CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-16-26

Оригинальная статья / Original article

Пролонгированный прием холекальциферола – основа эффективной профилактики гиповитаминоза D в раннем возрасте

И.Н. Захарова[1]
Л.Я. Климов[2]✉,
e-mail: klimov_leo@mail.ru
С.В. Долбня[2]
В.А. Курьянинова[2]
С.В. Мальцев[1]
С.И. Малявская[3]
А.В. Ягупова[2]
А.Н. Цуцаева[2]
Е.А. Соловьёва[1]
Е.В. Голышева[4]
А.А. Дятлова[2]
А.А. Альхимиди[2]
Ш.О. Кипкеев[2]

[1] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
[2] Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310
[3] Северный государственный медицинский университет; 163000, Россия, Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51
[4] Архангельская областная детская больница им. П.Г. Выжлевцова; 163045, Россия, Архангельск, пр-т Ломоносова, д. 292

Резюме

Введение. Витамин D играет фундаментальную роль в регуляции гомеостаза кальция и фосфора, а в последние десятилетия интенсивно изучаются его некальциемические эффекты.

Целью работы являлся анализ закономерностей обеспеченности витамином D детей раннего возраста на фоне продолжительного приема водного раствора препарата холекальциферола в профилактических дозах.

Материалы и методы: было обследовано 192 ребенка первых трех лет жизни (Архангельск – 77 (40,1%), Москва – 38 (19,8%), Ставрополь – 77 (40,1%) детей). Оценка обеспеченности витамином D проводилась по уровню кальцидиола (25(OH)D) сыворотки крови. На основании исходной обеспеченности витамином D пациенты были разделены на группы, и участники применяли препараты холекальциферола в течение 30 дней.

Результаты. Исходный уровень обеспеченности витамином D был 26,0 (19,5–35,4) нг/мл. Медиана 25(OH)D у детей московского региона выше, чем в Архангельске и Ставрополе ($p < 0,0001$). После применения витамина D в лечебных дозах медиана 25(OH)D в Архангельске составила 46,7 (32,3–64,5) нг/мл, в Москве – 52,6 (40,2–64,9) нг/мл, в Ставрополе – 51,4 (41,3–69,8) нг/мл.

По итогам приема профилактической дозы (1000 МЕ/сут) удовлетворительная обеспеченность витамином D выявлена у 105 (54,7%) пациентов, недостаточность (от 20 до 30 нг/мл) – у 70 (36,5%), дефицит (от 10 до 20 нг/мл) – у 17 (8,8%) детей.

Среди детей, имевших уровень 25(OH)D более 30 нг/мл в конце исследования, у 62 (59,0%) эффективным было применение препаратов витамина D по 50–100 МЕ/кг массы и у 42 (41,0%) детей – в дозе 100–150 МЕ/сут, а в группе пациентов с уровнем 25(OH)D менее 30 нг/мл доза от 50 до 100 МЕ/кг использовалась у 69 (79,3%) больных, а дозировка 100–150 МЕ/кг – лишь у 18 (20,7%) детей ($p < 0,0005$).

Выводы. Использованная профилактическая дозировка 1000 МЕ/сут водного раствора холекальциферола была эффективна у большинства соблюдавших комплаенс детей. Ликвидация дефицита и профилактика недостаточности витамина D наиболее действенна при его использовании на протяжении 6 месяцев и более.

Ключевые слова: витамин D, недостаточность витамина D, холекальциферол, профилактическая доза, лечебная доза, длительность приема

Для цитирования: Захарова И.Н., Климов Л.Я., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Мальцев С.В., Малявская С.И., Ягупова А.В., Цуцаева А.Н., Соловьёва Е.А., Голышева Е.В., Дятлова А.А., Альхимиди А.А., Кипкеев Ш.О. Пролонгированный прием холекальциферола – основа эффективной профилактики гиповитаминоза D в раннем возрасте. *Медицинский совет.* 2020;(10):16–26. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-16-26.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prolonged reception of cholecalcipherol – the basis of effective prevention of hypovitaminosis D in young years

I.N. Zakharova[1]
L.Ya. Klimov[2]✉,
e-mail: klimov_leo@mail.ru
S.V. Dolbnya[2]
V.A. Kuryaninova[2]
S.V. Maltsev[1]
S.I. Malyavskaya[3]
A.V. Yagupova[2]
A.N. Tsutsaeva[2]
E.A. Soloveva[2]
E.V. Golysheva[4]
A.A. Dyatlova[2]
A.A. Alhimidi[2]
Sh.O. Kipkeev[2]

[1] Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia
[2] Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia
[3] Northen State Medical University; 51, Troitskiy ave., Arkhangelsk, 163000, Russia
[4] Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital named after P.G. Vyzhlevtsov; 292, Lomonosov ave., Arkhangelsk, 163045, Russia

© Захарова И.Н., Климов Л.Я., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Мальцев С.В., Малявская С.И., Ягупова А.В., и др., 2020

Abstract

Introduction. Vitamin D plays a fundamental role in the regulation of calcium and phosphorus homeostasis, and in recent decades its non-calcemic effects have been intensively studied.

The aim of the work was to analyze the patterns of vitamin D availability in young children against the background of prolonged use of an aqueous solution of cholecalciferol in preventive doses.

Materials and methods: 192 children of the first three years of life were examined (Arkhangelsk – 77 (40.1%), Moscow – 38 (19.8%), Stavropol – 77 (40.1%) children). Assessment of vitamin D availability was carried out by the level of serum calcidiol (25(OH)D). Based on the initial vitamin D supply, patients were divided into groups, and participants used cholecalciferol preparations for 30 days.

Results. The baseline vitamin D supply was 26.0 (19.5–35.4) ng/ml. Median 25(OH)D in children in the Moscow region is higher than in Arkhangelsk and Stavropol (p<0.0001). After using vitamin D in therapeutic doses, the median 25 (OH) D in Arkhangelsk was 46.7 (32.3–64.5) ng/ml, in Moscow – 52.6 (40.2–64.9) ng/ml, in Stavropol – 51.4 (41.3–69.8) ng/ml. According to the results of taking the prophylactic dose (1000 IU/day), satisfactory vitamin D was detected in 105 (54.7%) patients, insufficiency (from 20 to 30 ng/ml) – in 70 (36.5%), deficiency (from 10 up to 20 ng/ml) – in 17 (8.8%) children. Among children who had a 25(OH)D level of more than 30 ng/ml at the end of the study, the use of vitamin D preparations of 50–100 IU/kg and in 42 (41.0%) was effective in 62 (59.0%) children – in a dose of 100–150 IU/day, and in the group of patients with a level of 25(OH)D less than 30 ng/ml – a dose of 50 to 100 IU/kg was used in 69 (79.3%) patients, and a dosage of 100–150 IU/kg in only 18 (20.7%) children (p < 0.0005).

Conclusion. The used prophylactic dosage of 1000 IU/day of an aqueous solution of cholecalciferol was effective in most compliance children. The elimination of deficiency and the prevention of vitamin D deficiency is most effective when used for 6 months or more.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, cholecalciferol, prophylactic dose, therapeutic dose, duration of administration

For citation: Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Maltsev S.V., Malyavskaya S.I. , Yagupova A.V., Tsutsaeva A.N., Soloveva E.A., Golysheva E.V., Dyatlova A.A., Alhimidi A.A., Kipkeev Sh.O. Prolonged reception of cholecalcipherol – the basis of effective prevention of hypovitaminosis D in young years. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(10):16–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-16-26.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D играет фундаментальную роль в регуляции гомеостаза кальция и фосфора. Прием холекальциферола в детском возрасте необходим для поддержания роста костной ткани, и дотация 400 МЕ витамина D в сутки достаточна для достижения этой цели, при этом концентрация транспортной формы – кальцидиола (25(OH)D) в плазме крови удерживается в диапазоне от 16 до 20 нг/мл [1–4].

Однако в последние десятилетия на фоне открытия рецепторов к витамину D (VDR) в различных органах и тканях организма интенсивно изучаются так называемые неклассические (внескелетные, некальциемические) биологические эффекты витамина D. В список заболеваний, где учитывается профилактическое действие витамина D, включены бронхиальная астма, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, злокачественные новообразования, инфекции, деменция, депрессия, рассеянный склероз [5–7].

Перекрестные клинические исследования показали, что более низкие уровни витамина D в сыворотке крови в значительной степени связаны с инфекциями дыхательных путей, включая эпидемический грипп. Увеличение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на каждые 10 нмоль/л (4 нг/мл) сопровождалось снижением риска инфекций на 7% после корректировки на образ жизни, социально-экономические факторы и ожирение [8, 9]. В недавней редакционной статье, опубликованной в «Британском медицинском журнале», посвященной обсуждению пандемии COVID-19, среди прочих факторов риска заражения и более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции указывается и дефицит витамина D [10].

Важно, что для реализации некальциемических эффектов витамина D его концентрация в крови должна превышать 30 нг/мл (75 нмоль/л), что требует более высоких профилактических доз по сравнению с дозами, обеспечивающими фосфорно-кальциевый гомеостаз и профилактику рахита [7, 11, 12]. В частности, Gallo S. et al. установлено, что среди здоровых доношенных детей, находящихся на грудном вскармливании, только доза витамина D 1600 МЕ/сут (но не дозы 400, 800 или 1200 МЕ/сут) увеличивает концентрацию 25(OH)D в плазме до 75 нмоль/л и более у 97,5% младенцев за 3 месяца. Однако эта дозировка увеличила концентрацию кальцидиола до уровней, которые были связаны с гиперкальциемией [3]. Обоснование эффективной и в то же время безопасной профилактической дозы холекальциферола остается приоритетным направлением в изучении методов массовой профилактики и коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста [13].

В нашей стране с 2018 г. принята Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции», в которой в качестве профилактической дозы рекомендованы 1000 МЕ/сут и 1500 МЕ/сут холекальциферола для детей первого года жизни и детей в возрасте от 1 до 3 лет соответственно [14].

Мониторинг обеспеченности витамином D во всем мире проводится на основании определения наиболее объективного лабораторного маркера 25(OH)D, который реагирует на дотацию рациона препаратами витамина D, хотя литературных данных, прогнозирующих эти изменения, немного [15, 16].

В *табл. 1* представлены основные параметры, которые следует учитывать при оценке статуса 25(OH)D на фоне использовании препаратов витамина D [17].

Таблица 1. Параметры, оказывающие влияние на обеспеченность витамином D
Table 1. Parameters affecting vitamin D supply

Параметр	Уточнение
Исходный уровень 25(OH)D	Базовый статус 25(OH)D определяет степень изменения концентрации кальцидиола на фоне дотации. В различных исследованиях дозы варьируются в диапазоне от 200 до 4000 МЕ витамина D в сутки. Недавний систематический обзор пришел к выводу, что когда исходный уровень 25-гидрокси-витамина D у взрослых менее 30 нг/мл, то на каждые 40 МЕ витамина D сывороточная концентрация 25(OH)D повышается на 0,8 нг/мл, хотя точной кривой зависимости *доза – ответ* не существует [18, 19]
Доза витамина D	
Форма препаратов витамина D	Холекальциферол или эргокальциферол равнозначно используются в испытаниях и не должны иметь различия в эффективности. Тем не менее при проведении исследований следует сообщать форму препарата витамина D [20, 21]
Возраст	Необходимо учитывать повышенную потребность в витамине D в период интенсивного роста и полового созревания. Старшие, более зрелые подростки имеют более низкую концентрацию 25(OH)D в сыворотке [20–23]
Полиморфизм в гене VDR	Необходим учет полиморфизма генов витамин-D-связывающих рецепторов и генов 25-гидроксилазы [24]
Употребление кальция и витамина D с пищей	Особенности рациона питания (употребление в пищу большого количества рыбы, например), использование продуктов, обогащенных холекальциферолом, оказывает влияние на статус витамина D [25]
Уровень инсоляции: широта, сезон	Средние концентрации 25(OH)D ниже среди детей, живущих в северных широтах Северного полушария. Концентрации 25(OH)D могут колебаться в зависимости от сезона, значения ниже зимой по сравнению с летними месяцами, это было продемонстрировано для мест, расположенных южнее 34° северной широты [20, 26]. Необходимо учитывать также стратегии «избегания» солнца и использования защитных средств для кожи в странах с высокой ультрафиолетовой активностью [7]
Способ определения 25(OH)D	Концентрация 25(OH)D может определяться с использованием различных анализаторов: иммуноферментный анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография, тандемная масс-спектрометрия. Необходимо сопоставление результатов, выполненных по одной методике [27, 28]
Цвет кожи	Люди с более темной пигментацией кожи синтезируют меньше витамина D, чем люди со светлой кожей, при одинаковом уровне ультрафиолетового облучения [7, 26]
Пол	До периода полового созревания нет существенных половых различий в концентрациях 25(OH)D в сыворотке крови [22]
Мышечная масса	Мышечный тонус является важным фактором, определяющим прочность кости во время роста, и поэтому должен учитываться в исследованиях [4]
Жировая ткань	Жировая ткань – депо, накапливающее витамин D, лица, страдающие ожирением, находятся в группе риска по гиповитаминозу D и требуют более высоких профилактических и коррекционных доз [29, 30]
Социально-экономические факторы	Есть работы, где выяснено, что подростки в семьях с низким уровнем дохода имели в три раза больше шансов дефицита витамина D по сравнению с лицами с высоким уровнем дохода [31]. Однако, используя модель множественной логистической регрессии и с учетом возраста, расы, пола, места жительства, ожирения и образования, выяснилось, что доход не был независимым предиктором дефицита витамина D

Можно констатировать, что на статус витамина D оказывают влияние множество факторов, при этом длительность приема препаратов холекальциферола остается до настоящего времени малоизученной [32].

Неизбежная трансформация взглядов российских педиатров, заключающаяся в необходимости перехода от традиционной в нашей стране профилактики рахита в осенне-весеннем сезоне к целесообразности круглогодичной профилактики гиповитаминоза D, подразумевающей ежедневный на протяжении года прием холекальциферола, происходит, однако мы рассчитываем на ее ускорение на основании проходящих в последние годы российских мультицентровых исследований [33–35].

Целью работы являлся анализ закономерностей обеспеченности витамином D детей раннего возраста на фоне продолжительного приема водного раствора препарата холекальциферола в профилактических дозах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ выполнен в рамках когортного проспективного неконтролируемого исследования РОДНИЧОК-2, проводившегося в Российской Федерации с ноября 2015 по декабрь 2016 г., в котором приняли участие 192 ребенка первых трех лет жизни, из которых 37 (19,3%) детей были в возрасте от 1 до 6 месяцев, 28 (14,6%) – от 6 до 12 месяцев, 60 (31,2%) детей второго года и 67 (34,9%) – третьего года жизни.

Региональными центрами являлись города Северо-Западного (Архангельск), Центрального (Москва) и Северо-Кавказского (Ставрополь) федеральных округов: в Архангельске наблюдалось 77 (40,1%) детей, в Москве – 38 (19,8%) пациентов, в Ставрополе – 77 (40,1%) детей.

Критериями включения детей в исследование являлись: возраст от 1 до 36 месяцев, удовлетворительное состояние на момент исследования, возможность взятия крови, согласие родителей на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие у детей генетических синдромов и нарушений психического развития, активного рахита, нарушения печеночной и/или почечной функции, ЗВУР/гипотрофия 2–3 степени, наличие синдрома мальабсорбции.

Письменное информированное согласие было получено от родителей каждого ребенка. Оценка обеспеченности витамином D проводилась на основании определения уровня кальцидиола (25(OH)D) сыворотки крови

методом конкурентного хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA), выполненного в лаборатории научного центра «ЭФиС» г. Москвы.

Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011): дефицит диагностировали при уровне 25(OH)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 [28].

Схема исследования представлена на *рис. 1*. На основании исходной обеспеченности витамином D пациенты были разделены на группы, и участникам предлагалось применять препараты холекальциферола в течение 30 дней. Доза назначалась дифференцировано: при уровне 25(OH)D менее 10 нг/мл – 4000 МЕ/сут, от 10 до 20 нг/мл – 3000 МЕ/сут, при уровне от 21 до 29 нг/мл – 2000 МЕ/сут, при уровне более 30 нг/мл дозировка холекальциферола составляла 1000 МЕ/сут.

После месячного коррекционного курса приема препарата витамина D проводилось контрольное лабораторное обследование, после чего, в зависимости от уровня кальцидиола сыворотки, назначалась профилактическая доза холекальциферола; при уровне более 30 нг/мл поддерживающая доза составляла 1000 МЕ/сут, при уровне менее 30 нг/мл – 2000 МЕ/сут еще на протяжении одного месяца, после чего ребенок переводился на профилактическую дозу 1000 МЕ/сут.

После приема препаратов холекальциферола в профилактических дозах выполнено контрольное лабораторное определение содержания кальцидиола в сыворотке. Длительность фармакологической профилактики гиповитаминоза D в среднем составляла 19,3 ± 0,6 недель. Среди включенных в наше исследование детей длительность профилактического курса менее 2 месяцев наблюдалась у 22 (11,5%) детей, у 42 (21,9%) – от 2 до 4 месяцев, у 81 (42,2%) – от 4 до 6 месяцев и у 47 (24,5%) детей – 6 месяцев и более.

В качестве препарата витамина D применялся водный раствор холекальциферола (500 МЕ в капле).

Участники и исследователи не были ослеплены к проводимому лечению по соображениям безопасности. Мы считаем, что это ограничение было компенсировано тем, что обеспеченность витамином D оценивалась по объективному критерию.

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ AtteStat, STATISTICA v.10.0 (StatSoft Inc., США). Для выяснения типа распределения данных использовали критерий

Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Design of the study

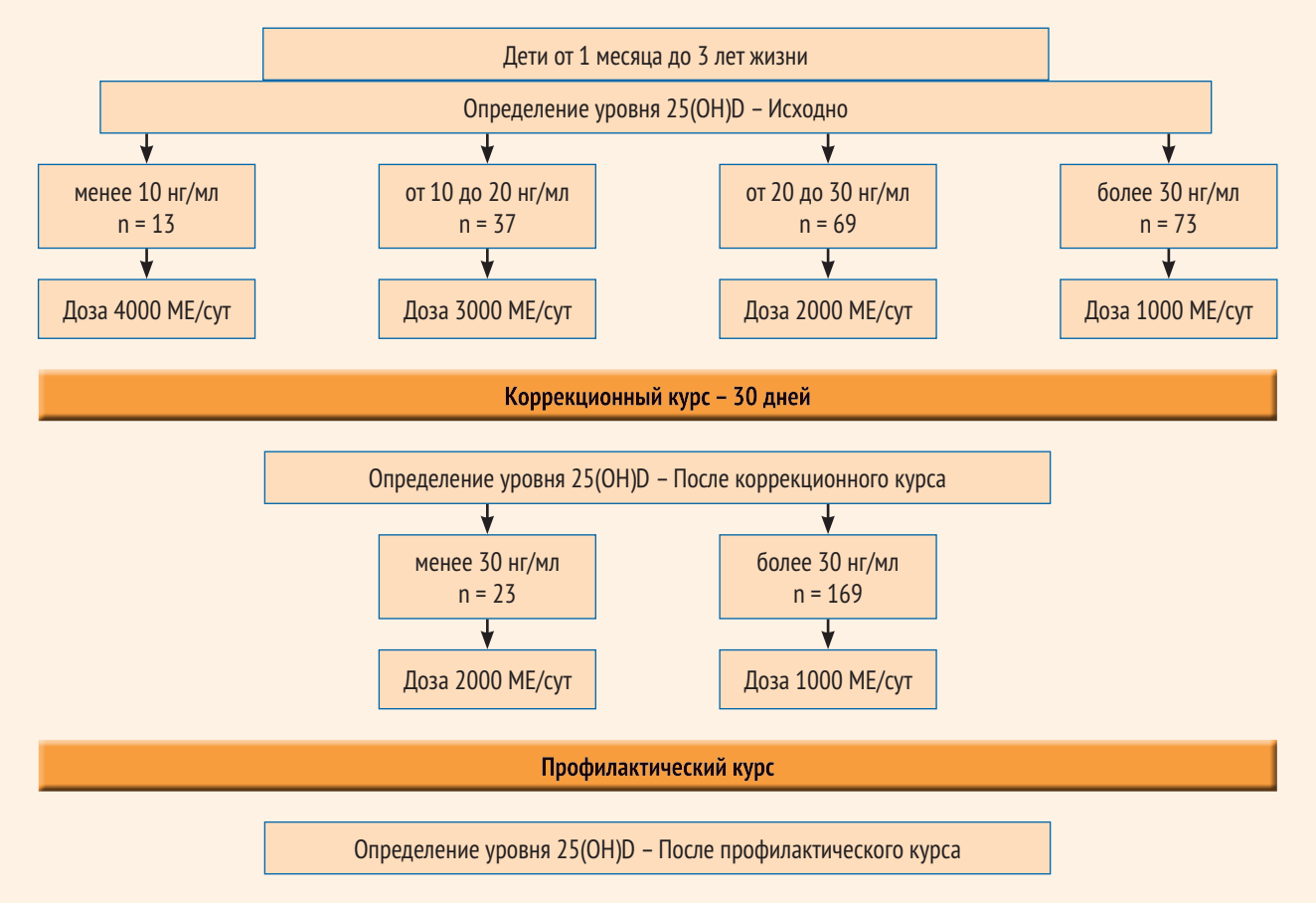
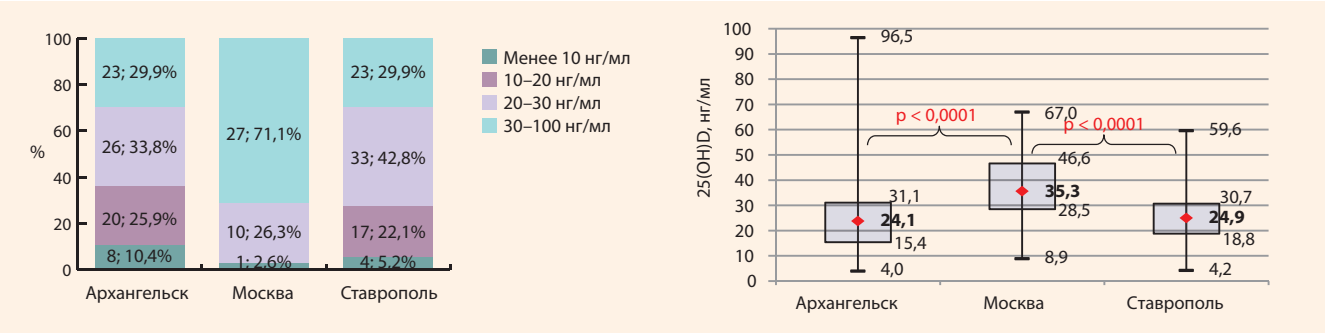


Рисунок 2. Исходная обеспеченность витамином D пациентов в исследовательских центрах
Figure 2. Initial vitamin D supply of patients in research centers



Шапиро – Уилка. Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных данных определяли медиану (Me), а также 25-й и 75-й квартили (25Q-75Q).

В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, в группах с количественными непараметрическими данными использовались U-критерий Манна – Уитни. Для выявления статистической значимости различий между качественными данными использовали 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 корреляции Пирсона (r) и Кендалла. Различия считались статистически значимыми при $p \leqslant 0,05$ [36].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный уровень обеспеченности витамином D детей составил 26,0 (19,5–35,4) нг/мл. Тяжелый дефицит витамина D (уровень ниже 10 нг/мл) был выявлен у 13 (6,8%) пациентов, дефицит от 10 до 20 нг/мл – у 37 (19,3%) детей, недостаточность (от 21 до 29 нг/мл) – в 69 (35,9%), а нормальная обеспеченность – в 73 (38,0%) случаях.

Наблюдаются некоторые отличия в исходной обеспеченности витамином D среди пациентов в разных исследовательских центрах (*рис. 2*). Так, медиана 25(OH)D у детей московского региона была почти на 10 нг/мл выше, чем в Архангельске и Ставрополе ($p < 0,0001$).

На *рис. 3* представлены диаграммы распределения показателей кальцидиола до (А), после месячного курса препаратов холекальциферола (Б) и после профилактического курса (В).

Медиана кальцидиола в общей группе детей по итогам первого этапа – месячного курса терапии препаратами холекальциферола – повысилась с 26,0 (19,5–35,4) нг/мл до 49,5 (38,1–66,0) нг/мл ($p < 0,0001$). Число детей с нормальной обеспеченностью витамином D увеличилось более чем вдвое: с 73 (38,0%) до 169 (88,0%) детей ($p < 0,001$). Эффективность коррекционного курса продемонстрирована во всех исследовательских центрах: так, через месяц после начала применения витамина D в лечебных дозах медиана 25(OH)D в Архангельске стала составлять 46,7 (32,3–64,5) нг/мл, в Москве – 52,6 (40,2–64,9) нг/мл, в Ставрополе – 51,4 (41,3–69,8) нг/мл ($p > 0,05$).

Рисунок 3. Распределение пациентов по уровню 25(OH)D сыворотки до (А), после коррекционного курса холекальциферола (В), после профилактического курса (С)
Figure 3. Distribution of patients by serum level of 25(OH)D before (A), after cholecalciferol correction course (B), after prophylactic course (C)

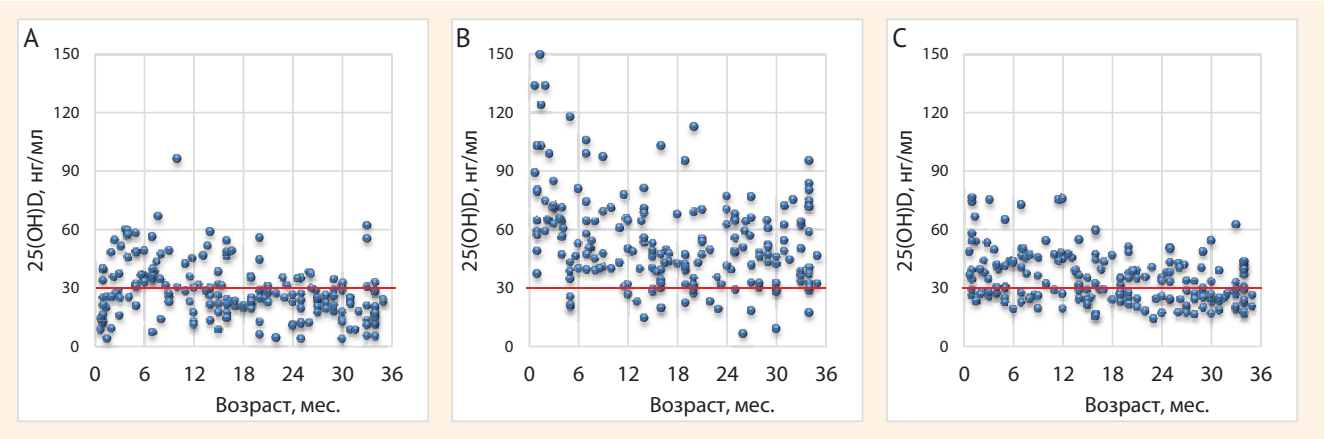
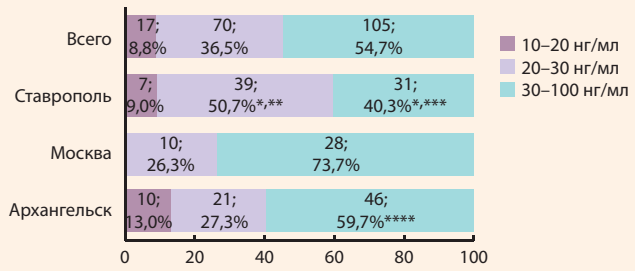


Рисунок 4. Обеспеченность витамином D пациентов в исследовательских центрах в конце профилактического курса
Figure 4. Vitamin D supply of patients in research centers at the end of prophylactic course



Примечания: * p < 0,001 при сравнении пациентов из Архангельска и Ставрополя; ** p < 0,01, *** p < 0,001 при сравнении пациентов из Москвы и Ставрополя; **** p < 0,05 при сравнении пациентов из Москвы и Архангельска.

Оптимальная обеспеченность витамином D после коррекционного курса достигнута у 169 (88,0%) детей, гиповитаминоз, несмотря на прием высоких доз холекальциферола, сохранялся у 12 (15,6%) детей из Архангельска, у 4 (10,5%) – из Москвы и у 7 (9,1%) – из Ставрополя. Совершенно очевидно, что в каждом из исследовательских центров наблюдались дети, у которых даже прием высоких доз холекальциферола (от 2000 до 4000 МЕ/сут) в течение месяца не приводил к нормализации статуса витамина D, что, по-видимому, отражает некие генетически детерминированные особенности метаболизма и требует дальнейшего детального изучения. В то же время достижение порогового уровня 30 нг/мл подавляющим числом детей свидетельствует о высокой эффективности коррекционной схемы.

По итогам месячного курса коррекции препаратами холекальциферола, в зависимости от полученных результатов, назначался профилактический прием водного раствора витамина D. Забор крови и определение уровня 25(OH)D (третья точка исследования) независимо от комплаенса проводились у детей во всех исследовательских центрах спустя 9 месяцев от «второй» исследовательской точки. Уровень кальцидиола в конце исследования составил 31,8 (25,1–43,1) нг/мл.

По итогам приема профилактической дозы препаратов холекальциферола (1000 МЕ/сут) удовлетворительная обеспеченность витамином D выявлена у 105 (54,7%) пациентов, недостаточность (от 20 до 30 нг/мл) – у 70 (36,5%), дефицит (от 10 до 20 нг/мл) – у 17 (8,8%) детей. Крайне важно, что, несмотря на различный комплаенс, тяжелого дефицита витамина D (менее 10 нг/мл) не отмечено ни у одного ребенка.

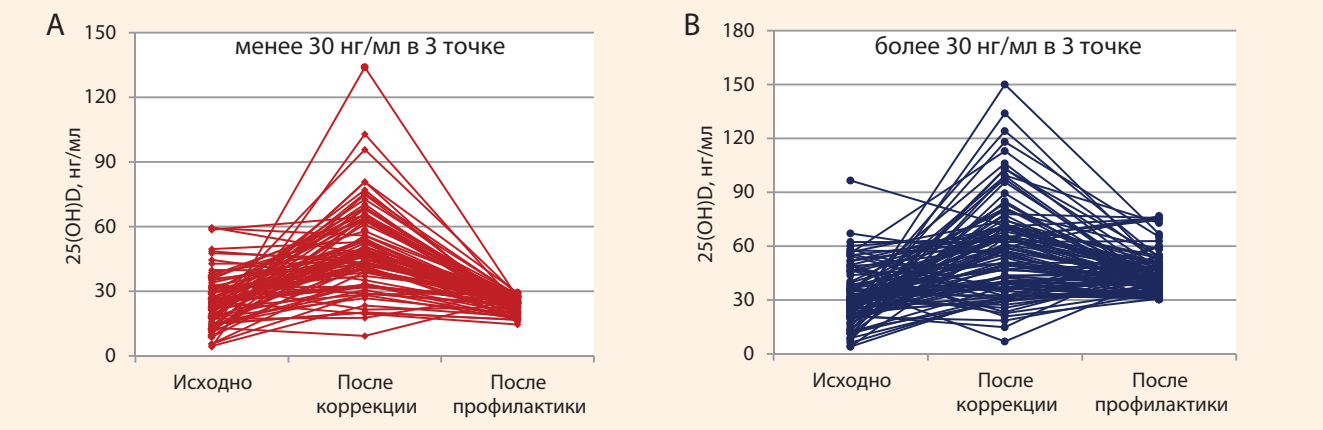
По окончании профилактического курса выявлены статистически значимые различия в структуре обеспеченности витамином D детей в разных исследовательских центрах (*рис. 4*).

Среди детей, проживающих в Москве, доля пациентов с нормальным статусом витамина D оказалась выше по сравнению с детьми из Ставрополя и из Архангельска. Напротив, на юге страны, в Ставрополе, выше частота недостаточности витамина D при сравнении с заметно более северными Москвой и Архангельском.

Поскольку более чем в 40% случаев нам не удалось сохранить удовлетворительную обеспеченность витамином D в конце профилактического курса, мы проанализировали, по каким параметрам пациенты с дефицитом и недостаточностью витамина D отличаются от детей с удовлетворительной обеспеченностью (*табл. 2*).

Анализ представленных в *табл. 2* данных позволяет выявить важные закономерности. Дети с дефицитом и недостаточностью витамина D в третьей точке исследования исходно (на старте исследования) и после коррекционного курса (во второй точке исследования) имели более низкие уровни 25(OH)D. Эти дети были старше, имели несколько большую массу тела, и, хотя среднесуточная профилактическая доза холекальциферола не отличалась в этих двух группах, доза, пересчитанная на кг массы тела, у детей с неудовлетворительным статусом витамина была статистически значимо ниже. В группе детей с уровнем 25(OH)D менее 30 нг/мл была на 17,3% меньше длительность приема препаратов холекальциферола (*рис. 5*).

Рисунок 5. Распределение пациентов по уровню 25(OH)D сыворотки до, после коррекционного курса, после профилактического курса холекальциферола в группах с неудовлетворительной обеспеченностью витамином D (A) и хорошо обеспеченных в конце исследования (B)
Figure 5. Distribution of patients by serum level of 25(OH)D before, after the correction course, after the cholecalciferol prophylactic course in groups with unsatisfactory vitamin D (A) supply and well supplied at the end of the study (B)

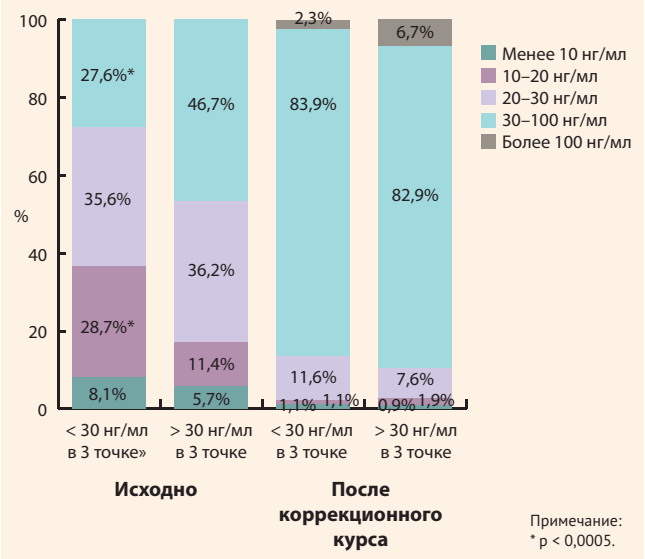


В *табл. 2* показано, что, действительно, большая часть пациентов, имеющих по окончании исследования уровень 25(OH)D ниже 30 нг/мл, содержали медиану кальцидиола ниже и в исходной точке, и после коррекционного курса, чем группа детей с удовлетворительным статусом витамина D в конце исследования. Однако *рис. 6* наглядно демонстрирует, что достоверные различия по структуре обеспеченности витамином D присутствуют только при сравнении этих групп в начале наблюдения, до назначения препаратов холекальциферола.

Исходно нормальная обеспеченность витамином D выявлена лишь у 24 (27,6%) пациентов с гиповитаминозом D и у 49 (46,7%) – с уровнем выше 30 нг/мл в третьей точке исследования ($p < 0,0005$), а дефицит определялся у 32 (36,8%) и 18 (17,1%) соответственно ($p < 0,001$). Очевидно, что это может свидетельствовать как о наличии генетических особенностей обмена витамина D, так и об исходно существующих у части детей факторах риска, сохранение которых обусловливает недостаточную эффективность профилактического приема препаратов холекальциферола. Медиана 25(OH)D во второй точке исследования (по итогам курса коррекции) была достоверно выше у пациентов с удовлетворительной обеспеченностью в третьей точке ($p = 0,03$), несмотря на примерно одинаковый прирост уровня 25(OH)D в рамках коррекционного курса.

В ранее опубликованных работах показано, что у детей раннего возраста профилактической является доза холекальциферола, не превышающая 150 МЕ/кг массы тела, исходя из этого расчета рекомендованы профилактические дозы у детей, начиная со второго полугодия до конца третьего года жизни в Национальной программе [14, 34].

Рисунок 6. Сравнительный анализ удовлетворительно и неудовлетворительно обеспеченных витамином D детей по структуре обеспеченности в 1-й и во 2-й точке исследования
Figure 6. Comparative analysis of children satisfactorily and unsatisfactorily supplied with vitamin D in the 1st and 2nd points of the study



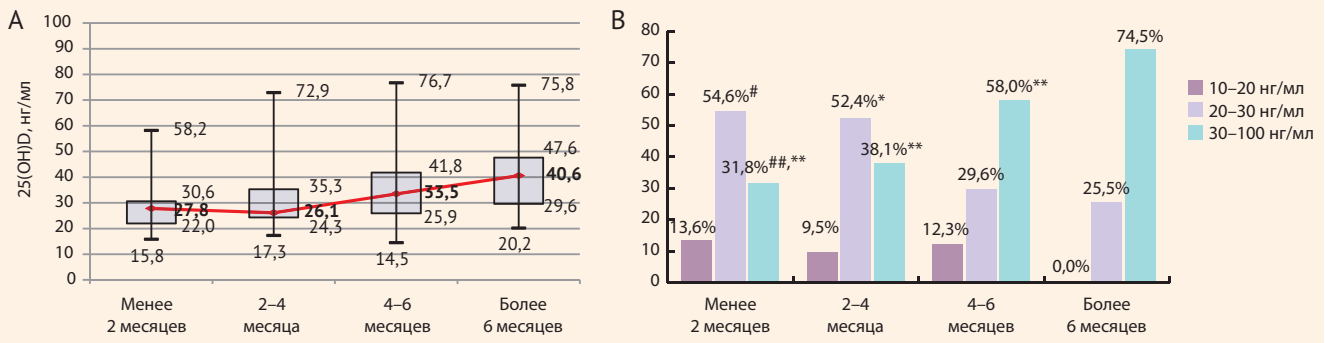
Нами детально проанализированы суточные дозы холекальциферола у детей, достигших и не достигших удовлетворительного статуса витамина D по итогам

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с удовлетворительным и неудовлетворительным статусом витамина D в конце профилактического курса
Table 2. Comparative characteristics of patients with satisfactory and unsatisfactory vitamin D status at the end of prophylactic course

Признак		Уровень 25(OH)D после профилактического курса		P
		менее 30 нг/мл, n = 87	более 30 нг/мл, n = 105	
Пол (М / Д)		45/42	53/52	–
Средний возраст в начале исследования, мес.		19,7 ± 1,1	15,4 ± 1,0	0,002
Возрастной интервал	1 месяц – 1 год	21 (24,1%)	44 (41,9%)	0,001
	1–2 года	28 (32,2%)	32 (30,5%)	> 0,05
	2–3 года	37 (42,5%)	30 (28,6%)	0,01
Масса тела исходная, кг		11,4 ± 0,3	10,2 ± 0,3	0,01
Прирост массы тела от начала исследования, кг		1,1 (0,8–1,7)	1,1 (0,95–1,4)	0,7
Исходный уровень 25(OH)D, нг/мл		23,6 (15,8–31,5)	28,7 (21,2 – 38,4)	0,0001
Коррекционная доза, МЕ/сут		2593 ± 144,6	2122,6 ± 115,9	0,01
Коррекционная доза, МЕ/кг/сут		200,5 (142,9–306,1)	185,2 (123,5–267,9)	0,26
Уровень 25(OH)D после курса коррекции (вторая точка исследования), нг/мл		47,4 (38,7–62,7)	56,0 (37,5–71,4)	0,03
δ между 1-й и 2-й точками исследования, нг/мл		21,9 (7,1–36,2)	20,9 (6,6–43,1)	0,5
Профилактическая суточная доза, МЕ/сут		1058,1 ± 25,4	1086,9 ± 26,4	0,7
Профилактическая суточная доза на кг массы тела, МЕ/кг/сут		83,0 (74,9–100,5)	97,6 (74,0–132,7)	0,007
Длительность профилактического курса, дни		124,9 (75,4–153,0)	151,0 (125,0–194,0)	0,00001
Уровень 25(OH)D после профилактического курса (третья точка исследования), нг/мл		24,7 (20,8–27,1)	41,6 (35,5–48,1)	0,000001
δ между 1 и 3 точками исследования, нг/мл		1,6 (–7,0–6,4)	12,3 (2,5–23,1)	0,000001

● ***Рисунок 7.*** Уровень 25(OH)D (А) и структура обеспеченности витамином D (Б) детей раннего возраста в зависимости от длительности профилактического курса

● ***Figure 7.*** 25(OH)D level (A) and structure of vitamin D availability (B) in infants, depending on the duration of the prophylactic course



Примечание: # p < 0,05, ## p < 0,02 при сравнении с длительностью 4–6 месяцев; * p < 0,02, ** p < 0,0005 при сравнении с длительностью более 6 месяцев.

исследования. Среди детей, имевших уровень 25(OH)D более 30 нг/мл в третьей точке исследования, у 62 (59,0%) эффективным было применение препаратов витамина D по 50–100 МЕ/кг массы и у 42 (41,0%) детей – в дозе 100–150 МЕ/сут, а в группе пациентов с уровнем 25(OH)D менее 30 нг/мл в конце исследования доза от 50 до 100 МЕ/кг использовалась у 69 (79,3%), а дозировка 100–150 МЕ/кг – лишь у 18 (20,7%) детей (p < 0,0005).

Важнейшим фактором, влияющим на обеспеченность витамином D в раннем возрасте, является длительность приема препаратов холекальциферола [32, 33]. Длительность приема препаратов холекальциферола у детей в Архангельске составляла 21,9 (20,4–26,9) недель, в Москве – 25,6 (23,4–29,0) недель, что достоверно выше, чем в Ставрополе – 12,1 (7,6–14,0) недель (p < 0,00001). Миф о достаточном уровне естественной инсоляции для синтеза витамина D на юге России в очередной раз играет отрицательную роль, снижая комплаентность пациентов и их родителей к постоянной фармакопрофилактике гиповитаминоза D.

На *рис. 7* представлен сравнительный анализ показателей кальцидиола и структура обеспеченности витамином D у детей, получавших профилактическую дозу холекальциферола менее 2 месяцев, от 2 до 4 месяцев, от 4 до 6 месяцев и в течение 6 месяцев и более. При анализе представленных данных очевидно, что обеспеченность витамином D прогрессивно улучшается по мере увеличения длительности применения препаратов холекальциферола. Лишь среди получавших препараты холекальциферола на протяжении 6 месяцев и более не отмечалось детей с дефицитом витамина D, в остальных группах от 9,5% до 13,6% детей имели показатели 25(OH)D менее 20 нг/мл. При длительности профилактического курса менее 2 месяцев удовлетворительная обеспеченность витамином D выявлена лишь у 7 (31,8%) детей, при длительности от 2 до 4 месяцев – у 16 (38,1%), при курсе от 4 до 6 месяцев – у 47 (58,0%), а при длительности более 6 месяцев – у 35 (74,5%) детей (при сравнении курсов различной продолжительности с длительностью более 6 месяцев, p < 0,0005). Превалирование в структуре детей с нормальной обеспеченностью витамином D наступало лишь при использовании холекальциферола на протяжении более чем 4 месяцев. У детей раннего возраста выявлена достоверная корреляция между длительностью профилактического приема и уровнем кальцидиола сыворотки (r = 0,32, p = 0,00001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя результаты проведенной работы, можно констатировать безопасность длительного непрерывного профилактического приема препаратов холекальциферола, поскольку ни у одного из лабораторно обследованных нами детей не было зафиксировано потенциально опасного уровня 25(OH)D, превосходящего 100 нг/мл.

Использованная нами и рекомендованная с 2018 г. в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» профилактическая дозировка 1000 МЕ/сут водного раствора холекальциферола была эффективна у большинства соблюдавших комплаенс детей. При расчете профилактических доз более высокая результативность достигается при назначении препаратов холекальциферола в диапазоне среднесуточной дозировки от 100 до 150 МЕ/кг массы тела.

Группу риска по недостаточной результативности профилактического приема препаратов холекальциферола составляют дети с исходно низким уровнем 25(OH)D, даже после успешной коррекции лечебными дозами витамина D, а также дети, чьи родители самостоятельно прерывают курс и прекращают давать ребенку препараты холекальциферола.

Ликвидация дефицита и профилактика недостаточности витамина D наиболее действенна при его пролонгированном использовании, что в нашем исследовании соответствовало приему на протяжении 6 месяцев и более, что отражает взгляды большинства зарубежных и отечественных витаминологов о необходимости круглогодичного приема препаратов холекальциферола детьми и подростками, проживающими на территории Российской Федерации.

Поступила / Received 28.04.2020
Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2020
Принята в печать / Accepted 18.06.2020

Список литературы

1. Boullata J.I. A rational approach to vitamin D supplementation. *Nutrition*. 2012;28(11–12):1204–1205. doi: 10.1016/j.nut.2012.08.002.
2. Braegger C., Campoy C., Colomb V., Decsi T., Domellof M., Fewtrell M. et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):692–701. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05.
3. Gallo S., Comeau K., Vanstone C., Agellon S., Sharma A., Jones G. et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(17):1785–1792. doi: 10.1001/jama.2013.3404.
4. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:394e415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
5. Brustad M., Meyer H.E. Vitamin D – how much is enough, and is more better for your Health? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014;134(7):726–728. doi: 10.4045/tidsskr.13.1513.
6. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033–1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
7. Haq A., Wimalawansa S.J., Pludowski P., Anouti F.A. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:4–11. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.021.
8. Fabbri A., Infante M., Ricordi C. Editorial – Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(7):4048–4052. doi: 10.26355/eurrev_202004_20876.
9. Berry DJ., Hesketh K., Power C., Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr.* 2011;106(9):1433–1440. doi: 10.1017/S0007114511001991.
10. Watkins J. Preventing a COVID-19 pandemic. *BMJ.* 2020;368:m810. doi: 10.1136/bmj.m810.
11. Saggese G., Vierucci F., Prodam F., Cardinale F., Cetin I., Chiappini E. et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2018;44:51. doi: 10.1186/s13052-018-0488-7.
12. Rusińska A., Płudowski P., Walczak M., Borszewska-Kornacka M.K., Bossowski A., Chlebna-Sokół D. et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland-recommendations of the polish society of pediatric Endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies-2018 update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246.
13. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В., Малявская С.И., Громова О.А., Курьянинова В.А. и др. Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017;96(5):66–73. doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-5-66-73.
14. Баранов А.А., Тутельян В.А., Мошетова Л.К. *Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции»*. М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. Режим доступа: https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf.
15. El-Hajj Fuleihan G., Nabulsi M., Tamim H., Maalouf J., Salamoun M., Khalife H. et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):405–412. doi: 10.1210/jc.2005-1436.
16. Mortensen C., Damsgaard C.T., Hauger H., Ritz C., Lanham-New S.A., Smith TJ. et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in white children aged 4–8 years: a randomized, controlled, dose response trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(5):1310–1317. doi: 10.3945/ajcn.116.136697.
17. Mazahery H., von Hurst P.R. Factors affecting 25-hydroxyvitamin D concentration in response to vitamin D supplementation. *Nutrients*. 2015;7(7):5111–5142. doi: 10.3390/nu7075111.
18. Whiting S.J., Bonjour J.P., Payen F.D., Rousseau B. Moderate amounts of vitamin D3 in supplements are effective in raising serum 25-hydroxyvitamin D from low baseline levels in adults: a systematic review. *Nutrients*. 2015;7(4):2311–2323. doi: 10.3390/nu7042311.
19. Zittermann A., Ernst J.B., Gummert J.F., Borgermann J. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr.* 2014;53:367–374. doi: 10.1007/s00394-013-0634-3.
20. Laing E.M., Lewis R.D. New concepts in vitamin D requirements for children and adolescents: a controversy revisited. *Front Horm Res.* 2018;50:42–65. doi: 10.1159/000486065.
21. Grossman Z., Hadjipanayis A., Stiris T., Del Torso S., Mercier J.C., Valiulis A., Shamir R. Vitamin D in European children statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2017;176:829–831. doi: 10.1007/s00431-017-2903-2.
22. Patseadou M., Haller D.M. Vitamin D in adolescents: a systematic review and narrative synthesis of available recommendations. *J Adolesc Health*. 2020;66(4):388–407. doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.08.025.
23. Farrar M.D., Mughal M.Z., Adams J.E., Wilkinson J., Berry J.L., Edwards L. et al. Sun exposure behavior, seasonal vitamin D deficiency, and relationship to bone health in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3105–3113. doi: 10.1210/jc.2016-1559.
24. Didriksen A., Grimnes G., Hutchinson M.S., Kjærgaard M., Svartberg J., Joakimsen R.M., Jorde R. The serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation is related to genetic factors, BMI, and baseline levels. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):559–567. doi: 10.1530/EJE-13-0233.
25. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. (eds.) *Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium*. Washington: National Academies Press (US); 2011. 1133 p. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/
26. Ní Chaoimh C., McCarthy E.K., Hourihane J.O., Kenny L.C., Irvine A.D., Murray D.M., Kiely M.E. Low vitamin D deficiency in Irish toddlers despite northerly latitude and a high prevalence of inadequate intakes. *Eur J Nutr*. 2018;57(2):783–794. doi: 10.1007/s00394-016-1368-9.
27. Schleicher R.L., Sternberg M.R., Looker A.C., Yetley E.A., Lacher D.A., Sempos C.T. et al. National estimates of serum total 25-hydroxyvitamin D and metabolite concentrations measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the US population during 2007–2010. *J Nutr.* 2016;146(5):1051–1061. doi: 10.3945/jn.115.227728.
28. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
29. Rajakumar K., Fernstrom J.D., Holick M.F., Janosky J.E., Greenspan S.L. Vitamin D status and response to vitamin D3 in obese vs. non-obese African American children. *Obesity*. 2008;16(1):90–95. doi: 10.1038/oby.2007.23.
30. Cediel G., Corvalán C., López de Romaña D., Mericq V., Uauy R. Prepubertal adiposity, vitamin D status, and insulin resistance. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20160076. doi: 10.1542/peds.2016-0076.
31. Saintonge S., Bang H., Gerber L.M. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics.* 2009;123(3):797–803. doi: 10.1542/peds.2008-1195.
32. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Мальцев С.В., Малявская С.И., Ягупова А.В., Долбня С.В. и др. Динамика кальцидиола у детей грудного возраста в зависимости от дозы и длительности приема препаратов холекальциферола. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017;12(3):325–329. doi: 10.14300/mnnc.2017.12084.
33. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Громова О.А., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Касьянова А.Н. и др. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста: эффективность и безопасность водного раствора холекальциферола. *Consilium Medicum. Педиатрия.* 2016;(4):86–93. Режим доступа: https://pediatria.orscience.ru/upload/iblock/491/491493858eea69214d1354afce0f1154.pdf.
34. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Громова О.А., Долбня С.В., Касьянова А.Н. и др. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола. *Педиатрия.* 2016;95(6):62–70. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4768.pdf.
35. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Гилельс А.В. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин-D-зависимой патологии. *Практическая медицина.* 2017;5(106):4–10. Режим доступа: http://pmarchive.ru/metabolity-vitamina-d-rol-v-diagnostike-i-terapii-vitamin-d-zavisimoj-patologii/
36. Петри А., Сэбин К. *Наглядная медицинская статистика.* 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 216 с.

References

1. Boullata J.I. A rational approach to vitamin D supplementation. *Nutrition*. 2012;28(11–12):1204–1205. doi: 10.1016/j.nut.2012.08.002.
2. Braegger C., Campoy C., Colomb V., Decsi T., Domellof M., Fewtrell M. et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):692–701. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05.
3. Gallo S., Comeau K., Vanstone C., Agellon S., Sharma A., Jones G. et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(17):1785–1792. doi: 10.1001/jama.2013.3404.
4. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:394e415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
5. Brustad M., Meyer H.E. Vitamin D – how much is enough, and is more better for your Health? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014;134(7):726–728. doi: 10.4045/tidsskr.13.1513.

6. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033–1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
7. Haq A., Wimalawansa S.J., Pludowski P., Anouti F.A. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:4–11. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.021.
8. Fabbri A., Infante M., Ricordi C. Editorial – Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4048–4052. doi: 10.26355/eurrev_202004_20876.
9. Berry D.J., Hesketh K., Power C., Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr.* 2011;106(9):1433–1440. doi: 10.1017/S0007114511001991.
10. Watkins J. Preventing a COVID-19 pandemic. *BMJ.* 2020;368:m810. doi: 10.1136/bmj.m810.
11. Saggese G., Vierucci F., Prodam F., Cardinale F., Cetin I., Chiappini E. et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2018;44:51. doi: 10.1186/s13052-018-0488-7.
12. Rusińska A., Płudowski P., Walczak M., Borszewska-Kornacka M.K., Bossowski A., Chlebna-Sokół D. et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland-recommendations of the polish society of pediatric Endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies-2018 update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246.
13. Zaharova I.N., Klimov L.YA., Maltsev S.V., Malyavskaya S.I., Gromova O.A., Kuryaninova V.A. et al. Prophylaxis and correction of vitamin D deficiency in early childhood: efficiency and safety balance. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatria. Journal named after G.N. Speransky*. 2017;96(5):66–73. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-5-66-73.
14. Baranov A.A., Tutelyan V.A., Moshetova L.K. *National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction"*. Moscow: Pediatrician; 2018. 96 p. (In Russ.) Available at: https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf.
15. El-Hajj Fuleihan G., Nabulsi M., Tamim H., Maalouf J., Salamoun M., Khalife H. et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):405–412. doi: 10.1210/jc.2005-1436.
16. Mortensen C., Damsgaard C.T., Hauger H., Ritz C., Lanham-New S.A., Smith T.J. et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in white children aged 4–8 years: a randomized, controlled, dose response trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(5):1310–1317. doi: 10.3945/ajcn.116.136697.
17. Mazahery H., von Hurst P.R. Factors affecting 25-hydroxyvitamin D concentration in response to vitamin D supplementation. *Nutrients*. 2015;7(7):5111–5142. doi: 10.3390/nu7075111.
18. Whiting S.J., Bonjour J.P., Payen F.D., Rousseau B. Moderate amounts of vitamin D3 in supplements are effective in raising serum 25-hydroxyvitamin D from low baseline levels in adults: a systematic review. *Nutrients*. 2015;7(4):2311–2323. doi: 10.3390/nu7042311.
19. Zittermann A., Ernst J.B., Gummert J.F., Borgermann J. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr.* 2014;53:367–374. doi: 10.1007/s00394-013-0634-3.
20. Laing E.M., Lewis R.D. New concepts in vitamin D requirements for children and adolescents: a controversy revisited. *Front Horm Res*. 2018;50:42–65. doi: 10.1159/000486065.
21. Grossman Z., Hadjipanayis A., Stiris T., Del Torso S., Mercier J.C., Valiulis A., Shamir R. Vitamin D in European children statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2017;176:829–831. doi: 10.1007/s00431-017-2903-2.
22. Patseadou M., Haller D.M. Vitamin D in adolescents: a systematic review and narrative synthesis of available recommendations. *J Adolesc Health*. 2020;66(4):388–407. doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.08.025.
23. Farrar M.D., Mughal M.Z., Adams J.E., Wilkinson J., Berry J.L., Edwards L. et al. Sun exposure behavior, seasonal vitamin D deficiency, and relationship to bone health in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3105–3113. doi: 10.1210/jc.2016-1559.
24. Didriksen A., Grimnes G., Hutchinson M.S., Kjærgaard M., Svartberg J., Joakimsen R.M., Jorde R. The serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation is related to genetic factors, BMI, and baseline levels. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(5):559–567. doi: 10.1530/EJE-13-0233.
25. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. (eds.) *Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium*. Washington: National Academies Press (US); 2011. 1133 p. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/
26. Ní Chaoimh C., McCarthy E.K., Hourihane J.O., Kenny L.C., Irvine A.D., Murray D.M., Kiely M.E. Low vitamin D deficiency in Irish toddlers despite northerly latitude and a high prevalence of inadequate intakes. *Eur J Nutr*. 2018;57(2):783–794. doi: 10.1007/s00394-016-1368-9.
27. Schleicher R.L., Sternberg M.R., Looker A.C., Yetley E.A., Lacher D.A., Sempos C.T. et al. National estimates of serum total 25-hydroxyvitamin D and metabolite concentrations measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the US population during 2007–2010. *J Nutr.* 2016;146(5):1051–1061. doi: 10.3945/jn.115.227728.
28. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
29. Rajakumar K., Fernstrom J.D., Holick M.F., Janosky J.E., Greenspan S.L. Vitamin D status and response to vitamin D3 in obese vs. non-obese African American children. *Obesity*. 2008;16(1):90–95. doi: 10.1038/oby.2007.23.
30. Cediel G., Corvalán C., López de Romaña D., Mericq V., Uauy R. Prepubertal adiposity, vitamin D status, and insulin resistance. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20160076. doi: 10.1542/peds.2016-0076.
31. Saintonge S., Bang H., Gerber L.M. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics.* 2009;123(3):797–803. doi: 10.1542/peds.2008-1195.
32. Klimov L., Zakharova I., Maltcev S., Malyavskaya S., Yagupova A., Dolbnya S. et al. Changes in calcifediol concentrations in infants depending on the cholecalciferole dose and duration of therapy. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus*. 2017;12(3):325–329. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2017.12084.
33. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Gromova O.A., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Kasyanova A.N. et al. Scheme of prevention and correction of vitamin D deficiency in children of early age: the efficacy and safety of an aqueous solution of cholecalciferol. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2016;(4):86–93. (In Russ.) Available at: https://pediatria.orscience.ru/upload/iblock/491/491493858eea69214d1354afce0f1154.pdf.
34. Zaharova I.N., Klimov L.Y., Kuryaninova V.A., Gromova O.A., Dolbnya S.V., Kasyanova A.N. The effectiveness of hypovitaminosis d prevention in infants: the role of feeding, dose and duration effect of cholecalciferol medications use. *Pediatriya = Pediatria.* 2016;95(6):62–70. (In Russ) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4768.pdf.
35. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tomilova I.K., Gilels A.V. Vitamin D metabolites: their role in the diagnosis and therapy of vitamin-D-dependent pathology. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2017;5(106):4–10. (In Russ.) Available at: http://pmarchive.ru/metabolity-vitamina-d-rol-v-diagnostike-i-terapii-vitamin-d-zavisimoj-patologii.
36. Petrie A., Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. 3th ed. Wiley-Blackwell; 2009.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-2056-153X; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Курьянинова Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-0731-7153; e-mail: vichkak@mail.ru

Мальцев Станислав Викторович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: maltc@mail.ru

Малявская Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, проректор по научно-инновационной работе, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 163000, Россия, Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51; e-mail: malyavskay@yandex.ru

Ягупова Анастасия Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: yagupova.anastasya@yandex.com

Цуцаева Анна Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-9524-8724; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Соловьёва Екатерина Александровна, аспирант кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: ekatevseeva@yandex.ru

Голышева Елена Владимировна, врач-ординатор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельская областная детская больница имени П.Г. Выжлевцова»; 163045, Россия, Архангельск, пр-т Ломоносова, д. 292; e-mail: elena.arh.ru@yandex.ru

Дятлова Анна Александровна, студентка педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-6983-0967; e-mail: anndiatlova@mail.ru

Альхимиди Али Арран, аспирант кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: alialhmidi@outlook.sa

Кипкеев Шамиль Османович, врач-педиатр, соискатель кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-7865-3509; e-mail: Shamil.Kipkeev@gmail.com

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Leonid Ya. Klimov, Cand. of Sci. (Med), assistant professorhead of the department of pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Svetlana V. Dolbnya, Cand. of Sci. (Med), assistant professor of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-2056-153X; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Victoriya A. Kuryaninova, Cand. of Sci. (Med), assistant professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-0731-7153; e-mail: vichkak@mail.ru

Stanislav V. Maltsev, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honoured Science Worker of the Russian Federation, professor of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: maltc@mail.ru

Svetlana I. Malyavskaya, Dr. of Sci. (Med), Professor, Pro-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Northern State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 51, Troitskiy ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; e-mail: malyavskay@yandex.ru

Anastasia V. Yagupova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: yagupova.anastasya@yandex.com

Anna N. Tsutsaeva, assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-9524-8724; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Ekaterina A. Soloveva, Associate Professor of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: ekatevseeva@yandex.ru

Elena V. Golysheva, Resident, State Budgetary Institution of Health Care of the Arkhangelsk Region "Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital named after P.G. Vyzhlevtsov"; 292, Lomonosov ave., Arkhangelsk, 163045, Russia; e-mail: elena.arh.ru@yandex.ru

Anna A. Dyatlova, student of the department of pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-6983-0967; e-mail: anndiatlova@mail.ru

Alkhimidi Ali Arran, Postgraduate Student of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: alialhmidi@outlook.sa

Shamil O. Kipkeev, pediatrician, applicant of the department of faculty pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-7865-3509; e-mail: Shamil.Kipkeev@gmail.com