

CONSILIUM MEDICUM

Приложение к журналу Consilium Medicum



педиатрия

№1 2017

Лечение и профилактика инфекций мочевых путей

Рациональная антибактериальная терапия инфекций ЛОР-органов

Функциональный запор у детей

Возможные меры по снижению рисков развития
антибиотикоассоциированных диарей

Ультразвуковая диагностика кист брюшной полости

Коррекция недостаточности витамина D у детей раннего возраста
в Российской Федерации

Провокационные тесты при пищевой аллергии

Терапия атопического дерматита

Аллергический ринит как фактор формирования бронхиальной астмы у детей

Низкорослость у детей и подростков

Сахарный диабет типа 1 у детей и подростков

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью

Коррекция недостаточности витамина D у детей раннего возраста в Российской Федерации (результаты исследования РОДНИЧОК-2)

И.Н.Захарова¹, Л.Я.Климов², С.В.Мальцев³, С.И.Малыевская⁴, О.А.Громова⁵, В.А.Курьянинова², С.В.Долбня², А.В.Ягупова², А.Н.Касьянова², Д.В.Бобрышев², Г.С.Анисимов⁶, Е.А.Соловьева¹, Е.Ю.Королева⁷, А.М.Закирова⁸, Е.В.Гольшева⁹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11;

⁴ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России. 163000, Россия, Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51;

⁵ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. 153000, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8;

⁶ФГАУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет». 355009, Россия, Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1;

⁷Клиника «Мать и дитя». 127015, Россия, Москва, ул. Бутырская, д. 46, стр. 2;

⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;

⁹ГБУЗ АО «Архангельская областная детская больница им. П.Г.Выжлевецова». 163002, Россия, Архангельск, пр-т Обводный канал, д. 7

В работе представлены результаты российского многоцентрового исследования РОДНИЧОК-2, в котором анализировалась эффективность и безопасность курсовой схемы медикаментозной коррекции гиповитаминоза D у детей первых 3 лет жизни, в которой суточная доза холекальциферола назначалась дифференцированно в зависимости от исходного уровня 25(OH)D. Продемонстрирована прямая зависимость исходной обеспеченности витамином D от предшествующего анализу приема холекальциферола. Высокая эффективность предложенной схемы продемонстрирована у детей, начиная с первого полугодия жизни. Уровень кальцидиола у детей на фоне месячного приема от 1000 до 4000 МЕ/сут увеличился с 23,7 нг/мл до 45,5 нг/мл ($p < 0,001$), а частота нормальной обеспеченности возросла с 33,3 до 74,5% ($p < 0,001$). Медиана прироста показателя кальцидиола у детей на фоне месячного курса приема 1000 МЕ/сут составила 2,9 нг/мл, 2000 МЕ/сут – 22,3 нг/мл, 3000 МЕ/сут – 22,6 нг/мл, 4000 МЕ/сут – 32,0 нг/мл. Прирост уровня 25(OH)D тесно коррелирует с суточной дозой холекальциферола ($r = 0,504$, $p < 0,001$). Предложенная авторами схема наряду с эффективностью продемонстрировала высокий профиль безопасности, пороговый уровень 100 нг/мл превышен лишь у 3,9% детей. Полученные результаты продемонстрировали однонаправленный характер и сопоставимую эффективность у детей раннего возраста во всех городах исследования (Архангельск, Москва, Казань, Ставрополь), что позволяет рекомендовать предложенную схему коррекции гиповитаминоза D на всей территории Российской Федерации.

Ключевые слова: дети раннего возраста, гиповитаминоз D, холекальциферол, профилактика, лекарственная коррекция, курсовая доза.

zakharova-rmapo@yandex.ru

Для цитирования: Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В. и др. Коррекция недостаточности витамина D у детей раннего возраста в Российской Федерации (результаты исследования РОДНИЧОК-2). Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 1: 73–81.

Correction of vitamin D deficiency in young children in the Russian Federation (results of the RODNICHOK-2 study)

I.N.Zakharova¹, L.Ya.Klimov², S.V.Maltcev³, S.I.Malyavskaya⁴, O.A.Gromova⁵, V.A.Kuryaninova², S.V.Dolbnya², A.V.Yagupova², A.N.Kasyanova², D.V.Bobryshev², G.S.Anisimov⁶, E.A.Solovyeva¹, E.Yu.Koroleva⁷, A.M.Zakirova⁸, E.V.Golysheva⁹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 355017, Russian Federation, Stavropol, ul. Mira, d. 310;

³Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Mushtari, d. 11;

⁴Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 163000, Russian Federation, Arkhangelsk, pr-t Troitskii, d. 51;

⁵Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153000, Russian Federation, Ivanovo, Sheremetevskii pr-t, d. 8;

⁶North-Caucasus Federal University. 355009, Russian Federation, Stavropol, ul. Pushkina, d. 1;

⁷Clinic "Mother and Child". 127015, Russian Federation, Moscow, ul. Butyrskaiia, d. 46, str. 2;

⁸Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Butlerova, d. 49;

⁹Vyzhlevtsov Arkhangelsk regional children's hospital. 163002, Russian Federation, Arkhangelsk, pr-t Obvodnyi kanal, d. 7

The paper presents the results of the Russian multicenter study RODNICHOK-2, which analyzed the efficacy and safety of the course regimen for the pharmacokinetic correction of hypovitaminosis D in children of the first 3 years of life, in which the daily dose of cholecalciferol was differentiated depending on the baseline level of 25 (OH) D. The direct dependence of the initial provision with vitamin D on the previous analysis of cholecalciferol was demonstrated. High efficiency of the proposed scheme is demonstrated in children, starting with the first half of life. The level of calcidiol in children against the background of a monthly intake of 1000 to 4000 IU/day increased from 23.7 ng/ml to 45.5 ng/ml ($p < 0.001$), and the normalcy rate increased from 33.3% to 74.5% ($p < 0.001$). The median increase in the index of calcidiol in children against the background of a monthly course of 1000 IU / day was 2.9 ng/ml, 2000 IU/day – 22.3 ng/ml, 3000 IU/day – 22.6 ng/ml, 4000 IU/Day – 32.0 ng/ml. The increase in level 25 (OH) D closely correlates with the daily dose of cholecalciferol ($r = 0.504$, $p < 0.001$). The scheme proposed by the authors along with the effectiveness demonstrated a high safety profile, the threshold level of 100 ng/ml was exceeded only in 3.9% of children. The obtained results demonstrated unidirectional nature and comparable efficacy in young children in all cities of the study (Arkhangelsk, Moscow, Kazan, Stavropol), which allows recommending the proposed scheme for correcting hypovitaminosis D throughout the Russian Federation.

Key words: children of early age, hypovitaminosis D, cholecalciferol, prophylaxis, drug correction, course dose.

zakharova-rmapo@yandex.ru

For citation: Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Maltcev S.V. et al. Correction of vitamin D deficiency in young children in the Russian Federation (results of the RODNICHOK-2 study). *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2017; 1: 73–81.

Дефицит витамина D, признанный в настоящее время в мире одной из наиболее важных проблем, влияющих на популяционное здоровье, интенсивно изучается отечественными и зарубежными специалистами [1–3]. Российская педиатрическая школа на протяжении всего XX в. традиционно уделяла большое внимание исследованиям витамина D, разработав достаточно эффективную и проверенную временем концепцию профилактики и лечения рахита [4]. В то же время за последние 20 лет в мире произошло коренное изменение представлений о так называемых «некальциемических» эффектах витамина D, которым отводится важная роль в профилактике острых и хронических, инфекционных и неинфекционных заболеваний человека [5–8].

Необходимость мониторинга уровня 25(OH)D с самого раннего возраста признана во многих странах, разработаны универсальные для детей и взрослых критерии обеспеченности витамином D [4, 9, 10].

Начиная с пренатального периода витамину D отводится существенная роль в снижении риска патологического течения беременности и ее осложнений, доказаны тесная зависимость между уровнем 25(OH)D в крови беременной женщины и пуповинной кровью новорожденного, влияние неблагоприятного антенатального анамнеза на существенное снижение обеспеченности детей первых месяцев жизни и отсутствие у них депо витамина D [11–14].

В течение последних лет российскими исследователями в разных регионах страны детально проанализированы динамика обеспеченности витамином D детей грудного возраста, зависимость между характером вскармливания и риском развития гиповитаминоза D, на основании чего убедительно доказаны необходимость повышения профилактической дозы и целесообразность круглогодичного назначения препаратов холекальциферола детям на всей территории Российской Федерации [15–22].

Несмотря на приоритетное внимание, уделяемое проблеме профилактики гиповитаминоза D, во всем мире и в нашей стране весьма актуален вопрос внедрения эффективных и безопасных стратегий коррекции недостаточности витамина D в разных группах населения. В странах Северной Америки (США, Канаде), европейских государствах приняты и реализуются на практике национальные, континентальные консенсусы и практические рекомендации по коррекции гиповитаминоза D [10, 23–28].

В соответствии с рекомендациями по профилактике и лечению дефицита витамина D в Центральной Европе длительность курса коррекции может составлять от 1 до 3 мес, в зависимости от тяжести гиповитаминоза D. Мониторинг уровня 25(OH)D рекомендован спустя 3–4 мес по окончании приема терапевтических доз, а затем 1 раз в полгода, особенно при наличии факторов риска. В случаях тяжелого дефицита целесообразно также контролировать уровень кальция, концентрацию фосфатов, активность щелочной фосфатазы и уровень суточной кальциурии [29].

К сожалению, в РФ эффективность профилактики гиповитаминоза D в раннем возрасте явно недостаточна, а распространенность дефицита и недостаточности, напротив, относительно высока, причем частота гиповитаминоза D не только существенно увеличивается на втором и третьем годах жизни, но и значительно различается в зависимости от региона проживания [15, 16, 19, 30, 31].

Повсеместная практика назначения российскими врачами-педиатрами витамина D с целью профилактики рахита, при которой препараты холекальциферола используются, как правило, лишь на первом году жизни – в самом уязвимом для формирования костных деформаций возрасте, несомненно, приводит к зримому эффекту в отношении костно-мышечной системы, но, увы, эффекту лишь временному, связанному с так называемым кальциемическим действием витамина D.

В то же время пролонгированные «некальциемические» эффекты, определяющие его влияние на большинство органов и тканей организма, осуществляются лишь при концентрации кальцидиола не менее 30 нг/мл, достичь которой на территории РФ можно исключительно путем увеличения дозы препаратов холекальциферола [15, 19]. Именно поэтому современная стратегия превентивной профилактической медицины диктует необходимость ежедневного на протяжении всей жизни приема витамина D и изменения принципа назначения холекальциферола российским педиатрическим сообществом под девизом: «От профилактики рахита в раннем возрасте к эффективной пожизненной профилактике гиповитаминоза D».

В рамках реализации Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» разработана схема лекарственной коррекции гиповитаминоза D у детей первых 3 лет жизни с использованием водного раствора холекальциферола.

Цель работы – разработать и апробировать в разных регионах РФ схему профилактики и коррекции недостаточности витамина D в зависимости от исходного уровня кальцидиола у детей первых 3 лет жизни.

Материалы и методы

Представленный в настоящей работе анализ выполнен в рамках многоцентрового когортного проспективного неконтролируемого исследования RODNICHOK-2, проводившегося в период с ноября 2015 до декабря 2016 г. по единому протоколу в Москве, Архангельске, Казани и Ставрополе.

Обследованы 384 ребенка первых 3 лет жизни, из которых 85 (22,1%) – в возрасте от 1 до 6 мес, 65 (16,9%) – от 6 до 12 мес, 117 (30,5%) детей второго, 117 (30,5%) – третьего года жизни. По месту жительства обследованные дети распределились следующим образом: Москва – 68 (17,7%), Архангельск – 99 (25,8%), Казань – 113 (29,4%), Ставрополь – 104 (27,1%) ребенка.

Критериями включения ребенка в исследование являлись: возраст от 1 до 36 мес, удовлетворительное состояние на момент исследования, возможность взятия

крови, согласие родителей на участие в исследовании. Письменное информированное согласие было получено от родителей каждого ребенка. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике ФГБОУ ДПО РМАНПО.

Критерии исключения: наличие у детей генетических синдромов и нарушений психического развития, активного рахита, нарушения печеночной и/или почечной функции, задержка внутриутробного развития/гипотрофия 2–3-й степени, наличие синдрома мальабсорбции.

Определение уровня кальцидиола сыворотки крови методом конкурентного хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) было выполнено в лаборатории научного центра «ЭФИС» (Москва).

Интерпретацию результатов определения уровня 25(OH)D осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011 г.): тяжелый дефицит – уровень 25(OH)D < 10 нг/мл; дефицит – от 10 до 20 нг/мл; недостаточность – 21–29 нг/мл; нормальное содержание – 30–100 нг/мл, уровень более 100 нг/мл расценивали как избыточный, требующий коррекции дозы витамина D [1, 4].

На I этапе у всех обследованных пациентов анализировалось влияние предшествующей медикаментозной дотации препаратами холекальциферола на исходную обеспеченность витамином D.

Среди младенцев первого года жизни на грудном вскармливании (ГВ) находились 70 (46,7%), адаптированные молочные смеси получали 80 (53,3%) детей. На первом году жизни из 150 детей профилактика рахита и недостаточности витамина D проводилась 105 (70,0%) пациентам, из 117 детей в возрасте от 1 до 2 лет витамин D получали 60 (51,3%) пациентов, а из 117 детей старше 2 лет – только 23 (19,7%) ребенка. Доза препаратов холекальциферола, которую пациенты получали до начала исследования, у 83 (44,1%) детей составляла 500 МЕ/сут, 76 (40,4%) – 1000 МЕ/сут и 29 (15,4%) пациентов – 1500 МЕ/сут.

Дети, получающие адаптированные молочные смеси, имеют дополнительный энтеральный источник холекальциферола. Для анализа влияния на обеспеченность витамином D одновременно типа вскармливания и дополнительной дотации витаминсодержащими препаратами дети первого года жизни были разделены на отдельные подгруппы (грудное – ГВ, и искусственное вскармливание – ИВ), а дети второго и третьего года жизни – на принимающих и не принимающих препараты холекальциферола (рис. 1).

После определения исходного статуса витамина D участникам исследования назначался холекальциферол в течение 30 дней. Суточная доза витамина D назначалась дифференцированно: при исходном уровне 25(OH)D сыворотки менее 10 нг/мл – 4000 МЕ/сут, от 10 до 20 нг/мл – 3000 МЕ/сут, при уровне от 20 до 29 нг/мл – 2000 МЕ/сут, при уровне более 30 нг/мл – профилактическая доза 1000 МЕ/сут.

В качестве препарата витамина D применялся водный раствор холекальциферола 500 МЕ в капле (Аквадетрим®, производство МЕДАНА ФАРМА, Польша).

По итогам 30 дней приема водного раствора витамина D (Аквадетрим®) проводилось контрольное лабораторное обследование (рис. 2).

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ AtteStat, Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для выяснения типа распределения данных использовали критерий Шапиро–Уилка. Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных данных определяли медиану (Me) и квартили [25Q–75Q].

В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормаль-

Рис. 1. Распределение детей в зависимости от возраста, вида вскармливания и исходного приема витамина D.

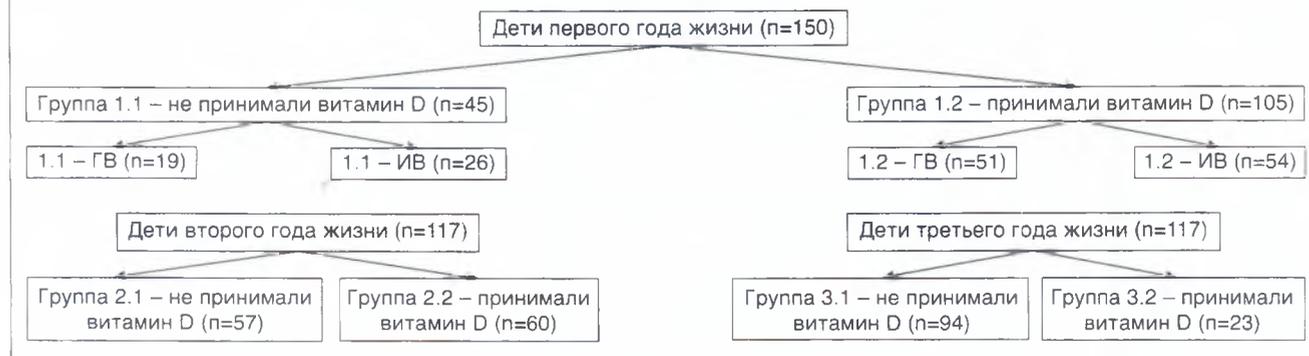


Рис. 2. Схема проведения II этапа исследования.



ного в группах с количественными непараметрическими данными, – U-критерий Манна–Уитни. Для выявления статистической значимости различий между качественными данными применяли критерий Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок и точный критерий Фишера (если один из показателей был менее 4, а общее число показателей менее 30). Для оценки связи между показателями использовали коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и Кендалла. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [32].

Результаты и обсуждение
Анализ исходной обеспеченности витамином D детей раннего возраста

У детей раннего возраста в РФ исходный уровень кальцидиола, по результатам определения которого назначалась лечебная доза холекальциферола, составил 23,7 [13,8–34,9] нг/мл.

Тяжелый дефицит витамина D (уровень менее 10 нг/мл) диагностирован у 58 (15,1%), дефицит (уровень от 10 до 19 нг/мл) выявлен в 101 (26,3%), недостаточность (от 20 до 29 нг/мл) – в 97 (25,3%), а нормальная обеспеченность – лишь в 128 (33,3%) случаях.

В первом полугодии жизни уровень витамина D у детей в РФ составил 25,8 [13,8–43,2] нг/мл, во втором полугодии – 33,9 [16,9–43,0] нг/мл, но в дальнейшем начиная с возраста 12 мес он неуклонно падает, составляя на втором году жизни 24,1 [16,2–32,3] нг/мл, а на третьем – лишь 18,4 [11,4–25,0] нг/мл. Очевидно, что на первом году жизни, особенно в возрасте от 6 до 12 мес, большинство детей, согласно рекомендациям врачей-педиатров, получают препараты холекальциферола, что и обуславливает относительно удовлетворительную обеспеченность витамином D. На втором, и тем более на третьем годах жизни, число детей, получающих витамин D, существенно сокращается, а это, в свою очередь, неизбежно сопровождается снижением уровня кальцидиола и нарастанием числа детей с дефицитом витамина D.

На рис. 3 представлена медиана, а на рис. 4 – структура исходной обеспеченности витамином D детей в исследовательских центрах.

Очевидно, что различия в уровне обеспеченности витамином D в различных городах России обусловлены отнюдь не географическим расположением и интенсивностью инсоляции, а исключительно частотой назначения препаратов холекальциферола. В Архангельске прием витамина D к моменту исходного анализа осуществлялся у 79 (79,8%) детей, в Москве – 38 (55,9%), в Ставрополе – 43 (41,3%), а в Казани – лишь у 25 (22,1%) детей. Тем не менее даже в Архангельске нормальная обеспеченность выявлена лишь у 47 (47,4%) детей, в Москве – у 42 (61,8%), а в Казани она достигнута только у 9 (8,0%) детей раннего возраста.

В табл. 1 представлены общероссийские данные сравнительного анализа результатов исходного определения уровня витамина D в зависимости от предшествующего приема препаратов холекальциферола.

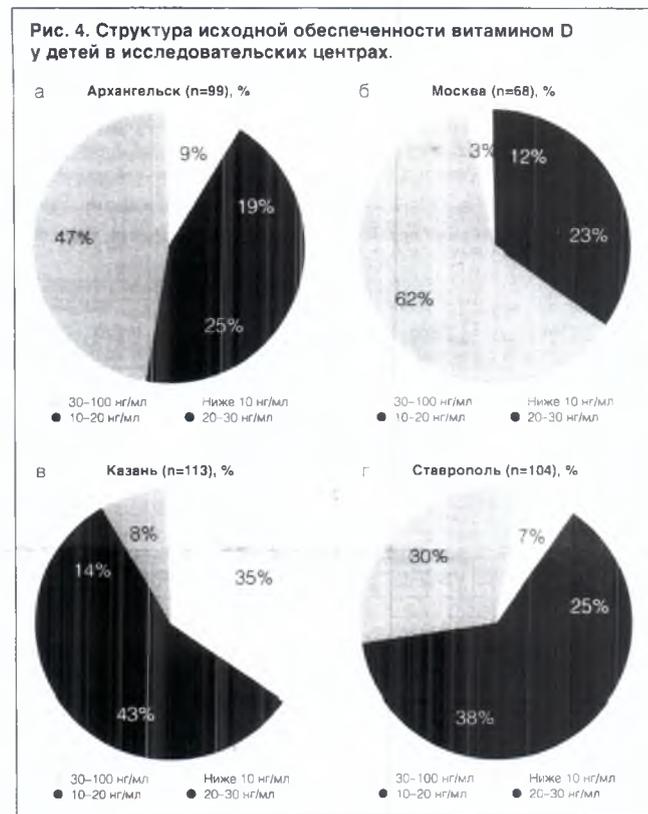
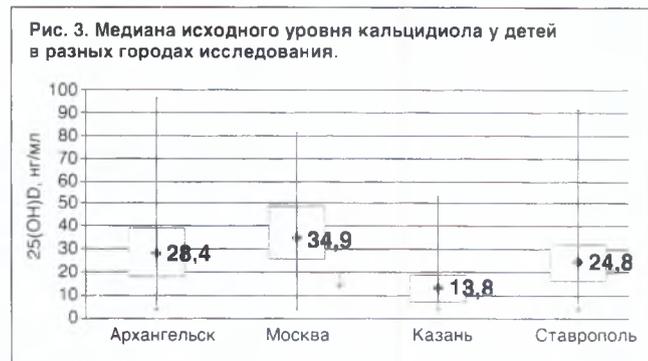
На основании анализа представленных в табл. 1 данных можно сделать ряд важных выводов:

1) достичь адекватной обеспеченности витамином D у детей первого года жизни без получения пероральных препаратов холекальциферола ни на грудном, ни на искусственном вскармливании (ИВ) невозможно;

2) прием препаратов витамина D у детей во всех возрастных группах сопровождается достоверным ростом уровня кальцидиола;

3) у детей второго и особенно третьего года жизни наблюдается прогрессирующее снижение уровня 25(OH)D, причем на третьем году жизни даже назначение существующих на сегодняшний день профилактических доз холекальциферола не позволяет добиться нормальной обеспеченности витамином D.

Базируясь на этих предварительных выводах, мы разработали и апробировали схему коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста, основанную на дифференцированном дозировании холекальциферола в зависимости от исходного уровня 25(OH)D в сыворотке крови.



Возраст детей, мес	Не принимали витамин D (Ме) [25Q–75Q]	Принимали витамина D (Ме) [25Q–75Q]	p
1–6, ГВ	9,4 [4,1–15,3] (n=16)	37,4 [15,2–52,4] (n=25)	<0,001
1–6, ИВ	18,7 [13,7–27,2] (n=22)	47,3 [31,6–58,0] (n=22)	<0,001
6–12, ГВ	13,7 [4,0–17,3] (n=3)	35,5 [28,9–46,8] (n=26)	<0,001
6–12, ИВ	25,2 [18,6–35,1] (n=4)	33,7 [16,0–45,7] (n=32)	<0,001
12–24	20,6 [10,8–24,8] (n=57)	30,5 [21,1–44,4] (n=60)	<0,001
24–36	16,8 [10,6–23,0] (n=94)	27,5 [23,0–32,9] (n=23)	<0,001

Анализ эффективности медикаментозной коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста

Медиана кальцидиола в общей группе (n=384) на фоне месячного курса терапии водным раствором холекальциферола повысилась с 23,7 [13,8–34,9] нг/мл до 45,5 [31,5–62,8] нг/мл ($p < 0,001$).

На рис. 5 представлены гистограммы распределения показателей 25(OH)D до и после месячного курса холекальциферола.

Анализ показывает, что если до назначения нами 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%); $p < 0,001$. Параллельно значительно уменьшилось число детей с тяжелым дефицитом (менее 10 нг/мл) – с 58 (15,1%) до 2 (0,5%), дефицитом (от 10 до 20 нг/мл) – с 101 (26,3%) до 24 (6,4%) и 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 из них 9 (60,0%) были в возрасте до 6 мес и все находились на ГВ, а исходный показатель кальцидиола у них, как правило, соответствовал тяжелому дефициту.

Используемая нами у детей первых 3 лет жизни схема коррекции дефицита и недостаточности витамина D лечебными дозами холекальциферола сопровождается двукратным ростом уровня 25(OH)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. 6 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(OH)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, наблюдается минимальный риск передозировки.

В табл. 2 представлены результаты коррекции препаратом холекальциферола у детей в зависимости от возраста.

Во-первых, во всех возрастных группах достигнут существенный прирост уровня 25(OH)D, а во-вторых, 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 исключая 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 корректировать показатель обеспеченности витамином D без существенного риска передозировки.

Анализ результатов, представленных в табл. 3, демонстрирует отчетливый дозозависимый эффект препаратов холекальциферола. В общей группе отрицательный прирост уровня кальцидиола отмечается лишь в 65 (16,9%) случаев, 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



Рег. удостоверение № П 14014285/11

ПЕРВЫЙ В РОССИИ
ВОДНЫЙ РАСТВОР
ВИТАМИНА D₃¹

АкваДетрим®

Водный раствор витамина D₃
всасывается в ЖКТ ребенка
независимо от степени
его зрелости и сопутствующей
патологии^{2,3}



Организация, принимающая претензии потребителей:
АО «Акрихин» 142450, Московская область,
Ногинский район, г. Старая Купавна,
ул. Кирова, 29. Тел. (495) 702-9506

1 <http://gris.rosminzdrav.ru>

2 Инструкция по медицинскому применению Аквадетрим®

3 Стенина О.И. «Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни» //

Практика педиатра. февраль 2013

Рис. 5. Распределение детей по достижению уровня 30 нг/мл: а – до курса холекальциферола; б – после курса холекальциферола.

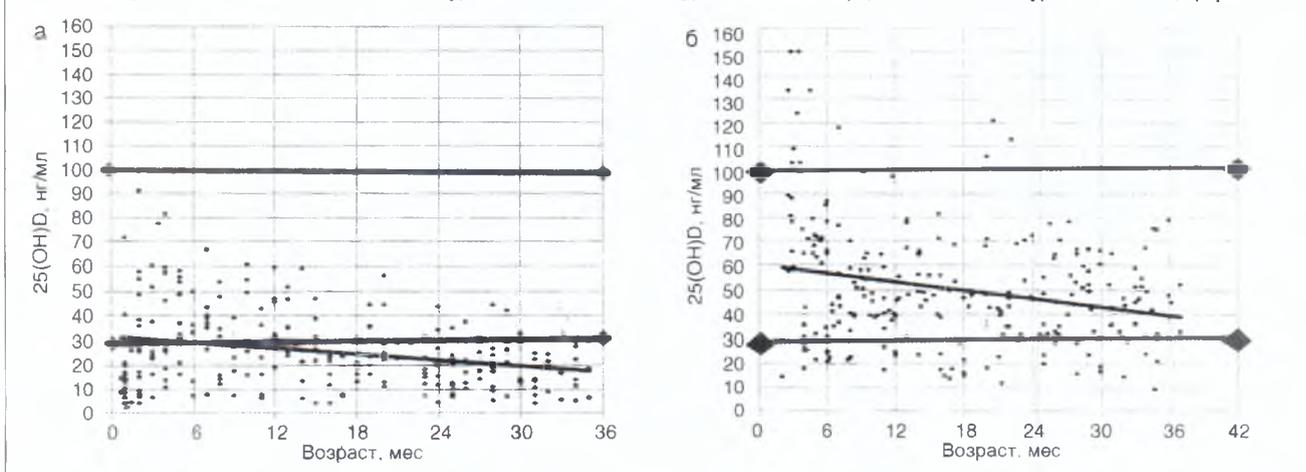


Рис. 6. Динамика уровня 25(OH)D на фоне курса коррекции в исследовательских центрах.

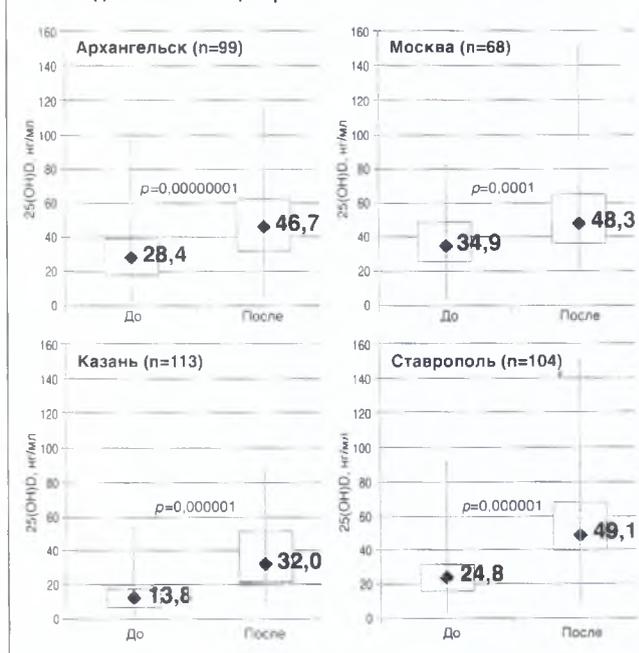


Таблица 2. Динамика уровня кальцидиола на фоне приема холекальциферола в зависимости от возраста

Возраст детей, мес	Ме 25(OH)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

симости от исходного уровня 25(OH)D при соблюдении комплаенса позволяет по итогам месячного курса и контроля уровня кальцидиола переводить подавляющее большинство детей первого года жизни на профилактическую дозу холекальциферола 1000 МЕ/сут, второго и третьего года – на 1500 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 дозы может использоваться дозировка 1500 МЕ/сут.

Анализ безопасности схемы 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 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 Аквадетрим®.

Развитие токсических эффектов, в соответствии с современными рекомендациями по профилактике и лечению дефицита витамина D, связано с достижением уровня 25(OH)D сыворотки крови более 150 нг/мл [1, 4]. 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(OH)D < 30 нг/мл диагностирован в 83 (21,6%), от 30 до 50 нг/мл – 151 (39,3%), от 50 до 70 нг/мл – 91 (23,7%), от 70 до 100 нг/мл – в 44 (11,5%) случаях, а уровень более 100 нг/мл – у 15 (3,9%) детей.

отрицательного прироста не было у детей, получавших 4000 МЕ/сут холекальциферола.

На фоне использования профилактической дозы 1000 МЕ/сут соотношение частоты положительного и отрицательного прироста составило лишь 1,3:1, на фоне лечебных дозы 2000 МЕ/сут – 18,2:1 ($p < 0,001$), а при дозе 3000 МЕ/сут – 19:1 ($p < 0,001$). 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(OH)D в рамках курса коррекции превысил 60 нг/мл, причем в 26 (81,3%) из этих случаев 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, 3000 МЕ/сут – 22,6 [11,6–43,6] нг/мл, 4000 МЕ/сут – 32,0 [15,4–59,8] нг/мл. Корреляционный анализ продемонстрировал существенную взаимосвязь между суточной дозой холекальциферола и приростом уровня 25(OH)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 зави-

Таблица 3. 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)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
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

Таблица 4. Уровень 25(ОН)D 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)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
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 5. Сравнительная характеристика групп детей после курса холекальциферола

Показатель	Уровень 25(ОН)D после коррекции, Ме [25Q–75Q], нг/мл				
	до 30 (n=83)	30–50 (n=151)	50–70 (n=91)	70–100 (n=44)	более 100 (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 тела, 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]

В табл. 4 представлена структура обеспеченности витамином D детей раннего возраста после курса коррекции в зависимости от величины лечебных доз холекальциферола.

Анализ показывает, что из 384 детей у 83 (21,6%) 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 диагностирован в 286 (74,5%) случаях, причем у 242 (63,0%) он находится 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 нарастание 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. 5.

Анализ результатов, представленных в табл. 5, позволяет понять, у каких детей в процессе курса коррекции существует потенциальный риск достижения потенциально опасного уровня 100 нг/мл. Дети с посткоррек-

ционным 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 ГВ, 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.

Заключение

Разработанные и принятые в большинстве стран мира критерии обеспеченности витамином D должны быть внедрены в работу амбулаторной педиатрической службы России. Необходимость рутинного лабораторного обследования с целью мониторинга уровня витамина D на всем протяжении жизни, начиная с периода новорожденности, в РФ в ближайшие годы станет очевидной для большинства врачей амбулаторного и стационарного звеньев детского здравоохранения.

Масштабные многоцентровые фармакоэпидемиологические исследования РОДНИЧОК-1 и РОДНИЧОК-2, выполненные отечественными специалистами в течение 2013–2016 гг., позволили, с одной стороны, об-

основать необходимость повышения профилактической дозы холекальциферола, а с другой стороны, создать и успешно апробировать схему коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста. Представленные в печати и неоднократно озвученные на многочисленных симпозиумах результаты легли в основу разработанной Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», проект которой детально обсужден на прошедшем в феврале 2017 г. XVIII Съезде педиатров России.

Скорейшее внедрение в практическую деятельность педиатрического сообщества России представленных в настоящей статье и Национальной программе рекомендаций по лекарственной коррекции гиповитаминоза D позволит существенно сократить частоту дефицита и недостаточности витамина D у детей раннего возраста.

Литература/References

- Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D – смена парадигмы. Под ред. Е.И.Гусева, И.Н.Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 576. / Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D – smena paradigmy. Pod red. E.I.Guseva, I.N.Zakharovoi. M.: GEOTAR-Media, 2017; s. 576. [in Russian]
- Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006; p. 129–37.
- Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. Практич. медицина. 2014; 9 (85): 12–8. / Mal'tsev S.V., Mansurova G.Sh. Metabolizm vitamina D i puti realizatsii ego osnovnykh funktsii. Praktich. meditsina. 2014; 9 (85): 12–8. [in Russian]
- Захарова И.Н., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Дмитриева Ю.А. Рахит и гиповитаминоз D – новый взгляд на давно существующую проблему: пособие для врачей. М., 2011. / Zakharova I.N., Korovina N.A., Borovik T.E., Dmitrieva Yu.A. Rakhit i gipovitaminoz D – novyi vzgliad na davno sushchestvuiushchuiu problemu: posobie dlia vrachei. M., 2011. [in Russian]
- Holick MF. Vitamin D: extraskeleral health. Rheum Dis Clin North Am 2012; 5: 95–105.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Учайкин В.Ф., Лиманова О.А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противовирусного иммунитета. Инфекционные болезни. 2014; 12 (4): 65–74. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Uchaikin V.F., Limanova O.A. Rol' vitamina D v podderzhanii protivotuberkuleznogo, antiviruznogo i obshchego protivoinfetsionnogo immuniteta. Infektsionnye bolezni. 2014; 12 (4): 65–74. [in Russian]
- Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357 (3): 266–81.
- Grant WB. The role of vitamin D supplements in treating health condition and diseases common among those with intellectual and/or developmental disabilities. Standardy Medyczne Pediatria 2015; 12 (5): 775–80.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006; 84 (1): 18–28.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney DA, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1911–30.
- Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Закирова А.М., Васильева Э.Н. Роль витамина D в системе мать-плацента-плод. Практич. медицина. 2016; 1 (93): 26–31. / Mal'tsev S.V., Mansurova G.Sh., Zakirova A.M., Vasil'eva E.N. Rol' vitamina D v sisteme mat'-platsenta-plod. Praktich. meditsina. 2016; 1 (93): 26–31. [in Russian]
- Долбня С.В. Обеспеченность витамином D и особенности фосфорно-кальциевого метаболизма у новорожденных детей Ставропольского края. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2015; 60 (4): 262–6. / Dolbnia S.V. Obespechennost' vitaminom D i osobennosti fosforno-kal'tsievogo metabolizma u novorozhdennykh detei Stavropol'skogo kraia. Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2015; 60 (4): 262–6. [in Russian]
- Klimov L.Ya., Dolbnia S.V., Kur'yaninova V.A., Alaverdyan L.S., Kasyanova A.N., Bobryshev D.V., Bondar T.P., Anisimov G.S., Abramskaya L.M. Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region. Мед. вестн. Северного Кавказа. 2015; 10 (2): 159–63. / Klimov L.Ya., Dolbnia S.V., Kur'yaninova V.A., Alaverdyan L.S., Kasyanova A.N., Bobryshev D.V., Bondar T.P., Anisimov G.S., Abramskaya L.M. Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region. Med. vestn. Severnogo Kavkaza. 2015; 10 (2): 159–63. [in Russian]
- Долбня С.В., Касьянова А.Н., Алавердян Л.С., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Атанесян Р.А. Влияниеотягощенного антенатального периода на обеспеченность витамином D детей первых месяцев жизни. Вестн. молодого ученого. 2016; 12 (3): 3–6. / Dolbnia S.V., Kas'ianova A.N., Alaverdian L.S., Jagupova A.V., Kur'ianinova V.A., Atanesian R.A. Vliianie otiagoshchennogo antenatal'nogo perioda na obespechennost' vitaminom D detei pervykh mesiatsev zhizni. Vestn. mladogo uchenogo. 2016; 12 (3): 3–6. [in Russian]
- 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. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (6): 68–76. / Zakharova I.N., Klimov L.Ja., Kur'ianinova V.A., Dolbnia S.V., Maikova I.D., Kas'ianova A.N., Anisimov G.S., Bobryshev D.V., Evseeva E.A. Obespechennost' vitaminom D detei grudnogo vozrasta. Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2016; 61 (6): 68–76. [in Russian]
- Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни и коррекция его дефицита. Вестн. совр. клин. медицины. 2016; 9 (2): 61–4. / Mal'tsev S.V., Zakirova A.M., Mansurova G.Sh. Obespechennost' vitaminom D detei pervogo goda zhizni i korrektsiia ego defitsita. Vestn. sovr. klin. meditsiny. 2016; 9 (2): 61–4. [in Russian]
- 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. Мед. совет. 2015; 14: 14–9. / Klimov L.Ja., Zakharova I.N., Kur'ianinova V.A., Dolbnia S.V., Arutiunian T.M., Kas'ianova A.N., Anisimov G.S., Abramskaja L.M., Borisova Ju.V., Maikova I.D. Status vitamina D u detei iuga Rossii v osenne-zimnem periode goda. Med. sovet. 2015; 14: 14–9. [in Russian]
- Малиявская 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. Вopr. совр. педиатрии. 2015; 14 (6): 681–5. / Maliavskaja S.I., Zakharova I.N., Kostrova G.N., Lebedev A.V., Golyshcheva E.V., Suranova I.V., Maikova I.D., Evseeva E.A. Obespechennost' vitaminom D naseleniia razlichnykh vozrastnykh grupp, prozhivaiushchikh v gorode Arkhangel'ske. Vopr. sovr. pediatrii. 2015; 14 (6): 681–5. [in Russian]
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Громова О.А., 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. Журн. им. Г.Н.Сперанского. 2016; 95 (6): 62–70. / Zakharova I.N., Klimov L.Ja., Kur'ianinova V.A., Gromova O.A., Dolbnia S.V., Kas'ianova A.N., Stoian M.V., Anisimov G.S., Evseeva E.A., Maikova I.D., Koroleva E.Yu., Volodin N.N., Zelinskaia D.I., Cheburkin A.A., Holodova I.N. Effektivnost' profilaktiki gipovitaminosa D u detei pervogo goda zhizni: rol' vskarmlivaniia, vlianie dozy i dlitel'nosti primeneniia preparatov kholekal'tsiferola. Pediatriia. Zhurn. im. G.N.Speranskogo. 2016; 95 (6): 62–70. [in Russian]
- Малиявская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., Голышева Е.В. Обеспеченность витамином D различных возрастных групп населения г. Архангельска. Экология человека. 2016; 12: 37–42. / Maliavskaja S.I., Kostrova G.N., Lebedev A.V., Golyshcheva E.V. Obespechennost' vitaminom D razlichnykh vozrastnykh grupp naseleniia g. Arkhangel'ska. Ekologiya cheloveka. 2016; 12: 37–42. [in Russian]
- Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей раннего возраста из группы медико-социального риска. Практич. медицина. 2016; 8 (100): 29–37. / Mal'tsev S.V., Zakirova A.M., Mansurova G.Sh. Obespechennost' vitaminom D detei rannego vozrasta iz gruppy mediko-sotsial'nogo riska. Praktich. meditsina. 2016; 8 (100): 29–37. [in Russian]
- Захарова И.Н., Тасилина Е.С., Тюпоники Л.П. Обеспеченность детей витаминами и микроэлементами в осенне-зимний период. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2015; 3: 5–7. / Zakharova I.N., Gasilina E.S., Tiutuniki L.P. Obespechennost' detei vitaminami i mikroelementami v osenne-zimnii period. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2015. [in Russian]
- Charzewska J, Chlebna-Sokol D, Chybicka A. Prophylaxis of vitamin D deficiency: Polish recommendation 2009. Endokrynol Pol 2010; 61: 228–32.
- Takacs I, Benko I, Toldy E. Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. Orv Hetil 2012; 153: 5–26.
- German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. Ann Nutr Metab 2012; 60: 214–46.
- ИОМ (Institute of Medicine): Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
- Касьянова А.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Анисимов Г.С., Абрамская Л.М., Бобрышев Д.В., Ягупова А.В., Атанесян Р.А., Аксенов А.Г. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 3. Методы профилактики и лекарственной коррекции недостаточности витамина D. Вестн. молодого ученого. 2016; 12 (1): 6–13. / Kas'ianova A.N., Dolbnia S.V., Kur'ianinova V.A., Anisimov G.S., Abramskaja L.M., Bobryshev D.V., Jagupova A.V., Atanesian R.A., Aksenov A.G. Vitamin D i ego biologicheskaja rol' v organizme. Soobshchenie 3. Metody profilaktiki i lekarstvennoi korrektsii nedostatochnosti vitamina D. Vestn. mladogo uchenogo. 2016; 12 (1): 6–13. [in Russian]
- Pludowski P, Holick M, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Povorozyuk V, Balaska N, Barbosa AP, Karonova T, Rudenka E, Misiorowski W, Zakharova I, Rudenka A, Lukaszkiwicz J, Marciniowska-Suchowierska E, Laszcz N, Abramowicz P, Bhatta H, Wimalawansa SJ. Vitamin D supplementation guidelines. J Ster Biochem Mol Biol 2017; Feb 12.

29. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokol D, Czech-Kowalska J, Debski R, Decsi T, Dobrzanska A, Franek E, Glusko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Ksiazyk JB, Ksiezopolska-Orlowska K, Lewinski A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszewicz J, Marciniowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Talalaj M, Varbiro S, Zmijewski MA. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64 (4): 319–27.
30. 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., Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Васильева С.В., Можухина М.В., Евсева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования – зима 2013–2014 гг.). *Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского*. 2014; 93 (2): 75–80. / *Zakharova I.N., Mal'cev S.V., Borovik T.E., Jacyk G.V., Maliavskaja S.I., Vahlova I.V., Shumatova T.A., Romancova E.B., Romaniuk F.P., Klimov L.Ja., Elkina T.N., Pirozhkova N.I., Kolesnikova S.M., Kur'janinova V.A., Vasil'eva S.V., Mozzhuhina M.V., Evseeva E.A. Nedostatocnost' vitamina D u detej rannego vozrasta v Rossii (rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija – zima 2013–2014 gg.). *Pediatriia. Zhurn. im. G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (2): 75–80. [in Russian]*
31. 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., Можухина М.В., Евсева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014). *Вопр. совр. педиатрии*. 2014; 13 (6): 30–4. / *Zakharova I.N., Mal'cev S.V., Borovik T.E., Jacyk G.V., Maliavskaja S.I., Vahlova I.V., Shumatova T.A., Romancova E.B., Romaniuk F.P., Klimov L.Ja., Pirozhkova N.I., Kolesnikova S.M., Kur'janinova V.A., Tvorogova T.M., Vasil'eva S.V., Mozzhuhina M.V., Evseeva E.A. Nedostatocnost' vitamina D u detej rannego vozrasta v Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo kogortnogo issledovanija RODNICOK (2013–2014). *Vopr. sovr. pediatrii*. 2014; 13 (6): 30–4. [in Russian]*
32. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998: с. 459. / *Glants S. Mediko-biologicheskaja statistika. M.: Praktika, 1998; s. 459. [in Russian]*

Сведения об авторах

Захарова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, зав. каф. педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Климов Леонид Яковлевич – канд. мед. наук, доц., зав. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: klimov_leo@mail.ru

Мальцев Станислав Викторович – д-р мед. наук, проф., засл. деятель науки РФ, проф. каф. педиатрии ФПК и ППС КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: maltc@mail.ru

Малявская Светлана Ивановна – д-р мед. наук, проф., проректор по НИР, зав. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: malyavskay@yandex.ru

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Курьянинова Виктория Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО СтГМУ.

E-mail: vichkak@mail.ru

Долбня Светлана Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Ягупова Анастасия Валерьевна – ассистент каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: yagupova.anastasya@yandex.com

Касьянова Анна Николаевна – студентка VI курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Бобрышев Дмитрий Викторович – канд. мед. наук, рук. Центра персонализированной медицины ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: innova@stgmu.ru

Анисимов Георгий Сергеевич – канд. техн. наук, рук. центра технологического биоинжиниринга ФГАОУ ВО СКФУ. E-mail: ags88@mail.ru

Соловьева Екатерина Александровна – аспирант каф. педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ekatevseeva@yandex.ru

Королева Екатерина Юрьевна – зав. педиатрическим отд-нием клиники «Мать и дитя»

Закирова Альфия Мидхатовна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: azakirova@gmail.com

Гольшева Елена Владимировна – врач-ординатор ГБУЗ АО «Архангельская областная детская больница им П.Г.Выжлевецова».

E-mail: elena.arh.ru@yandex.ru