

На правах рукописи

Соловьева Екатерина Александровна

**НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ПОДРОСТКОВ: ФАКТОРЫ
РИСКА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ**

3.1.21 - Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Заслуженный врач Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Захарова Ирина Николаевна

Официальные оппоненты:

Рылова Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией спортивной нутрициологии Центра спортивной медицины и реабилитации Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России.

Крутикова Надежда Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры поликлинической педиатрии.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «14» апреля 2022г. в 10 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.01 на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО – <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Зыков Валерий Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Витамин D играет ключевую роль в системно-биологических процессах в организме, поэтому проблема недостаточной обеспеченности витамином D особенно актуальна в педиатрической практике [Antonucci R. et al., 2018; Emmerson A.J.B. et al., 2018, Громова О.А., 2017]. В течение многих лет витамин D являлся предметом дискуссий исследователей, как с точки зрения критериев диагностики недостаточности витамина D, так и клинической значимости и необходимости коррекции [Palacios C., 2014]. В настоящее время известно, что недостаточность витамина D наблюдается более чем у миллиарда жителей земного шара [Cediel G. et al., 2018; Holick M.F., 2017]. Активная форма витамина D (кальцитриол) – это гормон, который непосредственно участвует в метаболизме костной ткани, в функционировании эндокринной системы, поддержании иммунного и метаболического статуса [Emmerson A.J.B. et al., 2018; Tsuprykov O. et al., 2018]. Известно, что рецепторы к витамину D присутствуют практически во всех клетках организма, включая миоциты, нейроны, секреторные, иммунокомпетентные и другие клетки [Wimalawansa S.J., 2018; Holick M.F., 2017]. Популяционные исследования последних лет свидетельствуют о чрезвычайной распространенности низкого статуса витамина D среди детского населения РФ [Берестовская В.С. и др., 2012; Борисенко Е.П., 2016; Евсеева Г.П. и др., 2014; Каронова Т.Л. и др., 2013; Мальцев С.В., 2014]. Значимость изучения статуса витамина D в детской популяции обусловлена способностью витамина оказывать влияние на функциональное состояние различных органов и систем в организме, способствует профилактике таких заболеваний, как сахарный диабет, ожирение, болезни сердечно-сосудистой системы, аутоиммунную патологию, а также острые инфекционные заболевания верхних и нижних отделов респираторного тракта. С позиций доказательной медицины в большинстве рекомендаций указано на необходимость коррекции недостаточности витамина D [Козловский А.А. и др., 2017; Kumar J.

et al., 2016; Randev S., 2018]. Проведенные исследования показали, что высокому риску дефицита витамина D подвержены не только дети младших возрастных групп, но и подростки [Spiro A., 2014; Васильева С.В., 2015; Громова О.А., 2015].

Цель исследования: обоснование терапевтической коррекции недостаточной обеспеченности витамином D подростков, проживающих на территории города Москвы.

Задачи исследования:

1. Исследовать обеспеченность витамином D подростков, проживающих в г. Москве.
2. Провести анализ факторов риска низкого статуса витамина D у подростков.
3. Исследовать взаимосвязи между недостаточной обеспеченностью витамином D и соматической патологией у подростков.
4. Оценить частоту острых респираторных заболеваний в зависимости от статуса витамина D.
5. Проанализировать эффективность корригирующих доз витамина D в зависимости от степени выраженности его недостаточной обеспеченности, возраста и индекса массы тела подростков.

Научная новизна:

Впервые проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое проспективное исследование эффективности приема витамина D подростками, постоянно проживающими в Москве. Изучена динамика изменений содержания кальцидиола в зимне-весенний период у подростков, не принимающих витамин D. Оценена взаимосвязь степени выраженности недостаточности витамина D с частотой употребления в пищу отдельных продуктов, уровнем физической активности. Выявлены выраженные сезонные отличия в статусе витамина D у подростков, постоянно проживающих в Москве.

Практическая значимость. Определена и доказана необходимость профилактики недостаточности витамина D у подростков, проживающих в городе Москве, в течение всего года. Выявлена корреляция сывороточного уровня 25(OH)D с патологией желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, а также хроническими

воспалительными заболеваниями. Установлена наиболее выраженная связь уровня кальцидиола с частотой потребления отдельных продуктов питания, а также с низкой физической активностью. В ходе анализа обнаружена отрицательная зависимость содержания 25(ОН)D от среднегодового количества эпизодов ОРИ у участников исследования. Произведена оценка эффективности корректирующих доз в зависимости от исходного статуса витамина D.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Установлено, что подростки, проживающие в городе Москве, нуждаются в круглогодичной дотации витамина D ввиду того, что более 86% обследованных в летнее время (период максимально возможной инсоляции) подростков имели низкий статус витамина D.

2. Доказано существование статистически значимой взаимосвязи между сниженным уровнем витамина D и наличием заболеваний желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и хроническими воспалительными процессами.

3. Выявлены статистически значимые различия частоты заболеваемости респираторными инфекциями подростков с разной степенью недостаточности витамина D.

4. Доказана эффективность применения холекальциферола у подростков по сравнению с применением плацебо.

5. Установлено, что использованные в исследовании дифференцированные дозы холекальциферола (1200 МЕ–2000 МЕ) в зависимости от степени недостаточной обеспеченности витамином D, способствуют нормализации уровня метаболита у подростков, однако дозы недостаточны для полной нормализации уровня кальцидиола (>30 нг/мл) при приеме в течение 6 месяцев.

Апробация результатов исследования. Проведение диссертационного исследования было одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от 13.10.2015 г.). Основные положения диссертации изложены и обсуждались на 49 съезде Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов ESPGHAN (г. Афины, 2015г.); II научно-практическом форуме с международным участием «Междисциплинарный подход к фармакотерапии заболеваний головы, шеи и респираторного тракта» (г. Москва, 2018

г.); Научно-практической конференции «Ребенок и инфекции» (г. Москва, 2019 г.); Научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения-2020» (г. Москва, 2020 г.), XIX городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии» (г. Москва, 2020 г.), VII Московском городском съезде педиатров «Трудный диагноз в педиатрии» с межрегиональным и международным участием (г. Москва, 2021 г.).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (РМАНПО) 24 июня 2021 г., протокол № 13.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследований внедрены в практическую деятельность медицинских служб ФГБОУ «Московский кадетский корпус «Пансион воспитанниц МО РФ» и ГБУЗ «ДГП № 133» г. Москвы. Основные научные положения диссертации используются в научной и педагогической работе кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации. По теме диссертации автором опубликованы 13 работ в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора. Автором проведен анализ литературы по выбранной теме, определена научная цель, требующая решения, обоснована степень ее разработанности, сформулированы задачи исследования. Самостоятельно разработан дизайн диссертационной работы, определены методы исследования. Составлены протоколы и индивидуальные регистрационные карты, произведен подбор участников исследования. Лично проведено клинико-анамнестическое обследование подростков, динамическое наблюдение подростков, анализ медицинской документации, а также интерпретация, анализ и статистическая обработка полученных данных. В соавторстве подготовлены публикации по теме диссертационного исследования. Самостоятельно сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 3.1.21 – Педиатрия (Медицинские науки) – и области

исследования п. № 4. «Обмен веществ у детей. Микронутриентная недостаточность».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 1 ссылку на интернет-ресурс, 43 работы отечественных и 197 работ иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 21 рисунком.

Методология и методы исследования

Исследование проведено на кафедре педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ. Обследование подростков выполнено в ГБУЗ ДГП № 133 ДЗМ и ФГКОУ Московском кадетском корпусе Пансионе воспитанниц Министерства обороны РФ (далее – Пансион).

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе для выявления недостаточной обеспеченности и степени ее выраженности проводилось скринирующее исследование уровня кальцидиола у 578 подростков. В обследовании приняли участие 410 (70,9%) девочек и 168 (29,1%) мальчиков.

На втором этапе у 192 девочек-подростков, обучающихся в Пансионе воспитанниц Министерства обороны, проведено исследование обеспеченности кальцидиолом с последующим анализом эффективности различных доз холекальциферола в зависимости от исходного уровня кальцидиола. Возраст участниц — от 11 до 17 лет, средний возраст составил $14,62 \pm 1,8$ лет.

Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия родителей/законных представителей на участие в исследовании и обработку персональных данных, возраст от 11 до 17, постоянное проживание на территории города Москвы. Критерии исключения: наличие генетических синдромов, жалоб, указывающих на течение острого заболевания/обострения хронического заболевания на момент начала исследования, прием лекарственных средств и биологических добавок, содержащих кальций и витамин D, пребывание в иных регионах в течение предшествующего месяца перед включением в исследование.

Проведен анализ медицинской документации всех подростков, а также анкет-опросников, заполненных участниками исследования и их законными представителями. Всем участникам исследования проводился клинический осмотр с последующим забором венозной крови для определения уровня кальцидиола (25(OH)D) методом хемилюминесцентного иммуноанализа LIAISON®. Ранжирование обеспеченности метаболитом проводилось согласно критериям, разработанным научными сообществами и ведущими специалистами, занимающимися данной проблемой [Haq A., 2018, Holick M.F., 2011, Gomez de Tejada Romero M.J., 2011]: нормальное содержание >30 нг/мл, недостаточность 20-29 нг/мл, дефицит – 10-19 нг/мл, выраженный дефицит - <10 нг/мл. Полученные данные обработаны с помощью программы IBM SPSS Statistics 20, включая методы множественной линейной регрессии и бинарной логистической регрессии с созданием модели для индивидуального прогноза эффективности применяемых доз витамина D.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования были изучены обеспеченность витамином D и факторы риска недостаточной обеспеченности витамином D у подростков. При оценке уровня 25(OH)D у обследованных подростков, медиана показателя составляла 16,1 нг/мл [Q_1 - Q_3 : 10,9-20,8 нг/мл]. По соответствию содержания 25(OH)D в сыворотке крови подростков нормальным значениям результаты распределились следующим образом (таблица 1).

Таблица 1

Структура обеспеченности витамином D обследованных подростков (N=578)

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови	Доля исследуемых		25(OH)D, нг/мл
	Абс.	%	M±SD
Норма (30 и более нг/мл)	37	6,4	34,74±3,29
Недостаточность (20-29,99 нг/мл)	143	24,7	24,3±6,17
Дефицит (10-19,99 нг/мл)	289	50	15,11±4,71
Выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	109	18,9	7,36±1,42

Медиана содержания 25(OH)D в сыворотке крови мальчиков составила 15,2 нг/мл (Q_1 - Q_3 : 9,88–20,3 нг/мл), девочек — 16,7 нг/мл (Q_1 - Q_3 : 11,45–21,45 нг/мл). Различия показателей были статистически не значимы ($p=0,094$). Согласно проведенному анализу, различия

распределения подростков в зависимости от возраста по степени дефицита витамина D были статистически не значимыми ($p=0,228$). Однако при исследовании взаимосвязи между наблюдаемым повышением медианы уровня 25(OH)D с увеличением возраста подростков (рисунок 1) отмечено наличие слабой, но статистически значимой прямой корреляции ($r_s = 0,11$; $p=0,038$).

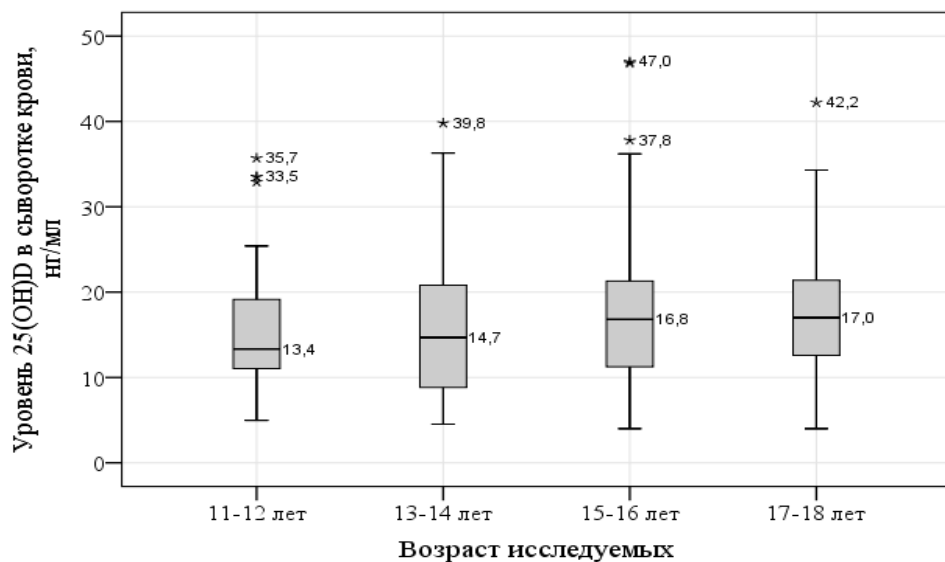


Рисунок 1. Уровень витамина D в сыворотке крови у подростков в зависимости от возраста

При исследовании факторов риска формирования низкого статуса витамина D у подростков проведена оценка его содержания в зависимости от пищевого рациона, месяца года, продолжительности солнечного периода, физического развития, физической активности, частоты респираторных инфекций и наблюдавшихся соматических заболеваний.

При анализе содержания кальцидиола у подростков в зависимости от привычного пищевого рациона выявлено, что частота употребления яиц и молочных продуктов не влияла на содержание 25(OH)D. Частое, регулярное употребление говяжьей печени характеризовалось более высоким содержанием метаболита. Результаты исследования показали статистически значимые различия уровня 25(OH)D в зависимости от регулярности употребления рыбы ($p=0,016$).

Результаты исследования 25(OH)D у подростков в зависимости от частоты потребления продуктов питания, содержащих витамин D, приведены в таблице 2.

Таблица 2

Содержание 25(OH)D в сыворотке крови у подростков в зависимости от пищевого рациона

Продукты	Частота употребления						p
	Не употребляет		Редко (1-2 р./нед.)		Часто, регулярно		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Рыба	15,45	9,17-20,2	16,85	12,0-21,05	24,05	16,1-27,2	0,016*
Печень	16,5	10,95-20,7	15,15	9,64-20,3	20,1	17,95-30,4	0,064
Яйца	16,0	9,28-20,5	15,8	11,0-20,3	16,1	11,23-22,2	0,605
Молочные продукты	15,55	11,08-19,95	14,25	9,5-20,5	17,1	11,6-21,5	0,133

* - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

При оценке содержания 25(OH)D в зависимости от физического развития получены следующие данные: подростки со средним физическим развитием имели уровень витамина D $17,4 \pm 4,9$ нг/мл выше среднего — $17,0 \pm 4,3$ нг/мл, ниже среднего — $16,4 \pm 4,8$ нг/мл. Различия в обеспеченности 25(OH)D в группах недостоверны (p > 0,05).

При исследовании взаимосвязи уровня витамина D с физической активностью выявлено, что среди подростков с низкой физической активностью (менее 3 часов в неделю) лишь 25,1% из них имели уровень 25(OH)D выше 20 нг/мл, тогда как у подростков, занимавшихся спортом (более 3 часов в неделю), аналогичный уровень метаболита имели 48,3%, т.е. в 1,9 раза больше. Сравнительный анализ средних значений уровня 25(OH)D в зависимости от физической активности приведен в таблице 3.

Таблица 3

Уровень 25(OH)D в зависимости от физической активности подростков

Физическая активность	25(OH)D < 20 нг/мл		25(OH)D > 20 нг/мл	
	N абс.(%)	M $\pm$ SD	N абс.(%)	M $\pm$ SD
< 3 часов в неделю	203 (74,9%)	12,4 $\pm$ 3,4	68 (25,1%)	24,2 $\pm$ 5,5
> 3 часов в неделю	46 (51,7%)	14,9 $\pm$ 3,8	43 (48,3%)	26,3 $\pm$ 4,9
p		<0,05		<0,05

В результате анализа выявлены значимые различия обеспеченности подростков витамином D ($p < 0,05$). Большая часть школьников посещала лишь уроки физической культуры, остальное время проводила малоподвижно. Подростки, которые дополнительно занимались спортом (бегом, активной ходьбой, занятиями на тренажерах, плаванием), имели более высокий уровень 25(OH)D по сравнению с не занимавшимися спортом ($p < 0,05$). Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований, проведенных с участием детей и взрослых [Fernandes M.R., 2017; Neuvel E., 2013; Kapil U., 2017].

Содержание 25(OH)D в сыворотке крови было проанализировано в зависимости от месяца забора крови, что позволяло выявить период с наиболее низким содержанием витамина в организме подростка и расценивать его как один из факторов риска развития либо усугубления низкого статуса витамина D.

Результаты исследования 25(OH)D в различные месяцы года показали, что наиболее низкий уровень витамина, соответствовавший дефициту, наблюдался в конце зимы и весной, в частности в феврале, марте, апреле, а глубокий дефицит – в мае. Кроме того, более низкий уровень 25(OH)D отмечен в сентябре (рисунок 2).

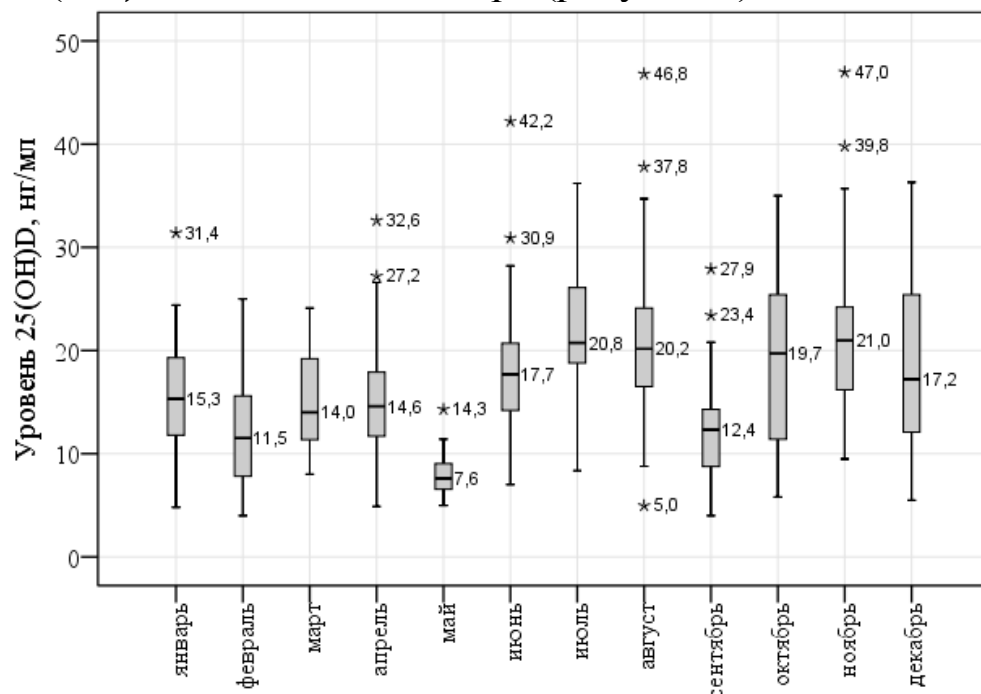


Рисунок 2. Сывороточная концентрация 25(OH)D у подростков в зависимости от месяца года

Сравнительный анализ 25(ОН)D показал значимые различия между медианными значениями февраля-мая и медианами других месяцев за исключением сентября ($p < 0,001$).

Полученные результаты позволяют полагать, что выявленный выраженный дефицит 25(ОН)D обусловлен «истощением» депо витамина в зимне-весенний период, гиподинамией с длительным пребыванием в помещении, а также повышенной психоэмоциональной нагрузкой, связанной с концом и началом учебного года у подростков.

Содержание 25(ОН)D в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний у подростков приведены в таблице 4. Выявлен более низкий уровень 25(ОН)D у подростков с соматическими заболеваниями в отличие от подростков с их отсутствием. Это касается патологии ЖКТ ($p < 0,01$), эндокринной патологии (метаболический синдром, ожирение) ($p < 0,001$) и хронических воспалительных заболеваний ($p < 0,05$).

Таблица 4

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у подростков в зависимости от наличия патологического процесса

Патология	Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови, нг/мл			Р в сравнении с группой без патологии
	Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Желудочно-кишечный тракт	13,05	8,25 – 18,9	87	<0,01*
Опорно-двигательный аппарат	15,3	11,2 – 19,3	140	>0,05
Хронические воспалительные заболевания	13,6	7,87 – 18,2	72	<0,05*
Эндокринные заболевания	9,04	7,66 – 16,1	51	<0,001*
Аллергические заболевания	14,8	9,07 – 17,8	21	>0,05
Вегетативная дисфункция	14,9	10,02-17,32	128	>0,05
Без патологии	18,9	11,2-22,5	79	

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Результаты исследования показали, что патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, дисфункция билиарного тракта), нарушающая процессы всасывания витамина D, является мощным фактором риска его низкой обеспеченности у подростков. При оценке силы влияния заболеваний ЖКТ на уровень 25(ОН)D отмечено, что шансы развития дефицита витамина D в 2,36 раза выше, чем при отсутствии патологии (ОШ=2,36; 95% ДИ: 1,3 – 4,29).

Выявлено, что при ожирении и метаболическом синдроме у подростков наблюдался глубокий дефицит витамина D, что позволило расценивать указанную патологию, как мощный фактор риска его недостаточной обеспеченности. Литературные данные свидетельствуют о том, что ожирение, как патологический процесс, сопровождается метаболическими нарушениями и, прежде всего, жировой инфильтрацией печени, что способствует развитию дефицита витамина D. Это обусловлено снижением ферментативной активности, замедлением процесса гидроксилирования витамина D и, соответственно, дефицитом 25(ОН)D в крови [Каронова Т.Л., 2016].

Следует отметить, что дефицитный статус витамина D и анализируемая патология оказывают друг на друга взаимное влияние. Так известно, что активная форма витамина (кальцитриол), связываясь с рецепторами клеток жировой ткани, ингибирует их пролиферацию и, тем самым, профилактирует ожирение. Именно поэтому дефицит витамина D является одним из патогенетических факторов развития ожирения и формирования метаболического синдрома. В то же время жировая ткань депонирует витамин D, а в адипоцитах происходит повышенный катаболизм витамина, что снижает уровень циркулирующего 25(ОН)D в крови. Более того, избыточное образование лептина в жировой ткани снижает активность α -гидроксилазы, непосредственно участвующей в образовании активной формы витамина D [Каронова Т.Л., 2016]. Определение показателя отношения шансов выявило, что у обследованных подростков шансы развития дефицита витамина D при наличии ожирения в 3,58 раза выше, чем при нормальном ИМТ (ОШ=3,58; 95% ДИ: 0,97 – 6,89).

Исследование 25(ОН)D у подростков с хроническими воспалительными заболеваниями (хронический пиелонефрит, хронические очаги инфекции в носоглотке) выявило его дефицит,

вероятно, обусловленный совокупностью факторов (влиянием инфекционного агента, хронической интоксикацией). В то же время формирование хронических воспалительных заболеваний во многом определяется дефицитом витамина D. В настоящее время стали хорошо известны пути его потенцирующего действия на антибактериальный и противовирусный иммунитет. Более того, доказано, что кальцитриол — это прямой индуктор экспрессии генов антимикробных пептидов (кателицидина, дефензина). Именно этим D-зависимым пептидам отводится исключительная приоритетная роль в формировании противoinфекционного иммунитета [Yim, S., 2007; De Smet, K., 2005]. Исследование шансов формирования хронических воспалительных заболеваний у обследованных подростков показало, что шансы при дефиците 25(OH)D в 3,25 раза выше, чем при нормальном или недостаточном его содержании (ОШ=3,25; 95% ДИ: 1,33–7,92).

Анализ заболеваемости ОРВИ у подростков в течение года наиболее отчетливо показал наличие взаимосвязи между уровнем 25(OH)D и частотой респираторных инфекций. В зависимости от частоты ОРВИ подростки распределены на три категории: с низкой частотой ОРВИ (1–2 раза в год), в которую вошло 283 человека (78,6%); средней частотой (3–4 раза в год) — 57 человек (15,8%); высокой частотой (более 4 раз в год) — 20 человек (5,6%).

Медианные значения 25(OH)D указанных категорий подростков приведены на рисунке 3.

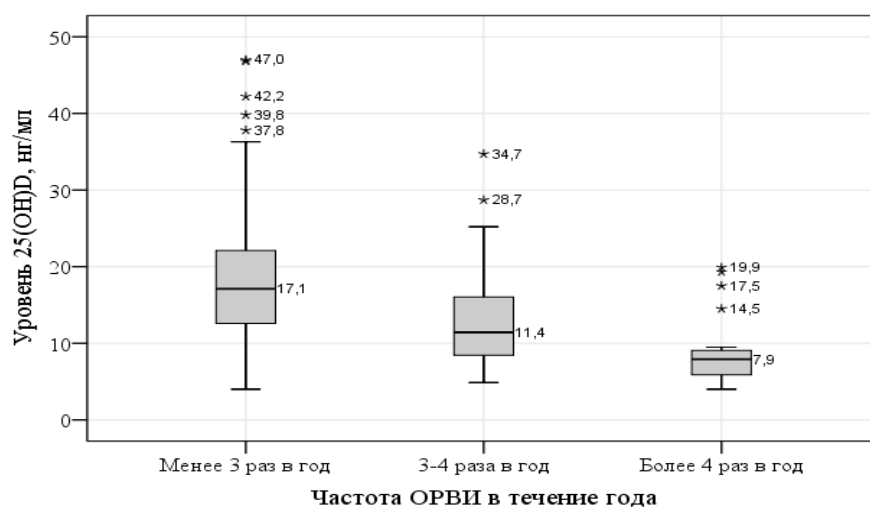


Рисунок 3. Уровень 25(OH)D в зависимости от частоты респираторных инфекций в течение года у подростков

Согласно полученным данным, содержание витамина D у подростков с низкой частотой респираторных инфекций в течение года выше, чем у подростков с высокой и средней частотой эпизодов ОРИ. Медианные различия 25(ОН)D достоверны ($p < 0,05$). Результаты исследования показали, что с одной стороны низкая обеспеченность витамином увеличивала частоту ОРИ, а с другой — высокая частота ОРИ усугубляла дефицит витамина D.

Таким образом, в ходе проведенного нами скринирующего исследования отмечена широкая распространенность недостаточной обеспеченности витамином D среди московских подростков, в том числе и в летний период. Выявлены факторы риска низкой обеспеченности витамином D, характерные для подростков: в частности, гиподинамия, особенности пищевого рациона, хронические соматические заболевания и частые ОРИ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в течение всего календарного года абсолютное большинство подростков нуждается в дотации витамина D как в корригирующих, так и профилактических дозах.

На втором этапе исследования была проведена оценка результатов коррекции недостаточной обеспеченности витамином D у 192 девочек-подростков, из них основную группу составили 98 человек, контрольную — 94 человека.

Выбор доз витамина основывался на отсутствии единого мнения о величине корригирующих доз для подростков (Patseadou, M., 2020), а также их зависимости от возраста подростка, ИМТ и продолжительности приема.

Подростки основной группы получали таблетированную форму холекальциферола: для коррекции глубокого дефицита — 2000 МЕ (5 таблеток), дефицита — 1600 МЕ (4 таблетки), недостаточности — 1200 МЕ (3 таблетки), для профилактики — 800 МЕ (2 таблетки). Подростки контрольной группы получали таблетированную форму плацебо, при этом количество таблеток соответствовало степени выраженности сдвигов в содержании 25(ОН)D.

Динамическое исследование 25(ОН)D, проведенное через 6 месяцев, показало существенную разницу в уровне витамина D между группами. Выявлено, что в основной группе, получавшей витамин D, по медианным значениям отмечалась отчетливая

положительная динамика содержания 25(OH)D по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) (Рисунок 4).

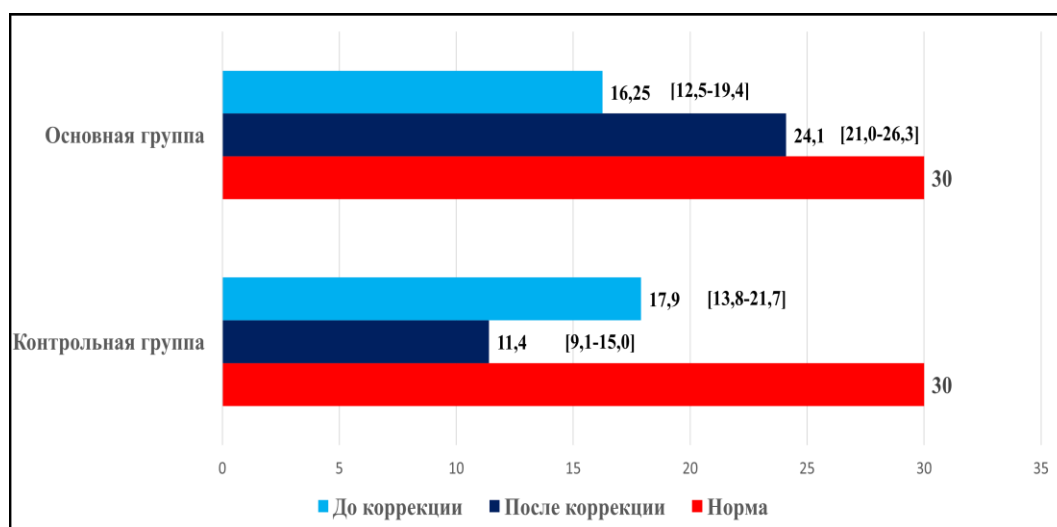


Рисунок 4 – Динамика содержания 25(OH)D (Me [Q1-Q3]) в сыворотке крови у подростков основной группы в сравнении с контрольной группой.

Увеличение 25(OH)D наблюдалось у 93 человек (94,9%), отсутствие положительной динамики — у 5 человек (5,1%). В контрольной группе определялась выраженная отрицательная динамика. Снижение показателя наблюдалось у 82 подростков контрольной группы (у 87,2%), увеличение — в 10 случаях (10,6%), в 2 случаях изменений показателя не было (2,1%). Более того, исходный нормальный уровень 25(OH)D, наблюдавшийся у единичных подростков, снизился до дефицитных значений.

Анализ результатов у подростков основной группы в зависимости от степени выраженности недостаточной обеспеченности витамином D и величины корригирующей дозы холекальциферола показал позитивную динамику содержания 25(OH)D. При этом глубокий дефицит после приема витамина D в дозе 2000ME был полностью нивелирован и у большинства подростков стала наблюдаться недостаточность (Таблица 5). Исходный дефицит 25(OH)D после приема витамина D в дозе 1600 ME у большинства подростков трансформировался в недостаточное содержание, а у 3 человек стал соответствовать нормальному значению. У отдельных подростков (9 человек) при сохранившихся

дефиците отмечено повышение уровня 25(ОН)D ($p<0,01$), и его приближение к нижней границе референсных значений, характерных для недостаточности. Исходная недостаточность 25(ОН)D, скорректированная дозой витамина 1200 МЕ, трансформировалась в норму, а сохранившаяся недостаточность имела достоверное увеличение 25(ОН)D в диапазоне референсных значений недостаточности (от $21,99\pm0,47$ до $26,38\pm0,68$ нг/мл, $p<0,05$) (Таблица 5).

Таблица 5

Динамика содержания 25(ОН)D у подростков с различной степенью выраженности нарушений в статусе витамина после приема корректирующих доз витамина D.

До приема	После приема			
	Глубокий дефицит	Дефицит	Недостаточность	Норма
Глубокий дефицит $7,8\pm0,37$ (n=18)	abs	$17,8\pm0,5$ n=6	$23,58\pm0,9$ n=11	$32,9$ n=1
Дефицит $15,6\pm0,34$ (n=56)	-	$18,28\pm0,6$ n=9	$24,26\pm0,3$ n=44	$35,7\pm3,3$ n=3
Недостаточность $22,6\pm0,48$ (n=20)	-	-	$26,38\pm0,7$ n=14	$31,42\pm0,4$ n=6

Методом множественной линейной регрессии с отбором факторов путем исключения выявлена зависимость увеличения содержания 25(ОН)D у подростков от таких факторов как ИМТ, возраст, исходный уровень витамина D.

Методом бинарной логистической регрессии нами разработана прогностическая модель, позволившая определить вероятность нормализации 25(ОН)D при приеме витамина D в примененных дозах (1200, 1600, 2000 МЕ) продолжительностью более 6 месяцев в зависимости от исходного уровня 25(ОН)D, ИМТ и возраста подростков. Чувствительность прогностической модели составляла 88,9%, специфичность — 80,8%. Согласно результатам проведенного анализа, увеличение ИМТ подростка на 1 кг/м^2 уменьшало шансы нормализации содержания витамина D в сыворотке крови в 1,64 раза (ОШ = 0,61; 95% ДИ: 0,39-0,96). При увеличении исходного содержания витамина D на 1 нг/мл, шансы нормализации его уровня

возрастали в 1,29 раза (95% ДИ: 1,07–1,56), а при увеличении возраста на 1 год — увеличивались в 2,82 раза (95% ДИ: 1,2–6,66).

Проведенный анализ позволил определить, что при глубоком дефиците витамина D у подростков доза холекальциферола 2000 МЕ недостаточна для нормализации статуса витамина D вне зависимости от возраста, ИМТ и продолжительности приема.

В случае дефицита витамина D вероятность нормализации его содержания при приеме дозы 1600 МЕ продолжительностью более 6 месяцев зависит от ИМТ и возраста подростка. У подростков 16–17 лет вероятность нормализации статуса витамина D высокая при нормальной массе тела (от $-1,0$ SD до $+1,0$ SD). Подросткам в возрасте 11–15 лет необходима более высокая корригирующая доза независимо от ИМТ и продолжительности приема, так как шансы нормализовать статус дозой 1600 МЕ минимальны.

При недостаточности витамина D у подростков 11–13 лет доза 1200 МЕ оказалась практически неэффективной независимо от ИМТ, так как возможность нормализации статуса витамина была маловероятной. У подростков 14–17 лет с нормальной массой тела доза 1200 МЕ оказалась адекватной с высокой вероятностью нормализации статуса витамина D при продолжительности приема более 6 месяцев. Более того, доза 1200 МЕ оказалась эффективной и для подростков с избыточной массой тела (от $+1,0$ SD до $+2,0$ SD) в возрасте 16–17 лет. В то же время в возрасте 11–15 лет при избыточной массе тела показаны более высокие дозы для нормализации статуса витамина D.

Таким образом, вероятность нормализации статуса витамина D при долгосрочном применении холекальциферола в дозах 1200–1600–2000 МЕ у подростков во многом определяется возрастом, массой тела и степенью выраженности недостаточной обеспеченности витамином. На основании созданной прогностической модели разработан онлайн-калькулятор, который позволяет рассчитать вероятность нормализации уровня 25(OH)D при назначении исследованных корригирующих доз витамина при наличии данных об исходном содержании кальцидиола, возрасте и массе тела подростка. Калькулятор размещен на сайте <https://medstatistic.ru/calcs/vitamind.html>

Выводы

1. Лабораторно верифицированный гиповитаминоз D (<30 нг/мл) выявлен более чем у 93 % подростков, проживающих в городе Москве, при этом большую часть (68,9 %) составляют подростки с дефицитом витамина D (<20 нг/мл).

2. Среди факторов риска недостаточной обеспеченности витамином D доминирующими для подростков являлись низкая физическая активность, отдельные месяцы года (май, сентябрь), заболевания ЖКТ, ожирение, хронические очаги инфекции в носоглотке и мочевых путях.

3. Частота острых респираторных заболеваний у подростков находится в обратной зависимости от уровня витамина D. Подростки, перенесшие ОРВИ 3-4 и более раз в году, имели более выраженный дефицит или глубокий дефицит ($p < 0,05$).

4. Оценка эффективности примененных доз холекальциферола (1200–2000 МЕ) выявила позитивную динамику медианных значений 25(ОН)D у подростков с различной степенью недостаточной обеспеченности витамином D, однако полная нормализация 25(ОН)D наблюдалась лишь у 11 % подростков.

5. Проведенный анализ вероятности нормализации статуса витамина D при применении корригирующих доз витамина D (1200–2000 МЕ) показал, что нормализация уровня витамина возможна при продолжительности приема более 6 месяцев у подростков и зависит от возраста, массы тела и степени выраженности дефицита. Высокие шансы нормализации статуса имеют подростки с дефицитом 25(ОН)D в возрасте 16–17 лет с нормальной массой тела а также подростки с недостаточностью 25(ОН)D в возрасте 14–17 лет с нормальной массой тела и подростки 16–17 лет с избыточной массой тела. Проведенный анализ результатов обосновывает возможность дифференцированного подхода к выбору дозы холекальциферола.

Практические рекомендации

1. Выраженные нарушения в статусе витамина D у подростков диктуют необходимость внедрения в работу лечебно-профилактических учреждений рекомендаций по круглогодичной профилактике гиповитаминоза D и своевременной коррекции низкого статуса витамина у подростков. При этом следует базироваться на

знаниях о возможных многообразных нарушениях в состоянии здоровья подростков в условиях недостаточной обеспеченности витамином.

2. Подростков с низкой физической активностью, имеющих хроническую патологию (заболевания ЖКТ, ожирение и метаболический синдром, хронические очаги инфекции), частые ОРИ следует относить к группе риска по развитию гиповитаминоза D. Таким подросткам необходимо проведение мониторинга уровня 25(ОН)D в сыворотке крови для своевременного назначения профилактических либо корригирующих доз холекальциферола.

3. Выбор дозы холекальциферола для подростков следует проводить дифференцировано с учетом возраста, массы тела, уровня 25(ОН)D в сыворотке крови и длительности приема рекомендованной дозы. При назначении доз 1200–2000 МЕ для продолжительного приема (более 6 месяцев) целесообразен расчет вероятности нормализации статуса витамина. Использование для расчета онлайн-калькулятора быстро и результативно поможет практическому врачу выбрать индивидуальную дозу холекальциферола для подростка и, соответственно, повысить эффективность корригирующей терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Евсеева (Соловьева)* Е.А.** Коррекция недостаточности витамина D/ Захарова И.Н., Васильева С.В., Дмитриева Ю.А., Мозжухина М.В., **Евсеева (Соловьева)* Е.А.**//Эффективная фармакотерапия. - 2014. № 3. - С. 38-45; 8/1,6с. ИФ – 0,362.
2. **Евсеева (Соловьева)* Е.А.**Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме (часть 1)/ Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Васильева С.В., **Евсеева (Соловьева)* Е.А.**// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2014 Т. 93. № 3. - С. 111-117; 7/1,8 с. ИФ – 0,514.
3. **Евсеева (Соловьева)* Е.А.** Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме (часть 2)/Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Творогова Т.М., Васильева С.В., **Евсеева (Соловьева)* Е.А.** // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2014 Т. 93. № 6. - С. 125-131; 7/1,4 с. ИФ – 0,514.

4. **Евсеева (Соловьева)* Е.А.** Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? / Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Яблочкова С.В., **Евсеева (Соловьева)* Е.А.** // Вопросы современной педиатрии. - 2014 Т. 13. № 1. - С. 134-140; 7/1,8 с. ИФ – 0,964.
5. **Евсеева (Соловьева)* Е.А.** Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве / Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А., **Евсеева (Соловьева)* Е.А.**, Лазарева С.И., Майкова И.Д., Сугян Н.Г. // Педиатрическая фармакология. - 2015 Т. 12. № 5. - С. 528-531; 4/0,6 с. ИФ – 0,737.
6. **Евсеева (Соловьева)* Е.А.** Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о диагностике и коррекции его недостаточности в организме (часть 3) / Захарова И.Н., Громова О.А., Майкова И.Д., Боровик Т.Э., Дмитриева Ю.А., Творогова Т.М., Васильева С.В., Лазарева С.И., **Евсеева (Соловьева)* Е.А.**, Сугян Н.Г., Королева Е.Ю. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2015 Т. 94. № 6. - С. 151-158; 8/0,7 с. ИФ – 0,514.
7. **Евсеева (Соловьева)* Е.А.** Мониторинг статуса витамина D у подростков города Москвы в течение года / Захарова И.Н., Творогова Т.М., Вечерко В.И., Лазарева С.И., Васильева С.В., **Евсеева (Соловьева)* Е.А.** // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2015 Т. 94. № 3. - С. 114-120; 7/1,2 с. ИФ – 0,514.
8. **Евсеева (Соловьева)* Е.А.** Сезонные вариации обеспеченности витаминами и микроэлементами / Лиманова О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Калачёва А.Г., Белоусова Н.В., Егорова Е.Ю., **Евсеева (Соловьева)* 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., Юдина Н.В., Томилова И.К. // Медицинский Совет. – 2016. – С. 20-27; 8/0,36 с. ИФ — 0,572.
9. **Solovyova E.** Efficacy of hypovitaminosis D correction in children of the older age group residing in Moscow /Zakharova I., **Solovyova E.**, Klimov L., Vasilyeva S., Tvorogova T., Sugyan N., Rakhteenko A., Kuryaninova V., Pludowsky P. // Journal of Health Science (USA). - 2017 Т. 5. № 6. - P. 271-281; 11/1,2 p.
10. **Соловьева Е.А.** Эффективность коррекции гиповитаминоза D у детей старшей возрастной группы, проживающих в Москве / Захарова И.Н., **Соловьева Е.А.**, Климов Л.Я., Васильева С.В., Творогова Т.М., Сугян Н.Г., Рахтеенко А.В., Курьянинова В.А.,

Плудовский П.Р. // Медицинский совет. - 2017. № 9. - С. 136-142; 7/0,8 с. ИФ – 0,572.

11. **Соловьева Е.А.** Недостаточность витамина D у детей города Москвы в зависимости от сезона года / 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. // Практическая медицина. - 2017. № 5 (106). - С. 28-31; 4/0,2 с. ИФ – 0,397.
12. **Соловьева Е.А.** Факторы, влияющие на статус витамина D у московских подростков / Захарова И.Н., **Соловьева Е.А.**, Творогова Т.М., Лазарева С.И., Вилькен Т.Ю., Сугян Н.Г. // Медицинский совет. - 2019. № 17. - С. 50-57; 8/1,3 с. ИФ – 0,605.
13. **Соловьева Е.А.** Дифференцированный подход к коррекции низкого статуса витамина D у девочек-подростков г. Москвы / Захарова И.Н., **Соловьева Е.А.**, Творогова Т.М., Сугян Н.Г. // Медицинский Совет. – 2021. № 17. – С. 256-263; 8/2 с. ИФ – 0,605.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

25(ОН)D – кальцидиол

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

МЕ – международная единица

ОРИ – острая респираторная инфекция

ОШ – отношение шансов

Me – медиана

SD – стандартное отклонение