agnholt J., Glerup H., Lyhne S., Villadsen G.E., Hvas C.L., Bartels L.E., Kelsen J., Christensen L.A., Dahlerup J.F. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease — a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32(3):377–383.
150. Narula N., Cooray M., Anglin R., Muqtadir Z., Narula A., Marshall J.K. Impact of high-dose vitamin D3 supplementation in patients with Crohn's disease in remission: a pilot randomized double-blind controlled study. *Dig Dis Sci*. 2017;62(2):448–455.
151. Scott E.M., Gaywood I., Scott B.B. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut*. 2000;46(1):11–18.

4.2.6. Противоопухолевые эффекты витамина D

При недостатке витамина D в организме нарушаются фундаментальные клеточные процессы, что может приводить к неконтролируемому делению клеток. Витамин D, влияя на пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток, участвует в поддержании противоопухолевого иммунитета организма, начиная с рождения. Имеющиеся данные доказательной медицины свидетельствуют, что долговременный прием витамина D в дозировках не менее 800 МЕ/сут достоверно снижает риск рака молочной железы, толстого кишечника и смертность от других форм рака.

Противоопухолевый эффект витамина D обусловлен прямым влиянием витамина D на транскрипцию более 3000 генов, вовлеченных в регуляцию роста, деления и апоптоза клеток. Взаимосвязь между приемом витамина D и уменьшением риска онкологических заболеваний многоступенчата и включает ряд дополнительных факторов, которые могут повлиять на терапевтическую эффективность препаратов на основе витамина D. На каждой из этих стадий действуют определенные факторы (такие как, например, суммарный уровень УФ-излучения спектра В, получаемый данным пациентом; обеспеченность организма другими витаминами — В₂, В₆, С; уровни экспрессии генов ферментов-гидроксилаз; наличие веществ, ингибирующих гидроксилазы; метаболическая активность печени и почек; полиморфизмы генов гидроксилаз, транспортного белка и рецептора и т.д.), которые влияют на выраженность терапевтического эффекта при приеме витамина D (рис. 4.16).

Например, уровни метаболитов эстрогенов, повышенная экспрессия разных типов рецепторов к эстрогену, обеспеченность витамином D и риск развития онкологических заболеваний взаимосвязаны. Взаимодействие между концентрацией эстрогенов (которые повышены при регулярном приеме эстрогенсодержащих препаратов) и витамином D осуществляется, во всей видимости, на уровне внутриклеточных сигнальных путей. Экспрессия функциональной формы рецептора витамина D зависит от ERK1/2 фосфорилирования, вызываемого активацией эстроген-рецепторов [2, 3]. У пациенток, не получающих эстрогены, наблюдается уменьшение риска колоректального рака даже при таких небольших физиологических дозах витамина D, как 400 МЕ/сут (ОР 0,7; 95% ДИ 0,5–1,1).

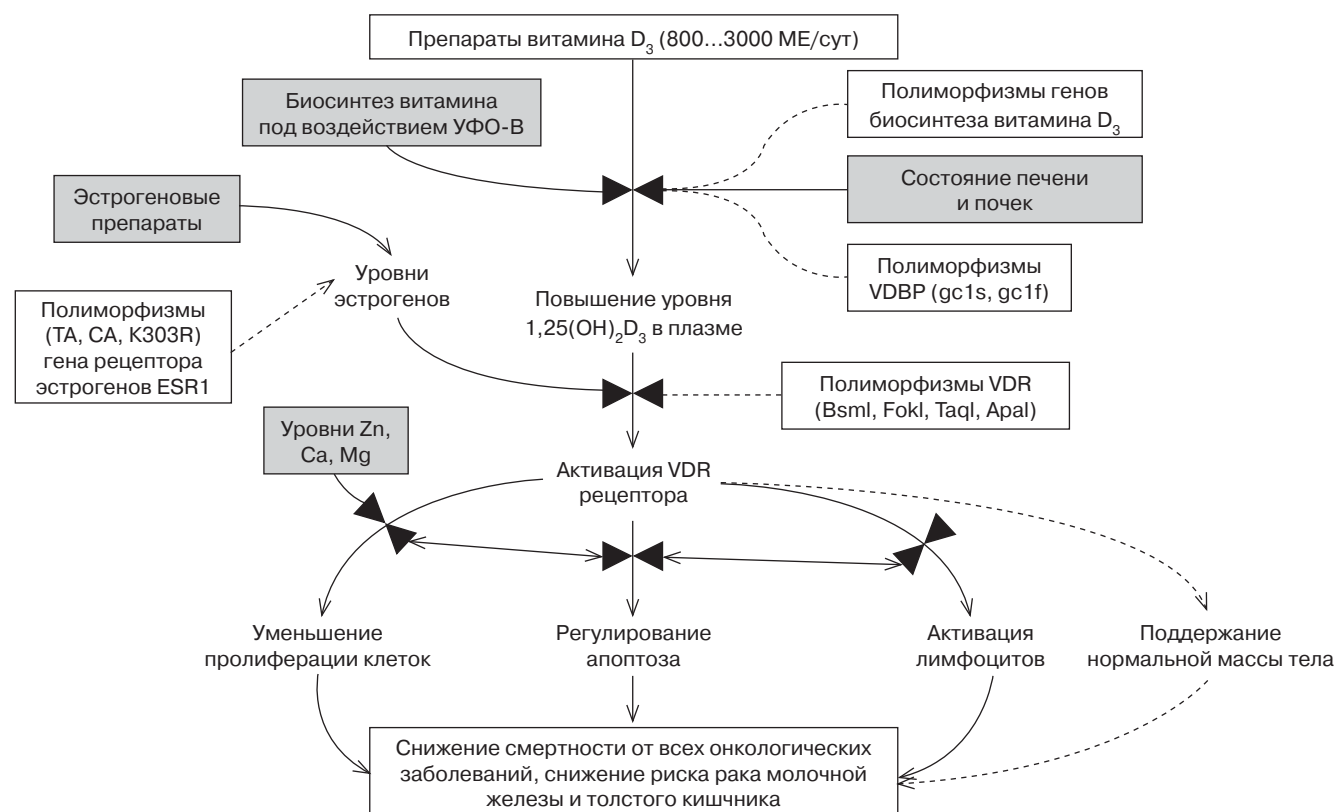
Метаанализ проспективных исследований взаимосвязи уровней 25(ОН)D в сыворотке крови и риска рака молочной железы включил 14 исследований (9110 случаев рака молочной железы и 16244 контрольных). Более высокие уровни 25(ОН)D были достоверно ассоциированы со снижением риска рака молочной железы (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,95) [4].

Метаанализ 28 наблюдательных исследований показал, что увеличение уровней 25(ОН)D в крови на каждые 10 нмоль/л связано со снижением риска рака толстого кишечника на 6% (95% ДИ 3–9) [5].

Данные фундаментальной медицины подтверждаются медициной доказательной. Например, дотации витамина D (1100 МЕ/сут) в осенне-весенний период приводили к сокращению заболеваемости раком (всеми видами рака) в течение 4 лет клинических испытаний на 60% [6]. Метаанализ воздействия долгосрочного приема витамина D (более 3 лет) на смертность включил данные 42 рандомизированных исследований. Терапия витамином D достоверно снижала смертность в среднем на 6% (ОР 0,94; 95% ДИ 0,90–0,98). Короткие периоды приема витамина D (менее 3 лет непрерывного приема) не имели достоверных ассоциаций со снижением смертности (ОР 1,04; 95% ДИ 0,97–1,12; $p = 0,1$) [7].

Кроме того, доказано, что адекватный уровень 1,25(ОН)₂D и 25(ОН)D в плазме крови обладает

Рис. 4.16. Противоопухолевый эффект витамина D [1]



Примечание. ESR1 — эстрогеновый рецептор; VDBP — витамин D-связывающий транспортный белок; VDR — витамин D-рецептор. Символ « \blacktriangleleft » отображает зависимость эффекта от дополнительных условий.

антипролиферативным действием в отношении ткани молочной железы, так как эпителиоциты, выстилающие млечные протоки, имеют аналогичную почкам ферментативную систему [8, 9].

Американские исследователи доказали связь между низким уровнем витамина D в сыворотке крови у девочек и ранним менархе. Известно, что ранний возраст начала менструации (до 12 лет) является одним из основных факторов риска развития заболеваний молочной железы (дисплазии и рака молочной железы) [10–12].

Таким образом, фундаментальные и клинко-эпидемиологические данные свидетельствуют о необходимости просветительской работы среди населения о важной роли витамина D в профилактике и лечении онкологических заболеваний. С этой целью витамин D следует принимать в дозах никак не менее 800 МЕ, лучше в интервале 1000–2000 МЕ/сут в течение достаточно длительных периодов времени (не менее 3 лет); особенно важен регулярный ежедневный прием витамина D (2000 МЕ/сут) в период с октября по май.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D — смена парадигмы*. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Мед. 2017. С. 386–389.
2. Gilad L.A., Bresler T. Regulation of vitamin D receptor expression via estrogen-induced activation of the ERK 1/2 signaling pathway in colon and breast cancer cells. *J Endocrinol*. 2005;185(3):577–592.
3. Gilad L.A., Schwartz B. Association of estrogen receptor beta with plasma-membrane caveola components: implication in control of vitamin D receptor. *J Mol Endocrinol*. 2007;38(6):603.

4. Wang D., Velez de la Paz O.I., Zhai J.X., Liu D.W. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Tumour Biol*. 2013;34(6):3509–17.
5. Chung M., Lee J., Terasawa T., Lau J., Trikalinos T.A. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(12):827–38.
6. Westerdahl J., Ingvar C., Masback A., Jonsson N., Olsson H. Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer*. 2000;82(9):1593–1599.
7. Zheng Y., Zhu J., Zhou M., Cui L., Yao W., Liu Y. Meta-analysis of long-term vitamin D supplementation on overall mortality. *PLoS One*. 2013;8(12): e8210.
8. Kemmis C., Welsh J.E. Mammary epithelial cell transformation is associated with deregulation of the vitamin D pathway. *J Cell Biochem*. 2008;105:980–988.
9. Shao T., Klein P., Grossbard M.L. Vitamin D and breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(1):36–45.
10. Rogers D.A., Lobe T.E., Rao B.N., et al. Breast malignancy in children. *J Pediatr Surg*. 1994;29(1):48–51.
11. Neinstein L.S. Breast disease in adolescent and young women. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46(3):607–629.
12. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Маммология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 328 с.

4.2.7. Дефицит витамина D и эндокринные заболевания

Витамин D регулирует метаболизм глюкозы и жиров, поэтому его дефицит ассоциирован с избыточным накоплением жировой ткани [1], высоким индексом массы тела [2],

инсулинорезистентностью [3], неблагоприятным влиянием на секрецию инсулина [4], а также с глюкозотолерантностью и повышенным риском сахарного диабета 2-го типа (СД2) [5]. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают, что адекватная обеспеченность витамином D снижает заболеваемость СД2, улучшает метаболический контроль при наличии диабета (в т. ч. гестационного, стимулирующего формирование пороков развития и макросомии у новорожденного) [6–9].

Ожирение является многофакторным заболеванием, в генезе которого играют роль как наследственные, так и многочисленные внешнесредовые стимулы. В последние годы в литературе широко обсуждаются плейотропные эффекты витамина D, в частности его влияние на накопление и обмен жировой ткани. При этом причинно-следственные взаимоотношения дефицита витамина D и ожирения понятны не до конца. С одной стороны, обсуждается негативное влияние избытка жира на повышение катаболизма и образование неактивных форм витамина D, избыточное депонирование его в жировой ткани, снижение активности α -гидроксилаз в инфильтрированной жиром печени. С другой стороны, широкая представленность и возможности экспрессии рецепторов витамина D в жировой ткани, участвующих в липогенезе, липолизе и адипогенезе, повышение содержания ПТГ, отмечаемое при дефиците витамина D и активирующее липогенез, позволяют рассматривать витамин D в качестве самостоятельного фактора риска накопления жировой ткани [10–13].

В настоящее время накоплено достаточно убедительных данных, подтверждающих роль жировой ткани как самостоятельного эндокринного органа, способного секретировать и депонировать биологически активные вещества — адипоцитокينات, имеющие ауто-, пара- и эндокринную направленность действия. Так, к числу наиболее изученных можно отнести лептин — полифункциональный адипокин, играющий ключевую роль в процессах сигналинга «периферия, жировая ткань — центр, анализаторы центральной нервной системы», посредством которого происходят регулирование количества жировой ткани, активация системы гонадостата, управление пищевым поведением и т. д. Нарушение лиганд-рецепторных взаимодействий в отношении лептина ведет к серьезным нарушениям, касающимся, в первую очередь, жирового обмена. Роль лептина продолжает изучаться. По мнению некоторых исследователей, избыточное количество лептина вследствие ожирения способно негативно влиять на функциональные эффекты витамина D, снижая активность фермента альфа-гидроксилазы, катализирующей реакции образования активного метаболита витамина D кальцитриола. Другим адипоцитокинем, обладающим уникальной антидиабетической, антиатерогенной и противовоспалительной активностью, является адипонектин. Снижение уровня адипонектина сыворотки крови выявляется у людей, страдающих ожирением, СД2, артериальной гипертонией, дислипидемией и ишемической болезнью сердца. Более того, во взрослой популяции низкий уровень адипонектина (менее 4,0 мкг/мл) является независимым фактором риска развития СД2 и дислипидемий. В некоторых исследованиях показано снижение уровня адипонектина при прогрессировании пубертата, нарастании уровня тестостерона. Взаимоотношения как лептина, так и адипонектина с уровнем 25(OH)D при разной степени накопления жировой ткани являются недостаточно изученными.

Протеомный подход к анализу биомаркеров крови установил, что у детей с ожирением и дефицитом витамина D снижены уровни адипонектина. Группа детей с ожирением была разделена на две подгруппы — с выраженным дефицитом витамина D [$n = 18$; 25(OH)D < 15 нг/мл] и нормой [$n = 24$; 25(OH)D > 30 нг/мл]. Анализ протеома плазмы крови указал на 53 белка, которые достоверно отличались между подгруппами: среди этих белков был адипонектин, низкие

уровни которого связаны с ожирением и диабетом. Курсовой прием витамина (3000 МЕ/сут в течение 12 месяцев) достоверно увеличивал уровни адипонектина ($p < 0,02$) [14].

Все эти эффекты витамина D осуществляются посредством специфического связывания активных форм витамина с рецептором VDR, который в свою очередь оказывает комплексное воздействие на процессы транскрипции генома. Биоинформационный анализ [15] указал на существование по крайней мере 100 генов, транскрипция которых может регулироваться витамином D, а нарушения активности соответствующих генов белков ассоциированы с факторами патофизиологии диабета. Некоторые из этих генов и белков, которые участвуют в регуляции углеводного и жирового метаболизма, активации адренергических сигнальных путей, апоптоза/выживания клеток и в иммуномодуляции, перечислены в табл. 4.11.

Одним из механизмов этиопатогенетического воздействия витамина D на метаболический синдром и диабет является, несомненно, нормализация процессов воспаления. В культуре клеток поджелудочной железы 1,25(OH)₂D тормозил экспрессию провоспалительных хемокинов и цитокинов в панкреатических островках [16]. Сравнение моноцитов у пациентов с СД2 с моноцитами здоровых и больных СД1 показало, что моноциты пациентов с СД2 имели значительно более высокие уровни экспрессии провоспалительных интерлейкинов TNF α , IL6, IL1, IL8, фермента циклооксигеназа-2, белков-маркеров воспаления (ICAM-1, B7-1) по сравнению с контрольной группой и группой больных СД1. Снижению экспрессии вышеуказанных провоспалительных интерлейкинов способствовал 1,25(OH)₂D [17].

Метаанализ 28 исследований ($n = 99\,745$) показал (рис. 4.17), что среди участников в квинтиле с самыми высокими уровнями 25(OH)D в сыворотке крови отмечено снижение риска кардиометаболических расстройств (СД2 и метаболического синдрома) на 43% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,48–0,68) [18].

Сравнение 170 детей (5–16 лет), больных СД1, с контрольной группой из 170 здоровых детей указало на значительное снижение уровней витамина D в плазме крови у пациентов с СД1 ($p = 0,009$) [19]. Метаанализ данных 5 исследований типа случай-контроль показал, что риск СД1 был значительно ниже у грудных детей, которые получали добавки с витамином D, по сравнению с теми детьми, которые не получали витамина D (ОР 0,71; 95% ДИ 0,60–0,84). В исследовании наблюдался отчетливый дозозависимый эффект витамина D [20]. Полученные результаты были подтверждены в последующих 8 метаанализах [21].

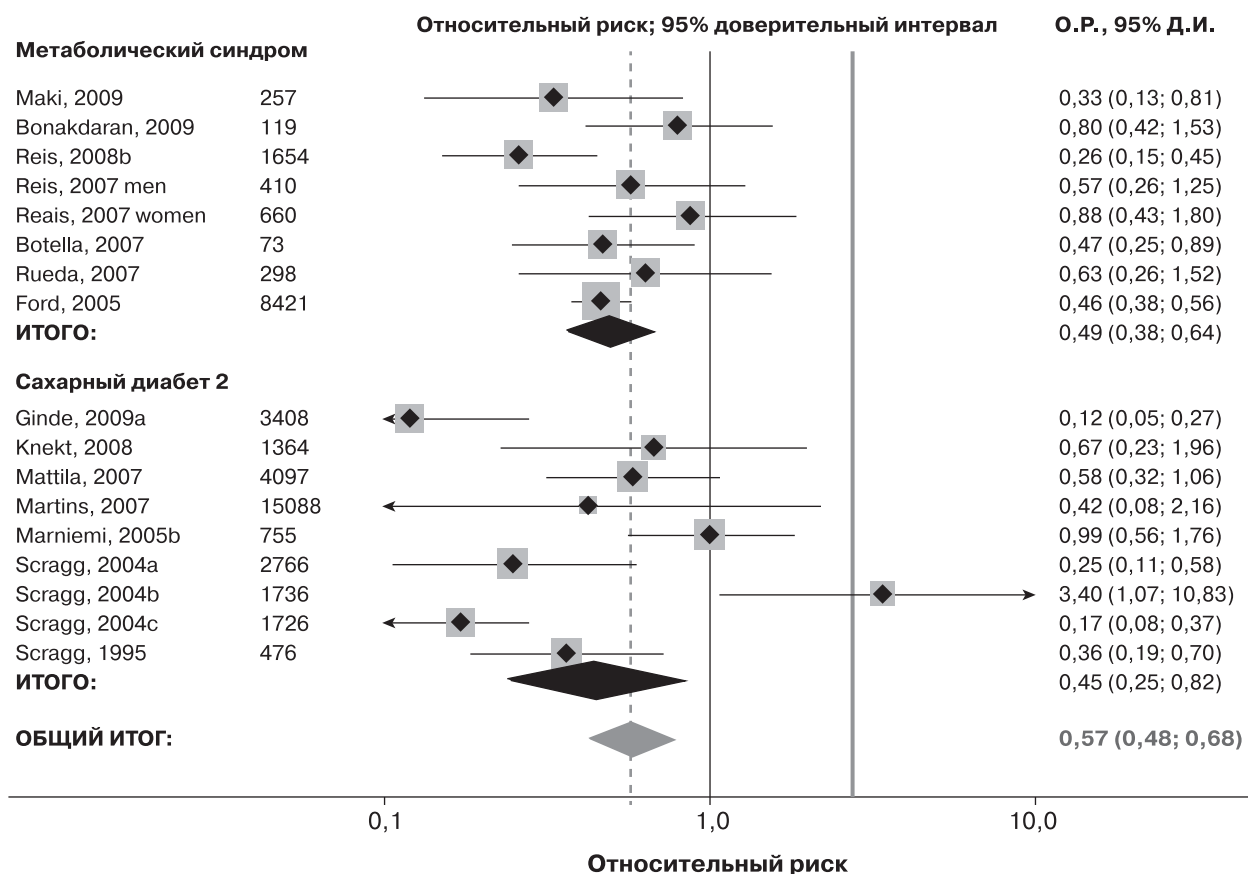
Прием витамина D₃ (2000 МЕ/сут в течение 12 недель) в группе подростков с ожирением приводил к достоверному повышению 25(OH)D в сыворотке на 6 нг/мл ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо) [22]. Курсовой прием (3000 МЕ/сут, 12 месяцев) в группе детей с ожирением и дефицитом витамина D (< 15 нг/мл) достоверно увеличивал уровни адипонектина ($p < 0,02$) [23]. Назначение добавок витамина D₃ (25 000 МЕ/нед, 9 недель, т. е. ~4000 МЕ/сут) в группе детей 8–18 лет, страдающих ожирением ($n = 109$) и имеющих дефицит витамина D (< 50 нмоль/л), приводило к тому, что после 9 недель дефицит витамина был установлен только у 25% пациентов, при этом терапия не имела никаких побочных эффектов [24].

В пилотном исследовании [25, 26], выполненном в Северо-Западном регионе России (Санкт-Петербург и Ленинградская область), изучены обеспеченность витамином D и параметры метаболического статуса у детей школьного возраста (7–17 лет) с ожирением. Основные ассоциации были установлены между сниженным уровнем витамина D и возрастанием инсулинорезистентности, гипертриглицеридемией, дислипидемией с увеличением атерогенных фракций липидов.

Таблица 4.11. Примеры активируемых рецептором витамина D генов, изменение уровня активности которых способствует развитию диабета

Ген	Белок	Функция
Регуляция углеводного и жирового метаболизма		
<i>IRS1</i>	Субстрат рецептора инсулина 1	Опосредует внутриклеточные эффекты инсулина. Дефекты гена нарушают транспорт и метаболизм глюкозы, приводя к инсулинонезависимому диабету (ОМИМ 125853)
<i>IGFBP3</i> <i>IGFBP5</i> <i>IGFBP6</i>	Связывающие белки инсулиноподобного фактора роста	Пролонгируют время жизни инсулиноподобного фактора роста, модулируют секрецию инсулина и выживание/апоптоз клеток поджелудочной железы
<i>PPP1R3A</i>	Регуляторная субъединица 3А протеинфосфатазы	Регуляция метаболизма гликогена, дефекты гена приводят к инсулинонезависимому диабету (ОМИМ 125853)
<i>PPARD</i>	Фактор дельта пролиферации пероксисом	Регулятор бета-окисления липидов, дефекты гена способствуют развитию атеросклероза и накоплению избыточной жировой ткани
<i>WRN</i>	Синдром Вернера	Магнийзависимый белок, поддерживает стабильность геномной ДНК. Дефекты гена приводят к синдрому Вернера (ОМИМ 277700) и нарушению углеводного метаболизма
Активация адренергических сигнальных путей		
<i>ADCY5</i>	Аденилатциклаза 5	Магнийзависимый белок опосредует эффекты адренергических рецепторов
<i>ADCYAP1</i>	Аденилатциклазаактивирующий белок	Активирует аденилатциклазу гипофиза
<i>ADRB3</i>	Адренергический рецептор бета-3	Адренергическая регуляция липолиза и термогенеза
<i>ATF3</i>	цАМФ-зависимый транскрипционный фактор 3	Связывает сигнальные ДНК типа CRE, модулируя эффекты белка CREB, эффекты адренергических рецепторов
Иммуномодуляция и апоптоз/выживание клеток		
<i>CEBPB</i>	ССААТ/энхансер бета-белок	Иммуномодуляция острой фазы и воспаления
<i>NR3C1</i>	Глюкокортикоидный рецептор	Характеризуется широким спектром эффектов, включая поддержку минерального баланса и иммуномодуляцию

Рис. 4.17. Метаанализ ассоциации уровней витамина D в плазме крови и риска метаболических нарушений (сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома) [18]



В группе детей с ожирением было проведено лечение: витамин D в дозе 1500 МЕ/сут в течение 3 месяцев, затем в дозе 2000 МЕ/сут в последующие 3 месяца (общий курс составил 6 месяцев). До лечения 100% детей имели уровень $25(\text{ОН})\text{D} < 30$ нг/мл, при этом дефицит был диагностирован у 74% из них. Через 3 месяца лечения уровень витамина D [$25(\text{ОН})\text{D} > 30$ нг/мл] восстановился у 53% детей. У остальных (47%) была констатирована недостаточность витамина D, при этом дефицит витамина D отсутствовал. Спустя 6 месяцев после лечения уровень $25(\text{ОН})\text{D} > 30$ нг/мл отмечался у всех (100%) наблюдаемых детей. Что касается метаболических нарушений, то при восстановлении уровня $25(\text{ОН})\text{D}$ у 29% детей нормализовался индекс инсулинорезистентности НОМА (Homeostasis Model Assessment). Гипертриглицеридемия, наблюдаемая до терапии у 26% детей, через 3 месяца терапии сохранялась лишь у 5%, а через 6 месяцев отсутствовала у 100% обследуемых. Если до приема витамина D снижение липопротеинов высокой плотности было у 37% детей, то через 6 месяцев — лишь у 15%; повышение липопротеинов низкой плотности наблюдалось у 5% пациентов, а через 3 и 6 месяцев их уровень у всех детей был нормальным. Следует отметить, что на протяжении всего периода применения витамина D уровни ионизированного кальция и ПТГ в плазме крови оставались в референсном диапазоне.

При количественной оценке уровня лептина получены данные, свидетельствующие о значительном повышении его в группе детей и подростков с ожирением по сравнению с группой детей с нормальной массой тела. Сывороточная концентрация адипонектина в группе детей с нормальной массой тела была выше, чем в группе с ожирением. Установлены существенные различия в метаболическом статусе, концентрации адипоцитоклинов в зависимости от факта наличия и степени тяжести ожирения, стадии пубертата, степени недостаточности витамина D. Так, индекс массы тела негативно коррелировал с уровнем витамина D и позитивно — с уровнем лептина, который, в свою очередь, имеет сильную позитивную связь с индексом массы жира, что в целом подтвердило опосредованные обратные взаимоотношения уровня лептина, всегда возрастающего параллельно степени ожирения, и витамина D, снижающегося в ответ на увеличение жировой массы. Снижение витамина D, в свою очередь, вело к повышению уровня ПТГ с активацией процессов липогенеза, дальнейшим нарастанием степени ожирения, увеличением лептина и таким образом поддержанием порочного круга прогрессирования метаболических расстройств. Несмотря на то, что высокий уровень лептина является типичным при ожирении, установлены количественные различия, заключающиеся в значимом нарастании лептина при более низком уровне витамина D, что позволило отнести последний к независимым предикторам прогрессирования накопления жира. Изучаемые параметры оказывали значимое влияние на процессы липидного и углеводного обмена. Так, у детей с ожирением установлены качественные различия роли адипоцитоклинов, заключающиеся в прямой корреляции лептина с атерогенными (триглицериды), а адипонектина — с неатерогенными (липопротеиды высокой плотности) фракциями липидного спектра. При этом уровень $25(\text{ОН})\text{D}$ при ожирении, подобно лептину, был сильно ассоциирован с дислипидемией за счет снижения неатерогенных фракций. Более того, возрастание уровня лептина происходило сопоставляемо с ростом инсулинорезистентности, причем данные ассоциации выявлены только у детей, вступивших в период пубертата. Что касается адипонектина, то уровень его снижался у пациентов с ожирением по сравнению с нормальной массой тела, также имела сильная обратная корреляция сывороточного уровня адипонектина с уровнем гликированного гемо-

глобина, свидетельствующая о снижении протективного в отношении сахарного диабета эффекта адипонектина у пациентов с ожирением и более низким уровнем последнего. Взаимосвязи адипонектина с уровнем витамина D носили разнонаправленный характер.

Проведенное исследование подтвердило безопасность применения суточной дозы витамина D до 2000 МЕ/сут у детей с ожирением [25, 26].

В заключение следует отметить, что место каждого из исследованных параметров требует дальнейшего изучения, однако понятны тесные взаимодействия между ними, приводящие в конечном итоге к формированию самоподдерживающейся патологической системы, для размыкания которой необходима нормализация составляющих ее компонентов, к которым в первую очередь следует отнести витамин D и адипоцитоклины жировой ткани.

Таким образом, недостаточная обеспеченность витамином D при ожирении повышает метаболические риски, ассоциированные с нарушениями липидного обмена и СД2, при этом восстановление статуса витамина D оказывает позитивное влияние на вышеуказанные нарушения. В соответствии с большинством международных рекомендаций, при ожирении доза витамина D, необходимая для восстановления концентрации $25(\text{ОН})\text{D}$ в референсном диапазоне, должна быть в 2–3 раза выше рекомендуемой для возраста (4000–6000 МЕ/сут).

ЛИТЕРАТУРА

1. Snijder M.B., van Dam R.M., et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4119–23.
2. Bodnar L.M., Catov J.M., et al. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr.* 2007;137:2437–42.
3. Ford E.S., Ajani U.A., et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2005;28:1228–1230.
4. Norman A., Frankel J. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic insulin secretion. *Science.* 1980;109:823–825.
5. Forouhi N.G., Luan J., et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes.* 2008;57:2619–25.
6. Mathieu C., Waer M., Laureys J., Rutgeerts O., Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia.* 1994;37(6):552–558.
7. Clifton-Bligh R.J., McElduff P., McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med.* 2008;25(6):678–684.
8. Farrant H.J., Krishnaveni G.V., Hill J.C., et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(5):646–52.
9. Zhang C., Qiu C., Hu F.B., David R.M., van Dam R.M., Bralley A., Williams M.A. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008;3(11):e3753.
10. Каронова Т.Л., Гринев Е.Н., Михеева Е.П., Беляева О.Д., Красильникова Е.И., Никитина И.Л. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитоклинов у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы эндокринологии.* 2012;6:19–23.
11. Blum M., Dolnikowski G., Seyoum E., Susan S.H. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocr Rev.* 2008;33:90–94.
12. Kull M., Kallikorm R., Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Intern Med J.* 2009;39:256–258.

13. De Paula F.J.A., Rosen C.J. *Vitamin D and fat in Vitamin D*. Eds D. Feldman, J.W. Pike, J.S. Adams. Academic Press. 2011. P. 769–776.
14. Walker G.E., Ricotti R., Roccio M., Moia S., Bellone S., Prodam F., Bona G. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. *PLoS One*. 2014 Jan 3;9(1):e83685.
15. Торшин И.Ю., Громова О.А. *Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии*. М.: МЦНМО, 2012. 768 с.
16. Gysemans C.A., Cardozo A.K., Callewaert H., Giulietti A., Hulshagen L., Bouillon R., Eizirik D.L., Mathieu C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology*. 2005;146(4):1956–64.
17. Giulietti A., van Etten E., Overbergh L., Stoffels K., Bouillon R., Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(1):47–57.
18. Parker J., Hashmi O., Dutton D., Mavrodaris A. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65(3):225–36.
19. Bener A., Al-Ali M., Hoffmann G.F. High prevalence of vitamin D deficiency in young children in a highly sunny humid country: a global health problem. *Minerva Pediatr*. 2009 Feb;61(1):15–22.
20. Zipitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008;93(6):512–7.
21. Dong J.Y., Zhang W.G., Chen J.J., Zhang Z.L., Han S.F., Qin L.Q. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2013;5(9):3551–62.
22. Nader N.S., Aguirre Castaneda R., Wallace J. 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 Jul;16:107–112.
23. Walker J.P., Hiramoto J.S. Vitamin D deficiency is associated with mortality and adverse vascular access outcomes in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg*. 2014 Jul; 60(1):176–83.
24. Radhakishun N.N., van Vliet M. Efficacy and Tolerability of a High Loading Dose (25,000 IU Weekly) Vitamin D3 Supplementation in Obese Children with Vitamin D Insufficiency/Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2014 Jul; 19:103–106.
25. Тодиева А.М., Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Васильева Е.Ю., Буданова М.В. Витамин D и метаболический статус у детей и подростков с ожирением. *Вопросы детской диетологии*. 2013;11(3):15–22.
26. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем витамина D и ожирением. *Лечащий врач*. 2014;3:10–17.

4.2.8. Дефицит витамина D и сердечно-сосудистые заболевания

Кальцитриол [1,25(OH)₂D] активно экспрессируется в тканях сердечно-сосудистой системы, в том числе кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов [1, 2]. Как было показано выше, недостаточная обеспеченность витамином D способствует формированию инсулинорезистентности, глюкозотолерантности, ожирения и диабета. Все эти патофизиологические факторы вносят

существенный вклад в повышение риска сердечно-сосудистой патологии.

В развитии болезней, связанных с дефицитом витамина D, имеет значение полиморфизм генов его рецептора [3]. Гетерозиготные мутации гена рецептора витамина D VDR: 283 A>G [*BsmI*] и VDR: 2 A>G (Lys2Arg) [*FokI*] приводят к повышенному риску развития колоректального рака [4], гестационного сахарного диабета [5], связаны с ускоренным разрежением костной ткани при ревматоидном артрите [6]. Полиморфизмы *BsmI* и *ApaI* связаны с долгожительством: существует значительное различие в частоте *BsmI*-генотипов ($p = 0,037$), *ApaI*-генотипов ($p = 0,022$) и *ApaI*-аллелей ($p = 0,050$) у столетних долгожителей по сравнению с 70-летними. При данных полиморфизмах у долгожителей также отмечаются нормальные показатели холестерина, артериального давления, индекса массы тела и психического здоровья [7].

Инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, инсульт являются наиболее распространенными заболеваниями и основными причинами смертности во всем мире [8, 9]. Дефицит витамина D совсем недавно был обозначен в качестве самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности в общей популяции [10, 11]. Сезонные колебания смертности от сердечно-сосудистых заболеваний уменьшаются летом [12]. Это подчеркивает важность уточнения роли витамина D в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Низкий уровень 25(OH)D в плазме крови является риском неблагоприятных прогнозов у больных с острым инфарктом миокарда и в кардиохирургии [13], связан с учащением частоты сердечных сокращений, повышением систолического артериального давления, что приводит к увеличению работы сердца [14].

По данным крупномасштабного исследования NHANES (2001–2004 гг.), в когорте из 4666 подростков в возрасте 12–19 лет уровень витамина D в крови был ниже у детей с высоким систолическим артериальным давлением, низким уровнем липопротеинов высокой плотности и метаболическим синдромом [15]. УФ-излучение спектра B, стимулирующее синтез витамина D в коже, способствует снижению уровня как систолического, так и диастолического давления у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с повышением уровня 25(OH)D в сыворотке крови [16].

В многочисленных клинических исследованиях низкая обеспеченность витамином D была ассоциирована с нарушенным липидным профилем. Например, испанское исследование с участием 149 детей в возрасте 8–13 лет показало, что более низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови соответствовали более высоким уровням триглицеридов ($r = -0,857$; $p = 0,01$), причем эффект оставался статистически достоверным после поправок на возраст, пол, индекс массы тела и физическую активность [17]. Обследование здоровых добровольцев показало, что уровень витамина D выше 40 нг/мл оказывал положительное влияние на соотношение уровней холестерина и липопротеинов высокой плотности [18].

Низкая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови ассоциируется с гипертрофией желудочков, эндотелиальной дисфункцией, повышенной жесткостью артерий и активацией ренин-ангиотензиновой системы [19, 20]. Витамин D способствует снижению активности транскрипции ренина — основного медиатора ренин-ангиотензиновой системы регуляции артериального давления [21]. 1,25(OH)₂D подавляет экспрессию генов ренина, а в случае мутации гена VDR происходят повышенное производство ренина, гипертрофия сердца и повышение артериального давления. Установлена достоверная отрицательная связь между уровнем циркулирующего 1,25(OH)₂D и активностью ренина плазмы у пациентов с гипертонической болезнью [22, 23]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследо-

ваний показал, что прием витамина D достоверно способствует снижению систолического артериального давления на 2–6 мм рт. ст. [24].

Таким образом, можно выделить несколько потенциальных механизмов действия, с помощью которых витамин D и его метаболиты оказывают протективные эффекты при различных сердечно-сосудистых заболеваниях: во-первых, противовоспалительный и антиатеросклеротический эффекты; во-вторых, предотвращение гипертрофии кардиомиоцитов и пролиферации гладко-мышечных клеток; в-третьих, регуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

ЛИТЕРАТУРА

- Chen S., Law C.S., Grigsby C.L., Olsen K., Hong T.T., Zhang Y., Yeghiazarians Y., Gardner D.G. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2011;124:1838–1847.
- Zehnder D., Bland R., Chana R.S., Wheeler D.C., Howie A.J., Williams M.C., Stewart P.M. Synthesis of 1,25 dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:621–629.
- Каргина И.Г., Щербак В.А. Современные представления о роли витамина D. *Российский педиатрический журнал*. 2016;19(2):103–5.
- Budhathoki S., Yamaji T., Iwasaki M., Sawada N., Shimazu T., Sasazuki S., Yoshida A., Tsugane S. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Colorectal Cancer: A Nested Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 Oct 13;11(10):e0164648. doi: 10.1371/journal.pone.0164648.
- Shi A., Wen J., Liu G., Liu H., Fu Z., Zhou J., Zhu Y., Liu Y., Guo X., Xu J. Genetic variants in vitamin D signaling pathways and risk of gestational diabetes mellitus. *Oncotarget*. 2016 Sep 12. doi: 10.18632/oncotarget.11984. [Epub ahead of print].
- Di Spigna G., Del Puente A., Covelli B., Abete E., Varriale E., Salzano S., Postiglione L. Vitamin D receptor polymorphisms as tool for early screening of severe bone loss in women patients with rheumatoid arthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Dec;20(22):4664–4669.
- Gussago C., Arosio B., Guerini F.R., Ferri E., Costa A.S., Casati M., Bollini E.M., Ronchetti F., Colombo E., Bernardelli G., Clerici M., Mari D. Impact of vitamin D receptor polymorphisms in centenarians. *Endocrine*. 2016; 53(2):558–64. doi: 10.1007/s12020-016-0908-7.
- Organization W.H. World Health Statistics 2012. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2012.
- Zittermann A., Iodice S., Pilz S., Grant W.B., Bagnardi V., Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:91–100.
- Melamed M.L., Michos E.D., Post W., Astor B. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008;168:1629–1637.
- Wang J., Luben R., Khaw K.T., Bingham S., Wareham N.J., Forouhi N.G. Dietary energy density predicts the risk of incident type 2 diabetes: the European Prospective Investigation of Cancer (EPIC) — Norfolk Study. *Diabetes Care*. 2008;31:2120–2125.
- Scragg R.K., et al. Seasonal variations in CVD mortality and morbidity which decrease in summer, the higher CVD mortality in higher latitudes, and the inverse relationship between altitude and CVD mortality. *International Journal of Epidemiology*. 1982;10(4):337–41.
- Zittermann A., Kuhn J., Dreier J., Knabbe C., Gummert J.F., Börgermann J. Vitamin D status and the risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2013;34:1358–1364.
- Scragg R.K., et al. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D to heart rate and cardiac work. *Am J Cardiol*. 2010; 105:122–8.
- Juhi Kumar, et al. Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics*. 2009;124:e362–e370.
- Tumer L. The extra-osseous effects of vitamin D. In *Calcium and vitamin D metabolism* / ed. by A. Hasanoglu. Published by Danone Institute Turkey Association. 2010. P. 13–23.
- Rodríguez-Rodríguez E., Ortega R.M., González-Rodríguez L.G., López-Sobaler A.M. UCM Research Group VALORNUT (920030). Vitamin D deficiency is an independent predictor of elevated triglycerides in Spanish school children. *Eur J Nutr*. 2010 Nov 20.
- Mikirova N.A., Belcaro G., Jackson J.A., Riordan N.H. Vitamin D concentrations, endothelial progenitor cells, and cardiovascular risk factors. *Panminerva Med*. 2010 Jun; 52(2 Suppl 1):81–7.
- Mheid I.A., Patel R.S., Tangpricha V., Quyyumi A. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *European Heart Journal*. 2013;34(48):3691–3698.
- Brewer L.C., Michos E.D., Reis J.P. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Drug Targets*. 2011;12:54–60.
- Shi Q., Gross K.W., Sigmund C.D. Retinoic acid-mediated activation of the mouse renin enhancer. *J Biol Chem*. 2001; 276(5):3597–603.
- Giovannucci E. Expanding roles of vitamin D. *J Clin Endocrinol Met*. 2009;94(1):2428–420.
- Li Y.C., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110(2):229–238.
- Pilz S., Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Nov; 8(11):1599–608.

4.2.9. Дефицит витамина D и заболевания почек

Сложная цепочка биотрансформации витамина D, исключительная важность тубулярного компонента почечной ткани для образования его гормоноактивных метаболитов, гормонозависимый процесс регуляции их синтеза и рецепции определяют значимость ренальной патологии как предиктора нарушений обмена витамина D с развитием дефицита его активных метаболитов и последующих минеральных и костных нарушений [1].

Витамин D и хроническая болезнь почек

В соответствии с концепцией Национального почечного фонда США (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI), хроническая болезнь почек (ХБП) — это наличие маркеров почечного повреждения (характеризующих активность заболевания) и/или снижения скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/1,73 м² в минуту (характеризующего стадию и скорость прогрессирования заболевания), сохраняющееся в течение 3 месяцев и более [2].

ХБП может развиваться в любом возрасте. Темпы прогрессирования зависят от многих факторов, среди которых важная роль отводится витамину D. Накоплено множество сведений о специфических эффектах кальцитриола, не связанных с его кальциотропной активностью: подавление гиперпролиферации, влияние на рост и развитие клеток, модуляция апоптоза, регуляция аутоиммунитета через воздействие на Т- и В-лимфоциты, макрофаги [3, 4].

Согласно проведенным исследованиям, 1,25(ОН)₂D обладает *антипролиферативной активностью* [5]. Точный механизм этого влияния пока не известен, но торможение

роста клеток витамином D коррелирует с количеством VDR на клетке [5]. При гломерулонефрите в эксперименте на животных $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ подавляет пролиферацию мезангиальных клеток (уменьшает экспрессию пролиферативного ядерного антигена клеток), снижает степень гломерулосклероза и альбуминурии, а также коллагена I и IV типа [6]. У пациентов с хроническими заболеваниями почек снижение продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в проксимальных канальцах приводит к интерстициальному фиброзу. Антифибротическая активность $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ осуществляется посредством подавления трансформирующего фактора роста (TGF β) [7].

Как известно, хроническое воспаление в почечной ткани поддерживает нуклеарный фактор (NF- κB) посредством регулирования генов цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и ростовых факторов, а также TNF α , который стимулирует продукцию хемотаксических факторов резидентными клетками почек (макрофаги и др.). Доказано, что витамин D блокирует продукцию NF- κB , оказывая противовоспалительное действие, аналогичное влиянию стероидов [8, 9]. В работе V. Panichi и соавт. было показано, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ дозозависимо подавляет продукцию TNF α как у добровольцев, так и у пациентов, находящихся на гемодиализе [10].

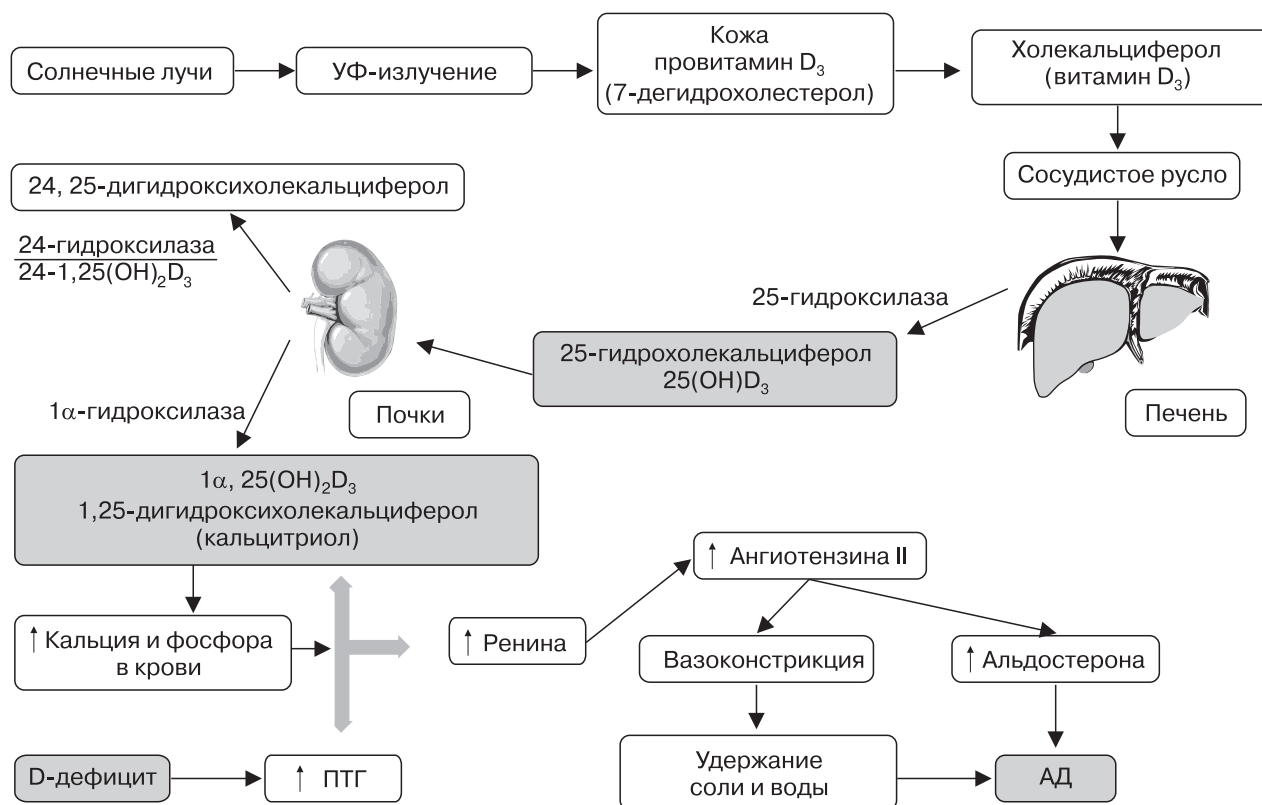
Интегративным маркером повреждения почек (нарушение целостности базальной мембраны клубочков и дисфункция канальцевого аппарата) является **протеинурия** [2]. В ряде экспериментальных работ сообщается о способности $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ снижать протеинурию и сывороточные титры anti-ss ДНК у мышей с моделью волчаночного нефрита [11], у крыс — с моделью нефрита Науманн в дозе 0,5 мкг/кг. Степень снижения протеинурии сравнима с действием циклоспорина А [12]. Клинические рандомизированные плацебоконтролируемые исследования при хронических заболеваниях почек 3–4-й стадии также демонстрируют эффективность витамина D в уменьшении протеинурии [13]. Антипротеинурический эффект витамина D подтвержден в экспериментальных моделях на живот-

ных с заболеваниями почек и СД (1-й и 2-й типы), в клинике при диабетическом гломерулосклерозе у больных СД. Использование витамина D в эксперименте у крыс с нефроэктомией почек достоверно уменьшает альбуминурию и предупреждает повреждение подоцитов [14]. В 2007 году в официальном журнале национального нефрологического фонда США (Am J Kidney) были опубликованы результаты когортного исследования NHANES III с участием 15 068 взрослых пациентов с ХБП, доказывающие обратную зависимость между уровнем витамина D и степенью альбуминурии, что позволяет сделать вывод о протеинурическом эффекте $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [15].

Нефротический синдром, развивающийся при многих заболеваниях почек, приводит к нарушению метаболизма витамина D. Повышенная проницаемость стенки гломерул для белков приводит к потере с мочой транспортной формы витамина D — кальцидиола [$25(\text{OH})\text{D}$]. Вследствие этой потери происходит значительное снижение концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в крови. В ряде экспериментальных исследований было установлено, что терапия витамином D уменьшала выраженность гломерулосклероза, гипертрофии клубочков и подоцитов, мезангиальную пролиферацию и интерстициальный фиброз [16, 17]. Исследователи указывают на важность коррекции дефицита указанных метаболитов и включения витамина D в патогенетическую терапию гломерулонефрита.

Известно, что **ренин-ангиотензин-альдостероновая система** стимулирует продукцию целого ряда цитокинов, способствующих развитию протеинурии, нефросклероза и артериальной гипертензии, которые играют важную роль в прогрессировании хронической почечной недостаточности при ХБП [18]. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что витамин D подавляет биосинтез ренина и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [14]. В эксперименте у мышей, генетически лишенных рецепторов к витамину D, выявлены повышенная продукция ренина и ангиотензина II, а также риск артериальной гипертензии (рис. 4.18). Введение

Рис. 4.18. Патофизиология нарушений в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе при дефиците витамина D [3]



Примечание. ПТГ — паратиреотропный гормон, АД — артериальное давление, ↑/↓ — повышение/понижение показателя.

антагониста рецепторов ангиотензина или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента предупреждает или нивелирует вышеуказанные нарушения [7]. Установлено, что возбуждение рецепторов к витамину D препятствует активации некоторых компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Происходит это независимо от кальциевого гомеостаза и нарушений водно-солевого обмена. В культуре клеток *in vitro* введение активного метаболита витамина D (кальцитриола) подавляет транскрипцию гена ренина за счет геномного механизма, связанного с воздействием на ядерные рецепторы к витамину D, что указывает на способность D-дефицита увеличивать риск развития нефросклероза и артериальной гипертензии [19].

Активация VDR является перспективным направлением в замедлении прогрессирования диабетиндуцированной нефропатии [20, 21]. В экспериментальных моделях на мышах с СД2 доказано, что назначение агонистов VDR приводит к снижению накопления нейтральных липидов (триглицеридов, холестерина), подавлению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, включая тип ангиотензина II рецепторов и рецепторов минералокортикоидов, уменьшению протеинурии, количества провоспалительных цитокинов и профибротических факторов роста [22].

Полученные данные о «неклассической» роли витамина D стали основанием для рекомендаций по применению 1,25(OH)₂D с первых стадий ХБП с последующей заменой на кальцитриол, начиная с третьей стадии. С учетом метаболических потребностей пациентам с ХБП требуются более высокие дозы витамина D (более 4000 МЕ ежедневно) для поддержания его оптимального уровня (в пределах от 40 до 80 нг/мл) [18, 23].

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют предположить, что в ближайшем будущем витамин D и его аналоги найдут клиническое применение в нефрологии, трансплантологии, в комплексном лечении ХБП, хотя точный механизм их действия полностью не расшифрован.

Влияние витамина D на метаболизм кости и патологию скелета при ХБП

Уменьшение массы действующих нефронов в результате ХБП неизбежно вызывает нарушения костного мине-

рального метаболизма. По мере прогрессирования ХБП и снижения скорости клубочковой фильтрации усиливается комплекс нарушений гормонального и минерального обмена. Наиболее важные звенья патогенеза этих нарушений следующие: снижение образования в тубулоцитах активного метаболита $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, гиперфосфатемия, вторичный гиперпаратиреозидизм, поздняя гипокальциемия. Уже на ранних стадиях ХБП (стадия 2; скорость клубочковой фильтрации 60–90 мл/1,73 м² в минуту) происходит внутриклеточное накопление фосфатов, компенсаторное повышение уровня FGF23 (фосфатурический гормон, синтезируемый в кости) и паратормона, снижение активности ренальной α -1-гидроксилазы [24].

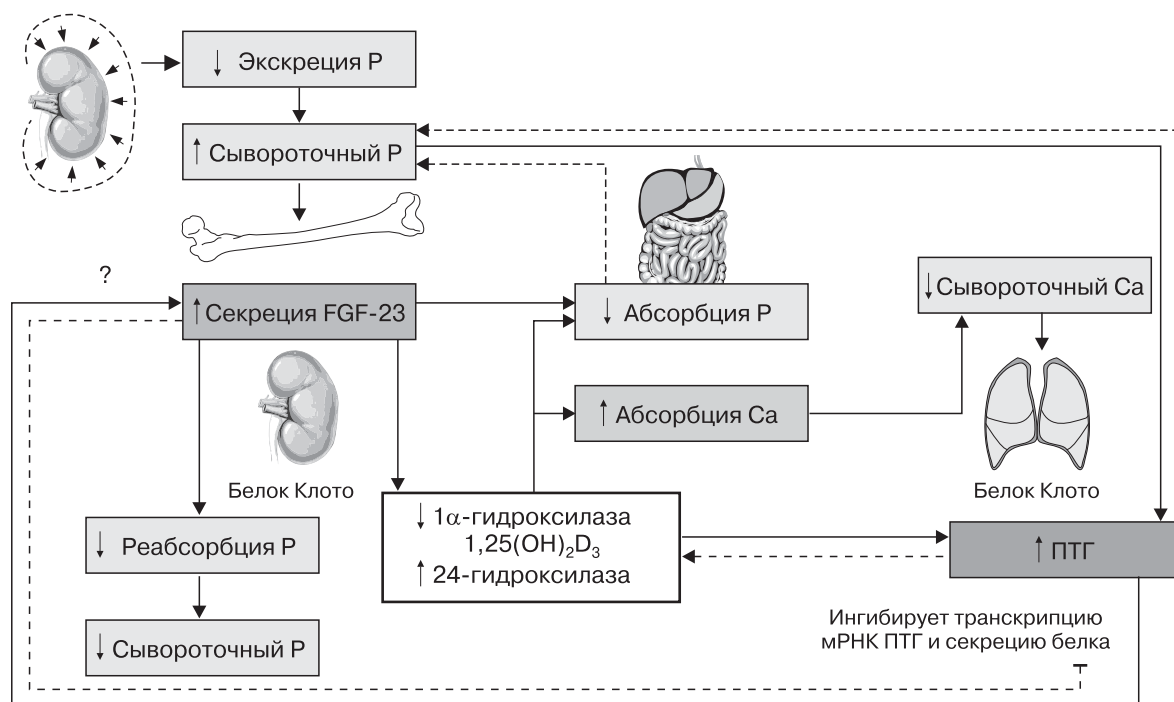
Особенности патофизиологии (рис. 4.19) обмена витамина D при ХБП заключаются в развитии дефицита $25(\text{OH})\text{D}$ и нарушении синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Дефицит $25(\text{OH})\text{D}$ развивается из-за потери его с белком при наличии протеинурии, диетических ограничений, малоподвижного образа жизни пациентов с ХБП, снижения инсоляции.

Назначение витамина D пациентам с ХБП увеличивало продолжительность их жизни по сравнению с теми больными, кто не получал такого лечения [26]. В ретроспективном исследовании было показано, что больные с трансплантированной почкой и признаками ХБП, получавшие $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, имели более высокий процент выживаемости в течение 3 лет по сравнению с теми пациентами, которым не назначался витамин D [27].

Систематический обзор, метаанализ 22 наблюдательных исследований и 17 рандомизированных контролируемых испытаний, по данным MEDLINE (с 1966 г. по сентябрь 2009 г.) и Scopus (сентябрь 2009 г.), указывают на эффективность применения витамина D при ХБП с целью коррекции минерального обмена. В наблюдательных исследованиях зарегистрировано значительное повышение концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (медиана 24,1 нг/мл; 95% ДИ 19,6–28,6) и соответствующее снижение концентрации ПТГ (медиана -41,7 пг/мл; 95% ДИ -55,8–-27,7). При этом снижение ПТГ было выше у пациентов на диализе. Низкая частота гиперкальциемии и гиперфосфатемии, по данным обзора, также была связана с применением витамина D [28].

Рабочая группа Национальных рекомендаций по минеральным и костным нарушениям при ХБП рекомендует

Рис. 4.19. Патофизиология нарушения минерального обмена при хронической болезни почек [25]



Примечание. Р — фосфор, Са — кальций, ПТГ — паратиреотропный гормон.

базовое определение уровня 25(ОН)D с последующим контролем 1 раз в год у пациентов с ХБП 3-й и 4-й стадии [29]. Уменьшение массы интактной почечной паренхимы, дефицит 25(ОН)D, повышенный уровень FGF23, ингибирующий ренальную α -1-гидроксилазу приводят к снижению концентрации циркулирующего 1,25(ОН)₂D, а его низкие уровни провоцируют гиперплазию паращитовидных желез.

Коррекцию дефицита витамина D у пациентов с ХБП проводят согласно клиническим практическим рекомендациям К/DOQI по метаболизму кости и патологии скелета [29].

Назначение витамина D должно сопровождаться оценкой уровней общего кальция и фосфора в крови ежемесячно с самого начала лечения, а затем каждые 3 месяца [29, 30]. После завершения приема лечебной дозы витамина D (табл. 4.12) следует проводить профилактику витамином D₂ или D₃ с оценкой в сыворотке показателей кальцидиола (ежегодно), кальция и фосфатов (каждые 3 месяца).

Терапия активными формами витамина D (кальцитриол, альфакальцидол) у детей применяется для коррек-

ции сниженной активности α -1-гидроксилазы, профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреозидизма. Если у пациента были достигнуты значения 25(ОН)D > 30 нг/мл, а паратгормон превышает верхние границы рекомендуемых значений для данной стадии ХБП (табл. 4.13), следует назначать активные формы витамина D, однако только в том случае, если уровень кальция < 2,5 ммоль/л (опасность развития гиперкальциемии), а уровень фосфора не выходит за верхние пределы возрастной нормы [29, 30]. Контроль при использовании метаболитов витамина D должен проводиться не только за уровнем кальция в крови (повышается позже), но и за уровнем кальция в моче (не более 2–3 мг/кг в сутки).

Рекомендуемые уровни ПТГ, кальция и фосфора в крови до начала терапии кальцитриолом и начальные дозы препарата у детей с ХБП 2–4-й стадии представлены в табл. 4.14 [29].

Начальные дозы кальцитриола у детей с ХБП 5-й стадии представлены в табл. 4.15 [29].

Таблица 4.12. Лечебные дозы витамина D в зависимости от уровня 25(ОН)D при хронической болезни почек

Сывороточный 25(ОН)D, нг/мл (нмоль/л)	Тяжесть дефицита витамина D	Доза витамина D ₂ (эргокальциферол)	Продолжительность лечения	Примечание
< 5 (12)	Значительный дефицит с возможным рахитом или остеомалацией	По 50 000 ЕД в неделю через рот в течение 12 недель, затем ежемесячно	6 мес	Измерение уровня 25(ОН)D через 6 мес
5–15 (12–37)	Умеренный дефицит	По 50 000 ЕД в неделю через рот в течение 4 недель, затем ежемесячно		
16–30 (40–75)	Легкий дефицит	По 50 000 ЕД в месяц через рот		

Таблица 4.13. Целевые значения уровня паратгормона в зависимости от стадии хронической болезни почек

Стадия ХБП	СКФ, мл/1,73 м ² в минуту	Целевые уровни ПТГ, пг/мл
2	89–60	35–70
3 (а, б)	59–30	35–70
4	29–15	70–130
5	< 15	130–300
25(ОН)D > 30 нг/мл; уровень кальция < 2,5 ммоль/л; содержание фосфора не выходит за верхние пределы возрастной нормы		

Примечание. ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ПТГ — паратиреоидный гормон.

Таблица 4.14. Лечебные дозы кальцитриола при хронической болезни почек в зависимости от уровня паратгормона (ПТГ), кальция (Са) и фосфора (Р) в сыворотке крови

ПТГ, пг/мл	Са, ммоль/л (мг/дл)	Р, ммоль/л (мг/дл)	Доза кальцитриола в зависимости от массы тела
> 70 (ХБП С2–3)	< 2,5 (10,0)	Ниже или соответствует верхней границе возрастной нормы	< 10 кг: 0,05 мкг через день
			10–20 кг: 0,1–0,15 мкг в день
> 110 (ХБП С4)			> 20 кг: 0,25 мкг в день

Таблица 4.15. Начальные дозы кальцитриола у детей с хронической болезнью почек (5-я стадия)

ПТГ, пг/мл	Доза кальцитриола на гемо- или перитонеальном диализе
300–500	0,0075 мкг/кг в день (max 0,25 мкг) 3 раза в неделю
500–1000	0,015 мкг/кг в день (max 0,5 мкг) 3 раза в неделю
> 1000	0,025 мкг/кг в день (max 1 мкг) 3 раза в неделю

4.2.10. Витамин D и рахитоподобные заболевания

Взаимное влияние состояния ренальной ткани и метаболизма витамина D демонстрируют наследственные рахитоподобные заболевания у детей [31].

В основе классического варианта (I тип) витамин D-зависимого рахита лежит врожденный энзимный дефект в метаболизме витамина D, вызванный мутацией генов 25(OH)D- α -1-гидроксилазы. Заболевание характеризуется нарушением второго этапа трансформации витамина D (процесс гидроксилирования) в тубулярном эпителии с дефицитом его гормоноактивного метаболита 1,25(OH) $_2$ D на фоне интактной ренальной паренхимы. Заместительная терапия сводится к коррекции этого дефицита активными метаболитами витамина D — кальцитриолом (Рокальтрол) в дозе 0,5–4 мкг/сут или альфакальцидиолом (Оксидевит) в дозе 0,5–1 мкг/сут в зависимости от индивидуальной переносимости препарата, тяжести течения заболевания под контролем экскреции кальция с мочой [32, 33].

При II типе витамин D-зависимого рахита мутация гена рецептора VDR приводит к нарушению процесса взаимодействия 1,25(OH) $_2$ D с ядерными или цитоплазматическими рецепторами клеток-мишеней (клетки кожи, костной ткани, проксимальных канальцев почек и энтероциты). Их рецепторы рефрактерны к кальцитриолу, что не позволяет 1,25(OH) $_2$ D, несмотря на высокую концентрацию в крови, осуществлять свои физиологические функции. Эффективная терапия отсутствует, однако имеется опыт применения индивидуально подобранных высоких доз Оксидевита (30–300 мкг/сут), кальцитриола (10–25 мкг/сут), водного раствора витамина D $_3$ (20 000–30 000 МЕ/сут) [32, 33].

Напротив, витамин D-резистентный гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет) и его генетические варианты приводят к минерально-костным нарушениям в результате непосредственного дефекта в системах транспорта фосфатов в проксимальных канальцах почек. Комплексная патогенетическая терапия предполагает назначение фосфатов, больших доз витамина D (20 000–40 000 МЕ/сут в зависимости от возраста); кальцитонина (Миакальчик) по 50–200 МЕ в день интраназально; рекомбинантного гормона роста; активных метаболитов витамина D: Оксидевит 1 α (OH)D (альфадол, альфакальцидол) — по 0,5–2,0 мкг/сут; альфакальцидиол 25(OH)D — по 1,0–1,5 мкг/сут; кальцитриол 1,25(OH) $_2$ D (Рокальтрол) — по 0,5–1,0 мкг/сут [33].

4.2.11. Витамин D и мочекаменная болезнь

Единой теории этиопатогенеза мочекаменной болезни до сих пор не существует [34]. Более 70% всех случаев мочекаменной болезни в мире составляют кальциевые камни [35]. Среди патофизиологических механизмов формирования кальциевых камней немаловажная роль отводится гиперкальциурии [36]. Рассматриваются следующие причины возникновения гиперкальциурии: повышение кишечной абсорбции кальция, снижение реабсорбции кальция почками, повышение мобилизации кальция из костной ткани. Согласно данным некоторых исследований, именно повышение кишечной абсорбции кальция является наиболее частой причиной гиперкальциурии [37].

В последние годы рассматривается связь гиперкальциурии с физиологически активным витамином D, описывается зависимость и независимость от 1,25(OH) $_2$ D гиперкальциурии. У большинства пациентов с мочекаменной болезнью и гиперкальциурией отмечают нормальную концентрацию в крови основных регуляторов синтеза 1,25(OH) $_2$ D — ПТГ

и фосфора [38]. Однако ряд исследователей указывает на недостаточность или даже дефицит витамина D, снижение костной плотности у больных мочекаменной болезнью [39, 40]. У людей с недостаточностью и дефицитом витамина D намного чаще наблюдается повышение экскреции камнеобразующих веществ (кальция, мочевой кислоты, оксалатов, цистина), снижение экскреции цитрата калия (основного солилизатора мочи) и объема выделяемой мочи, что также может быть фактором риска уролитиаза [39]. В связи с этим обсуждаются методы восполнения витамина D, безопасность его применения при нефролитиазе [41].

В поддержку теории 1,25(OH) $_2$ D-независимой гиперкальциурии проведено несколько научных работ, в том числе экспериментальных, показывающих роль генетического фактора в формировании кишечной гиперабсорбции кальция и развитии гиперкальциурии. Так, у крыс с мочекаменной болезнью и гиперкальциурией были зафиксированы нормальные концентрации кальция и 1,25(OH) $_2$ D, повышение кишечной абсорбции кальция с наличием кальциевых камней в мочевых путях [42]. Повышенная экспрессия VDR в тканях, являясь генетически детерминированным фактором, приводит к увеличению 1,25(OH) $_2$ D-зависимого мембранного транспорта кальция, к идиопатической гиперкальциурии независимо от концентрации 1,25(OH) $_2$ D в крови [43].

Таким образом, обсуждая роль витамина D в развитии кальциевого уролитиаза, правильнее говорить о наследственных формах гиперкальциурии, ассоциированных с дефектом гена VDR и повышенной его экспрессией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермоленко В.М. *Нарушение фосфорно-кальциевого обмена*. Нефрология. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина, 2000. 304 с.
2. Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема. *Consilium Medicum*. 2014;7:51–64.
3. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):77–81.
4. Реушева С.В., Паничева Е.А., Пастухова С.Ю., Реушев М.Ю. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека. *Успехи современного естествознания*. 2013;11:27–31.
5. Руснак Ф.И. Витамин D и прогрессирование заболеваний почек. *Вестник научно-технического развития*. 2009;11(27):52–64.
6. Panichi V., Migliori M., Taccola D., et al. Effects of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int*. 2001;60(1):87–95.
7. Li Y.C., Qiao G., Uskokovic M., et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Ster Biochem Molec Biol*. 2004; 89–90:387–92.
8. Yap H.K., Cheung W., Murugasu B., Jordan S.C. *Down regulation of monokine genes in children with relapses of steroid-responsive nephritic syndrome*. Abstr. 11th. Congr. of IPNA, London, 1998.
9. Xing N., Maldonado M.L., Bachman L.A., et al. *Biochem Biophys Res Comm*. 2002;297:645–652.
10. Panichi V., Lt Pitro S., Andreini B., et al. Calcitriol modulates in vivo and in vitro cytokine production: a role for intracellular calcium. *Kidney Int*. 1998;54:1463–1469.
11. Lau K., Thomas D., Eby B. The nature and role of disturbance in calcium metabolism in genetic hypertension. *Fed Proc*. 1985;45(12):2752–2757.
12. Branisteanu D.D., Leenaerts P., van Damme B., et al. Partial prevention of active Heymann nephritis by 1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D $_3$. *Clin Exp Immunol*. 1993;94:412–417.

13. Agarwal R., Acharya M., Tian J., et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:2823–2828.
14. Li Y.C., Kong J., Wei M., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110(2):229–38.
15. de Boer I.H., Ioannou G.N., Kestenbaum B., et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2007 Jul;50(1):69–77.
16. Schleithoff S.S., Zittermann A., Tenderich G., et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:754–759.
17. Zhou C., Lu F., Cao K., et al. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008;74:170–179.
18. Sandra Williams, MD, Karla Malatesta, et al. Vitamin D and Chronic Kidney Disease Published in final edited form as. *Ethn Dis.* 2009;19(4 Suppl 5):S5–8–1.
19. Kong J., Qiao G., Zhang Z., et al. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney International.* 2008;74(12):1577–81.
20. Wang X.X., et al. Vitamin D receptor agonist doxercalciferol modulates dietary fat-induced renal disease and renal lipid metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300(3):801–810.
21. Zhang Z., Sun L., Wang Y., Ning G., Minto A.W., Kong J., et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2008 Jan;73(2):163–71. Epub 2007 Oct 10.
22. Zhang Z., Zhang Y., Ning G., et al. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. *Acad Sci U S A.* 2008 Oct 14;105(41):15896–901. doi: 10.1073/pnas.0803751105. Epub 2008 Oct 6.
23. Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1alpha-hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3). *Semin Dial.* 2007 Jul-Aug;20(4):316–24.
24. Borst M.H., Vervloet M.G. Cross Talk Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Vitamin D-FGF-23-klotho in Chronic Kidney Disease. *Am J Soc Nephrol.* 2011; 22(9):1603–1609.
25. Волгина Г.В., Штандель В., Балкарова О., Ловчинский Е. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек: современная стратегия коррекции. *Врач.* 2012;7:19–23.
26. Al-Badr W., Martin K.J. Vitamin D and kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(35):1555–1560.
27. O'Herrin J.K., Hullet D.A., Heisey D.M. et al. A retrospective evaluation of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) and its potential effects on renal allograft function. *Am J Nephrol.* 2002;22:515–520.
28. Kandula P., Dobre M., Schold J.D., et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jan;6(1): 50–62. doi: 10.2215/CJN.03940510. Epub 2010 Sep 28.
29. Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Добронравов В.А., Рожинская Л.Я., Смирнов А.В., Томилина Н.А., и др. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ.* 2011;13(1):33–51.
30. Байко С.В., Сукало А.В., Руденко Э.В., Чеботарева Т.К. *Методы диагностики и лечения дефицита витамина Д, костных и минеральных нарушений у детей с ХБП. Методические рекомендации для врачей.* М., 2013. 23 с.
31. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Дмитриева Ю.А. *Рахит и гиповитаминоз Д — новый взгляд на давно существующую проблему.* Пособие для врачей. М., 2010. 96 с.
32. Малоч А.В. Дизметаболические нефропатии и мочекаменная болезнь. Нефрология детского возраста: Практическое руководство по детским болезням. Т. 6. М.: Медпрактика, 2005. С. 472–516.
33. Савенкова Н.Д., Папаян А.В., Левиашвили Ж.Г. *Тубулопатии в практике педиатра.* Руководство для врачей. С.-Пб., 2006. 143 с.
34. Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. *Мочекаменная болезнь.* Клинические рекомендации. М.: Оврей, 2007. 296 с.
35. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30.
36. Evan A.P., Lingeman J.E., Coe F.L., et al. Crystal-associated nephropathy in patients with brushite nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2005;67:576–91.
37. Worcester E.M., Coe F.L. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol.* 2008;28:120.
38. Kaplan R.A., Haussler M.R., Deftos L.J., et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mediation of intestinal hyperabsorption of calcium in primary hyperparathyroidism and absorptive hypercalciuria. *J Clin Invest.* 1977;59:756–60.
39. Elkoushy M.A., Sabbagh R., Unikowsky B., Andonian S. Prevalence and metabolic abnormalities of vitamin D-inadequate patients presenting with urolithiasis to a tertiary stone clinic. *Urology.* 2012;79(4):781–5.
40. Penniston K.L., Jones A.N., Nakada S.Y., Hansen K.E. Vitamin D repletion does not alter urinary calcium excretion in healthy postmenopausal women. *BJU Int.* 2009; 104(10):1512–6.
41. Калинин С.Ю., Пигарова Е.А., Гусакова Д.А., Плещева А.В. Витамин Д и мочекаменная болезнь. *Consilium medicum.* 2012;12:97–102.
42. Bushinsky D.A., Asplin J.R., Grynepas M.D., et al. Calcium oxalate stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int.* 2002;61:975–87.
43. Karsauskas A.J., van Leeuwen J.P., van den Bemd G.J., et al. Mechanism and function of high vitamin D receptor levels in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Bone Miner Res.* 2005;20:447–54.

4.2.12. Когнитивный и нейропластический потенциал витамина D

Центральная нервная система получает все большее признание в качестве органа-мишени для витамина D [1]. Проводимые в течение последних 10 лет фундаментальные и клинические исследования позволили установить взаимосвязи между дефицитом витамина D, снижением способности к обучению, памяти у детей и подростков и alexitimией (затруднение в определении и описании/вербализации собственных эмоций и эмоций других людей).

При дефиците витамина D у детей значительно чаще развивается целый спектр неврологических изменений (головная боль, артериальная гипертензия, обморочные состояния, сложности становления речи и памяти, эпилепсия и демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз с более высокой частотой рецидивов и большей площадью поражений, устанавливаемых с помощью магнитно-резонансного исследования) [2, 3]. Гиповитаминоз D, начавшись сразу же после резкого прекращения программ по профилактике рахита, обозначает ранний старт ишемического инсульта [4], увеличивает риск деменции в зрелом и пожилом возрасте.

На 20–22-й неделях внутриутробного развития в нейронах и глии мозга ребенка формируются рецепторы к витамину D (VDR). В первые годы жизни при условии поступления витамина D с пищей или в виде препаратов плотность VDR в центральной нервной системе возрастает в десятки раз. В астроцитах витамин D в форме $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ активирует синтез нейротрофинов NGF (фактор роста нервов), NT3 (нейротрофин 3) и GDNF (глиальный нейротрофический фактор). Все они являются важнейшими факторами нейропластичности и развития мозга ребенка [5].

Эффекты витамина D на развитие центральной нервной системы, когнитивной и мнестической функции (функции мозга познавать и запоминать) у детей следует рассмотреть с разных сторон [6–9].

Во-первых, нейротропное действие витамина D у детей во многом опосредовано цереброваскулярными эффектами витамина. Витамин D стимулирует снижение воспаления эндотелия сосудов; характеризуется антигипертензивным (в частности, воздействие на ренин-ангиотензиновую систему) действием и снижает дислипидемию.

Во-вторых, витамин D обладает и самостоятельным нейропротекторным и нейротрофическим действием, особенно в гиппокампе и стриатуме, что чрезвычайно важно для восстановления пациентов после родовой травмы, черепно-мозговой травмы, инсульта и др. и особенно важно в педиатрии для терапии и профилактики детского церебрального паралича.

В-третьих, витамин D является нейростероидом и неотъемлемым элементом нейроэндокринной регуляции развития нервной системы с внутриутробного периода. Поэтому дефицит нейроактивного витамина D и оказывает отрицательное нейрокогнитивное воздействие: например, дефицит витамина в пренатальный период ассоциирован с резким повышением риска развития алекситимии у детей. Уровни витамина D в сыворотке крови беременной определяют нейрокогнитивное развитие ребенка. Измерения уровней $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови на 18-й неделе беременности ($n = 743$) позволили установить значимые линейные корреляции между квартилями уровня витамина D у матери и нарушениями речи в 5 и 10 лет. Так, у женщин, недостаточно обеспеченных витамином D во время беременности (< 46 нмоль/л), риск рождения ребенка, у которого разовьются клинически значимые языковые трудности, был в 2 раза выше по сравнению с женщинами, имеющими уровни $25(\text{OH})\text{D}$ более 70 нмоль/л ($p < 0,05$) [6].

В-четвертых, дефицит витамина D стимулирует и усугубляет течение заболеваний с демиелинизирующим компонентом, связанных с инфекцией Эпштейна–Барр и энцефаломиелитом. Адекватная обеспеченность организма витамином стимулирует процессы ремиелинизации и может существенно повысить качество жизни детей и взрослых с этими заболеваниями. Витамин D используется в терапии и профилактике болезни Альцгеймера (мемантин, амилоид-бета), болезни Паркинсона, также существует взаимосвязь между обеспеченностью витамином и когнитивными способностями. Более 500 публикаций посвящены роли витамина D как нейростероида [7–17].

Очевидный из экспериментальных и клинических исследований «противоинсультный» потенциал витамина D обусловлен не только его вазопротекторным действием, но и четко выраженными нейропротекторными и нейротрофическими эффектами. Нейропротекторное действие витамина D включает не только регуляцию уровней ионов Ca^{2+} (вовлеченных, как известно, в процессы апоптоза), но и антиоксидантные и нейроиммунотормозящие эффекты, а нейротрофическое — стимулирование синтеза/секреции нейротрофинов [1–5].

Назначение витамина D не противопоказано детям с малым размером большого родничка

Витамин D обеспечивает защиту мотонейронов при боковом амиотрофическом склерозе, паралистическом расстройстве с прогрессирующей дегенерацией мотонейронов в головном и спинном мозге, при атаксии. Витамин D усиливает эффекты нейротрофических факторов, защищает мотонейроны от Fas-индуцированного апоптоза. Даже у молодых пациентов с боковым амиотрофическим склерозом дефицит витамина D ускоряет темпы прогрессирования заболевания в 3–4 раза, существенно сокращая продолжительность и качество жизни пациентов [17].

Таким образом, витамин D играет уникальную роль в гомеостазе мозга, эмбриогенезе и развитии нервной системы, осуществляя иммуномодуляцию в центральную нервную систему, проявляя нейропротекторные и нейротрофические свойства. Повсеместная распространенность дефицита витамина D позволяет утверждать, что поддержание адекватной обеспеченности организма ребенка витамином D является важным фактором реабилитации и повышения нейропластичности после перенесенной черепно-мозговой травмы, инсульта, демиелинизирующих заболеваний (рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз), а также при пароксизмальном вертиго, эпилепсии, алекситимии, синдроме дефицита внимания. Компенсация недостаточности витамина D при этих заболеваниях имеет значительный нейропротекторный, профилактический и лечебный потенциал [18, 19].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kiraly S.J., Kiraly M.A., Hawe R.D., Makhani N. Vitamin D as a neuroactive substance: review. *Scientific World J.* 2006;6:125–139.
2. Hollo A., Clemens Z., Lakatos P. Epilepsy and vitamin D. *Int J Neurosci.* 2014;124(6):387–93.
3. Thouvenot E., Camu W. Vitamin D and neurology. *Presse Med.* 2013;42(10):1398–404.
4. De Silva D.A., Talabucon L.P., Ng E.Y., Ang E.S., Tan E.K., Lee W.L. Vitamin D deficiency and its relation to underlying stroke etiology in ethnic Asian ischemic stroke patients. *Int J Stroke.* 2013;8(5):E18.
5. Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., Berger F., Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(3):100–105.
6. Tsuda K. Low vitamin D levels and bone mineral density in stroke. *Stroke.* 2009;40(2):e36; author reply e3.
7. Uluduz D., Adil M.M., Rahim B., Gilani W.I., Rahman H.A., Gilani S.I., Qureshi A.I. Vitamin D deficiency and osteoporosis in stroke survivors: an analysis of National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES). *J Vasc Interv Neurol.* 2014;7(1):23–28.
8. Kojima G., Bell C., Abbott R.D., Launer L., Chen R., Motonaga H., Ross G.W., Curb J.D., Masaki K. Low dietary vitamin D predicts 34-year incident stroke: the Honolulu Heart Program. *Stroke.* 2012;43(8):2163–7 doi.
9. Chaudhuri J.R., Mridula K.R., Alladi S., Anamika A., Umamahesh M., Balaraju B., Swath A., Bandaru V.S. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency in ischemic stroke and subtypes in Indian patients. *J Stroke.* 2014;16(1):44–50.
10. Whitehouse A.J., Holt B.J., Serralha M., Holt P.G., Kusel M.M., Hart P.H. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics.* 2012 Mar;129(3):485–93. doi: 10.1542/peds.2011–2644. Epub 2012 Feb 13.
11. Chowdhury R., Stevens S., Ward H., Chowdhury S., Sajjad A., Franco O.H. Circulating vitamin D, calcium and

- risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(8):581–91.
12. Daubail B., Jacquin A., Guillard J.C., Hervieu M., Osseby G.V., Rouaud O., Giroud M., Bejot Y. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):57–61.
 13. Wang Y., Ji H., Tong Y., Zhang Z.B. Prognostic value of serum 25-hydroxyvitamin D in patients with stroke. *Neurochem Res*. 2014;39(7):1332–7.
 14. Tu W.J., Zhao S.J., Xu D.J., Chen H. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischaemic stroke. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(5):339–46.
 15. Bajaj A., Stone K.L., Peters K., Parimi N., Barrett-Connor E., Bauer D., Cawthon P.M., Ensrud K.E., Hoffman A.R., Orwoll E., Schernhammer E.S. Circulating Vitamin D, Supplement Use, and Cardiovascular Disease Risk: The MrOS Sleep Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3256–62.
 16. Brondum-Jacobsen P., Nordestgaard B.G., Schnohr P., Benn M. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013;73(1):38–47.
 17. Camu W., Tremblier B., Plassot C. Vitamin D confers protection to motoneurons and is a prognostic factor of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2014;35(5):1198.
 18. Makariou S.E., Michel P., Tzoufi M.S., Challa A., Milionis H.J. Vitamin D and stroke: promise for prevention and better outcome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):117–124.
 19. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО, 2012. 768 с.

5. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НИЗКОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

В настоящее время общепризнано, что не менее 30–50% населения, проживающего как в Европе, так и США, имеет низкую обеспеченность витамином D [1–3]. Основными причинами дефицита витамина D [4–9] являются (в порядке убывания значимости):

- снижение синтеза витамина D в коже (применение солнцезащитных кремов, пигментация кожи, зимний период и сокращение светлого времени суток и др.);
- недостаток в питании продуктов, содержащих витамин D;
- ожирение;
- для новорожденных — низкие уровни витамина D в материнском молоке;
- снижение синтеза 25(OH)D при дисфункции печени;
- снижение синтеза 1,25(OH)₂D при нарушениях функции почек;
- снижение всасывания (муковисцидоз, целиакия, болезнь Уиппла, болезнь Крона и др.);
- повышенная экскреция 25(OH)D и витамин D-связывающего белка при нефротической форме гломерулонефрита;
- применение антиконвульсантов или глюкокортикостероидов;
- влияние уремической интоксикации на синтез 1,25(OH)₂D и функцию комплекса витамин D — рецептор витамина D;
- коморбидная патология (онкогенная остеомалация, первичный гиперпаратиреоз, гипертиреоз, саркоидоз и некоторые лимфомы).

Популяционные исследования свидетельствуют о широкой распространенности низкого статуса витамина D среди детского населения. Например, у 61% детей, проживающих в США, уровень 25(OH)D находится в пределах 15–29 нг/мл [10]. В Бразилии, несмотря на наличие достаточной солнечной инсоляции, дефицит витамина D (концентрация в плазме крови менее 20 нг/мл) был выявлен у 14% детей до 10-летнего возраста и у 24% подростков [11].

Недавнее исследование когорты из 1006 подростков 12–17 лет показало низкую обеспеченность витамином D в 9 странах Европейского союза. Статус витамина D оценивали как оптимальный [уровни 25(OH)D более 30 нг/мл], недостаточный (20–30 нг/мл), дефицитный (10–20 нг/мл) и как тяжелый дефицит (менее 10 нг/мл). Среднее значение уровней 25(OH)D по когорте составило 22,8 нг/мл, причем более 80% обследованных характеризовались субоптимальными уровнями (39% — недостаточный, 27% — дефицит, 15% — тяжелый дефицит) [12]. Таким образом, исследование показало достаточно удручающее положение с обеспеченностью витамином D у подростков, живущих, казалось бы, в «хорошо обеспеченных» странах Евросоюза.

На территории Российской Федерации изучение статуса витамина D у детей и подростков носило разрозненный характер. Наибольшее количество исследований приходилось на территорию северной части Российской Федерации в связи с естественным низким уровнем инсоляции. Исследование по оценке обеспеченности витамином D детей и подростков, проведенное в Приамурье, выявило клинические маркеры низкой обеспеченности витамином D у 26,2% обследованных детей: недостаточная обеспеченность — в 16% случаев, дефицит — в 9%; случаев авитамино-

за выявлено не было. При этом общий уровень содержания кальцидиола у детей ($39,16 \pm 2,23$ нг/мл) соответствовал достаточной обеспеченности витамином D [13]. Среди 90 детей в возрасте 3–6 лет, проживающих в Амурской области (Благовещенск), только у 18 (20,0%) показатель холекальциферола был в пределах нормы, недостаточное содержание витамина D отмечено у 31 (34,4%), у 41 (45,6%) ребенка — его дефицит [14]. При обследовании детей и подростков, проживающих в Архангельске, выявлена высокая распространенность недостаточности витамина D во всех возрастных группах [15, 16]. При обследовании детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет и школьников в Приволжском округе (Казань) в зимний период средний уровень кальцидиола составил $18,2 \pm 1,0$ нг/мл, причем лишь у 14,8% пациентов выявлены показатели 25(OH)D, соответствующие нормальной обеспеченности. При обследовании школьников достаточный уровень обеспеченности витамином D выявлен в 11,2% случаев [17, 18].

5.1. Распространенность низкой обеспеченности витамином D среди детей раннего возраста на территории Российской Федерации

На территории Российской Федерации кафедрой педиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России было организовано многоцентровое проспективное когортное фармакоэпидемиологическое исследование по оценке обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D и анализ фармакотерапии рахита и недостаточности витамина D в широкой клинической практике (РОДНИЧОК-1) [19–21]. В исследование были включены региональные исследовательские центры Российской Федерации, расположенные на территории Северо-Запада (Архангельск, Санкт-Петербург, Нарьян-Мар), Центра (Москва), Юга (Ставрополь), Приволжья (Казань), Урала (Екатеринбург), Сибири (Новосибирск) и Дальнего Востока (Хабаровск, Благовещенск, Владивосток). Общее число включенных в исследование детей составило 1230 человек.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о **высокой частоте недостаточности и дефиците витамина D в различных регионах РФ независимо от географического положения** (рис. 5.1). Самая низкая распространенность витамина D зарегистрирована в Северо-Западном и Центральном регионах. Самая низкая частота дефицита витамина D (> 10 нг/мл) наблюдается у детей Москвы и Екатеринбурга, что обусловлено наибольшей частотой саплементации рациона препаратами холекальциферола у детей раннего возраста, проживающих в этих городах [21].

Напротив, низкие уровни обеспеченности витамином D выявлены в городах Юга России и Дальнего Востока, расположенных ниже 45-й широты Северного полушария [20, 21]. Медиана кальцидиола в Ставрополе составила 24,7 нг/мл, при этом только 23,7% детей имели достаточный уровень кальцидиола [22–24]. Это связано с необоснованно низкой частотой применения препаратов холекальциферола,

Рис. 5.1. Данные по отдельным исследовательским центрам, вошедшим в исследование РОДНИЧОК-1 [19–21]

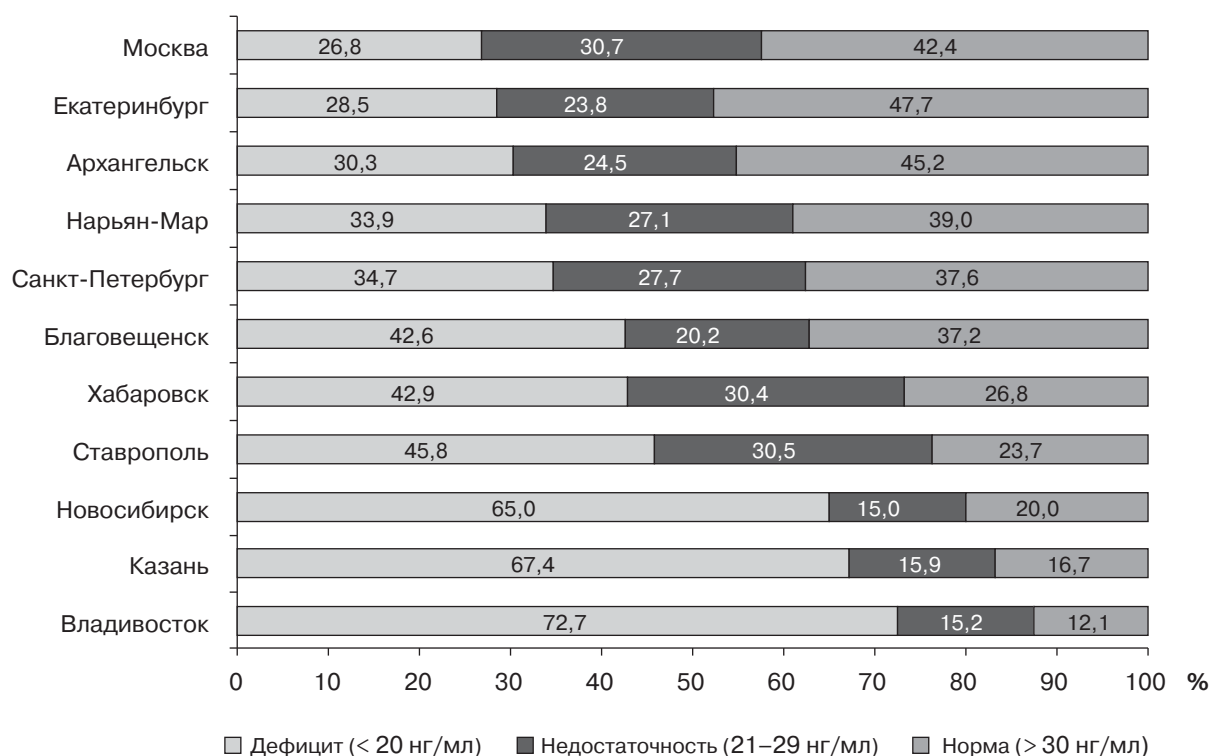
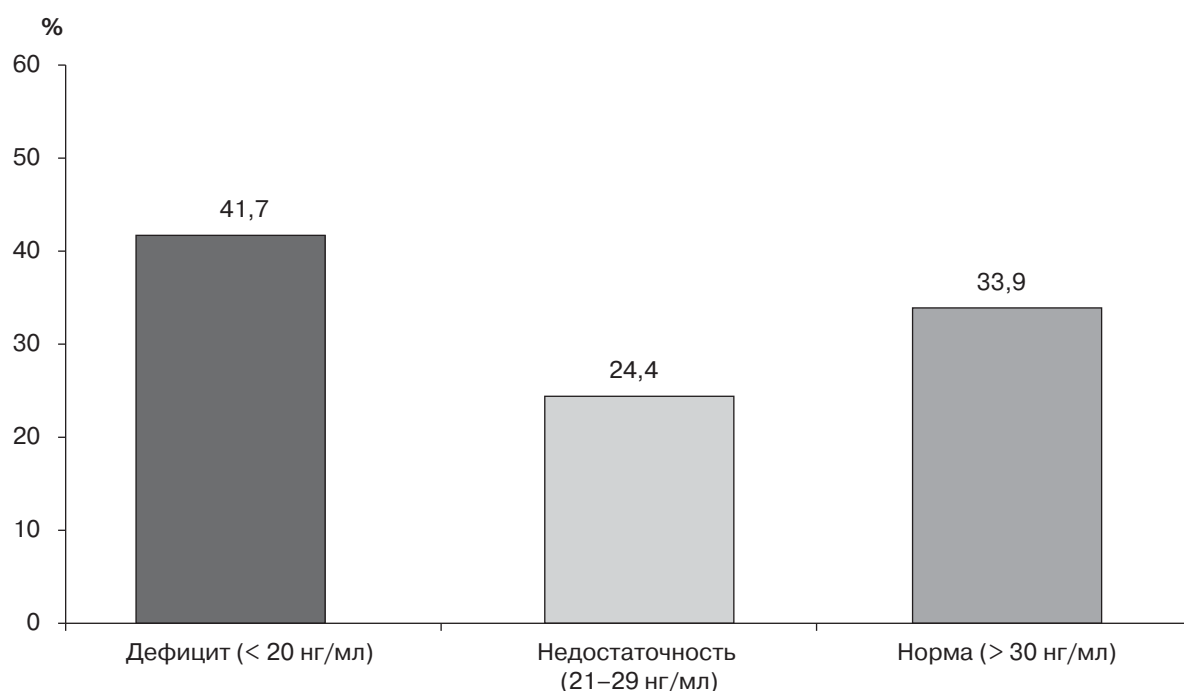


Рис. 5.2. Средний уровень обеспеченности витамином D у детей раннего возраста согласно данным исследования РОДНИЧОК-1 [20]



которое не может быть компенсировано инсоляцией как минимум в осенне-весенний период года.

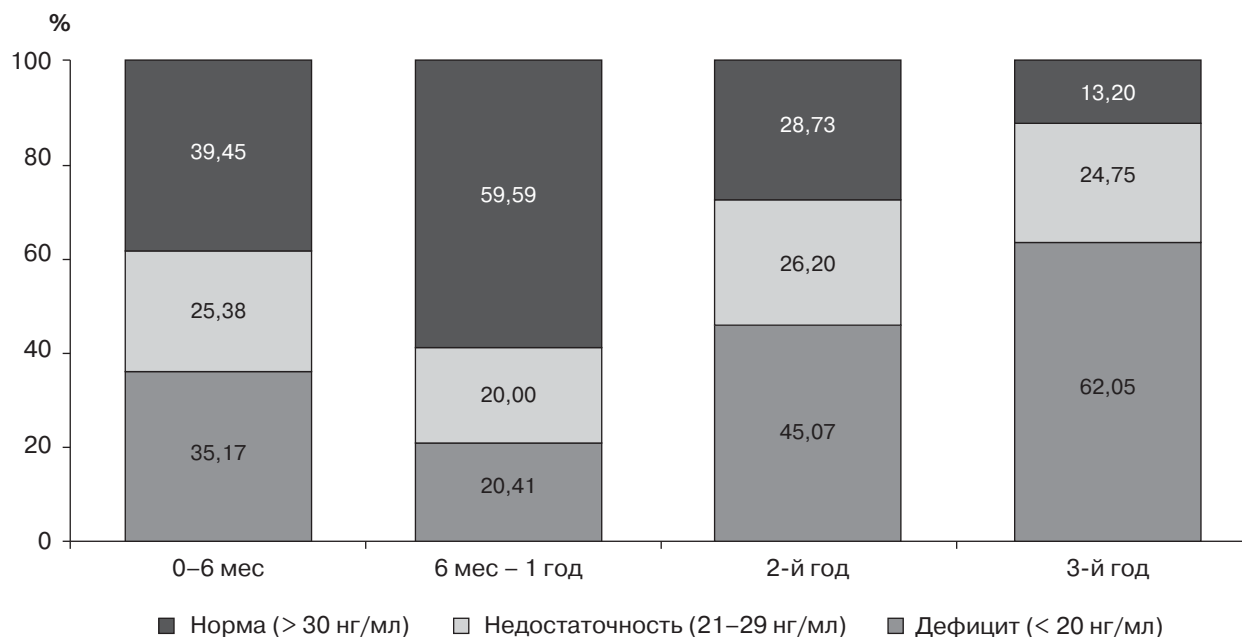
Многоцентровое исследование РОДНИЧОК-1 (рис. 5.2) также продемонстрировало, что лишь 34% детей имеют показатели выше 30 нг/мл, 24% детей относятся к группе с недостаточностью (21–29 нг/мл) и у 42% наблюдается дефицит витамина D (< 20 нг/мл).

В РФ только каждый третий ребенок имеет достаточный уровень витамина D (> 30 нг/мл), дети третьего года жизни

в 9,6% имеют нормальный уровень кальцидиола. В частности, дефицит и недостаточность витамина D [25(ОН)D < 30 нг/мл] встречались у 60,6% детей до 6 месяцев жизни, у 40,4% детей второго полугодия жизни, у 71,3% детей второго года и 86,8% детей третьего года жизни (рис. 5.3).

В Российской Федерации 66% детей в возрасте до 3 лет жизни имеют недостаточный уровень витамина D

Рис. 5.3. Уровень обеспеченности витамином D детей первых 3 лет жизни в РФ по результатам исследования РОДНИЧОК-1 [19]



Анализ факторов, влияющих на исходную обеспеченность детей витамином D на территории Российской Федерации

На основании анализа крупномасштабной выборки из 832 детей первых трех лет жизни, включенных в исследовании РОДНИЧОК-1 [19, 25], обеспеченность витамином D детей в Российской Федерации составляет 26,0 (16,2–37,5) нг/мл. Достаточный уровень витамина D имеют лишь 333 (40,0%) ребенка, недостаточность — 195 (23,4%), дефицит выявлен у 296 (35,6%) пациентов. У 8 (1,0%) детей первого года жизни уровень кальцидиола сыворотки находился в диапазоне от 100 до 150 нг/мл, однако ни в одном случае клинических признаков гипервитаминоза D выявлено не было (рис. 5.4) [25].

Уровень 25(ОН)D сыворотки крови отрицательно коррелирует с возрастом пациентов ($r = -0,17$; $p < 0,0001$)

(рис. 5.5). Наиболее низкая медиана показателя витамина D продемонстрирована у детей возрастной группы от 2 до 3 лет — 18,4 [11,4–25,0] нг/мл, несколько выше, но существенно ниже нормального находится показатель концентрации кальцидиола у детей второго года жизни — 24,1 [16,2–32,3] нг/мл. Медиана уровня 25-гидроксикальциферола у пациентов первого года жизни составила 28,7 [17,6–40,9] нг/мл.

При отсутствии медикаментозной профилактики рахита и гиповитаминоза D основным 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 литр готового продукта, а содержание витамина D в женском молоке не может быть четко регламентировано, было проанализировано влияние вида

Рис. 5.4. Уровень исходной обеспеченности витамином D детей первых 3 лет жизни в РФ по результатам исследования РОДНИЧОК-1 [25]

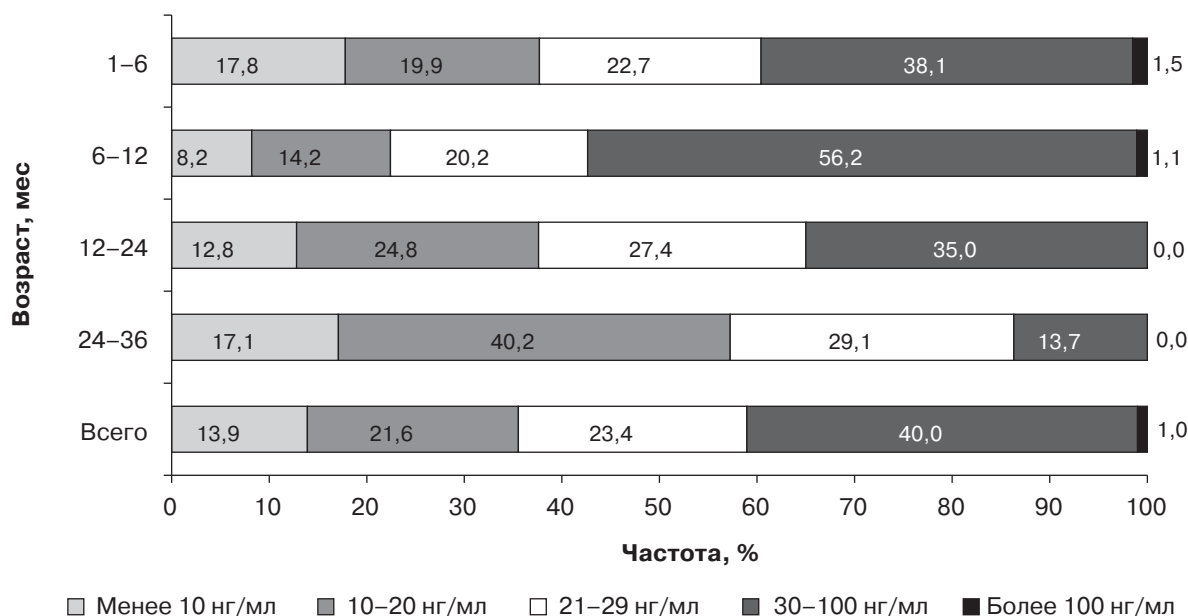
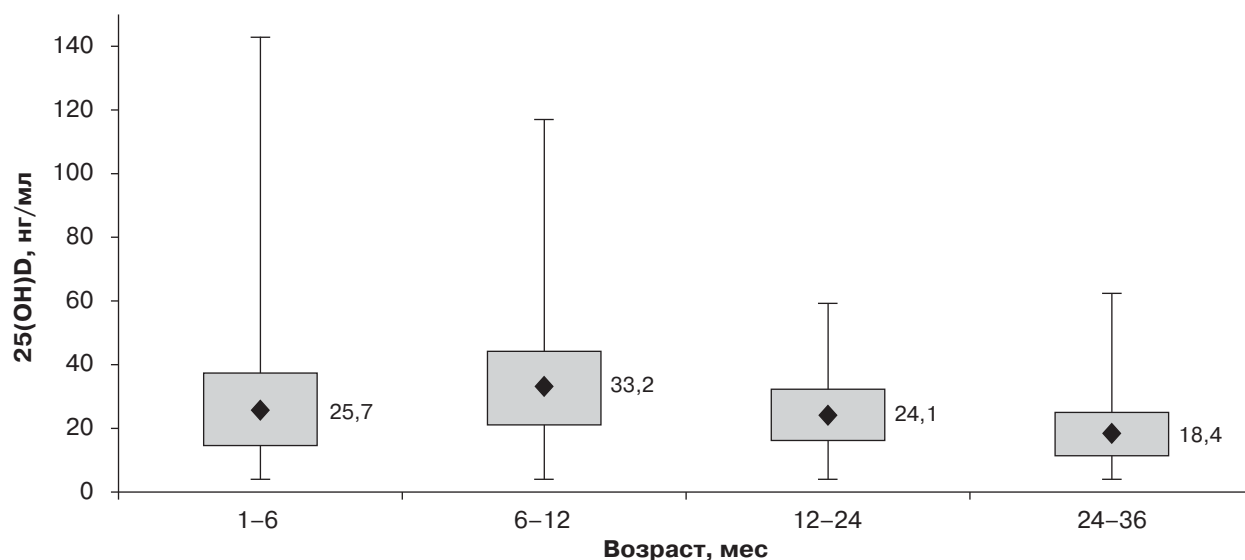


Рис. 5.5. Содержание кальцидиола сыворотки у детей в зависимости от возраста [25]



вскармливания на обеспеченность витамином D детей первого года жизни (табл. 5.1).

На рис. 5.6 представлены кривые уровня витамина D у детей первого года жизни, не получающих препараты холекальциферола, находящихся на естественном и искусственном вскармливании.

Показано, что у детей на грудном вскармливании уровень кальцидиола на протяжении четырех кварталов пер-

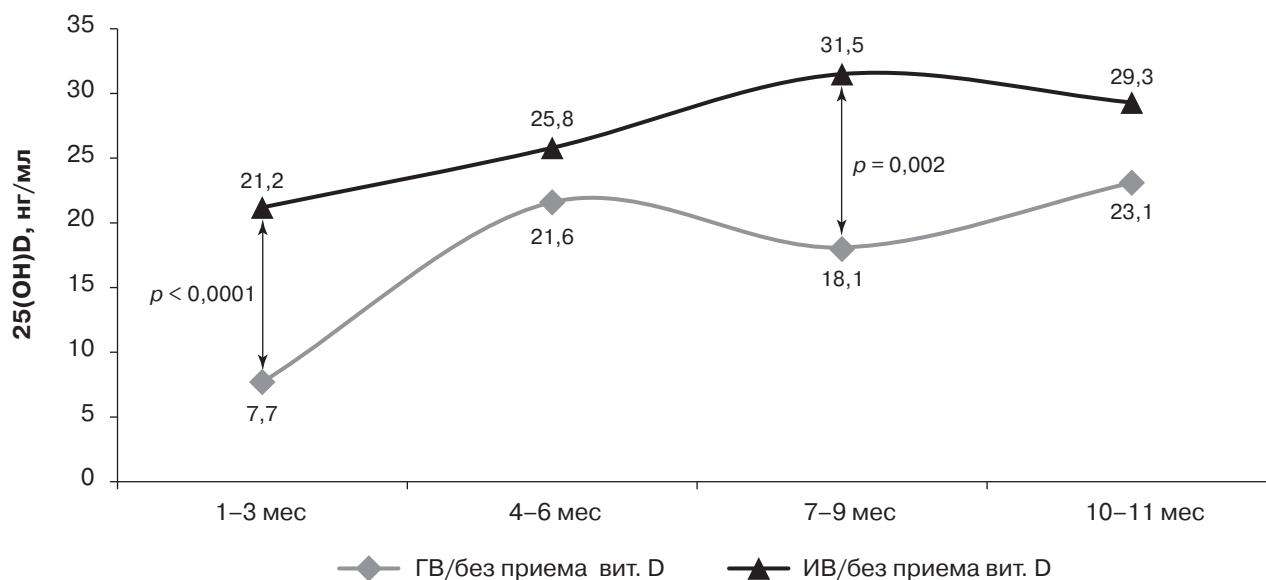
вого года ниже, чем у их сверстников на искусственном вскармливании. У детей на естественном вскармливании уровень кальцидиола не достигает порогового значения 30 нг/мл в сыворотке крови даже к возрасту 12 месяцев.

Кривая обеспеченности витамином D младенцев на искусственном вскармливании демонстрирует нарастание уровня 25(OH)D сыворотки крови с возрастом (до 7–9 месяцев), отражающее увеличение объема получаемой смеси.

Таблица 5.1. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни, не принимающих препараты кальциферола, в зависимости от вида вскармливания [25]

Возраст детей	Вскармливание		p
	Грудное, Ме (25Q–75Q)	Искусственное, Ме (25Q–75Q)	
1–5 мес	7,9 (4,1–16,1), n = 46	23,3 (18,5–28,5), n = 70	< 0,0001
6–11 мес	19,8 (10,9–24,1), n = 23	31,0 (24,1–35,1), n = 35	< 0,005
Первый год жизни, всего	12,0 (5,6–19,9), n = 69	25,7 (19,4–31,1), n = 105	< 0,0001

Рис. 5.6. Медиана кальцидиола у детей 1-й группы (не принимающих препараты холекальциферола) в зависимости от вида вскармливания [19, 25]



Примечание. ГВ — грудное вскармливание, ИВ — искусственное вскармливание.

У детей, находящихся на искусственном вскармливании, выявлена прямая корреляция между возрастом и уровнем кальцидиола сыворотки крови ($r = 0,4$; $p < 0,0001$). При постепенном уменьшении объема 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. 5.7.

Младенцы на естественном вскармливании, не получающие профилактики гиповитаминоза D, составляют группу высокого риска по развитию дефицита витамина D. Дефицит витамина D у них обнаруживался в 2 раза чаще, чем у детей на искусственном вскармливании. 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.

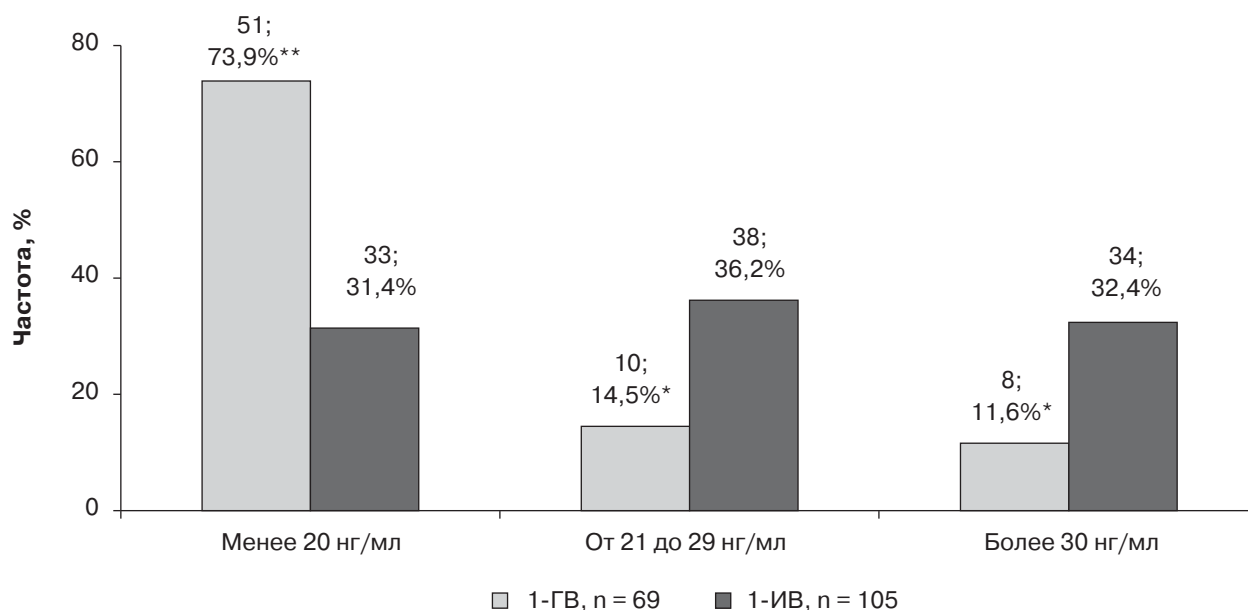
В свою очередь, искусственное вскармливание без дотации рациона препаратами холекальциферола позволяет достичь нормальной обеспеченности витамином D лишь

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 грудным вскармливанием, 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.

Значительное снижение доли детей старше 1 года, удовлетворительно обеспеченных витамином D, объясняется массовым прекращением применения профилактических доз препаратов холекальциферола: так, в первом полугодии жизни препараты витамина D принимали 65,0% детей, во втором полугодии — 78,3%, в возрасте от 1 до 2 лет — 51,3%, на третьем году жизни — только 19,7% детей.

Аналогично данным, представленным в табл. 5.2, среди детей, получающих препараты холекальциферола, лучшая обеспеченность витамином D наблюдается при искусственном вскармливании. На фоне приема препаратов холекальциферола у детей на естественном вскармливании уровень 25(ОН)D сыворотки выше в 2,5 раза ($p < 0,0001$), а на искусственном вскармливании — почти в 1,5 раза ($p < 0,005$) по сравнению с детьми, не получающими дотации препаратами витамина D. Также из данных табл. 5.2 следует, что

Рис. 5.7. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни, не применяющих препараты холекальциферола, в зависимости от вида вскармливания [25]



Примечание. * — $p < 0,005$, ** — $p < 0,0005$. ГВ — грудное вскармливание, ИВ — искусственное вскармливание.

Таблица 5.2. Сравнительный анализ уровня кальцидиола сыворотки у детей, получающих и не получающих препараты холекальциферола [19, 25]

Возраст, мес	Без дотации витамина D		Прием витамина D		Достоверность различий	
	ГВ	ИВ	ГВ	ИВ	p_1	p_2
1–6	7,9 (4,1–16,1), $n = 46$	22,1 (18,5–28,5), $n = 70$	28,9 (12,7–44,0), $n = 125$	33,2 (25,4–50,2), $n = 90$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
6–12	19,8 (10,9–24,1), $n = 23$	31,0 (24,1–35,1), $n = 35$	33,2 (20,1–45,6), $n = 105$	35,9 (25,9–49,4), $n = 104$	$< 0,004$	$> 0,05$
12–24	20,6 (10,8–24,8), $n = 57$		30,5 (21,1–44,4), $n = 60$		$< 0,0001$	
24–36	16,8 (10,6–23,0), $n = 94$		27,5 (23,0–32,9), $n = 23$		$< 0,0001$	

Примечание. p_1 — достоверность различий при сравнении групп ГВ; p_2 — достоверность различий при сравнении групп ИВ. ГВ — грудное вскармливание, ИВ — искусственное вскармливание.

независимо от возраста уровень 25(ОН)D плазмы у детей, получавших препараты холекальциферола, практически на 40% выше, чем у пациентов, у которых дотация витамина не применялась ($p < 0,0001$). Сапплементация в виде водного раствора холекальциферола (в среднем $759,5 \pm 17,6$ МЕ/сут) существенно снижала риск недостаточности витамина D (ОР 0,15; 95% ДИ 0,09–0,26; $p = 5,7 \times 10^{-14}$) [19, 25].

5.2. Оценка обеспеченности витамином D детей старшей возрастной группы

Группой авторов во главе с И.Н. Захаровой выполнена работа по изучению обеспеченности витамином D детей старшей возрастной группы [26, 27]. Среди участников исследования ($n = 769$) было 214 (27,8%) мальчиков и 555 (72,2%) девочек. По возрасту дети распределились следующим образом: 11 лет — 75 (9,8%), 12 лет — 61 (7,9%), 13 лет — 118 (15,3%), 14 лет — 148 (19,2%), 15 лет — 120 (15,6%), 16 лет — 139 (18,0%), 17 лет — 92 (12,1%), 18 лет — 16 (2,1%) человек.

Участниками исследования являлись учащиеся средних общеобразовательных учреждений г. Москвы, а также ФГКОУ Московского кадетского корпуса «Пансион воспитанниц Министерства обороны Российской Федерации».

Анализ статуса витамина D свидетельствует о низкой обеспеченности микронутриентом подростков г. Москвы (рис. 5.8).

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

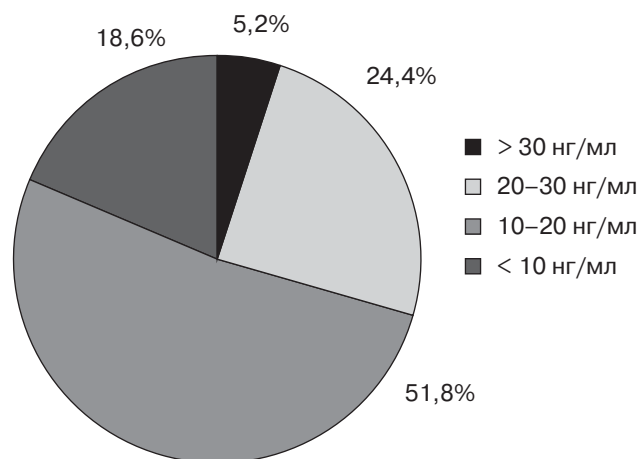
Уровень 25(ОН)D и структура обеспеченности витамином D детей разного возраста представлены в табл. 5.3.

При детальном анализе наблюдается стабильно низкая обеспеченность витамином D российских детей на всем протяжении подросткового возраста, причем число детей с дефицитом (уровень ниже 20 нг/мл) колеблется в интервале от 62,5% в 15 лет до 81,3% в 18 лет. Число детей с нормальной обеспеченностью (более 30 нг/мл), составляющее в общей группе лишь 5,2%, у подростков 13, 16 и 17 лет не превышает 4%.

На рис. 5.9 представлена гистограмма распределения уровня кальцидиола у обследованных нами подростков в зависимости от сезона.

Анализ изменений медианы кальцидиола и структуры обеспеченности витамином D у подростков в течение года демонстрирует вполне очевидные закономерности, связанные с невозможностью поддержания нормального уровня

Рис. 5.8. Структура обеспеченности подростков 25(ОН)D ($n = 769$) [26, 27]



кальцидиола на территории России с помощью инсоляции. Лишь в течение 3 месяцев года (июль, август и октябрь) медиана 25(ОН)D незначительно выше уровня 20 нг/мл, а число детей с тяжелым дефицитом не превышает 10%. Наиболее неблагоприятная ситуация наблюдается в мае — 8,78 [7,08–11,35] нг/мл, причем более чем у половины подростков выявлен тяжелый дефицит витамина D (менее 10 нг/мл).

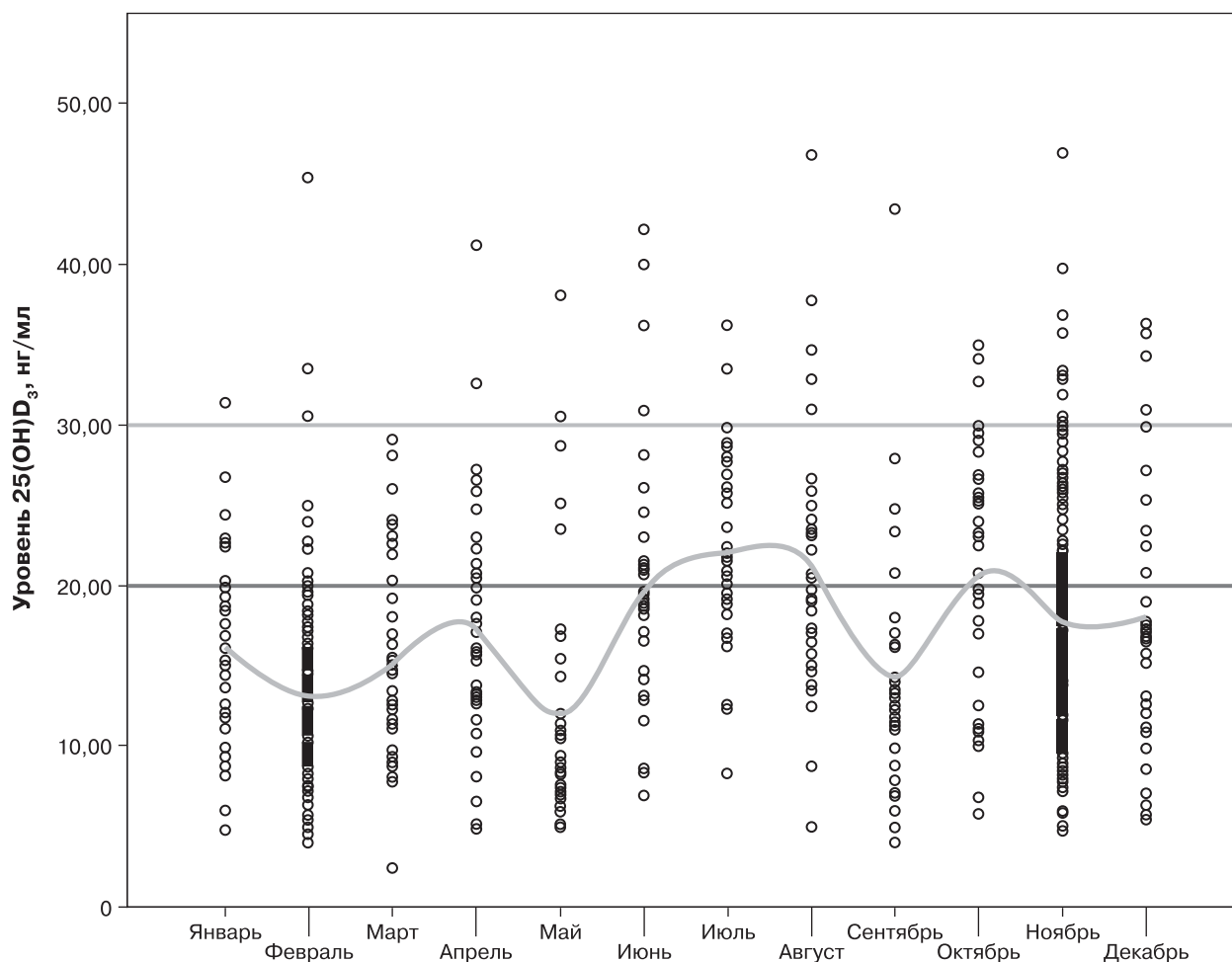
Закономерно, что без сапплементации рациона препаратами, содержащими холекальциферол, у значительной части детей и подростков даже в летние месяцы обеспеченность витамином D может лишь несущественно колебаться в интервале от 10 до 30 нг/мл, а частота тяжелого дефицита летом в целом составляет 5,7%. В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

Крупное скрининговое исследование по определению распространенности дефицита витамина D среди детей 7–14 лет проведено на основе анализа Базы данных Института микроэлементов ЮНЕСКО [28]. Была выбрана когорта детей и подростков в возрасте от 7 до 14 лет из Центрального и Северо-Западного регионов России ($n = 790$). Большинство обследованных ($n = 664$; 84%) проживали в городах (Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Иваново, Владимир, Кострома), 16% участников ($n = 126$) —

Таблица 5.3. Уровень кальцидиола у подростков в зависимости от возраста [26]

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

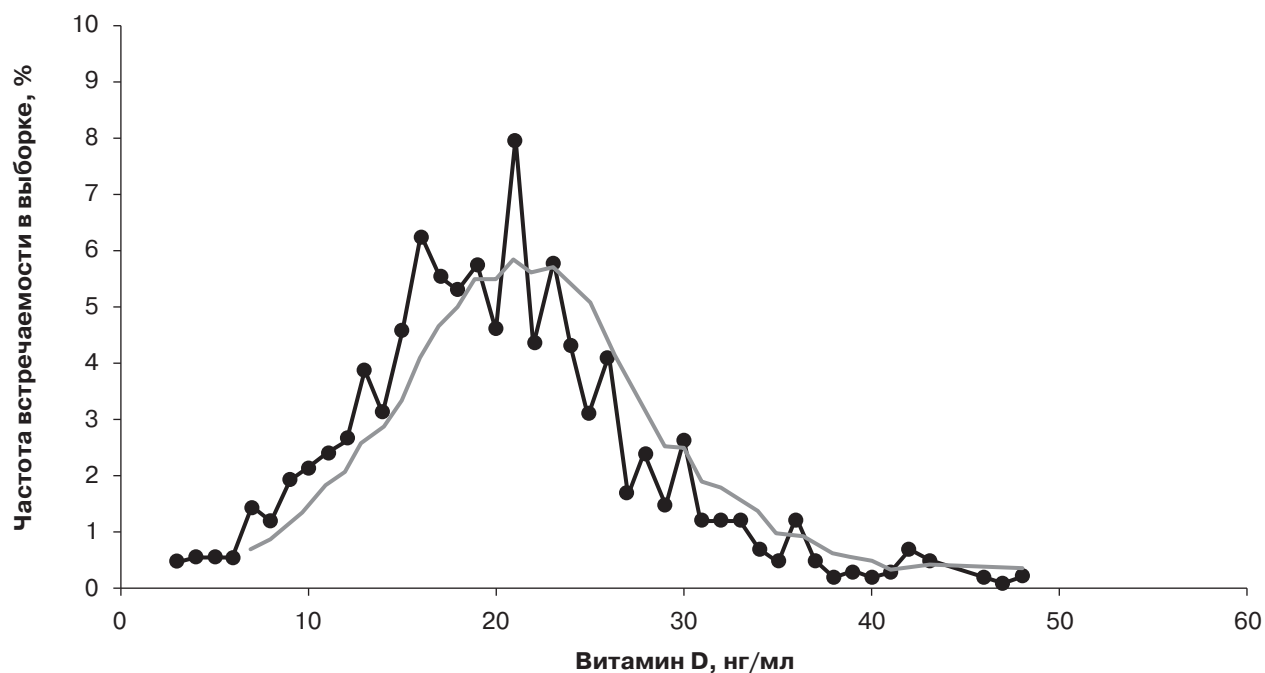
Рис. 5.9. Уровень кальцидиола у подростков в зависимости от сезона года [26]



в поселках городского типа. Согласно полученным данным, уровни 25(OH)D в группе обследованных составили в среднем $19,4 \pm 7,7$ нг/мл без достоверных гендерных раз-

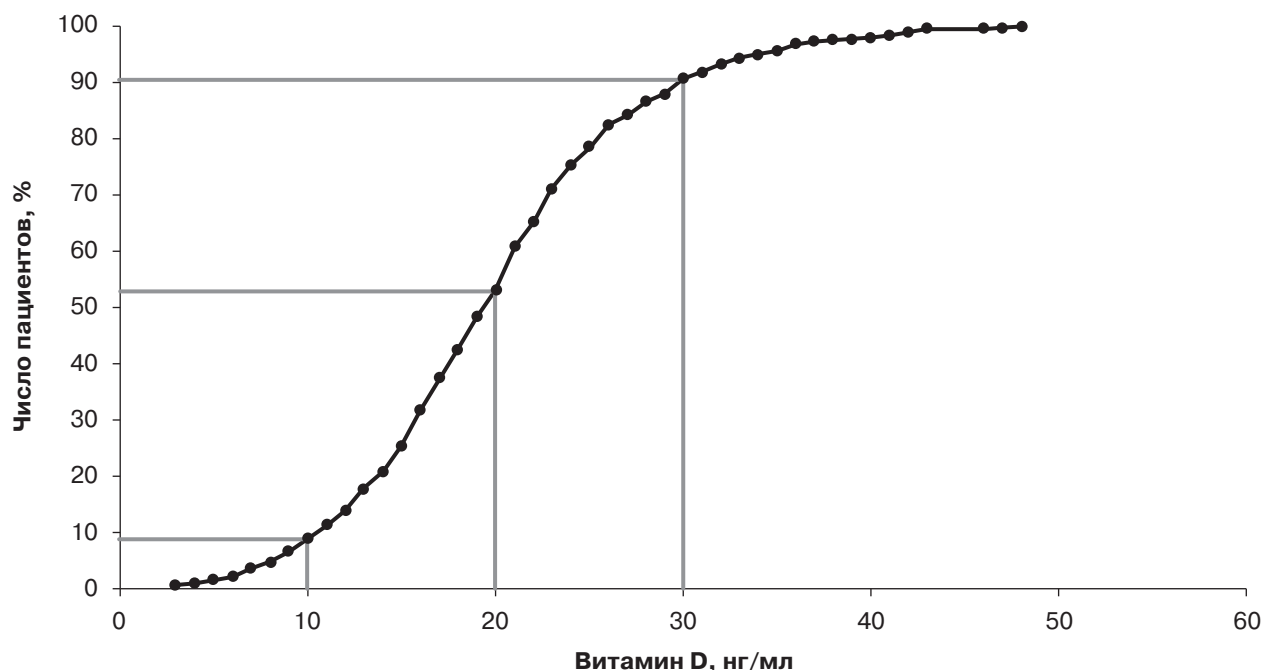
личий и различий между возрастными группами. Частота встречаемости различных уровней витамина D приведена на рис. 5.10.

Рис. 5.10. Функция распределения, отражающая частоту встречаемости различных уровней 25(OH)D в плазме крови детей в возрасте 7–14 лет



Примечание. Линия серого цвета представляет сглаженную форму функции распределения уровней витамина D.

Рис. 5.11. Интегральная форма эмпирической функции распределения уровней 25(OH)D, отражающая число пациентов (в процентном соотношении) в возрасте 7–14 лет с уровнями витамина D в сыворотке крови ниже определенных значений



Таким образом, средние значения уровней 25(OH)D $19,4 \pm 7,7$ нг/мл указывают на преобладание дефицита витамина D среди детей 7–14 лет. На рис. 5.11 представлена интегральная форма установленной функции распределения уровней витамина D.

Полученное в результате исследования распределение показателей 25(OH)D отражает количество детей (в процентном соотношении) с разным статусом витамина D и дает представление о встречаемости различных уровней дефицита витамина. Так, тяжелый дефицит витамина D (< 10 нг/мл) наблюдается менее чем у 8% пациентов. В то же время дефицит витамина D (< 20 нг/мл) был установлен у 52%, а умеренный дефицит (пограничная недостаточность) витамина (< 30 нг/мл) — у 91% обследованных. Следовательно, в когорте детей и подростков в возрасте от 7 до 14 лет адекватно обеспечены витамином D не более 10% обследованных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3):266–81.
2. Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Студеникин В.М. *Витамины и минеральные вещества в практике педиатра.* Москва, 2016. 300 с.
3. Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B., Konstantynowicz J., Mascarenhas M.R., Haq A., Povoroznyuk V., Balatska N., Barbosa A.P., Karonova T., Rudenka E., Misiorowski W., Zakharova I., Rudenka A., Łukaszewicz Ja., Marcinowska-Suchowierska E., Łaszcz N., Abramowicz P., Bhattoa H.P., Wimalawansa S.J. Vitamin D supplementaytion guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2017(6/н). С. 021.
4. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Яблочкова С.В., Евсеева Е.А. Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? *Вопросы современной педиатрии.* 2014;13(1):134–140.
5. Спиричев В.Б. О витамине D. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2011;90(6):78–85.
6. Вахлова И.В., Зюзева Н.А. Обеспеченность витамином D и эффективность его профилактического назначения у детей раннего возраста. *Практическая медицина.* 2017;5(106):31–36.

7. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Обеспеченность микронутриентами и профилактика пищевой аллергии: существует ли «окно превентивной витаминизации»? (часть 2). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017; 96(2):114–121.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Спиричев 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.
9. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Захарова И.Н., Конь И.Я., Гмошинская М.В., Макарова С.Г., Коденцова В.М., Громова О.А., Шабалов Н.П., Беляева И.А., Хавкин А.И., Новик Г.А., Краснов В.В., Комарова О.В., Козлов И.Г., Каркашадзе Г.А., Косенко И.М., Комарова О.Н., и др. *Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России.* Москва, 2017. 152 с.
10. Kumar J., Muntner P., Kaskel F.J., Hailpern S.M., Melamed M.L. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics.* 2009;124:362–370.
11. Torun E., Genc H., Gonullu E., Akoval B., Ozgen I.T. 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.
12. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73–78.
13. Борисенко Е.П., Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения Амурской области. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2016;60:57–61.
14. Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф., Борисенко Е.П., Приходько О.Б., Тимофеева Е.С. D-дефицитное состояние у часто болеющих детей в Амурской области. *Практическая медицина.* 2017;5(106):51–53.
15. Малявская С.И., Захарова И.Н., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., Голышева Е.В., Суранова И.В., Майкова И.Д., Евсеева Е.А. Обеспеченность витамином D населения различных возрастных групп, проживающих в городе Архангельске. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14(6):681–685.

16. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Голышева Е.В., Стрелкова А.В., Лебедев А.В., Терновская В.А., Пятлина Т.В., Турабова А.Л., Никитина М.И., Булыгина Е.А. Обеспеченность витамином D детей и коррекция его дефицита в различных возрастных группах населения Арктической зоны РФ. *Практическая медицина*. 2017;5(106):41–44.
17. Мальцев С.В., Шакирова Э.М., Сафина Л.З., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014;93(5):32–38.
18. Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп в зимний период. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(2):99–103.
19. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В., Малявская С.И., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Вахлова И.В., Громова А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Шуматова Т.А., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Бобрышев Д.В., Соловьева Е.А., Королева Е.Ю., Сугян Н.Г., Мозжухина М.В., Закирова А.М., Голышева Е.В., и др. Обеспеченность витамином D и коррекция его недостаточности у детей раннего возраста в Российской Федерации (фрагмент Национальной программы). *Практическая медицина*. 2017;5(106):22–28.
20. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Ёлкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования: зима 2013–2014 гг.). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014;93(2):75–80.
21. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Творогова Т.М., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.). *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(6):30–34.
22. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Майкова И.Д., Касьянова А.Н., Анисимов Г.С., Бобрышев Д.В., Евсеева Е.А. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(6):68–76.
23. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Арутюнян Т.М., Касьянова А.Н., Анисимов Г.С., Абрамская Л.М., Борисова Ю.В., Майкова И.Д. Статус витамина D у детей юга России в осенне-зимнем периоде года. *Медицинский совет*. 2015;14:14–19.
24. Kuryaninova V.A., Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Dolbnya S.V., Soloveva E.A. The relationships between nutrition and vitamin D sufficiency in infants and children under three years of age residing in the south of Russia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;62(Suppl 1):781.
25. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Громова О., Долбня С.В., Касьянова А.Н., Стоян М.В., Анисимов Г.С., Евсеева Е.А., Майкова И.Д., Королева Е.Ю., Володин Н.Н., Зелинская Д.И., Чебуркин А.А., Холодова И.Н. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(6):62–70.
26. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Соловьева Е.А., Сугян Н.Г., Антоненко Н.Э., Балашова Н.Д., Куулар Н.К., Марченко В.В., Перова С.В., Простакова В.Н., Симакова Н.Ю., Симоненко И.М., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Королева Е.Ю., Рахтеенко А.В., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Плудовски П. Недостаточность витамина D у детей города Москвы в зависимости от сезона года. *Практическая медицина*. 2017;5(106):28–31.
27. Лиманова О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Калачёва А.Г., Белоусова Н.В., Егорова Е.Ю., Евсеева Е.А., Сардарян И.С., Галустян А.Н., Гришина Т.Р., Волков А.Ю., Косенко И.М., Малявская С.И., Рахтеенко А.В., Рудаков К.В., Семёнов В.А., Семёнова О.В., Федотова Л.Э., Щербо С.Н., и др. Сезонные вариации обеспеченности витаминами и микроэлементами. *Медицинский совет*. 2016;7:20–27.
28. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D — смена парадигмы*. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Мед. 2017. С. 417–437.

6. ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ НИЗКОГО СТАТУСА ВИТАМИНА D

6.1. Пищевые источники и градация доз витамина D

Согласно нормативному документу Роспотребнадзора Российской Федерации¹, норма физиологической потребности (т.е. усредненной величины необходимого поступления, обеспечивающего оптимальную реализацию физиолого-биохимических процессов) в витамине D для здоровых детей в возрасте от 0 до 18 лет составляет 10 мкг (400 МЕ) [1]. Нормы физиологической потребности — это уровень суточного потребления, достаточный для удовлетворения физиологических потребностей не менее чем 97,6% возрастной группы населения [1]. Следует отметить, что при разработке данного норматива на основании отечественного и зарубежного опыта величина рекомендуемого суточного потребления витамина D для детей старше 3 лет была увеличена в 4 раза (с 2,5 до 10 мкг), а для взрослых — в 2 раза (с 5 до 10 мкг).

Как уже отмечалось, витамин D синтезируется в коже под действием УФ-излучения, а также поступает с пищей. Источником витамина D₃ являются продукты животного происхождения. Наиболее богатые природные источники — жир печени морских рыб, а также некоторые виды рыбы [2].

Согласно рекомендациям по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающим современным требованиям здорового питания² (приказ Минздрава России от 19 августа 2016 г. № 614), потребление рыбы взрослым населением должно быть на уровне 22 кг/год. Потребление рыбы взрослым населением, сниженное в конце прошлого века, постепенно увеличивается, и в настоящее время в среднем соответствует рекомендуемым нормам, однако информация о том, какие именно виды рыбы преимущественно употребляет население, отсутствует [3]. Однако, по данным Федеральной службы государственной статистики, потребление рыбы детьми не достигает рекомендуемых норм (рис. 6.1) [4]. Яйца, масло сливочное, мясо, молоко также содержат небольшие количества этого микронутриента.

Витамины — это компоненты пищи, они не относятся к лекарственным средствам. Различают профилактические и лечебные дозы витаминов (табл. 6.1) [5].

Недостаточное потребление витамина D с пищей должно компенсироваться дополнительным его потреблением в составе обогащенных этим витамином пищевых продуктов, биологически активных добавок к пище или витаминных (витаминно-минеральных) комплексов.

Рис. 6.1. Частота потребления рыбы (отварной, жареной, соленой, копченой) детьми в возрасте 3–13 лет [4]

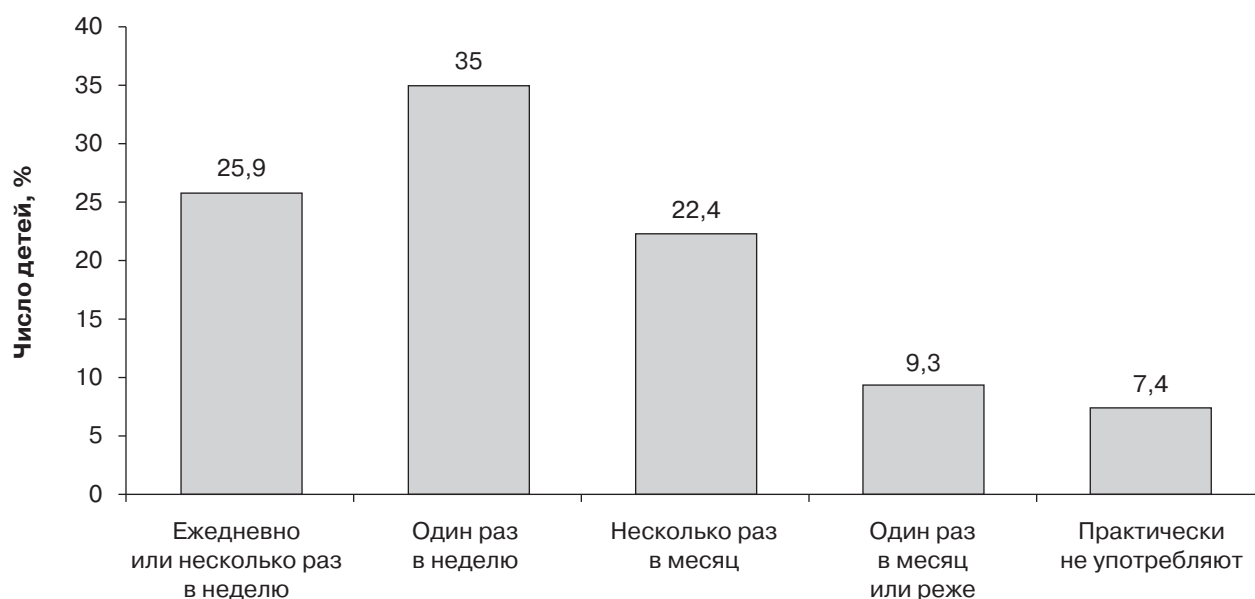


Таблица 6.1. Дозы витаминов и их предназначение [5]

Название	Размер	Предназначение
Профилактические (физиологические)	Дозы, близкие к физиологической потребности или рекомендуемому суточному потреблению	Предотвращение гиповитаминозов. Полное обеспечение потребности организма в витаминах
Лечебные (терапевтические) — витаминотерапия	Превышают потребность в 10–100 раз	Быстрая ликвидация авитаминоза. Выступают в роли фармакологических веществ, оказывая положительный эффект при некоторых патологических процессах

¹ МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации (утв. Роспотребнадзором 18.12.2008). Доступно на: <http://legalacts.ru/doc/mr-2312432-08-potny-fiziologicheskikh-potrebnostei-v-energii/> Ссылка активна на 17.01.2018.

² Приказ Минздрава России от 19.08.2016 № 614 «Об утверждении Рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания». Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2016/08/26/3128-prikazom-minzdrava-rossii-utverzhdenny-rekomendatsii-po-ratsionalnym-normam-potrebleniya-pischevyh-produktov>.

Профилактические дозы витаминов — это дозы, близкие к физиологической потребности организма в витаминах. Эти дозы обеспечивают полноценность пищи и снижают риск нехватки витаминов. Профилактика витаминной недостаточности направлена на обеспечение полного соответствия между потребностями в витаминах и их поступлением с пищей. В то же время многие витамины являются не только антигиповитаминозными средствами. Активно влияя на различные функции организма, они могут вызывать положительный эффект и при различных патологических процессах и поэтому могут рассматриваться в широком смысле как фармакологические вещества. Однако эти свойства витаминов проявляют в дозах, значительно превышающих физиологическую потребность (иногда в десятки и даже сотни раз).

Для наглядности дозы витаминов, содержащиеся в пищевых продуктах, витаминно-минеральных комплексах и их лечебные дозы представлены на одной шкале (рис. 6.2), где за 100% принято рекомендуемое суточное потребление витаминов.

В соответствии с Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза и ЕврАзЭС³, минимальное содержание витамина в составе биологических активных добавок к пище должно быть не менее 15% от нормы физиологической потребности (т.е. 1,5 мкг, или 60 МЕ), а максимальное содержание для детей от 1,5 до 3 лет — не превышать 50% от нормы физиологической потребности (5 мкг, или 200 МЕ), для детей 3–14 лет — 100% от нормы физиологической потребности (10 мкг, или 400 МЕ).

Содержание витамина D в суточной порции обогащенного (витаминизированного) пищевого продукта массового потребления (т.е. предназначенного для использования в питании

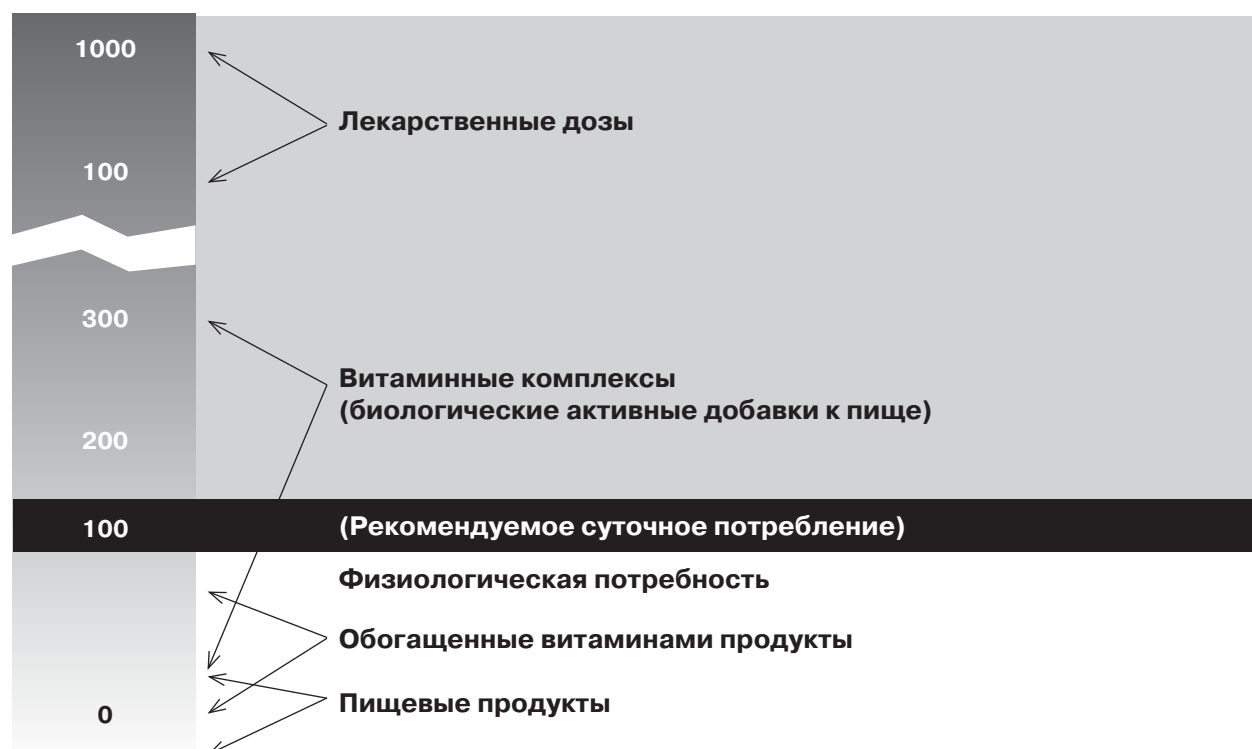
детей старше 3 лет и взрослых) должно составлять не менее 15% и не более 50% от нормы физиологической потребности (т.е. в диапазоне от 1,5 до 5 мкг)⁴. Такие дозы используются для восполнения недостаточного поступления витаминов с пищей, улучшения обеспеченности организма и устранения существующего алиментарного дефицита витамина D.

Более высокие суточные дозы витаминов следует рассматривать в качестве лечебных или терапевтических. В полной мере это относится к витамину D.

Витамины — это компоненты пищи, они не относятся к лекарственным средствам. Витамины применяют как специфические средства для предупреждения и лечения гипо- и авитаминозов, вызванных их дефицитом в питании. Вместе с тем в отношении витаминов существует определенная путаница, обусловленная в первую очередь использованием в питании разных доз витаминов, а также их применением в качестве неспецифических средств при лечении некоторых заболеваний. Чтобы разобраться в этом вопросе, целесообразно обратиться к схеме (рис. 6.3), позволяющей наглядно изучить градацию доз витаминов и понять смысл дефиниций, используемых в их отношении [6]. Согласно этой схеме, как недостаточное, так и избыточное потребление микронутриента может вызывать нежелательные последствия. U-образная зависимость многих физиологических показателей от дозы принимаемого витамина (соответственно обратная ей куполообразная зависимость от уровня витамина в крови) характерна для всех витаминов.

Недостаточная величина потребления — величина, ниже которой у большинства здоровых людей через определенный отрезок времени будут возникать симптомы недостаточности, выявляемые клинически, функционально или биохимическими методами.

Рис. 6.2. Содержание витаминов в пищевых продуктах, витаминно-минеральных комплексах и лекарственные дозы (в % от рекомендуемого суточного потребления) [4]



³ Утверждены Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299 (в редакциях Решений Комиссии Таможенного союза от 17.08.2010 № 341; 18.11.2010 № 456; 02.03.2011 № 571; 07.04.2011 № 622; 18.10.2011 № 829; 09.12.2011 № 889; Решений Евразийской экономической комиссии от 19.04.2012 № 34; 06.11.2012 № 208; 15.01.2013 № 6). Доступно на: <http://www.svetlce.by/wp-content/uploads/2013/02/EST.pdf> Ссылка активна на 17.01.2018.

⁴ Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 от 09.12.2011 № 880 «О безопасности пищевой продукции». Доступно на: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/tr/Documents/TR%20TS%20PishevayaProd.pdf>

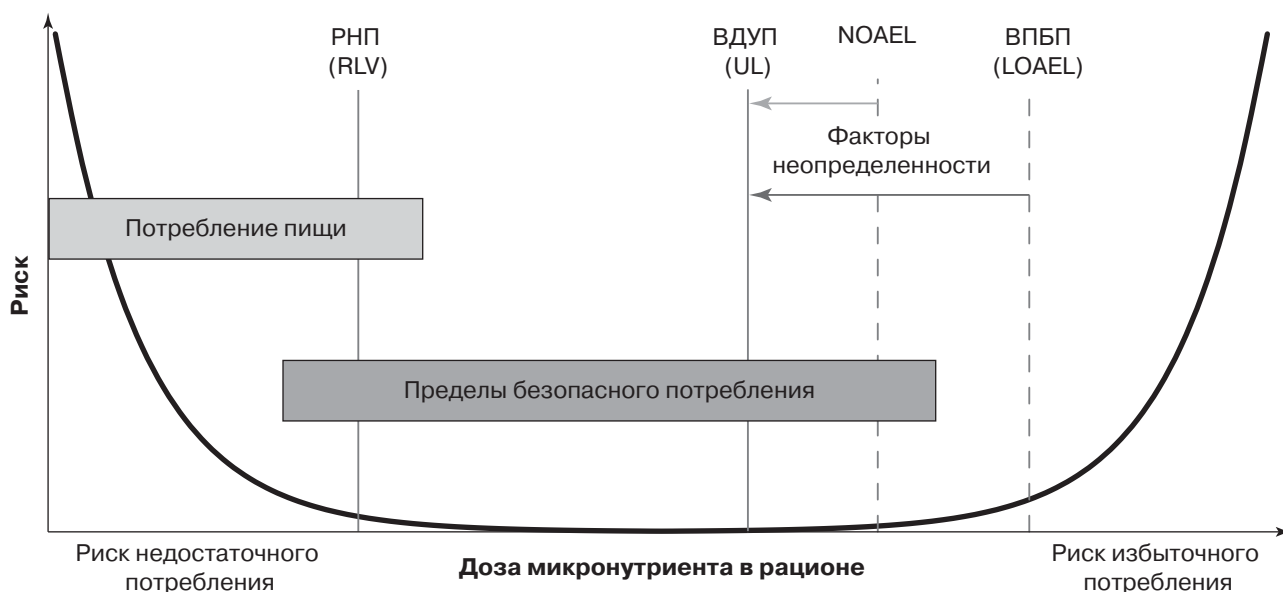
Верхний допустимый уровень потребления — наибольший уровень суточного потребления витаминов, который не представляет опасности развития неблагоприятных воздействий на показатели состояния здоровья практически у всех лиц общей популяции.

Верхний предел безопасного потребления — величина потребления пищевых веществ, которая безопасна для большинства здоровых людей и выше которой у части людей через какое-либо время могут проявляться побочные явления и симптомы токсичности [7] (табл. 6.2) [8–12].

Оказалось, что дозы, составляющие 30–50% от физиологической потребности организма в витаминах, не могут

ликвидировать существующий дефицит в короткие сроки, а пригодны лишь для предотвращения ухудшения витаминной обеспеченности. Между дозой витамина и сроком достоверного повышения его уровня в крови существует обратная зависимость: чем меньше доза витамина, тем более длительный срок требуется для ликвидации витаминной недостаточности, и, наоборот, чем более высокая доза, тем более короткий срок необходим для оптимизации витаминной обеспеченности [5, 13]. При этом продолжительность приема, необходимая для достоверного повышения концентрации конкретного витамина в крови, весьма отличается для разных витаминов (табл. 6.3) [5].

Рис. 6.3. Теоретическое представление неблагоприятного влияния на здоровье как недостаточного, так и избыточного потребления микронутриентов [6]



Примечание. NOAEL (No-observed-adverse-effect level) — уровень, не вызывающий неблагоприятного влияния; LOAEL (Lowest-observed-adverse-effect level) — верхний предел безопасного потребления (ВПБП): наименьший уровень потребления, оказывающий неблагоприятный эффект; UL (Tolerable upper intake level) — верхний допустимый уровень потребления (ВДУП): приемлемый верхний уровень потребления; RLV (Reference labelling values) — величина для расчета при маркировке пищевого продукта, РНП — рекомендуемая норма потребления; RDA (Recommended daily allowance for labelling purposes) — рекомендуемая суточная норма потребления.

Таблица 6.2. Градации уровней потребления витамина D [8–12]

Возраст	РНП [8] или адекватный уровень потребления [9]	Верхний допустимый уровень потребления в составе БАД [9]	Верхний допустимый уровень потребления (UL) [6, 10]	Лечебные дозы [11, 12]
Взрослые	10 (400 ME)	15 (600 ME)	50 (2000 ME)	3000–100 000 ME
Дети 0–10 лет	10 (400 ME)	5–10 (200–400 ME)	25 (1000 ME)	25 000–75 000 ME
Дети 11–18 лет	10 (400 ME)	10 (400 ME)	50 (2000 ME)	

Примечание. РНП — рекомендуемые нормы потребления, БАД — биологические активные добавки.

Таблица 6.3. Зависимость эффективности витаминно-минеральных комплексов от дозы витаминов и срока их приема [5]

Суточная доза	Срок приема	Повышение уровня в крови ($p \leq 0,05$)
50% РНП	20 дней	С
	2 мес	Е
	2–4 мес	B_2 , B_6
100% РНП	10–14 дней	С
	4 нед	Е
	4–6 нед	А, B_2 , B_6
300–1000% РНП	2–3 нед	B_2 , B_6 , Е

Примечание. РНП — рекомендуемая норма потребления (норма физиологической потребности).

Более эффективными дозами, способными устранить дефицит витамина, являются дозы, превышающие норму физиологической потребности в 2–3 раза. Высокие дозы витаминов необходимы для быстрой ликвидации дефицита и полного насыщения организма этими микронутриентами.

6.2. Обогащенные витаминами пищевые продукты

В Великобритании для профилактики рахита проводится обогащение маргаринов и кулинарных жиров витамином D, до 40% которого поступает именно с этими продуктами. Во многих странах практикуется обогащение витамином D молока (примерно 400 МЕ на 1 литр).

Как показали исследования, проведенные во Франции, Ирландии и Великобритании, у детей, подростков и взрослых, регулярно использовавших в питании обогащенные микронутриентами готовые завтраки на зерновой основе, потребление витаминов B₁, B₂, B₆, B₁₂, D, фолиевой кислоты и железа было выше, чем у людей, не употреблявших эти продукты, и более соответствовало рекомендуемым нормам потребления (RDA).

В Германии потребление витамина D за счет обычных продуктов колебалось от 22% РНП в младшей возрастной группе до 45% у подростков, причем вклад обогащенных продуктов в потребление этого витамина был незначительным (2–3%). Лишь прием витаминно-минеральных комплексов позволил увеличить суммарное поступление витамина D до 60–75% рекомендуемого уровня его потребления.

В США обогащение сухих зерновых завтраков витамином и минеральными веществами в количестве от 15 до 25% рекомендуемого суточного потребления на порцию осуществляется с 1970-х годов, а начиная с 1980-х годов производится обогащение кальцием (в дозе 30% от РНП на стакан) апельсинового сока. Регулярное включение в рацион этих продуктов внесло существенный вклад в потребление вносимых микронутриентов у разных слоев населения. Более чем у половины населения потребление этих микронутриентов приблизилось или достигло рекомендуемого уровня.

К сожалению, в торговой сети присутствует лишь ограниченное количество обогащенных продуктов. В 2008–2010 годах в нашей стране подвергалось обогащению витаминами и минеральными веществами около 2% хлебобулочных изделий (Письмо Главного государственного санитарного врача РФ Г.Г. Онищенко № 01/1867-0-32 от 11.02.2010 «Об обогащении микронутриентами пищевых продуктов, в том числе массовых сортов хлеба») и молочных продуктов, а также безалкогольных напитков от общего количества их производства (Письмо Главного санитарного врача РФ Г.Г. Онищенко № 01/12925-8-32 от 12.11.2008 «О состоянии заболеваемости, обусловленной дефицитом микронутриентов»).

25 октября 2010 г. Распоряжением Правительства Российской Федерации № 1873-р были утверждены «Основы государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года»⁵. Одной из основных задач государственной политики в области здорового питания является развитие производства пищевых продуктов, обогащенных незаменимыми компонентами, специализированных продуктов детского питания, продуктов функционального назначения, диетических (лечебных и профилактических) пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище, в том числе

для питания в организованных коллективах (трудовые, образовательные и др.) с целью сохранения и укрепления здоровья населения, профилактики заболеваний, обусловленных неполноценным и несбалансированным питанием. Оптимизация витаминного статуса каждого человека принадлежит к технологиям снижения потерь от социально значимых алиментарнозависимых заболеваний.

6.3. Применение витамина D во время беременности

При компенсации дефицита витамина D во время беременности дозы витамина D в 2000 и 4000 МЕ/сут демонстрируют схожие эффекты. Беременные (12–16 недель беременности) сначала получали по 2000 МЕ/сут в течение 30 суток, затем были рандомизированы для получения 2000 или 4000 МЕ/сут до начала родов. В начале исследования содержание 25(OH)D в плазме крови у беременных составило $22,7 \pm 9,7$ нг/мл, в конце исследования — $36,2 \pm 15,0$ нг/мл в группе 2000 МЕ/сут и $37,9 \pm 13,5$ нг/мл в группе 4000 МЕ/сут. Влияние различных доз витамина было более выраженным при исследовании пуповинной крови: уровень 25(OH)D составил $22,1 \pm 10,3$ нг/мл в группе принимавших 2000 МЕ/сут и $27,0 \pm 13,3$ нг/мл у получавших 4000 МЕ/сут ($p = 0,024$). Риск преждевременных родов был обратно пропорционален концентрации 25(OH)D в сыворотке крови беременных перед родами. У беременных, принимавших как 2000 МЕ, так и 4000 МЕ витамина D в сутки, не зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, связанных с его приемом [14].

Интересные результаты были получены при осуществлении программ по комплексной нутритивной поддержке витамином D беременной / ребенка в период внутриутробного развития, в которых витамин D назначали сначала беременной, а затем новорожденному. Такой комплексный подход обеспечивал весьма эффективную компенсацию дефицита витамина D и у матери, и у ребенка. Например, в одном рандомизированном исследовании показали, что прием более высоких доз витамина D беременными (2000 МЕ/сут), а затем новорожденными до возраста 6 месяцев (800 МЕ/сут) является более эффективным для поддержания уровня 25(OH)D > 20 нг/мл, чем более низкие его дозы (1000 МЕ/сут — беременные, 400 МЕ/сут — новорожденные). Беременные были рандомизированы на получение плацебо, 1000 МЕ/сут витамина D₃ или 2000 МЕ/сут витамина D₃, начиная с 27-й недели беременности и до разрешения. Затем новорожденные получали плацебо, 400 или 800 МЕ/сут витамина D₃ от рождения до возраста 6 месяцев. На момент начала исследования концентрация 25(OH)D > 20 нг/мл была зафиксирована у 54% пациенток в группе плацебо, у 64% в группе 1000 МЕ/сут, у 55% в группе 2000 МЕ/сут. На 36-й неделе беременности концентрация 25(OH)D > 20 нг/мл отмечалась существенно чаще у беременных, получавших витамин D (91 и 89% соответственно), чем в группе плацебо (50%; $p < 0,001$). Концентрация 25(OH)D ≥ 20 нг/мл в пуповинной крови также отмечалась чаще в группах детей, получавших витамин D (72 и 71%), чем в группе плацебо (22%; $p < 0,001$). Важно отметить, что в возрасте 6 месяцев уровень 25(OH)D ≥ 20 нг/мл был зафиксирован у 74% детей в группе плацебо, у 82% детей, получавших 400 МЕ/сут (в сравнении с плацебо $p = 0,21$), у 89% в группе 800 МЕ/сут (в сравнении с плацебо $p = 0,03$) [15].

В другом рандомизированном контролируемом исследовании прием витамина D в дозе 5000 МЕ/сут кормящими матерями оказался эффективным и безопасным для ком-

⁵ Доступно на: <https://zakonbase.ru/content/part/700988> Ссылка активна на 17.01.2018.

пенсации дефицита витамина D у детей. Матери, осуществляющие исключительно грудное вскармливание, были рандомизированы на получение холекальциферола в дозе 5000 МЕ/сут в течение 28 суток или на получение однократной дозы 150 000 МЕ. У принимавших однократную дозу содержание 25(OH)D достигало пика в плазме крови (в среднем 160 нг/мл) и в грудном молоке (в среднем 40 нг/мл) уже в первые сутки, после чего быстро снижалось. Напротив, при ежедневном приеме витамина D (5000 МЕ/сут) достигалась стабильная концентрация 25(OH)D как в плазме крови (18 нг/мл), так и в грудном молоке (8 нг/мл). У грудных детей концентрация 25(OH)D увеличилась с 16 ± 12 до 39 ± 12 нг/мл именно при условии ежедневного приема витамина кормящей матерью. При этом у всех младенцев данной группы были достигнуты уровни 25(OH)D > 20 нг/мл [16].

Более высокое потребление витамина D во время беременности снижает риск так называемого свистящего дыхания у ребенка, т.е. бронхообструкции. Так, анализ когорты пар мать–ребенок в одном из исследований показал, что среднее потребление витамина D во время беременности составило 548 ± 167 МЕ/сут. К возрасту 3 лет у 186 (16%) детей отмечалось наличие свистящего дыхания. По сравнению с подгруппой беременных в нижней четверти суточного потребления витамина D (в среднем 350 МЕ/сут) беременные с самым высоким потреблением витамина D (в среднем 720 МЕ/сут) характеризовались более низким риском рождения ребенка со свистящим дыханием (ОР 0,39; 95% ДИ 0,25–0,62). Увеличение потребления беременной витамина D на каждые 100 МЕ/сут было достоверно ассоциировано со снижением риска свистящего дыхания на 19% [17].

Еще в одном рандомизированном исследовании установили, что достаточная обеспеченность витамином D матери в период беременности (при условии приема холекальциферола 2000 МЕ/сут) и ребенка в первые 6 месяцев жизни (800 МЕ/сут) достоверно снижает риск развития острой респираторной инфекции в последующие годы жизни. Здоровые беременные получали плацебо или витамин D, начиная с 27-й недели беременности и до родов, а дети получали плацебо или дотации витамина D от рождения до возраста 6 месяцев. Беременные и рожденные от них дети были рандомизированы на прием плацебо, меньшей дозы витамина D (1000 МЕ/сут — беременным, 400 МЕ/сут — новорожденным) или большей дозы витамина D (2000 МЕ/сут — беременным, 800 МЕ/сут — новорожденным). Доля детей, посещавших врача в связи с острой респираторной инфекцией, была наиболее высока в группе плацебо (99%) и в группе с более низкой дозой витамина D (95%; при сравнении с группой плацебо $p = 0,17$). В то же время прием витамина D беременной в дозе 2000 МЕ/сут и новорожденным в дозе 800 МЕ/сут в течение 6 месяцев приводил к достоверному уменьшению числа детей (на 12%), нуждавшихся в медицинской помощи по поводу острой респираторной инфекции (87%; $p = 0,004$). При этом среднее число посещений врача ребенком в возрасте 6–18 месяцев было статистически значимо ниже только при использовании дозы 2000 МЕ/сут (для беременной) и дозы 800 МЕ/сут (для ребенка): в группе плацебо — в среднем 4 визита, в группе низкой дозы витамина — 3 визита, более высокой дозы витамина — 2,5 визита ($p = 0,048$) [18].

Следует отметить, что, согласно проведенному исследованию, к факторам риска низкой обеспеченности беременных женщин витамином D следует отнести:

- возраст старше 25 лет ($\chi^2 = 15,37$; $p < 0,001$);
- профилактику гиповитаминоза недостаточной дозировкой 25(OH)D₃ или отсутствие приема витамина D ($\chi^2 = 22,27$; $p < 0,001$);
- наличие патологии костно-суставной системы ($\chi^2 = 10,15$; $p < 0,001$), желудочно-кишечного тракта

($\chi^2 = 8,37$; $p = 0,004$), дыхательной системы ($\chi^2 = 4,95$; $p = 0,026$);

- выраженный токсикоз и угрозу прерывания в 1-м и 3-м триместрах беременности ($\chi^2 = 4,81$; $p = 0,028$);
- гестоз ($\chi^2 = 3,97$; $p = 0,046$);
- острые респираторные инфекции с повышением температуры тела и катаральными явлениями ($\chi^2 = 5,10$; $p = 0,024$);
- курение во время или до беременности ($\chi^2 = 9,54$; $p = 0,002$) [17].

6.4. Коррекция низкого статуса витамина D его повышенными дозами

Данные современных фундаментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что дозы витамина D недостаточны для компенсации его дефицита в организме ребенка и профилактики связанной с ним коморбидной патологии [19–22].

Результаты анализа данных клинических исследований, в которых была зафиксирована положительная связь применения витамина D в группах детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет с содержанием 25(OH)D в плазме крови, представлены в табл. 6.4.

Отобранные релевантные публикации были проанализированы двумя экспертами на соответствие следующим критериям:

- участие в исследовании детей и/или подростков в возрасте 0–18 лет;
- назначение прегормона холекальциферола (витамин D₃) в форме монопрепарата витамина D;
- в исследовании был получен клинически значимый результат (компенсация дефицита витамина D, зафиксированная по уровню 25(OH)D, и/или снижение риска развития той или иной патологии), подтвержденный статистически [40].

В обзор не включали исследования, в которых изучалась эффективность медленно метаболизируемого эргокальциферола (витамин D₂) и высокоактивных форм витамина D (25-гидроксивитамин D, 1,25-дигидроксивитамин D и др.). Также не рассматривались результаты исследований, в которых витамин D назначали короткими курсами (< 4 месяцев) в дозировках 30–180 МЕ/сут. Концентрацию 25(OH)D в плазме крови 21–29 нг/мл рассматривали как признак недостаточности витамина D, а уровни > 30 нг/мл принимали за нормальное его содержание [20]. Концентрацию 25(OH)D в диапазоне 10–20 нг/мл считали дефицитом, а < 10 нг/мл — тяжелым гиповитаминозом/авитаминозом D.

Проанализированы результаты 21 клинического исследования по оценке эффективности:

- 1) компенсации дефицита витамина D при различных состояниях;
- 2) профилактики/лечения витамин D-зависимой патологии у детей (см. табл. 6.4).

Большинство исследований первой группы было нацелено на частичную компенсацию дефицита витамина D [25(OH)D > 20 нг/мл] [23, 27, 35–39] и только одно исследование — на компенсацию дефицита витамина D до нижней границы нормы [25(OH)D > 30 нг/мл] [28]. Ориентированность большинства исследователей на достижение относительно низкого значения 25(OH)D — 20 нг/мл, вероятно, связана с тем, что достижение этой концентрации позволяет эффективно предупреждать изменения костной ткани, наблюдаемые при дефиците витамина D [23, 24, 34]. Однако развитие внескостной симптоматики дефицита витамина D (ожирение, сниженная резистентность к инфекции, бронхолегочные заболевания и др.) наиболее эффективно

Таблица 6.4. Результаты исследований, в которых подтверждено влияние дотации витамина D на содержание 25(OH)D в плазме крови

Исследования (целевая группа)	Возраст	Средняя доза, МЕ/сут	Курс, мес
Цель — частичная компенсация дефицита витамина D: 25(OH)D > 20 нг/мл			
Дети с ожирением (нагрузочная доза 25 000 МЕ/нед, 2 мес, затем поддерживающая доза) [23]	11 ± 3 лет	3570	2
Подростки с ожирением [24]	12–18 лет	2000	3
Дети раннего возраста [25]	1–2 мес	600–800	9
Недоношенные дети (28–34 нед гестации) [26]	1–10 мес	800	10
Дети и подростки с болезнью Крона [27]	8–18 лет	2000	6
Дети раннего возраста [28], при этом их матери получали по 2000 МЕ/сут во время беременности	1 мес	800*	6
Дети и подростки [29]	13 ± 2 лет	2000	12
Дети и подростки [30]	10–14 лет	1000	3
Дети с аномально высоким уровнем паратгормона [31]	4–8 лет	1000	2
Дети и подростки [32]	10–17 лет	2000	12
Цель — полная компенсация дефицита витамина D: 25(OH)D > 30 нг/мл			
Дети и подростки [33] (метаанализ)	5–14 лет	1000–4000	1–3
Цель — профилактика/лечение различных заболеваний			
Снижение риска обострения бронхиальной астмы [34] (систематический обзор)	5–18 лет	500–2000	1–12
Снижение риска развития атопического дерматита в зимний период [35]	9 ± 5 лет	1000	1
Снижение риска заболеваемости острым средним отитом и его осложнений [36]	5–14 лет	1000	4
Профилактика гриппа и приступов бронхиальной астмы [37]	7–14 лет	1200	6
Повышение минеральной плотности кости при приеме противосудорожных препаратов [38]	10–18 лет	2000	12
Повышение содержания адипонектина у детей с ожирением [39]	5–18 лет	3000	12

Примечание. Исходный уровень 25(OH)D у детей, включенных в исследования, варьировал от 4 до 19,5 нг/мл. * — группа сравнения получала плацебо; после 6 месяцев применения статистически значимых различий в концентрации витамина D в сравниваемых группах не обнаружено.

предупреждается при достижении уровня 25(OH)D ≥ 30 нг/мл [35–37].

В большинстве клинических исследований профилактический прием витамина D был долговременным и непрерывным: длительность курса варьировала от 1 до 12 (в среднем 6) месяцев. При этом прием препаратов витамина D осуществлялся в дозах от 800 до 4000 (в среднем 1200; 95% ДИ 800–3000) МЕ/сут.

Сопоставление данных по дозированию витамина D в разных возрастных группах показало, что усредненной эффективной дозой витамина D для детей в возрасте 0–1 месяца является доза 740 МЕ/сут (рис. 6.4) [41]. С каждым годом жизни результативная профилактическая доза в среднем повышается на 93 МЕ/сут ($r = 0,57$).

Полученная в результате регрессионного анализа формула (Возраст [годы] × 93 [МЕ/сут]) отражает усредненную результативную дозу витамина D в форме холекальциферола для детей разного возраста, достаточную для достижения концентрации 25(OH)D > 20 нг/мл. Вместе с тем применение формулы может быть затруднительно с практической точки зрения: в частности, осуществить дозирование витамина D 740 МЕ/сут детям в возрасте до 1 года, 833 МЕ/сут — детям в возрасте 1–2 лет и т. д. представляется технически сложным (большинство препаратов витамина D дозируются каплями по ~500 МЕ/кап). Именно поэтому для практического применения этой формулы предлагается «ступенеобразная» схема дозирования витамина D для детей разного возраста. В соответствии с этой схемой, детям в возрасте до 4 месяцев жизни для ежеднев-

ного приема необходимо рекомендовать витамин D в дозе 500 МЕ/сут (для недоношенных — 800–1000 МЕ/сут), детям в возрасте от 4 месяцев до 4 лет — 1000 МЕ/сут; 4–10 лет — 1500 МЕ/сут, 10–16 лет — 2000 МЕ/сут.

Следует подчеркнуть, что эти дозировки, сформулированные на основе данных анализа результативных исследований, относятся только к препаратам, которые представлены моноформами витамина D, поэтому предлагаемые диапазоны, ориентированные на долговременный и непрерывный прием, заведомо не могут быть использованы для препаратов, которые помимо витамина D содержат, например, кальций. Избыток кальция, особенно в форме карбоната, оказывает многочисленные неблагоприятные воздействия на здоровье ребенка, включая замедление роста, нарушения функции желудочно-кишечного тракта и др. [38].

Для нормального роста и развития костной ткани необходим постоянный баланс между потреблением, всасыванием и экскрецией. В соответствии с американскими и европейскими рекомендациями, ежедневное потребление кальция должно составлять 15 мг/кг массы тела в сутки (табл. 6.5). Костной системе необходимо 4 мг/кг в сутки, такое же количество кальция расходуется в результате резорбции. Экскреция кальция через желудочно-кишечный тракт составляет 11 мг/кг в сутки, через почки — 4 мг/кг в сутки. Влияние на организм недостатка кальция хорошо известно, но не менее опасен его избыток, который нарушает данное равновесие, способствует замедлению роста, повышению хрупкости костей, появлению микролитов в почках [38].

Рис. 6.4. Корреляция между изученными профилактическими дозами витамина D и возрастом детей-участников клинических исследований [41]

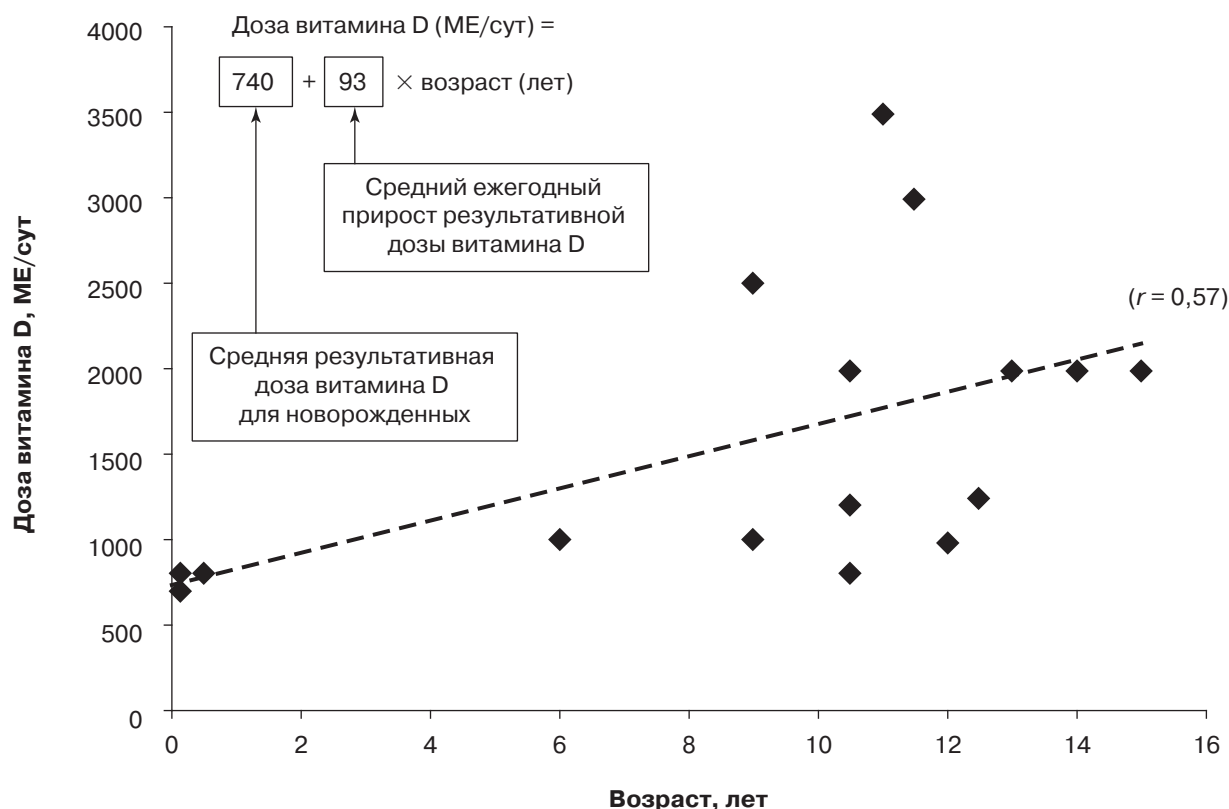


Таблица 6.5. Рекомендуемые нормы потребления кальция (мг/сут) в Российской Федерации, странах Евросоюза и США [31]

Возраст	РФ	Страны ЕС	США
0–3 мес	400	250–600	400
4–6 мес	500	250–600	400
7–9 мес	600	400–650	600
10–12 мес	600	400–650	600
1–3 года	800	400–800	800
4–6 лет	900–1000	400–800	800
7–10 лет	1100	600–1200	800
11–17 лет	1200	700–1200	1200
25–50 лет	1000	500–1200	800
Беременные	1100–1500	800–1450	1200
Кормящие женщины	1200	900–1550	1200

6.5. Компенсация дефицита витамина D у детей и подростков при различных состояниях

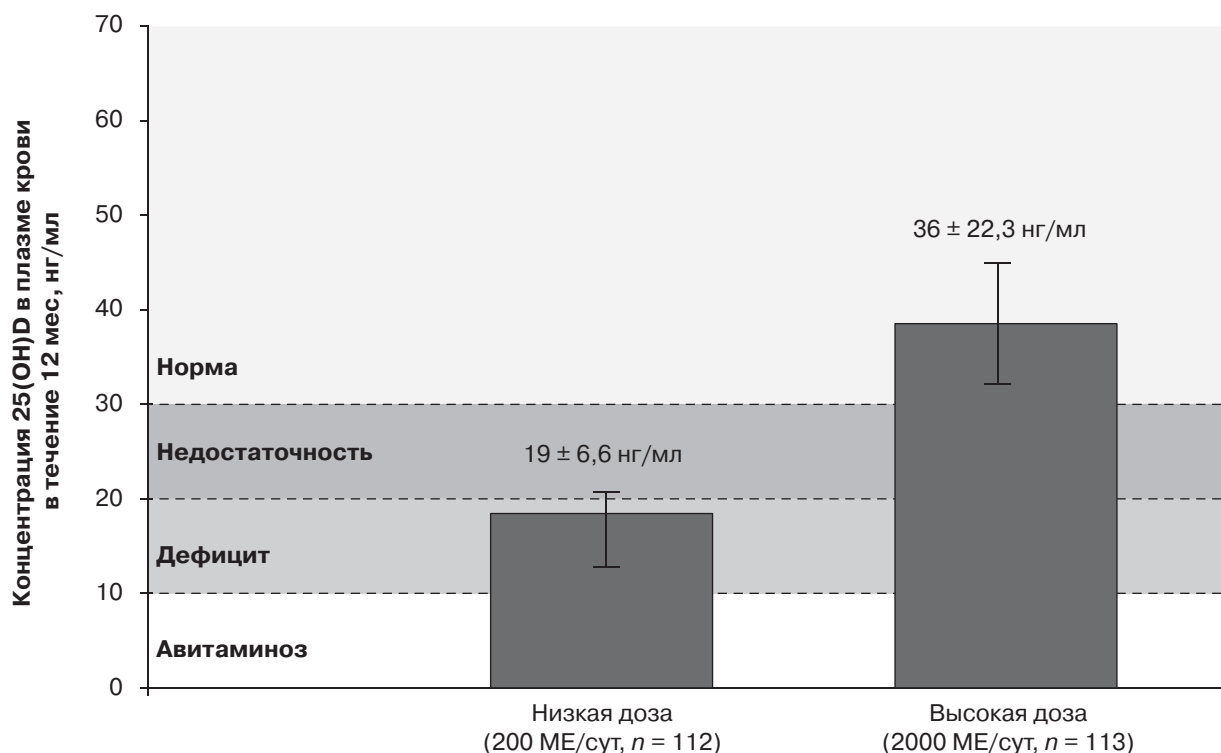
Результаты клинических исследований и метаанализа демонстрируют, что увеличение потребления витамина D на каждые 100 МЕ/сут коррелирует с повышением содержания 25(ОН)D в плазме крови на 1 нг/мл. Таким образом, для достижения оптимального уровня 25(ОН)D в крови у детей (> 30 нг/мл) требуется прием 1000–3000 МЕ витамина D в сутки [41].

Так, в рандомизированном контролируемом исследовании с участием подростков (средний возраст 13 ± 2 года) доза витамина D в 2000 МЕ/сут была необходима для повышения 25(ОН)D не менее чем до 20 нг/мл и выше. Подростки были рандомизированы в группы на прием вита-

мина D в дозе 200 МЕ/сут (низкая доза) или 2000 МЕ/сут (высокая доза) в течение 12 месяцев (рис. 6.5). В начале исследования концентрация 25(ОН)D ≥ 20 нг/мл была установлена у 18%, а ≥ 30 нг/мл — у 5% участников. В течение первого года концентрация 25(ОН)D увеличилась до 20 нг/мл и выше только у 34% детей при приеме 200 МЕ витамина в сутки и у 96% при приеме 2000 МЕ/сут. Уровни ≥ 30 нг/мл установлены только у 4% детей, принимавших по 200 МЕ/сут, и у 64% употреблявших по 2000 МЕ/сут (см. рис. 6.5) [42].

В другом исследовании сравнивали содержание 25(ОН)D в плазме крови в начале исследования и через 12 месяцев приема очень низкой (200 МЕ/сут) и более высокой (2000 МЕ/сут) дозы витамина D у подростков в возрасте 11–15 лет (средний возраст 13 лет). В начале исследования и через 12 месяцев приема очень низкой и более высокой

Рис. 6.5. Содержание 25(OH)D в крови подростков (возраст $13,0 \pm 2,0$ года) после приема низкой (200 МЕ/сут) и высокой (2000 МЕ/сут) дозы витамина D в течение 12 месяцев [42]



Примечание. Концентрация 25(OH)D в плазме крови < 10 нг/мл расценивается как признак глубокого дефицита и авитаминоза, 10–20 нг/мл — как дефицита витамина D. Данные представлены в виде средних арифметических и стандартных отклонений.

дозы витамина в обеих группах оценивали преодоление концентрацией 25(OH)D порога 20 нг/мл и более 30 нг/мл. Из группы получавших по 200 МЕ/сут, только четверо детей через 1 год преодолели концентрацию 25(OH)D в 30 нг/мл, тогда как в группе получавших по 2000 МЕ/сут в норму вошли 64 подростка [42].

Известно, что с дефицитом витамина D ассоциировано детское и подростковое ожирение. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании было установлено, что витамин D в дозе 2000 МЕ/сут способствовал эффективной компенсации дефицита витамина D у подростков в возрасте 12–18 лет с ожирением. Участники получали витамин D или плацебо в течение 12 недель. В конце 12-й недели содержание 25(OH)D в плазме в среднем увеличилось на 6 нг/мл в группе подростков, получавших по 2000 МЕ/сут витамина D. Меньшие дозы витамина D не имели статистически значимого эффекта у подростков с ожирением [42].

В другом исследовании оценивали эффективность и переносимость нагрузочной дозы витамина D (25000 МЕ/нед, что соответствует 3570 МЕ/сут) для компенсации его дефицита у детей с ожирением (средний возраст $11,1 \pm 3,0$ года). Прием витамина D в течение 9 недель привел к повышению уровня 25(OH)D > 20 нг/мл у 84% наблюдаемых с недостаточностью витамина (исходная концентрация 25(OH)D < 20 нг/мл). У большинства детей, которые не достигли рекомендованного уровня 25(OH)D, установлены грубые нарушения режима приема витамина D (пропущено 80% назначенных доз витамина D) [43].

Протеомный анализ позволил установить, что адипонектин является связующим звеном между ожирением и дефицитом витамина D в группе детей и подростков в возрасте 5–18 лет. У пациентов с дефицитом витамина зафиксировано пониженное содержание адипонектина. Прием витамина D (3000 МЕ/нед) в течение 12 месяцев приводил к статистически значимому повышению концентрации адипонектина [44].

У детей и подростков в возрасте 8–18 лет с болезнью Крона доза витамина D 2000 МЕ/сут оказалась более эффективной для компенсации его дефицита по сравнению с дозой 400 МЕ/сут. Участники исследования были рандомизированы на получение препарата витамина в течение 6 месяцев. Исходно в обеих группах средние уровни 25(OH)D составили 24 ± 8 нг/мл, у 79% уровень 25(OH)D был менее 30 нг/мл. После 6 месяцев приема витамина только у 35% детей в группе 400 МЕ/сут отмечена концентрация 25(OH)D > 30 нг/мл по сравнению с 74% детей в группе принимавших по 2000 МЕ/сут ($p < 0,001$). Средние значения 25(OH)D были на 9,6 нг/мл выше в группе 2000 МЕ/сут, чем в группе 400 МЕ/сут (95% ДИ 6,0–13,2; $p < 0,001$). Процент пациентов, у которых 25(OH)D был выше верхней границы нормы, в сравниваемых группах не различался [45].

Прием витамина D в дозе 1000 МЕ/сут является более эффективной мерой в компенсации дефицита витамина D у здоровых детей в возрасте 10–14 лет, чем использование дозы 600 МЕ/сут. Участники исследования были рандомизированы для получения в течение 3 месяцев плацебо (200 мл/сут молока) или витамина D в дозах 600 или 1000 МЕ/сут. Исходно дефицит витамина D [25(OH)D < 20 нг/мл] был зафиксирован у 92% детей. Через 3 месяца средний процентный прирост содержания 25(OH)D в плазме крови был значительно выше в группе получавших 600 МЕ/сут (+138%) и 1000 МЕ/сут (+177%) витамина D по сравнению с контрольной группой, где концентрация 25(OH)D снизилась (-5%). Процент детей с 25(OH)D > 20 нг/мл составил 5,9% в контрольной группе, 70% — в группе принимавших 600 и 81% — 1000 МЕ витамина в сутки [46].

Другое рандомизированное контролируемое исследование показало, что прием витамина D в дозе 1000 МЕ/сут приводит к снижению аномально высоких уровней паратгормона у детей 4–8 лет. Дети были рандомизированы на прием 1000 МЕ/сут витамина D (группа 1) или плацебо (группа 2) в течение 2 месяцев. Спустя назначен-

ный срок в группе 1 концентрация 25(OH)D повысилась с $27,7 \pm 7,4$ до $36,0 \pm 10,3$ нг/мл ($p < 0,001$), а содержание паратгормона снизилось с $21,4 \pm 10,4$ до $12,9 \pm 7,1$ пг/мл ($p < 0,001$). Никаких нежелательных явлений, ассоциированных с приемом витамина D в дозе 1000 МЕ/сут, не отмечено. В группе плацебо положительной динамики концентрации 25(OH)D и паратгормона не зарегистрировано [47].

Еще одно рандомизированное исследование с участием детей и подростков в возрасте 10–17 лет показало безопасность долгосрочного приема витамина D в дозе 2000 МЕ/сут. Выборка пациентов рандомизирована на получение плацебо или витамина D в дозах 1400 или 14000 МЕ/нед в течение 1 года. Среднее содержание кальция и 25(OH)D в плазме крови не изменялось в обеих группах. Средняя концентрация 25(OH)D увеличилась с 15 ± 8 до 19 ± 7 нг/мл ($p < 0,001$) у пациентов, получавших 1400 МЕ/нед, и с 15 ± 7 до 36 ± 22 нг/мл ($p < 0,001$) — у тех, кто принимал по 14000 МЕ витамина D в неделю. В результате употребления витамина D в дозе 2000 МЕ/сут ни у одного из пациентов не отмечено гиперкальциемии; уровни общего кальция в крови не превышали 2,53 ммоль/л. Таким образом, еженедельное употребление витамина D детьми и подростками в возрасте 10–17 лет в течение 1 года в дозах, эквивалентных 2000 МЕ/сут, безопасно и приводит к нормализации содержания 25(OH)D в крови [48].

Метаанализ клинических исследований по использованию препаратов витамина D для компенсации дефицита витамина у детей указал на быструю нормализацию концентрации 25(OH)D при суточном потреблении холекальциферола и в более широком диапазоне — 1000–4000 МЕ/сут. При приеме 3000–4000 МЕ витамина в сутки концентрация 25(OH)D в 30 нг/мл в когортах детей с дефицитом витамина достигалась в течение 1 месяца. Метаанализ позволяет утверждать, что неблагоприятные последствия приема витамина (прежде всего, гиперкальциемия) наблюдаются при однократном приеме исключительно высоких доз витамина D (более 400 000 МЕ). При нагрузочных тестах с дозами витамина D < 400 000 МЕ (что соответствует в среднем 10 000 МЕ/кг) у детей не наблюдали ни гиперкальциемии, ни гиперкальциурии [49].

6.6. Применение витамина D при различных заболеваниях у детей

Метаанализ 5 рандомизированных исследований продемонстрировал эффективность и безопасность использования холекальциферола в дозах 500–2000 МЕ/сут у детей с бронхиальной астмой. Установлено статистически значимое снижение риска обострения астмы (на 59%) при терапии витамином D по сравнению с контролем [50].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании авторами было показано, что потребление витамина D в дозе 800 МЕ/сут детьми школьного возраста в течение 6 месяцев компенсирует дефицит витамина D и способствует профилактике инфицированности микобактерией туберкулеза. Исследованная выборка (Монголия) характеризовалась тяжелой формой недостаточности витамина D: концентрация 25(OH)D в плазме крови составляла в среднем 7 ± 4 нг/мл; у всех обследованных 25(OH)D был ниже 20 нг/мл. Прием витамина D приводил к увеличению содержания 25(OH)D на 13 нг/мл по сравнению с плацебо. Через 6 месяцев туберкулиновая проба была положительной только у 5 (11%) детей из группы получавших витамин D по сравнению с 11 (27%) детьми из группы плацебо (ОР 0,41; 95% ДИ 0,16–1,09; $p = 0,06$). Только 1 случай положительного теста на туберкулин был установлен у пациентов с 25(OH)D > 20 нг/мл, в то время как у пациентов с 25(OH)D < 10 нг/мл было зафиксировано 8 случаев положительного теста на туберкулин ($p = 0,05$) [51].

Прием холекальциферола в профилактической дозировке рекомендован постоянно, непрерывно, без перерыва на летние месяцы

Прием витамина D в дозе 1000 МЕ/сут в течение 4 месяцев снижал риск развития острого среднего отита у детей. Дети с рецидивирующим средним отитом (≥ 3 эпизодов в предшествующие 6 месяцев или ≥ 4 эпизодов в течение предшествующих 12 месяцев) были рандомизированы для получения витамина D в дозе 1000 МЕ/сут или плацебо. В результате отмечено снижение риска развития острого среднего отита у пациентов с концентрацией 25(OH)D в плазме ≥ 30 нг/мл. Число детей, у которых зарегистрировано более 1 рецидива среднего отита в течение периода исследования, было значительно ниже в группе принимавших витамин D по сравнению с группой плацебо ($p = 0,03$). Прием витамина D также снижал риск развития у детей осложнений острого среднего отита [52].

В другом рандомизированном исследовании по применению витамина D в дозе 1000 МЕ/сут указано на снижение риска развития атопического дерматита у детей и подростков (средний возраст 9 ± 5 лет) в зимний период. У всех участников было установлено наличие атопического дерматита (10–72 балла по шкале EASI, отражающей размер экземы и индекс тяжести дерматита). Участники были рандомизированы на пероральный прием холекальциферола (1000 МЕ/сут) или плацебо в течение 1 месяца. По сравнению с плацебо витамин D приводил к статистически значимому улучшению состояния больных (снижение балльной оценки по шкале EASI на 6,5 баллов, в группе плацебо — на 3,3 балла; $p = 0,04$). Не зарегистрировано никаких нежелательных явлений, связанных с приемом витамина D [35].

Рандомизированное исследование [53] показало, что применение 1200 МЕ/сут витамина D детьми школьного возраста способствует профилактике сезонной инфекции гриппа. Группа детей в возрасте 7–14 лет была рандомизирована на прием в течение 4 мес 1200 МЕ/сут витамина D или плацебо (с декабря по март). Гриппом заболели 18 (10,8%) из 167 детей, принимавших витамин D, и 31/167 (18,6%) в группе плацебо. Таким образом, прием витамина D в дозе 1200 МЕ/сут приводил к снижению риска заболевания гриппом на 42% [53].

Рандомизированное исследование детей и подростков в возрасте 10–18 лет, находившихся на долгосрочной противосудорожной терапии, показало, что витамин D в дозе 2000 МЕ/сут в течение 12 месяцев оказывает положительное влияние на минеральную плотность кости, измеряемую с помощью рентгеновской абсорбциометрии. Через 1 год от начала приема витамина D было установлено значительное увеличение минеральной плотности на всех обследованных участках скелета. Эти изменения были зарегистрированы только при использовании дозы витамина D в 2000 МЕ/сут, но не в случае использования более низкой дозы (400 МЕ/сут) [54].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации*. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432 от 18 декабря М., 2008. 76 с.
2. *Химический состав пищевых продуктов* / Под ред. И.М. Скурихина, М.Н. Волгарева. М.: Агропромиздат, 1987. 224 с.
3. Коденцова В.М., Кочеткова А.А., Смирнова Е.А., Саркисян В.А., Бессонов В.В. Состав жирового компонента рациона и обеспеченность организма жирорастворимыми витаминами. *Вопр. питания*. 2014;83(6):4–17.

4. Лайкам К.Э. *Государственная система наблюдения за состоянием питания населения*. Федеральная служба государственной статистики, 2014. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf
5. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Научно обоснованные подходы к выбору и дозированию витаминно-минеральных комплексов. *Традиционная медицина*. 2011; 5:351–357.
6. *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*. Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies of European Food Safety Authority. February, 2006. <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf>. ISBN: 92-9199-014-0
7. Vitamin and mineral supplements: a risk management model. *ERNA*. 2004. 25 p.
8. Тутельян В.А. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2009;78(1):4–15.
9. *Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)* Таможенного союза ЕврАзЭС. М., 2010.
10. Hathcock J.N. *Safety of vitamin and mineral supplements*. Safe levels identified by risk assessment. 2004. <http://www.chinabiofield.com/wp-content/uploads/2013/02/Safetyofvitamins.pdf>
11. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. Пособие по фармакотерапии для врачей. 11-е изд. М.: Медицина, 1988. 560 с.
12. Гусель В.А., Маркова И.В. *Справочник педиатра по клинической фармакологии*. Л.: Медицина, 1989. 320 с.
13. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы в питании детей: соотношение доза–эффект. *Вопросы детской диетологии*. 2009;7(5):6–14.
14. Wagner C.L., McNeil R., Hamilton S.A., Winkler J., Warner G. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(2):137e1–13.
15. Grant C.C., Stewart A.W., Scragg R., Milne T., Rowden J., Ekeroma A., Wall C., Mitchell E.A., Crengle S., Trenholme A., Crane J., Camargo C.A., Jr. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics*. 2014;133(1):143–153.
16. Oberhelman S.S., Meekins M.E., Fischer P.R., Lee B.R. Maternal vitamin D supplementation to improve the vitamin D status of breast-fed infants: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(12):1378–1387.
17. Ala-Houhala M., Koskinen T., Terho A., Koivula T., Visakorpi J. Maternal compared with infant vitamin D supplementation. *Arch Dis Child*. 1986;61(12):1159–1163.
18. Stelmach I., Majak P., Jerzynska J., Podlecka D., Stelmach W., Polańska K., Gromadzińska J., Wąsowicz W., Hanke W. Cord serum 25-hydroxyvitamin D correlates with early childhood viral-induced wheezing. *Respiratory Medicine*. 2015;109(1):38–43.
19. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Яблочкова С.В., Евсеева Е.А. Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13(1):134–140.
20. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930.
21. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамины и минералы: между Сциллой и Харибдой* / Под ред. Е.И. Гусева, В.Б. Спиричева. М.: МЦНМО, 2013. 693 с.
22. Торшин И.Ю., Громова О.А. *Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии*. М.: МЦНМО, 2013. 684 с.
23. de Onis M., Blössner M., Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1257–1264.
24. Nader N.S., 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.
25. Ziegler E.E., Nelson S.E., Jeter J.M. Vitamin D supplementation of breastfed infants: a randomized dose-response trial. *Pediatr Res*. 2014;76(2):177–183.
26. Natarajan C.K., Sankar M.J., Agarwal R., Pratap O.T., Jain V., Gupta N., Gupta A.K., Deorari A.K., Paul V.K., Sreenivas V. Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants. *Pediatrics*. 2014;133(3):628–634.
27. Raftery T., O'Sullivan M. Optimal vitamin D levels in Crohn's disease: a review. *Proc Nutr Soc*. February 1, 2015; 74(1):56–66.
28. Weernink M.G., van Wijk R.M., Groothuis-Oudshoorn C.G., Lanting C.I., Grant C.C., van Vlimmeren L.A., Boere-Boonekamp M.M. Insufficient vitamin D supplement use during pregnancy and early childhood: a risk factor for positional skull deformation. *Matern Child Nutr*. January 1, 2016;12(1):177–88.
29. Al-Shaar L., Mneimneh R., Nabulsi M., Maalouf J., Fuleihan G.-H. Vitamin D3 dose requirement to raise 25-hydroxyvitamin D to desirable levels in adolescents: results from a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2014;29(4):944–951.
30. Khadgawat R., Marwaha R.K., Garg M.K., Ramot R., Oberoi A.K., Sreenivas V., Gahlot M., Mehan N., Mathur P., Gupta N. Impact of vitamin D fortified milk supplementation on vitamin D status of healthy school children aged 10–14 years. *Osteoporos Int*. 2013;24(8):2335–2343.
31. Kant K.S., Cook E.F., Duncan H., Freyberg R. Parathyroid hormone suppression by intravenous calcitriol: role of phosphate, calcium, race and diabetes. *Am J Med Sci*. 2002; 323(4):210–215.
32. Maalouf J., Nabulsi M., Vieth R., Kimball S., El-Rassi R., Mahfoud Z., El-Hajj Fuleihan G. Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2693–2701.
33. McNally J.D., Iliriani K., Pojsupap S., Sampson M., O'Hearn K., McIntyre L., Fergusson D., Menon K. Rapid Normalization of Vitamin D Levels: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015;135(1):152–166.
34. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*. 2012;2:33–38.
35. Camargo C.A., Jr, Ganmaa D., Sidbury R., Erdenedelger Kh., Radnaakhand N., Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(4):831–835.
36. Walker R.E., Bartley J., Camargo C.A., Flint D., Thompson J.M.D., Mitchell E.A. Higher serum 25(OH)D concentration is associated with lower risk of chronic otitis media with effusion: a case-control study. *Acta Paediatr*. 2017;106(9):1487–1492.
37. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1255–1260.
38. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Керимкулова Н.В. Органические соли кальция: перспективы использования в клинической практике. *РМЖ*. 2014;(28):1407–1412.
39. Bodzsar E.B., Zsakai A. Recent trends in childhood obesity and overweight in the transition countries of Eastern and Central Europe. *Ann Hum Biol*. 2014;41:263–270.

40. Torshin I.Yu. *Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine*. NY, USA: Nova Biomedical Books. 2007.
41. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D — смена парадигмы*. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Мед. 2017. С. 417–420.
42. Holick M.F. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(1):141–160.
43. Borzutzky A., Grob F., Camargo C.A., Martinez-Aguayo A. Vitamin D deficiency rickets in an adolescent with severe atopic dermatitis. *Pediatrics*. February 1, 2014;133(2):e451–4.
44. Koszowska A.U., Nowak J., Dittfeld A., Bronczyk-Puzon A., Kulpok A., Zubelewicz-Szkodzinska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol*. 2014;39(2):260–264.
45. Radhakishun N.N., van Vliet M., Poland D.C., Weijer O., Beijnen J.H., Brandjes D.P., Diamant M., von Rosenstiel I.A. Efficacy and tolerability of a high loading dose (25 000 IU weekly) vitamin D3 supplementation in obese children with vitamin D insufficiency/deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(2):103–106.
46. Walker G.E., Ricotti R., Roccio M., Moia S., Bellone S., Prodam F., Bona G. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. *PLoS One*. 2014;9(1):83685.
47. Wingate K.E., Jacobson K., Issenman R., Carroll M., Barker C., Israel D., Brill H., Weiler H., Barr S.I., Li W., Lyon M.R., Green T.J. 25-Hydroxyvitamin D concentrations in children with Crohn's disease supplemented with either 2000 or 400 IU daily for 6 months: a randomized controlled study. *J Pediatr*. 2014;164(4):860–865.
48. Marchisio P., Consonni D., Baggi E., Zampiero A., Bianchini S., Terranova L., Tirelli S., Esposito S., Principi N. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):1055–1060.
49. Abrams S.A., Hawthorne K.M., Chen Z. Supplementation with 1000 IU vitamin D/d leads to parathyroid hormone suppression, but not increased fractional calcium absorption, in 4–8-y-old children: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(1):217–223.
50. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–281.
51. Pojsupap S., Iliriani K., Sampaio T.Z., O'Hearn K., Kovesi T., Menon K., McNally J.D. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. Nov 21, 2014. P. 1–9.
52. Ganmaa D., Giovannucci E., Bloom B.R., Fawzi W., Burr W., Batbaatar D., Sumbeul N., Holick M.F., Willett W.C. Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(2):391–396.
53. Marchisio P., Consonni D., Baggi E., Zampiero A., Bianchini S., Terranova L., Tirelli S., Esposito S., Principi N. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):1055–1060.
54. Nanri A., Nakamoto K., Sakamoto N., Imai T., S Akter H., Nonaka D., Mizoue T. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with influenza in case-control study nested in a cohort of Japanese employees. *Clinical Nutrition*. 2017;36(5):1288–1293.

7. ВИТАМИН D У НОВОРОЖДЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

7.1. Гиповитаминоз D у новорожденных и недоношенных детей: частота и факторы риска

Новорожденные и недоношенные дети — одна из наиболее чувствительных групп населения по развитию дефицита витамина D.

Обеспеченность витамином D ребенка в период его внутриутробного развития и новорожденного напрямую зависит от содержания витамина D у матери. Концентрация 25(OH)D в пуповинной крови ребенка составляет 50–80% от уровня 25(OH)D в крови его матери независимо от срока гестации. Поскольку дефицит витамина D широко распространен среди беременных женщин, то этим объясняется и высокий уровень дефицита витамина D у детей первого месяца жизни [1–6].

Частота гиповитаминоза D у беременных женщин и новорожденных детей варьирует в разных странах в зависимости от расы, образа жизни, времени года и приема витамина D во время беременности. Так, уровень 25(OH)D в крови менее 20 нг/мл наблюдался у 18% неиспаноязычных белых матерей в США, у 42–48% беременных в Канаде, Австралии и Великобритании, у 68–82% — в Финляндии, Индии, Новой Зеландии, афроамериканских матерей в США, у 98% женщин ОАЭ [3]. По данным ряда исследований, дефицит витамина D с концентрацией 25(OH)D в крови менее 10 нг/мл отмечался у 15% новорожденных детей в Дании, у 51–64% — в Иране, Турции и Ирландии, а с концентрацией менее 20 нг/мл — у 61–64% новорожденных детей в США и Дании, у 83–92% — в Индии, Ирландии и Турции [4, 5, 7–9]. При этом во всех исследованиях отмечено значительное улучшение витамин D-статуса беременных женщин и новорожденных детей, если женщина получала дотацию витамина D во время беременности.

В настоящее время единого мнения в отношении оптимального содержания 25(OH)D в крови у новорожденных и недоношенных детей нет. Уровень витамина D у этих категорий детей сравнивается с данными, полученными у взрослых людей [1, 2].

По результатам исследования, проведенного в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии

им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России в 2015–2016 гг., большинство детей независимо от гестационного возраста рождаются с недостаточным уровнем витамина D. Медианы значений 25(OH)D в крови у детей на первой неделе жизни не достигали 15 нг/мл; у 85% новорожденных уровень 25(OH)D был ниже 20 нг/мл, а у 1/3 детей — ниже 10 нг/мл (табл. 7.1, 7.2). У глубоконедоношенных новорожденных, обследование которых проводилось в течение всего года, был выявлен наиболее низкий уровень 25(OH)D зимой и наиболее высокий — летом: 8,1 нг/мл [3,3–14,5] против 17,9 [4,5–29,3] ($p < 0,05$).

Среди факторов риска дефицита витамина D у новорожденных и недоношенных детей следует рассматривать дефицит витамина D у матери, длительное парентеральное питание, неоптимальное питание, лечение барбитуратами, синдромы холестаза и мальабсорбции.

7.2. Особенности метаболизма витамина D у новорожденных и недоношенных детей

Особенности метаболизма витамина D у детей в период их внутриутробного развития, новорожденных и недоношенных изучены недостаточно. Витамин D переходит через плаценту, скорее всего, с помощью пассивного или облегченного транспорта и преимущественно в форме 25(OH)D, затем он метаболизируется в 1,25(OH)₂D в почках нерожденного ребенка. Эта способность отмечена уже на 24-й неделе гестации. Считается, что основным источником фетального 1,25(OH)₂D являются почки ребенка в период внутриутробного развития [1, 6, 10].

Уровень 1,25(OH)₂D у женщины во время беременности существенно увеличивается. Это связано с повышением синтеза 1,25(OH)₂D в почках матери, а также с появлением внепочечного синтеза этого метаболита в трофобласте, децидуальной ткани и плаценте. Однако повышение 1,25(OH)₂D во время беременности направлено не столько на регуляцию кальциевого транспорта через плаценту, сколько на иммуномодуляцию взаимодействия матери и ребенка, начиная с 1-го триместра беременности [11].

Таблица 7.1. Уровень 25(OH)D в крови новорожденных детей различного гестационного возраста

Группы детей	Период исследования	Возраст, день жизни, Ме [min–max]	Уровень 25(OH)D, нг/мл, Ме [min–max]
Доношенные, $n = 24$	01.2016–04.2016	5,5 [2–7]	11,8 [3,0–23,8]
Недоношенные 32–36 нед, $n = 25$	01.2016–04.2016	5 [2–7]	13,8 [5,9–27,3]
Недоношенные 25–31 нед, $n = 50$	03.2015–08.2016	3 [2–7]	14,3 [3,0–48,1]

Таблица 7.2. Распределение новорожденных детей различного гестационного возраста в зависимости от уровня 25(OH)D в крови (абс. ч./%)

Группы детей	Уровень 25(OH)D в крови			
	< 10 нг/мл	10–19,9 нг/мл	20–29,9 нг/мл	≥ 30 нг/мл
Доношенные, $n = 24$	8/33,3	14/58,3	2/8,3	0
Недоношенные 32–36 нед, $n = 25$	6/24	16/64	3/12	0
Недоношенные 25–31 нед, $n = 50$	18/36	22/44	7/14	3/6

Уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у ребенка в период его внутриутробного развития и в пуповинной крови ниже, чем у взрослых, и значительно ниже, чем в крови матери. Но после рождения синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ активизируется уже в течение первых суток жизни как у доношенных, так и у недоношенных детей в ответ на снижение концентрации кальция и рост паратгормона в крови. По-видимому, необходимость стимуляции всасывания кальция в кишечнике является одной из причин повышения синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ сразу после рождения ребенка [10, 12]. В исследованиях было показано, что дотация витамина D в неонатальном периоде способна приводить к эффективному повышению концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в крови доношенных и недоношенных новорожденных. Таким образом, всасывание, 25- и 1-гидроксилирование витамина D у недоношенных детей не отличаются от таковых у доношенных при использовании доз до 1000 ЕД/сут [1, 6, 13].

В одном из исследований был сделан вывод о том, что на первом месяце жизни абсорбция кальция в кишечнике происходит независимо от дотации витамина D [14]. Однако другие работы опровергли данное утверждение, показав, что у недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г витамин D эффективно повышает скорость всасывания кальция в кишечнике [1, 15]. Кроме того, рецепторы к $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ обнаружены в кишечнике 13-недельных [10] и 20-недельных внутриутробных детей [15].

Тем не менее проводить полную аналогию метаболизма витамина D у новорожденных, и особенно у недоношенных детей, с таковым у детей более старшего возраста и у взрослых не следует, так как обнаруживаются некоторые особенности путей метаболизма витамина D. Имеются данные, свидетельствующие о недостаточной конвертации витамина D в форму $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ у недоношенных детей вследствие незрелости экспрессии 24-гидроксилазы CYP24A1. Возможно, это позволяет поддерживать более высокую концентрацию $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ для обеспечения роста скелета [16].

7.3. Клинические проявления дефицита витамина D у новорожденных и недоношенных детей

Дефицит витамина D у новорожденных детей очевидными клиническими симптомами проявляется редко. В ряде исследований было показано, что ранняя гипокальциемия более выражена у детей, родившихся у матерей с низким витамин D-статусом. Дефицит витамина D (уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в крови менее 10–12 нг/мл) может стать причиной симптоматической гипокальциемии и гипокальциемических судорог у новорожденного ребенка [1, 2, 8, 10, 17]. В развивающихся странах описаны случаи врожденного рахита, который обусловлен очень тяжелым дефицитом витамина D на фоне нутритивной недостаточности во время беременности. Врожденный рахит проявляется в первые 4 недели жизни, характеризуясь краниотабесом, рентгенологическими признаками остеопении и рахитических изменений костей, гипокальциемией, гипокальциемическими судорогами; кроме того, у недоношенных детей возможна пролонгированная зависимость от респираторной поддержки [17–21].

Витамин D существенно влияет на развитие легких ребенка в период его внутриутробного развития, в том числе на синтез сурфактанта. Показано, что низкие концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в пуповинной крови (< 12 нг/мл) ассоциируются с ухудшением респираторного статуса у недоношенных детей сразу после рождения, что выражается большей потребностью в респираторной поддержке, ее большей длительностью и необходимостью более высоких концентраций кислорода [7].

Дефицит витамина D во внутриутробном и неонатальном периодах ассоциируется с подверженностью инфекциям на первом месяце и первом году жизни, а также с развитием рахита и остеопении. Также предполагается негативное влияние гиповитаминоза D на формирование центральной нервной системы [1, 2, 7, 9, 22, 23].

7.4. Профилактика и коррекция дефицита витамина D у новорожденных и недоношенных детей

После рождения основным источником витамина D для новорожденных и недоношенных детей является поступление его с питанием и в виде дотации. При энтеральном питании дотация витамина D осуществляется внутрь, при парентеральном питании — внутривенно.

В грудном молоке содержится крайне малое количество витамина D — от 10 до 80 ЕД в 1 литре. Концентрация витамина D в грудном молоке зависит от экспозиции матери на солнце (УФ спектра В) и от приема матерью витамина D. Однако только прием достаточно больших доз витамина D может значительно повысить его содержание в молоке [3]. Так, дотация 4000 ЕД/день в течение 3 месяцев была способна увеличить концентрацию витамина D в молоке до 90–180 ЕД/л [24], а дотация 6400 ЕД могла повысить концентрацию витамина D в молоке до 400 ЕД/л через 1 месяц и до 873 ЕД/л через 6 месяцев [25].

В питательной молочной смеси для доношенных детей содержание витамина D выше, чем в грудном молоке — от 350 до 480 ЕД/л, однако этого также недостаточно для детей первого месяца жизни, когда объем питания еще не достигает 800–1000 мл в сутки.

Согласно современным рекомендациям, всем доношенным новорожденным детям независимо от типа питания необходимо начинать профилактическую дотацию витамина D в дозе 400 ЕД/сут через несколько дней после рождения [2, 18, 26–28]. Поскольку официальные препараты витамина D, зарегистрированные в РФ, содержат в 1 дозе (1 капле) около 500 ЕД, то дотацию в РФ необходимо осуществлять в дозе 500 ЕД в сутки.

Лечебная доза витамина D новорожденным детям составляет 1000 ЕД/сут и рекомендуется при снижении уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в крови менее 15–20 нг/мл, особенно в сочетании с клинически значимой гипокальциемией [2, 27, 28].

Четкие рекомендации по применению витамина D при врожденном рахите, ассоциированном с дефицитом витамина D, не разработаны. В литературе описаны индивидуальные подходы к лечению с применением препаратов кальция и витамина D в дозе от 1600 до 6000 ЕД в сутки [23–25].

Потребность в витамине D у недоношенных детей при энтеральном питании в первые месяцы жизни (до достижения 40 недель постконцептуального возраста) составляет 400–1000 ЕД в сутки в зависимости от статуса витамина D [1, 13]. Европейское общество детских гастроэнтерологов и нутрициологов (ESPGHAN) рекомендует 800–1000 ЕД витамина D в сутки для недоношенных детей в первые месяцы жизни с целью быстрой коррекции пониженного фетального уровня витамина D (рекомендации ESPGHAN касаются прежде всего недоношенных детей с массой тела менее 1800 г) [15]. Необходимо учитывать, что часть этой потребности будет удовлетворена с помощью специализированных продуктов питания для недоношенных детей.

После выписки из стационара нет очевидных данных, свидетельствующих о повышенной потребности в витамине D у глубоконедоношенных детей по сравнению с доношенными [13].

Для вскармливания недоношенных детей с массой тела менее 1800 г рекомендуется применять грудное молоко с добавлением обогатителя, что обеспечивает содержание ~160 ЕД витамина D в 100 мл, или стартовую молочную смесь для недоношенных детей, которая содержит 120–150 ЕД витамина D в 100 мл [29]. При применении этих продуктов доза поступающего витамина D с питанием будет варьировать от 96–144 ЕД/сут для ребенка с массой тела 500 г до 346–518 ЕД/сут для недоношенного с массой тела 1800 г.

Потребности в питании недоношенных детей с массой тела 1800–2500 г удовлетворяются грудным молоком с добавлением 1/2 дозы фортификатора или транзитной молочной смесью (52–108 ЕД витамина D в 100 мл) [29]. Доза поступающего витамина D с таким питанием будет варьировать от 187–389 ЕД/сут для ребенка с массой тела 2000 г до 234–486 ЕД/сут для недоношенного с массой тела 2500 г.

Таким образом, большинству недоношенных детей, получающих оптимальное питание, рекомендуется дотация 500 ЕД витамина D внутрь для обеспечения общей суточной потребности в пределах 400–1000 ЕД. Введение витамина D целесообразно начинать, лишь убедившись в хорошей переносимости энтерального питания недоношенным ребенком. У детей с массой тела менее 1500 г дотацию витамина D начинают после достижения суточного объема энтерального питания 100 мл/кг или полного энтерального питания [7, 13].

В случаях дефицита витамина D [25(ОН)D в крови менее 20 нг/мл] доза дотации витамина D у недоношенного ребенка может быть увеличена до 1000 ЕД/сут.

У глубоконедоношенных детей, особенно с массой тела менее 1000 г, а также у детей, получающих длительное парентеральное питание, часто развивается метаболическая болезнь костей (остеопения недоношенных) на 2–3-м месяце жизни. Заболевание связано в большей степени с дефицитом поступления кальция и фосфора после рождения и в меньшей степени с дефицитом витамина D. Рутинное назначение витамина D при остеопении недоношенных в дозе более 1000 ЕД/сут не рекомендовано. При остеопении недоношенных необходимо определение уровня 25(ОН)D в крови [13, 30].

Особого внимания заслуживает синдром холестаза у новорожденных и недоношенных детей, при котором существенно снижается всасывание витамина D в кишечнике. По нашим данным, недоношенные дети с синдромом

холестаза, ассоциированным с парентеральным питанием, имели в 2 раза более низкие показатели 25(ОН)D в крови по сравнению с контрольной группой. Доза витамина D у детей с холестазом может увеличиваться до 800–5000 ЕД/сут [31], что зависит от тяжести, длительности холестаза и уровня 25(ОН)D.

Настоящие рекомендации по стандартному применению витамина D у новорожденных и недоношенных детей отражены в табл. 7.3.

При проведении полного парентерального питания стандартная доза витамина D составляет 400 ЕД/сут для детей с массой тела более 2500 г и 160 ЕД/кг в сутки — с массой тела менее 2500 г [32].

7.5. Мониторирование уровня 25(ОН)D у новорожденных и недоношенных детей

Доношенным новорожденным и недоношенным детям, родившимся после 31-й недели гестации, рутинного определения уровня 25(ОН)D не требуется. Показанием для исследования уровня 25(ОН)D служат клинически значимая гипокальциемия, признаки врожденного рахита, метаболической болезни костей. Кроме того, определение уровня 25(ОН)D рекомендуется новорожденным и недоношенным детям, имеющим факторы риска дефицита витамина D, а также получающим дозу витамина D выше профилактической [2, 6, 17, 18, 20, 21].

У глубоконедоношенных детей, особенно с массой тела при рождении менее 1000 г, рекомендуется мониторирование уровня витамина D в крови [6, 13, 30].

При персистирующем холестазе (более 10 дней) также необходимо мониторирование уровня жирорастворимых витаминов, в том числе витамина D, с целью подбора адекватной лечебной дозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Proceedings of the Global Neonatal Consensus Symposium: feeding the preterm infant, October 13-15, 2010, Chicago, Illinois. Guest Ed. R. Uauy. *J Pediatr.* 2013; 162(3 Suppl):S1–116.

Таблица 7.3. Рекомендации по суточной потребности и дотации витамина D новорожденным и недоношенным детям, получающим оптимальное энтеральное вскармливание

Группы детей	Начало дотации	Профилактическая доза	Лечебная доза	Суточная потребность	Источник
Доношенные новорожденные	В течение нескольких дней после рождения	500 ЕД ¹	1000 ЕД (при врожденном рахите — возможно выше)	400 ЕД	[2, 18, 19, 21, 27–29]
Недоношенные с массой тела 1800 г или гестационным возрастом > 31 нед	В течение нескольких дней после рождения с учетом толерантности к энтеральному питанию	500 ЕД ¹	1000 ЕД (при врожденном рахите — возможно выше)	400–1000 ЕД До 40 нед постконцептуального возраста	[1, 7, 13, 15, 20]
Недоношенные с массой тела ≤ 1800 г или гестационным возрастом ≤ 31 нед	Усвоение 100–150 мл/кг в сутки энтерального питания				
Новорожденные и младенцы с синдромом холестаза	Диагностирован синдром холестаза	-	800–5000 ЕД	Зависит от выраженности холестаза	[32]

Примечание. ¹ — применение официальных препаратов, которые содержат в 1 дозе (1 капле) около 500 ЕД витамина D.

2. Eichenwald E.C., Hansen A.R., Stark A.R., Martin C.R. *Cloherly and Stark's manual of neonatal care*. 8th ed. Wolters Kluwer., 2016. 1124 p.
3. Dawodu A., Tsang R.C. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Adv Nutr*. 2012;3(3):353–361.
4. Monangi N., Slaughter J.L., Dawodu A., Smith C., Akinbi H.T. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2):F166–8.
5. Streym V.S., Moller K.U., Rejnmark L., Heickendorff L., Mosekilde L., Vestergaard P. Maternal and infant vitamin D status during the first 9 months of infant life—a cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(10):1022–1028.
6. Mimouni F.B. Vitamin D in the Newborn, Part I: Assessment of status and deficiency risk factors. Vitamin D in the newborn, Part II: Bases for current dietary recommendations in term and preterm neonates. *Neoreviews*. 2014;15:e187–198.
7. Onwuneme C., Martin F., McCarthy R., Carroll A., et al. The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants. *J Pediatr*. 2015;166:1175–1180.
8. Hashemipour S., Lalooha F., Mirdamadi S.Z., Ziaee A., Ghaleh T.D. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomised clinical trial. *British Journal Nutrition*. 2013; 110(09):1611–1616.
9. Karatekin G., Kaya A., Salihoglu O., Balci H., Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(4):473–477.
10. Salle B.L., Delvin E.E., Lapillonne A., Bishop N.J., Glo-rioux F.H. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1317S–1324S.
11. Evans K.N., Bulmer J.N., Kilby M.D., Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11(5):263–271.
12. Steichen J.J., Tsang R.C., Gratton T.L., et al. Vitamin D homeostasis in the perinatal period: 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal cord and neonatal blood. *N Engl J Med*. 1980;302:315–319.
13. Uauy R., Koletzko B. Defining the nutritional needs of preterm infants. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:4–10.
14. Bronner, F., Salle B.L., Putet G., Rigo J., Senterre J. Net calcium absorption in premature infants: results of 103 metabolic balance studies. *Am J Clin Nutr*. 1992; 56(6):1037–1044.
15. Agostoni C., Buonocore G., Carnielli V.P., et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. *JPGN*. 2010;50:1–9.
16. Hanson C., Jones G., Lyden E., Kaufmann M., Armas L., Anderson-Berry A. Vitamin D metabolism in the premature newborn: A randomized trial. *Clin Nutr*. 2016; 35(4):835–841.
17. Soliman A., Salama H., Alomar S., Shatla E., Ellithy K., Bedair E. Clinical, biochemical, and radiological manifestations of vitamin D deficiency in newborns presented with hypocalcemia. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17(4):697–703.
18. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr*. 2016;85:83–106.
19. Innes A.M., Seshia M.M., Prasad C., Al Saif S., et al. Congenital rickets caused by maternal vitamin D deficiency. *Paediatr Child Health*. 2002;7(7):455–458.
20. Tiwari S., Kumar R., Singla S., Dudeja A., Nangia S., Saili A. Congenital rickets presenting as refractory respiratory distress at birth. *Indian J Pediatr*. 2014;81(8):800–802.
21. Erdevi O., Atasay B., Arsan S., Siklar Z., Ocal G., Berberoğlu M. Hypocalcemic seizure due to congenital rickets in the first day of life. *Turk J Pediatr*. 2007; 49(3):301–303.
22. Lai S.H., Liao S.L., Tsai M.H., Hua M.C., Chiu C.Y., Yeh K.W., Yao T.C., Huang J.L. Low cord-serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with poor lung function performance and increased respiratory infection in infancy. *PLoS One*. 2017 Mar 7;12(3):e0173268. doi: 10.1371/journal.pone.0173268.
23. Hitrova S., Slancheva B., Popivanova A., Vakrilova L., Pramatarova T., Emilova Z., Yarakova N. Osteopenia of prematurity-prophylaxis, diagnostics and treatment. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2012;51(7):24–30.
24. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D requirements during lactation: high dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6, Suppl):1752S–8S.
25. Wagner C.L., Hulse T.C., Fanning D., Ebeling M., Hollis B.W. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med*. 2006;1:59–70.
26. Pfothenhauer K.M., Shubrook J.H. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *J Am Osteopath Assoc*. 2017 May 1; 117(5):301–305.
27. Patel P., Bhatia J. Update on vitamin D in infants. *The Nest*. 2014 Nov;37:6–7.
28. Misra M., Pacaud D., Petryk A., Collett-Solberg P.F., Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):398–417.
29. Грошева Е.В., Дегтярёва А.В., Ионов О.В., Лёнюшкина А.А., Нароган М.В., Рюмина И.И. Глава 5. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. В кн.: Избранные клинические рекомендации по неонатологии / Под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярёва. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 103–125.
30. Abrams S.A., and the COMMITTEE ON NUTRITION. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131:e1676–1683.
31. Feldman A.G., Sokol R.J. Neonatal cholestasis. *Neoreviews*. 2013;14(2):10.1542/neo.14–2–e63. doi: 10.1542/neo.14-2-e63.
32. Gomella T.L. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs*. 7th edition. Medical Publishing Division, 2013. 1113 p.

8. КОРРЕКЦИЯ НИЗКОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

8.1. Компенсация недостаточности витамина D в раннем детском возрасте

На территории Российской Федерации проведено исследование по приему высоких доз витамина D детьми раннего возраста в зависимости от исходного уровня кальцидиола сыворотки крови. После лабораторного обследования и определения уровня кальцидиола предложен дифференцированный подход к назначению препаратов холекальциферола:

- при уровне более 30 нг/мл назначается профилактическая доза 1000 МЕ/сут;
- при недостаточности витамина D предложена схема коррекции препаратами холекальциферола в лечебных дозировках в зависимости от исходного уровня 25(ОН)D.

Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011): дефицит — уровень 25(ОН)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 [1].

Анализ эффективности и безопасности проводился на фоне приема водного раствора препарата витамина D **Аквадетрим** (ОАО «Акрихин»).

Схематически методика курсовой коррекции и профилактики гиповитаминоза D представлена на рис. 8.1.

Обследовано 384 ребенка первых трех лет жизни, из которых 85 (22,1%) в возрасте от 1 до 6 месяцев, 65 (16,9%) — от 6 до 12 месяцев, 117 (30,5%) детей второго года, 117 (30,5%) — третьего года жизни. По месту жительства обследованные дети распределились следующим образом: из Москвы — 68 (17,7%) детей, Архангельска — 99 (25,8%), Казани — 113 (29,4%), Ставрополя — 104 (27,1%).

8.1.1 Анализ эффективности схемы профилактики и коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста

Критерием эффективности коррекции недостаточности витамина D является достижение уровня 30 нг/мл кальцидиола, которое позволяет констатировать нормальную обеспеченность витамином D. Исходный уровень кальци-

диола, по результатам определения которого рассчитывалась лечебная доза холекальциферола, в анализируемой группе составил 23,7 [13,8–34,9] нг/мл. Медиана кальцидиола в общей группе (384 ребенка) на фоне месячного курса терапии водным раствором холекальциферола повысилась с 23,7 [13,8–34,9] до 45,5 [31,5–62,8] нг/мл ($p < 0,001$). На рис. 8.2 представлены гистограммы распределения показателей 25(ОН)D до и после месячного курса холекальциферола.

Анализ показывает, что если до назначения препарата витамина D у 256 (66,7%) детей показатель кальцидиола не превышал 30 нг/мл, то по итогам месячного курса приема холекальциферола число детей с недостаточностью и дефицитом сократилось до 83 (21,6%) ($p < 0,001$). При этом число детей с нормальной обеспеченностью (уровень от 30 до 100 нг/мл) увеличилось со 128 (33,3%) до 286 (74,5%) человек ($p < 0,001$). При этом значительно уменьшилось количество детей с тяжелым дефицитом (< 10 нг/мл) — с 58 (15,1%) до 2 (0,5%), с дефицитом (от 10 до 20 нг/мл) — со 101 (26,3%) до 24 (6,4%), с недостаточностью — с 97 (25,3%) до 57 (14,8%) человек. Уровень 100 нг/мл превышен в ходе курса лекарственной коррекции лишь у 15 (3,9%) детей. Показательно, что среди них 9 (60,0%) детей были в возрасте до 6 месяцев, все они находились на грудном вскармливании, и исходный показатель кальцидиола, как правило, соответствовал тяжелому дефициту.

Используемая нами у детей первых трех лет жизни схема коррекции дефицита и недостаточности витамина D лечебными дозами холекальциферола сопровождается двукратным ростом уровня 25(ОН)D и закономерным повышением доли детей с нормальной обеспеченностью витамином D.

Среднесуточная доза холекальциферола у детей первого полугодия жизни составила $2200,0 \pm 128,1$ МЕ/сут, второго полугодия — $1879,0 \pm 139,8$ МЕ/сут, на втором году — $2338,0 \pm 103,9$ МЕ/сут, у детей третьего года — $2718,0 \pm 83,4$ МЕ/сут.

На рис. 8.3 изображена динамика медианы кальцидиола у детей на фоне использования предложенной схемы коррекции в каждом из исследовательских центров.

Во всех исследовательских центрах наблюдалась отчетливая однонаправленная динамика, причем прирост уровня кальцидиола колебался от 38,4% в Москве до 131,9% в Казани. Во всех городах медиана 25(ОН)D по итогам месячного курса превысила пороговое значение 30 нг/мл и находилась в диапазоне 30–50 нг/мл, в котором, с одной стороны, развиваются некальциемические эффекты витамина D, а с другой стороны, отмечается минимальный риск передозировки.

Рис. 8.1. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста

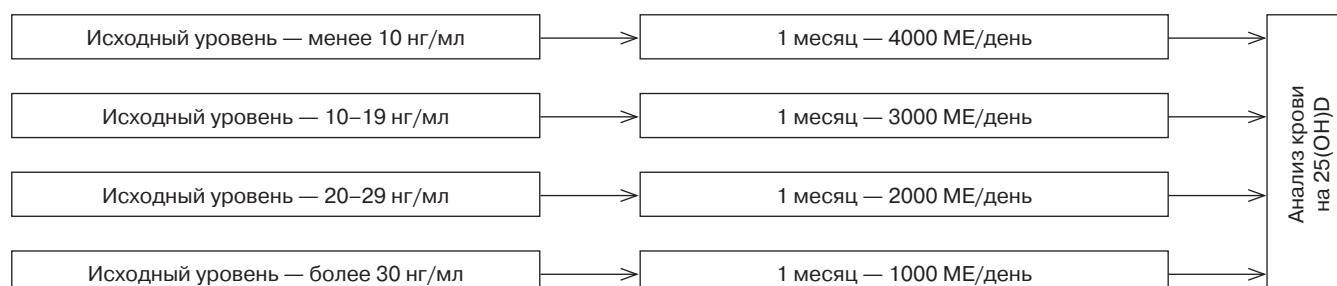


Рис. 8.2. Распределение детей по достижению уровня 30 нг/мл до (А) и после (Б) курса приема холекальциферола

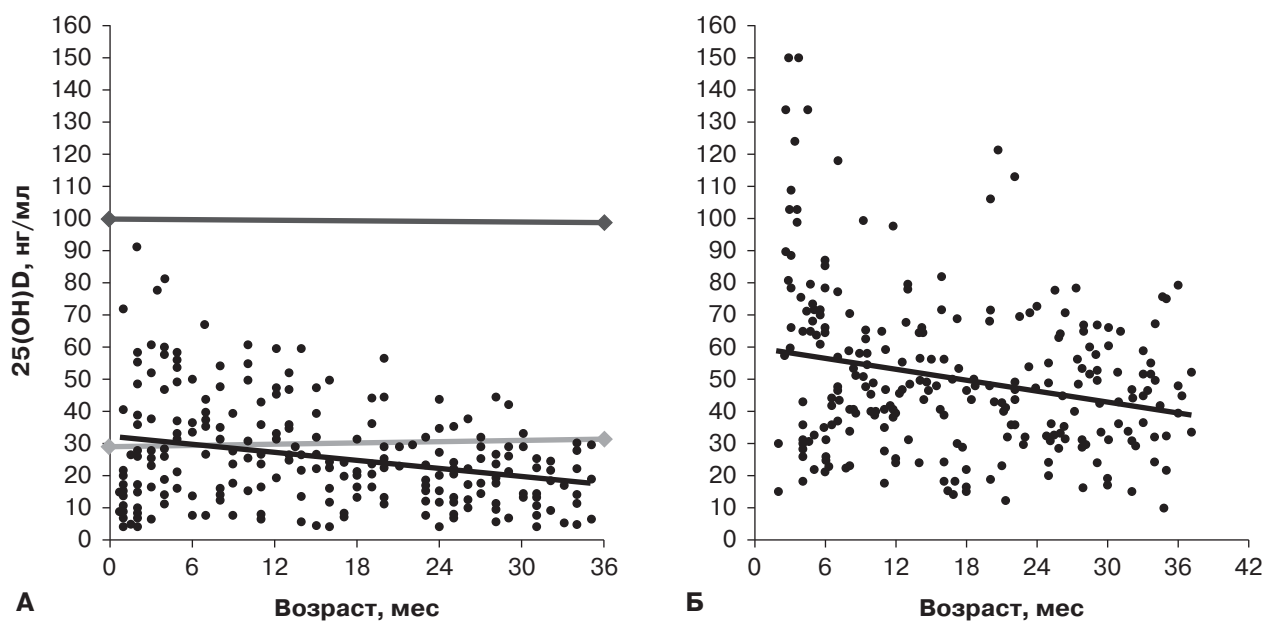
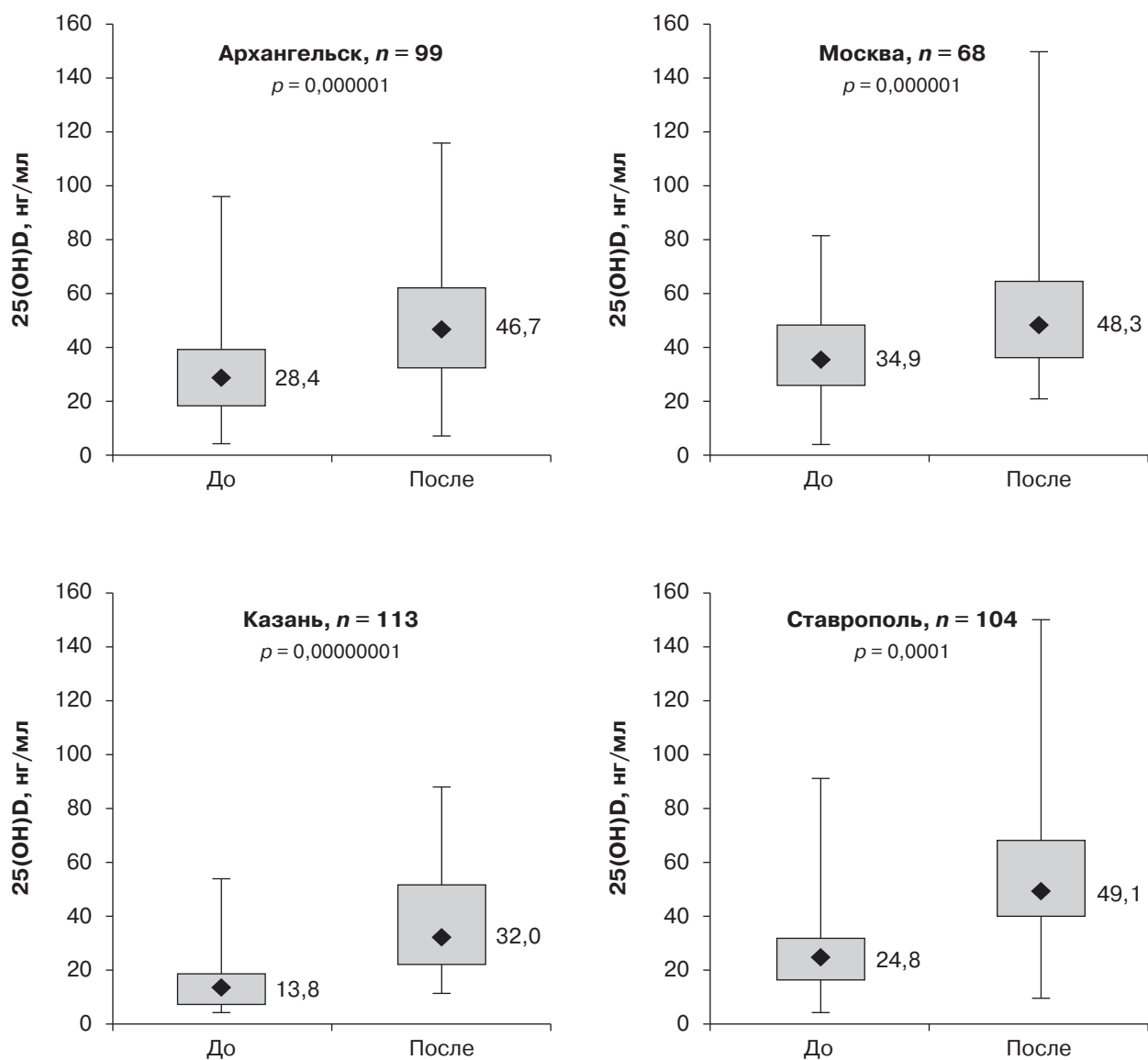


Рис. 8.3. Динамика уровня 25(OH)D на фоне курса коррекции в исследовательских центрах



Контроль за возможной передозировкой холекальциферола следует проводить по уровню кальция в суточной моче (не более 2 мг/кг в сутки). Реакция Сулковича не имеет диагностической ценности, поэтому использовать ее не рекомендуется

В табл. 8.1 представлены результаты коррекции препаратом холекальциферола у детей в зависимости от возраста.

Во всех возрастных группах достигнут существенный прирост уровня 25(ОН)D, но еще более важным является то обстоятельство, что показатель, характеризующий обеспеченность витамином D, превысил пороговое значение 30 нг/мл, находясь у детей раннего возраста в абсолютно безопасном диапазоне, практически исключающем превышение уровня 100 нг/мл.

Этот факт характеризует важную закономерность: предложенная схема, при которой определяющим в выборе лечебной дозы холекальциферола является исходный уровень кальцидиола, позволяет в любом возрасте, начиная с первых месяцев жизни, достаточно быстро и качественно корригировать показатель обеспеченности витамином D без существенного риска передозировки.

Анализ результатов, представленных в табл. 8.2, демонстрирует отчетливый дозозависимый эффект препаратов холекальциферола. В общей группе отрицательный прирост уровня кальцидиола отмечается лишь в 65 (16,9%) случаях, при этом показательно, что 56 (86,2%) из этих детей получали дозу 1000 МЕ/сут, лишь 9 (13,8%) — дозу 2000–3000 МЕ/сут, и ни одного случая отрицательного прироста не отмечалось у детей, получавших по 4000 МЕ/сут холекальциферола.

На фоне использования профилактической дозы 1000 МЕ/сут соотношение частоты положительного и отрицательного прироста составило лишь 1,3:1, а на фоне лечебных доз 2000 МЕ/сут и 3000 МЕ/сут — 18,2:1 ($p < 0,001$) и 19:1 ($p < 0,001$) соответственно. Важно также отметить, что в процессе коррекции из 319 детей с положительным

приростом у 287 (90,0%) он не превысил 60 нг/мл, что абсолютно исключает достижение по итогам месячного курса коррекции уровня 100 нг/мл. Лишь у 32 (8,3%) детей прирост 25(ОН)D в рамках курса коррекции превысил 60 нг/мл, причем в 26 (81,3%) случаях суточная доза холекальциферола составляла 3000–4000 МЕ.

Медиана прироста показателя кальцидиола у детей раннего возраста на фоне месячного курса приема 1000 МЕ/сут составила 2,9 [–9,4–12,9] нг/мл, на фоне 2000 МЕ/сут — 22,3 [9,5–36,2] нг/мл, на фоне 3000 МЕ/сут — 22,6 [11,6–43,6] нг/мл, на фоне 4000 МЕ/сут — 32,0 [15,4–59,8] нг/мл. Корреляционный анализ продемонстрировал существенную взаимосвязь между суточной дозой холекальциферола и приростом уровня 25(ОН)D по итогам месячного курса коррекции у детей раннего возраста ($r = 0,504$; $p < 0,001$).

Высокая эффективность и безопасность разработанной схемы выбора суточной дозы витамина D в зависимости от исходного уровня 25(ОН)D при соблюдении комплаенса позволяет по итогам месячного курса и контроля уровня кальцидиола переводить подавляющее большинство детей на профилактическую дозу холекальциферола (1000 МЕ/сут). С учетом того, что на севере России зачастую даже доза 1000 МЕ/сут оказывается недостаточной для поддержания нормальной обеспеченности витамином D, у детей раннего возраста, проживающих в этих регионах, в качестве круглогодичной профилактической дозировки могут использоваться 1500 МЕ/сут.

8.1.2. Безопасность схемы профилактики и лекарственной коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста

Широкое внедрение в первичном звене детского здравоохранения предложенной схемы коррекции гиповитаминоза D базируется не только на приведенном выше анализе

Таблица 8.1. Динамика уровня кальцидиола на фоне приема холекальциферола в зависимости от возраста

Возраст детей, мес	Ме 25(ОН)D [25Q–75Q]		p
	До коррекции	После коррекции	
1–6 (n = 85)	25,8 [13,8–43,2]	57,4 [32,0–71,8]	< 0,001
6–12 (n = 65)	33,9 [16,9–43,0]	47,4 [38,2–58,9]	< 0,001
12–24 (n = 117)	24,1 [16,2–32,3]	39,4 [27,5–49,8]	< 0,001
24–36 (n = 117)	18,4 [11,4–25,0]	46,2 [31,9–59,1]	< 0,001

Таблица 8.2. Прирост кальцидиола по итогам месячного курса коррекции в зависимости от суточной дозы холекальциферола

Прирост уровня 25(ОН)D, нг/мл	Суточная доза холекальциферола, МЕ/сут				Всего, n = 384 (%)
	1000, n = 128 (%)	2000, n = 97 (%)	3000, n = 101 (%)	4000, n = 58 (%)	
Отрицательный	56 (43,8)	5 (5,2)	4 (4,0)	-	65 (16,9)
Положительный	72 (56,2)	92 (94,8)	97 (96,0)	58 (100,0)	319 (83,1)
• от 0 до 20	51 (39,8)	38 (39,2)	41 (40,6)	20 (34,5)	150 (39,1)
• от 20 до 40	18 (14,1)	33 (34,0)	25 (24,8)	13 (22,4)	89 (23,2)
• от 40 до 60	2 (1,6)	16 (16,5)	18 (17,8)	12 (20,7)	48 (12,5)
• от 60 до 80	1 (0,8)	3 (3,1)	5 (5,0)	5 (8,6)	14 (3,6)
• свыше 80	-	2 (2,1)	8 (7,9)	8 (13,8)	18 (4,7)

ее эффективности, но и обусловлено высоким профилем безопасности, так как в нашей стране при существенной недооценке последствий дефицита витамина D традиционно гипертрофируется риск его передозировки у детей раннего возраста.

При анализе переносимости выявлено, что ни в одном из исследовательских центров не зафиксировано побочных эффектов на водный раствор витамина D. Развитие токсических эффектов, в соответствии с современными рекомендациями по профилактике и лечению дефицита витамина D, связано с достижением уровня 25(ОН)D сыворотки крови более 150 нг/мл [2, 3]. В то же время у детей описана различная индивидуальная чувствительность к препаратам витамина D, вследствие чего уже при уровне кальцидиола 100 нг/мл требуется осторожность, при этом абсолютно оправданным может считаться создание буфера безопасности до верхней границы нормы.

По итогам месячного курса холекальциферола уровень 25(ОН)D менее 30 нг/мл диагностирован в 83 (21,6%) случаях, от 30 до 50 нг/мл — в 151 (39,3%), от 50 до 70 нг/мл — в 91 (23,7%), от 70 до 100 нг/мл — в 44 (11,5%), а уровень более 100 нг/мл — у 15 (3,9%) детей.

В табл. 8.3 представлена структура обеспеченности витамином D детей раннего возраста после курса коррекции в зависимости от величины лечебных доз холекальциферола.

Анализ показывает, что у 83 (21,6%) из 384 детей по итогам курса коррекции уровень не превысил 30 нг/мл, однако эта группа детей весьма гетерогенна. Лишь в 16 (19,3%) случаях в этой группе оказались дети с исходно нормальной обеспеченностью, у которых на фоне дозы 1000 МЕ/сут уровень кальцидиола стал ниже порогового значения. В остальных 67 (80,7%) случаях дети получали дозы 2000–4000 МЕ/сут, однако не достигли показателя 30 нг/мл из-за исходно низкого уровня 25(ОН)D.

Посткоррекционный показатель кальцидиола в интервале от 30 до 100 нг/мл был диагностирован у 286 (74,5%), причем у 242 (63,0%) он находился в абсолютно безопасном диапазоне от 30 до 70 нг/мл. Уровень свыше 100 нг/мл

зафиксирован лишь у 15 (3,9%) детей, 10 (66,7%) из которых получали дозу 3000–4000 МЕ/сут.

Закономерным выглядит тренд к нарастанию доли детей с уровнем 25(ОН)D сыворотки 70–100 нг/мл и более 100 нг/мл в зависимости от среднесуточной дозы холекальциферола, но значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Сравнительная характеристика групп детей в зависимости от достигнутого посткоррекционного уровня 25(ОН)D представлена в табл. 8.4.

Анализ результатов, представленных в табл. 8.4, позволяет понять, у каких детей в процессе курса коррекции существует повышенный риск достижения потенциально опасного уровня 100 нг/мл. Дети с посткоррекционным уровнем кальцидиола сыворотки крови более 100 нг/мл (гипервитаминоз) были достоверно младше ($p < 0,001$), имели меньшую массу тела ($p < 0,001$) и, соответственно, большую среднесуточную дозу холекальциферола на 1 кг массы тела ($p < 0,001$), чем пациенты с уровнем менее 100 нг/мл. При этом ни один из 15 детей с уровнем кальцидиола сыворотки более 100 нг/мл не имел клинических признаков гипервитаминоза D, а последующий перевод этих детей на профилактическую дозу 1000 МЕ/сут сопровождался быстрой нормализацией уровня 25(ОН)D. Очевидно, что именно дети первых месяцев жизни, находящиеся, как правило, на грудном вскармливании, не получавшие профилактической дозы витамина D и имеющие минимальный уровень кальцидиола, требуют некоторой осторожности в выборе среднесуточной дозы коррекции с тем, чтобы не превысить рекомендуемый безопасный уровень.

8.2. Коррекция недостаточности витамина D у детей старшей возрастной группы

На втором этапе исследования, в рамках которого у 218 девочек 11–18 лет (средний возраст $14,4 \pm 1,5$ лет)

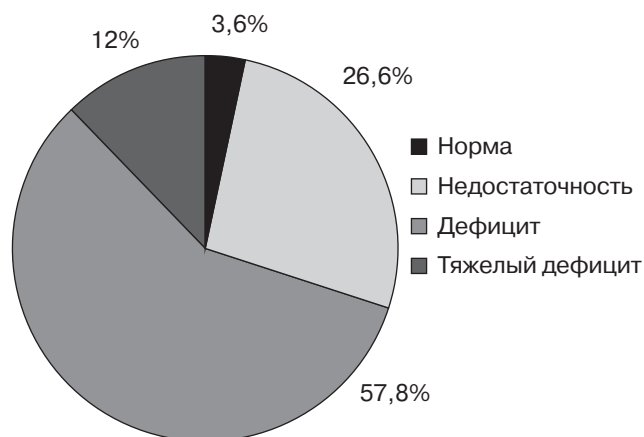
Таблица 8.3. Прирост кальцидиола по итогам месячного курса коррекции в зависимости от суточной дозы холекальциферола

Уровень 25(ОН)D после коррекции, нг/мл	Суточная доза холекальциферола, МЕ/сут				Всего, $n = 384$ (%)
	1000, $n = 128$ (%)	2000, $n = 97$ (%)	3000, $n = 101$ (%)	4000, $n = 58$ (%)	
Менее 30	16 (12,5)	13 (13,4)	32 (31,7)	22 (37,9)	83 (21,6)
От 30 до 50	60 (46,9)	45 (46,4)	34 (33,7)	12 (20,7)	151 (39,3)
От 50 до 70	41 (32,0)	21 (21,6)	17 (16,8)	12 (20,7)	91 (23,7)
От 70 до 100	8 (6,3)	16 (16,5)	12 (11,9)	8 (13,8)	44 (11,5)
Свыше 100	3 (2,3)	2 (2,1)	6 (5,9)	4 (6,9)	15 (3,9)

Таблица 8.4. Сравнительная характеристика групп детей после курса холекальциферола

Показатель	Уровень 25(ОН)D после коррекции, Ме [25Q–75Q]				
	До 30 нг/мл, $n = 83$	30–50 нг/мл, $n = 151$	50–70 нг/мл, $n = 91$	70–100 нг/мл, $n = 44$	Более 100 нг/мл, $n = 15$
Исходный уровень 25(ОН)D, нг/мл	15,5 [8,3–23,8]	26,6 [18,4–35,1]	28,6 [15,6–43,2]	25,5 [12,3–27,9]	17,5 [9,3–20,4]
Возраст, мес	16,0 [9,0–24,0]	16,0 [9,0–26,0]	14,0 [7,0–26,0]	8,0 [3,5–23,0]	2,0 [1,0–7,0]
Масса, кг	10,9 [8,4–12,1]	11,0 [8,8–12,8]	10,5 [7,4–12,4]	8,7 [6,3–11,9]	6,2 [4,4–7,5]
Доза, МЕ/сут	3000 (2000–4000)	2000 (1000–3000)	2000 (1000–3000)	3000 (2000–3000)	3000 (2000–3000)
Доза на кг, МЕ/кг в сутки	252,1 [170,9–361,4]	166,7 [111,1–266,7]	180,2 [137,0–260,9]	271,3 [209,4–370,5]	394,7 [272,7–645,2]

Рис. 8.4. Структура обеспеченности 25(ОН)D девочек-подростков, учащихся Пансиона воспитанниц МО РФ ($n = 218$)



анализировалась динамика уровня кальцидиола на фоне дотации холекальциферола, проведена оценка исходной обеспеченности витамином D (рис. 8.4). В основной группе ($n = 111$) исходный уровень 25(ОН)D составил 16,8 [13,2–20,4] нг/мл, в контрольной группе ($n = 107$) — 17,3 [13,4–21,3] нг/мл ($p > 0,05$). Обе группы подростков были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела ($p > 0,05$).

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

Дети контрольной группы, имевшие в начале исследования нормальный уровень 25(ОН)D, а также дети, у которых диагностированы недостаточность или дефицит витамина D, по окончании трехмесячного курса приема плацебо имели дефицит витамина D, т.е. уровень метаболита варьировал в диапазоне 10–19 нг/мл. На фоне приема плацебо

никаких изменений не произошло в группе детей с исходным тяжелым дефицитом (рис. 8.5).

У девушек контрольной группы произошло снижение среднего уровня кальцидиола ввиду того, что его «запасы» в организме человека истощаются за зимний период, а самые низкие уровни регистрируются в конце весны, на которую у обследуемых и пришелся повторный анализ крови.

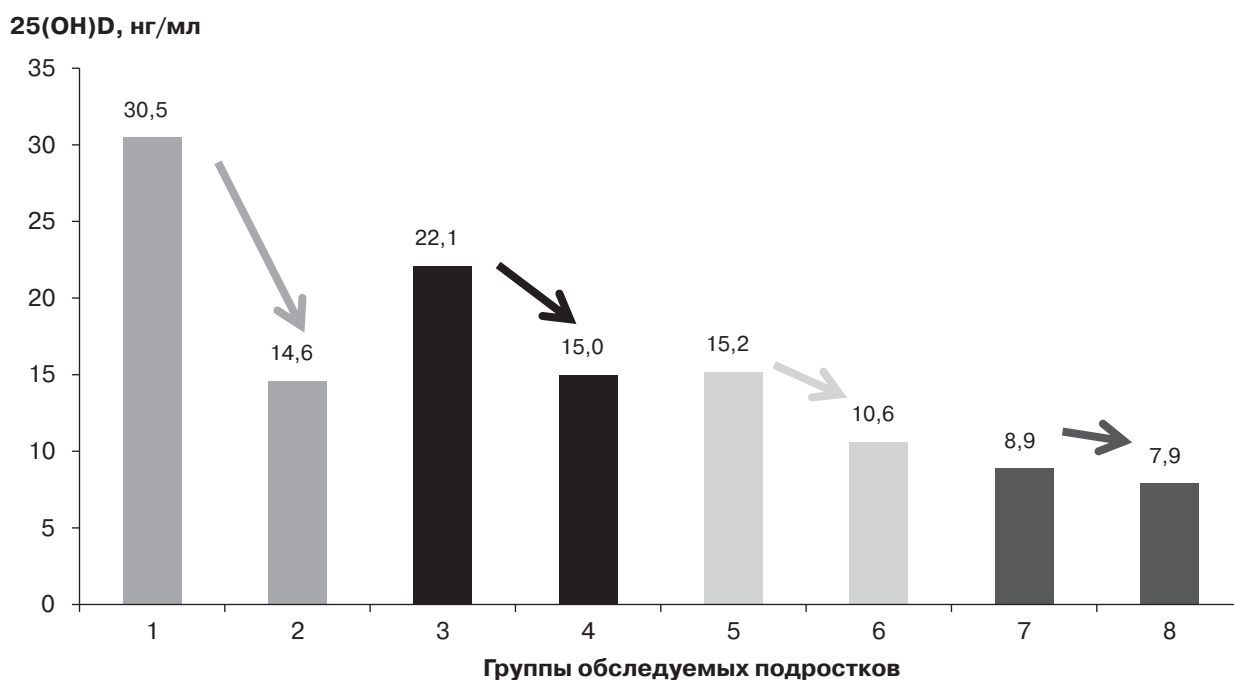
В одном из проведенных нами исследований продемонстрирована данная тенденция к сезонной вариабельности статуса 25(ОН)D у подростков города Москвы: самая низкая обеспеченность обнаружена в мае, самая высокая — в июле, а с декабря по апрель происходит постепенное снижение среднего уровня кальцидиола в крови [4].

В основной группе детей ($n = 98$), принимавших в течение 6 месяцев масляный раствор витамина D, медиана 25(ОН)D выросла в 1,49 раза и составила 24,2 [21,05–26,4] нг/мл ($p < 0,001$).

При исходно разных статусах витамина D в организме большинство школьников, завершивших исследование, имели уровень 25(ОН)D > 20 нг/мл (рис. 8.6), однако лишь у 10 (10,2%) человек обнаружен нормальный уровень метаболита свыше 30 нг/мл.

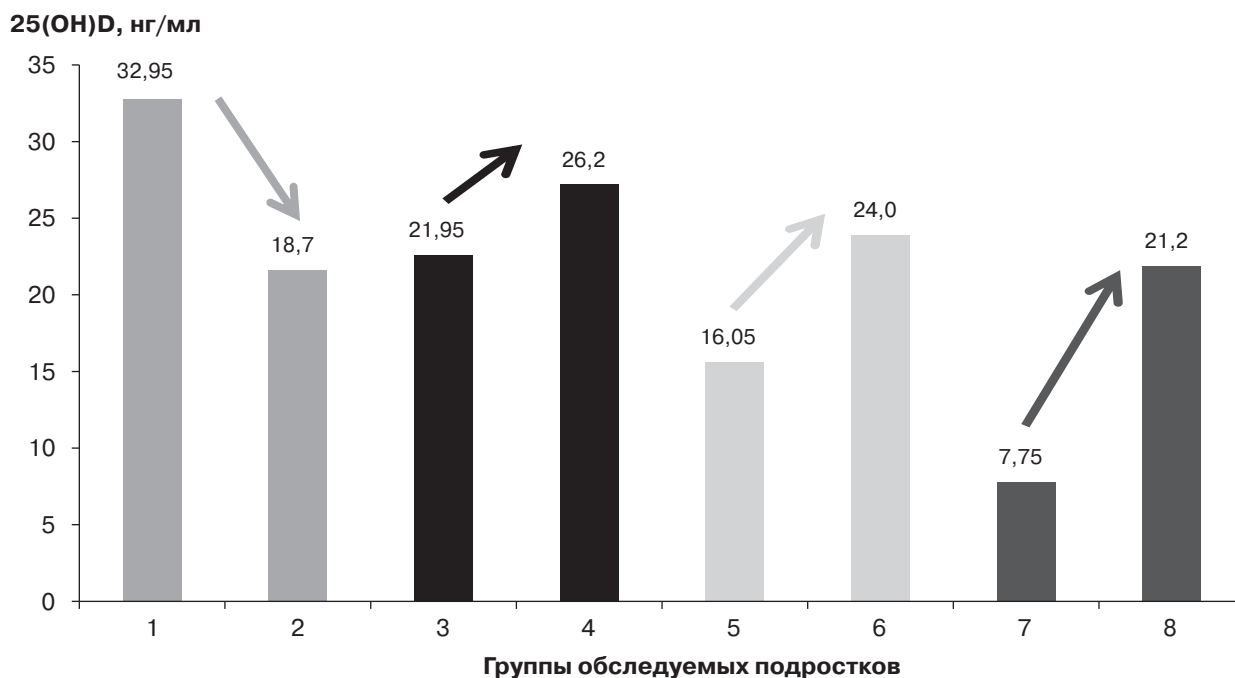
Анализ представленных на рисунке данных позволяет сделать ряд важных выводов. С одной стороны, прием препаратов холекальциферола в дозах 1200–2000 МЕ/сут на протяжении полугода у всех детей с дефицитом и недостаточностью витамина D сопровождается приростом медианы 25(ОН)D, однако ни в случае исходного тяжелого дефицита, ни в случае стартовых показателей в интервале от 10 до 30 нг/мл не позволяет достичь по итогам курса уровня кальцидиола 30 нг/мл, соответствующего нормальной обеспеченности. Корреляционный анализ продемонстрировал наличие существенной связи между дозой и приростом уровня 25(ОН)D по итогам курса коррекции ($r = 0,56$; $p < 0,001$). С другой стороны, у детей старшей возрастной группы ежедневный прием 800 МЕ/сут холекальциферола в течение зимне-весеннего периода не является эффективной профилактической дозой для поддержания нормального уровня витамина D.

Рис. 8.5. Динамика обеспеченности детей-подростков кальцидиолом на фоне приема плацебо



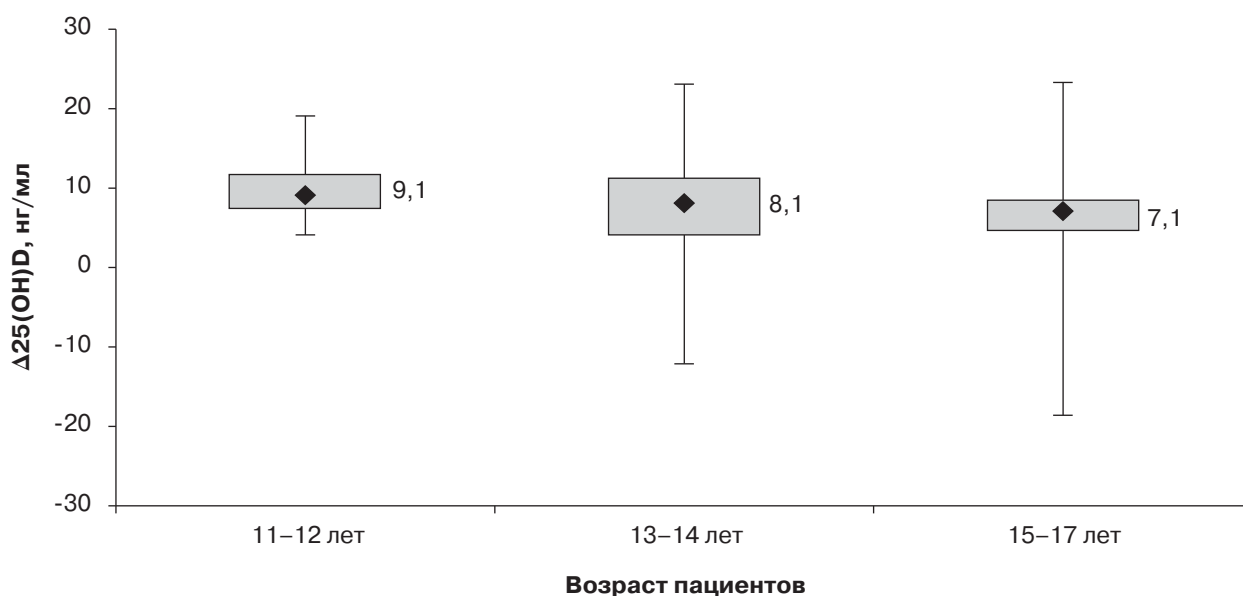
Примечание. 1 — группа с нормальным исходным статусом 25(ОН)D, 2 — после лечения; 3 — группа с недостаточностью, 4 — после лечения; 5 — группа с дефицитом, 6 — после лечения; 7 — группа с тяжелым дефицитом, 8 — после лечения.

Рис. 8.6. Динамика обеспеченности подростков витамином D на фоне лечения



Примечание. 1 — группа с нормальным исходным статусом 25(OH)D, 2 — после лечения; 3 — группа с недостаточностью, 4 — после лечения; 5 — группа с дефицитом, 6 — после лечения; 7 — группа с тяжелым дефицитом, 8 — после лечения.

Рис. 8.7. Прирост уровня 25(OH)D у детей различного возраста на фоне коррекции холекальциферолом



На рис. 8.7 представлены данные о приросте уровня кальцидиола у подростков различного возраста на фоне шестимесячного курса приема масляного раствора витамина D.

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

Коллективом авторов во главе с О.А. Громовой в ходе обзора статей и метаанализов предложена формула, согласно которой «усредненной эффективной дозой витамина D

для детей в возрасте 0–1 месяца является 740 МЕ/сут. С каждым годом жизни результативная профилактическая доза, достаточная для достижения $25(OH)D > 20$ нг/мл, в среднем повышается на 93 МЕ/сут:

$$740 + (\text{Возраст [годы]} \times 93 [\text{МЕ/сут}]) \gg [3].$$

Если следовать данной формуле, доза холекальциферола у детей в возрасте 11 лет должна быть 1763 МЕ/сут, в 12 лет — 1856 МЕ/сут, в 13 лет — 1949 МЕ/сут, в 14 лет — 2042 МЕ/сут, в 15 лет — 2135 МЕ/сут, в 16 лет — 2228 МЕ/сут, в 17 лет — 2321 МЕ/сут: следовательно, для достижения целевой концентрации кальцидиола 40–60 нг/мл доза холекальциферола должна быть выше.

Вероятно, при назначении профилактической, а тем более лечебной дозировки холекальциферола у детей и подростков необходимо руководствоваться не только возрастом и исходным статусом витамина D, но и индексом массы тела. Несмотря на то, что в настоящем исследовании корреляционной связи между индексом массы тела и уровнем 25(OH)D не выявлено ($r = 0,02$), существуют вполне убедительные результаты, подтверждающие наличие этой взаимосвязи [5–7].

Результаты исследования, на наш взгляд, вполне сопоставимы с данными, полученными авторами из Бейрута (Ливан), несмотря на то, что этот город находится намного

южнее Москвы (33°с.ш.). В группе подростков, получавших по 2000 МЕ холекальциферола в течение 12 месяцев, 96% детей имели уровень кальцидиола не ниже 20 нг/мл, и наиболее информативными факторами, влияющими на выбор дозировки витамина D, авторы считают индекс массы тела и исходный статус кальцидиола [6]. Несомненно, на концентрацию кальцидиола в крови влияет также экспрессия гена рецептора VDR [8], а также концентрация других витаминов в крови [9], однако учитывать подобные факторы при разработке массовых рекомендаций не предоставляется возможным ввиду сложности введения обследований данного рода в рутинную практику.

9. БЕЗОПАСНОСТЬ ДОТАЦИИ ВИТАМИНА D НА ПРИМЕРЕ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

В целом при использовании приведенных в таблицах режимов приема препаратов витамина D не наблюдалось побочных эффектов. Вместе с тем следует отметить, что в отличие от нижней границы нормы (30 нг/мл) верхняя граница четко не установлена [5, 6, 9–11]. За верхнюю границу диапазона нормы условно принимают, например, концентрацию 80 нг/мл [10], 90 нг/мл [5], 100 нг/мл [11]. Имеющиеся данные клинических исследований показывают, что гиперкальциемия отмечается у единичных пациентов только при приближении уровня 25(ОН)D к значениям 180–200 нг/мл [5, 6].

В соответствии с данными, полученными в ходе проведения исследования РОДНИЧОК [9], у детей в возрасте до 3 лет концентрация 25(ОН)D в диапазоне 100–150 нг/мл не была ассоциирована с гиперкальциемией. Действительно, в соответствии с данными, представленными на рис. 9.1, концентрация кальция > 3,0 ммоль/л имела место только у 5 пациентов: уровень 25(ОН)D у этих пациентов составил 16,2; 21,2; 30,8, 30,9 и 43,8 нг/мл соответственно. Несмотря на то, что концентрация 25(ОН)D > 50 нг/мл была зарегистрирована у 132 обследуемых, среди них не наблюдалось ни одного случая гиперкальциемии. При оценке разных пороговых значений 25(ОН)D (в диапазоне 50–100 нг/мл) также не было установлено значимых связей между более высокими уровнями витамина D и гиперкальциемией.

Таким образом, результаты клинических исследований позволяют предполагать, что до появления каких-либо токсических эффектов (например, гиперкальциемии) уро-

вень 25(ОН)D в крови должен превысить 150 нг/мл. Для более точного определения верхней границы нормы требуется проведения дополнительных исследований. С учетом имеющихся данных за верхнюю границу нормы 25(ОН)D в плазме крови может быть принято значение 100 нг/мл. Данные значения укладываются в некоторую «полосу безопасности» в обсуждаемом диапазоне 100–150 нг/мл. При содержании 25(ОН)D в плазме крови менее 100 нг/мл не отмечается повышения риска развития гиперкальциемии, и вместе с тем достигаются позитивные клинические эффекты, связанные с использованием препаратов витамина D [6, 9, 11–13].

Анализ результатов исследований по профилактическим дозам витамина D у детей и подростков показал, что действительно эффективные и вместе с тем безопасные дозы витамина D лежат в диапазоне 800–4000 МЕ/сут. При использовании таких доз в течение в среднем 6 месяцев у детей и подростков достигается частичная компенсация дефицита витамина D (т.е. увеличение концентрации 25(ОН)D > 20 нг/мл) и не наблюдается гиперкальциемии. Достижение значений 25(ОН)D 20 нг/мл и выше необходимо для эффективной профилактики костных проявлений дефицита витамина D. Достижение значений 25(ОН)D в диапазоне 30–100 нг/мл позволяет предупреждать внекостные проявления дефицита витамина D у детей (сниженная резистентность к инфекциям, бронхолегочные заболевания, ожирение и др.). Анализ результатов доз витамина D позволил предложить ступенеобразную схему

Рис. 9.1. Анализ корреляции между содержанием общего кальция и 25(ОН)D у детей в возрасте до 3 лет (по данным исследования РОДНИЧОК [9])



профилактического дозирования витамина D в форме холекальциферола: дети до 4 месяцев жизни нуждаются в ежедневном приеме 500 МЕ/сут (для недоношенных — 800–1000 МЕ/сут), дети в возрасте от 4 месяцев до 4 лет — 1000 МЕ/сут, 4–10 лет — 1500 МЕ/сут, старше 10 лет — 2000 МЕ/сут. При этом дети должны получать витамин D непрерывно, с сентября по июнь, с использованием 50% этой дозы витамина в летние месяцы (июль, август). Следует подчеркнуть, что эти дозы не превышают верхнего допустимого уровня потребления [14–16]. Желателен контроль за уровнем 25(ОН)D в крови и за реакцией организма (кальций в крови и особенно в моче).

ЛИТЕРАТУРА

- Pojsupar S., Iliriani K., Sampaio T.Z., O'Hearn K., Kovesi T., Menon K., McNally J.D. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. Nov, 2014;21:1–9.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В., Малявская С.И., Громова О.А., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Бобрышев Д.В., Соловьева Е.А., Сугян Н.Г., Королева Е.Ю., Закирова А.М., Голышева Е.В., Плудовский П. Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности. Педиатрия. *Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(5):66–73.
- Торшин И.Ю., Громова О.А. *Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии*. М.: МЦНМО. 2013. 684 с.
- Torshin I.Yu. *Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine*. NY, USA: Nova Biomedical Books. 2007.
- Heaney R.P. Assessing vitamin D status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(5):440–444.
- El-Hajj Fuleihan G., Nabulsi M., Tamim H., Maalouf J., Salamoun M., Khalife H., Choucair M., Arabi A., Vieth R. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:405–412.
- Khadgawat R., Marwaha R.K., Garg M.K., Ramot R., Oberoi A.K., Sreenivas V., Gahlot M., Mehan N., Mathur P., Gupta N. Impact of vitamin D fortified milk supplementation on vitamin D status of healthy school children aged 10–14 years. *Osteoporos Int*. 2013;24(8):2335–2343.
- Camargo C.A., Jr, Ganmaa D., Sidbury R., Erdenedelger Kh., Radnaakhand N., Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):831–835.
- Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Г.В., Яцык Т.Э., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Ёлкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;1:62–70.
- Тиц Н.У. *Клиническая оценка лабораторных тестов*. М., 2012. 452 с.
- Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357:266–281.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой. Под ред. Е.И. Гусева, В.Б. Спиричева. М.: МЦНМО. 2013. 693 с.
- Mikati M.A., Dib L., Yamout B., Sawaya R., Rahi A.C., Fuleihan G.-H. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants: impact on bone. *Neurology*. 2006;67(11):2005–2014.
- Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011; 96 (7): 1911–1930.
- Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2012; 38 (1): 141–160.
- Ziegler E.E., Nelson S.E., Jeter J.M. Vitamin D supplementation of breastfed infants: a randomized dose-response trial. *Pediatr. Res*. 2014; 76 (2): 177–183.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Рекомендации по дозам холекальциферола для профилактики гиповитаминоза D

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

Примечание. * — вне зависимости от вида вскармливания (не требуется пересчета дозы для детей на смешанном или искусственном вскармливании).

Рекомендации по дозам холекальциферола для профилактики гиповитаминоза D в антенатальный период и у детей из групп риска

Антенатальная профилактика гиповитаминоза D	2000 МЕ/сут в течение всей беременности вне зависимости от срока гестации
Недоношенные и дети, родившиеся с низкой или экстремально низкой массой тела, поступившие в амбулаторно-поликлиническую службу	Проведение анализа крови на 25(ОН)D и назначение холекальциферола в соответствии с исходным уровнем. При невозможности определения исходного уровня — назначение профилактических доз
Дети, имеющие избыточную массу тела и ожирение	Проведение анализа крови на 25(ОН)D и назначение холекальциферола в соответствии с исходным уровнем. При невозможности определения исходного уровня — максимальные профилактические дозы
Другие группы риска	Проведение анализа крови на 25(ОН)D и назначение холекальциферола в соответствии с исходным уровнем

Таблица 2. Рекомендации по дозам холекальциферола новорожденным и недоношенным детям, получающим оптимальное энтеральное вскармливание

Группы детей	Начало дотации	Профилактическая доза	Лечебная доза
Доношенные новорожденные	В течение нескольких дней после рождения	500 ЕД	1000 ЕД (при врожденном рахите — возможно выше)
Недоношенные с массой тела 1800 г или гестационным возрастом > 31 нед	В течение нескольких дней после рождения с учетом толерантности к энтеральному питанию	500 ЕД	1000 ЕД (при врожденном рахите — возможно выше)
Недоношенные с массой тела ≤ 1800 г или гестационным возрастом ≤ 31 нед	Усвоение 100–150 мл/кг в сутки энтерального питания		

Таблица 3. Рекомендации по дозам холекальциферола для лечения гиповитаминоза D

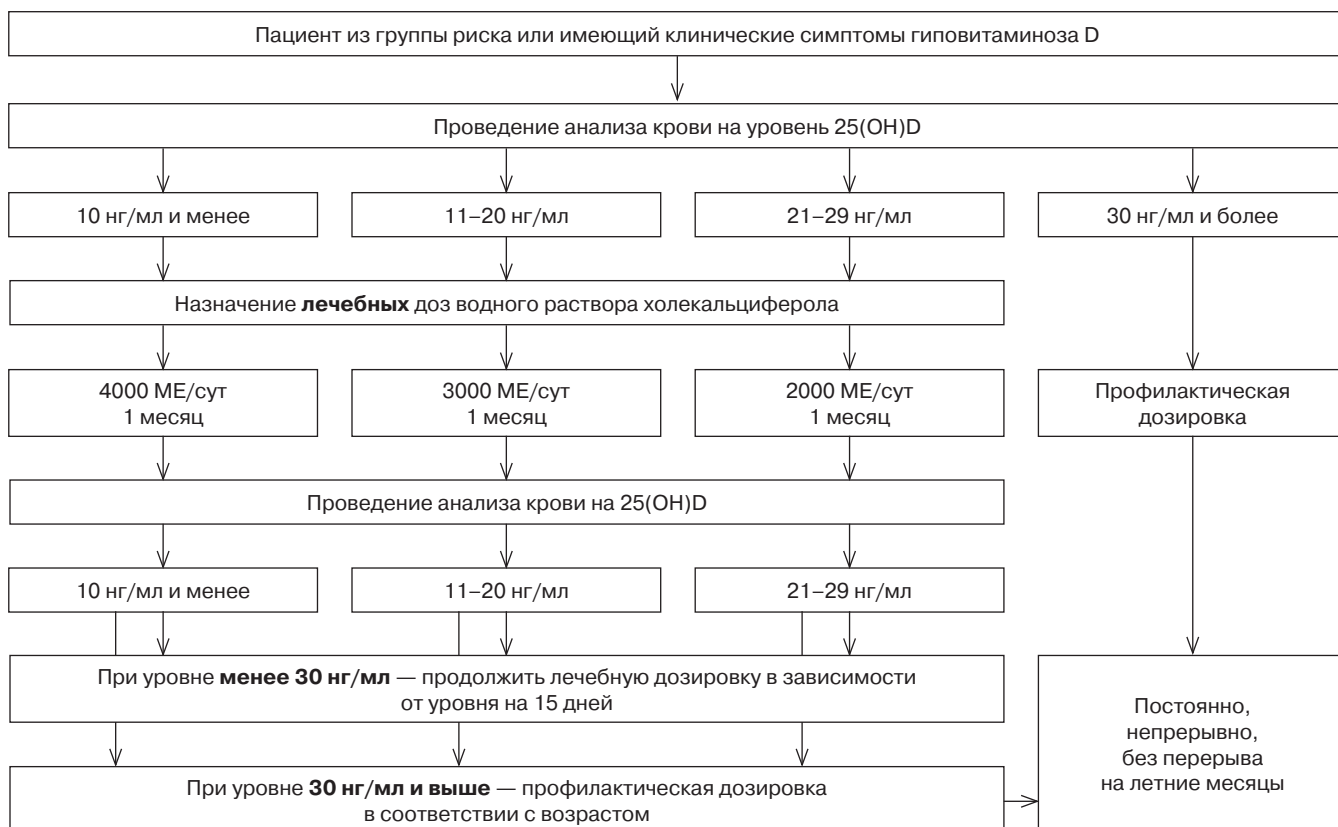
Уровень 25(ОН)D сыворотки крови	Лечебная доза	Лечебная доза для Европейского Севера России
20–30 нг/мл	2000 МЕ/сут — 1 месяц	2000 МЕ/сут — 1 месяц
10–20 нг/мл	3000 МЕ/сут — 1 месяц	3000 МЕ/сут — 1 месяц
Менее 10 нг/мл	4000 МЕ/сут — 1 месяц	4000 МЕ/сут — 1 месяц

Таблица 4. Рекомендации по средним терапевтическим дозам витамина D в зависимости от тяжести рахита (С.В. Мальцев и соавт.)

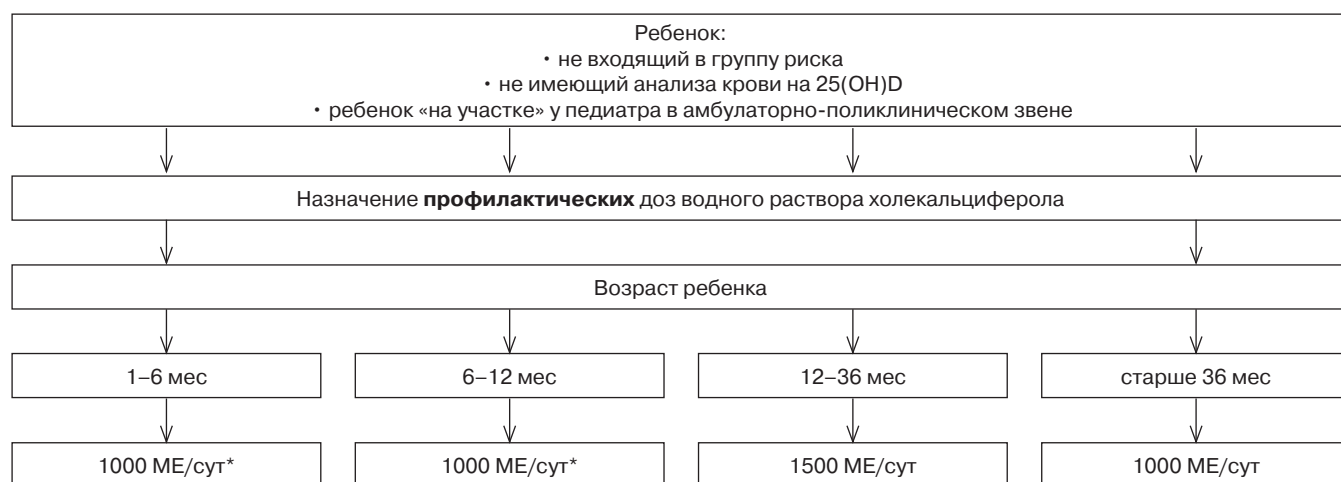
Период рахита и степень тяжести	Суточная доза витамина D*
I степень — период разгара	2000 МЕ/сут — 30 дней
I–II степень — период разгара	2500 МЕ/сут — 45 дней
III степень	3000 МЕ/сут — 45 дней

Примечание. * — после проведенного курса лечения рахита доза витамина D постепенно снижается до профилактической, которая назначается длительно, непрерывно.

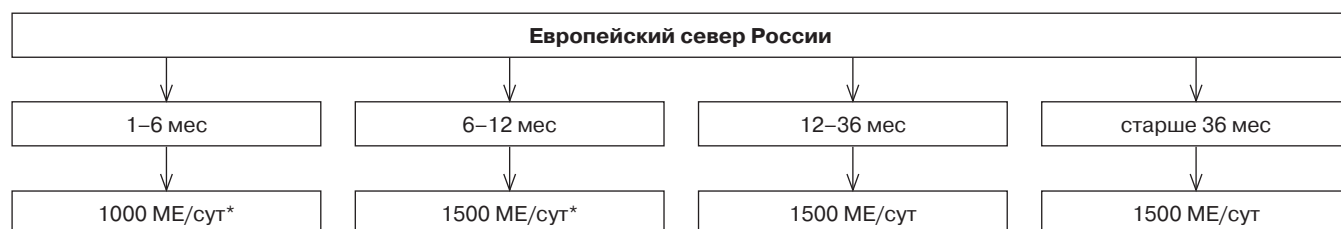
Алгоритм 1. Алгоритм использования **ЛЕЧЕБНЫХ** доз холекальциферола



Алгоритм 2. Алгоритм использования **ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ** доз холекальциферола



Примечание. * — вне зависимости от вида вскармливания (**не требуется** пересчета дозы для детей на смешанном или искусственном вскармливании).



Примечание. * — вне зависимости от вида вскармливания (не требуется пересчета дозы для детей на смешанном или искусственном вскармливании).

ПЕРЕРАСЧЕТ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ ЕДИНИЦАМИ ИЗМЕРЕНИЯ

Концентрация 25(ОН)D: нг/мл $\times 2,496 \Rightarrow$ нмоль/л.

Доза холекальциферола: 1 мкг = 40 МЕ

**НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА
«НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ
И ПОДРОСТКОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ»**

96

Выпускающий редактор	У.Г. Пугачёва
Верстка	Е.А. Трухтанова
Корректор	М.Н. Шошина

Подписано в печать 02.02.2018.
Формат 60х84/8. Усл. печ. л. 11,16.
Тираж 15500 экз. **Заказ ???.**

Издательство «ПедиатрЪ»
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62
Тел./факс: +7 (499) 132-72-04

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»
119501, Москва, Веерная ул., д. 22, корп. 3, офис 48

АкваДетрим®