

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Воробьева Ольга Андреевна

**Фармакогенетические подходы к оптимизации профилактического
применения витамина Д у детей первого года жизни с различными типами
вскармливания**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Ших Евгения Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор

Захарова Ирина Николаевна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Витамин Д: распространенность дефицита и факторы риска.....	15
1.2. Витамин Д: нормы содержания в крови, лабораторные показатели при дефиците и недостаточности	17
1.2.1. Лабораторные показатели, используемые для оценки статуса витамина Д в организме.....	17
1.2.2. Лабораторная диагностика дефицита и недостаточности витамина Д	18
1.3. Влияние типа вскармливания на обеспеченность витамином Д детей грудного возраста.....	20
1.4. Профилактика дефицита витамина Д у детей грудного и раннего возраста ...	24
1.4.1. Препараты, используемые для профилактики дефицита витамина Д.....	24
1.4.2. Режим дозирования в медикаментозной профилактике дефицита витамина Д.....	25
1.5. Дефицит витамина Д и респираторные заболевания	28
1.6. Фармакогенетические особенности, ассоциированные с уровнем витамина Д.....	35
1.6.1. Роль генетических однонуклеотидных полиморфизмов в поддержании уровня витамина Д	35
1.6.2. Полиморфизмы гена рецептора витамина Д и уровень витамина Д в крови	37
1.7. Заключение по литературному обзору.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Дизайн исследования	42
2.2. Клиническая характеристика детей, включенных в исследование	44
2.2.1. Возрастные, гендерные и анамнестические данные детей при включении в исследование	44

2.2.2. Данные биохимических показателей крови и общеклинического анализа крови у детей при включении в исследование	45
2.2.3. Массо-ростовые показатели в возрасте 3 и 6 месяцев	46
2.2.4. Схемы профилактического приема витамина Д	50
2.2.5. Структура заболеваемости за 6 месяцев жизни	51
2.3. Методы исследования	53
2.3.1. Клинические методы исследования	53
2.3.2. Лабораторные методы исследования	56
2.3.3. Статистические методы исследования	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
3.1. Уровень витамина Д в сыворотке крови у обследованных детей в зависимости от модифицируемых факторов риска	61
3.2. Частота встречаемости (или распространенность) однонуклеотидных полиморфизмов генов рецептора витамина Д TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570) в обследованной группе детей	69
3.3. Анализ уровня витамина Д в группе обследованных детей в зависимости от наличия полиморфизмов гена рецептора витамина Д TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570)	72
3.4. Влияние статуса витамина Д и полиморфизмов TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570) на физическое развитие детей	77
3.5. Влияние обеспеченности витамином Д на заболеваемость респираторными инфекциями у детей	90
3.6. Ассоциация полиморфизмов TaqI и FokI с заболеваемостью респираторными инфекциями у детей первого года жизни	94
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	102
4.1. Влияние лекарственной профилактики на уровень витамина Д у детей	102
4.2. Влияние режима профилактического приема витамина Д на обеспеченность витамином Д у детей	103
4.3. Влияние профилактического приема витамина Д во время беременности и типа вскармливания на обеспеченность витамином Д у детей	104

4.4. Влияние полиморфизмов генов рецептора витамина Д ТаqI(rs731236) и FokI(rs2228570) на уровень витамина Д у детей	105
4.5. Влияние уровня витамина Д у детей в сыворотке крови на массо-ростовые показатели и гармоничность развития	107
4.6. Влияние обеспеченности витамином Д на заболеваемость респираторными заболеваниями	108
4.7. Ассоциации (или взаимосвязь) заболеваемости респираторными инфекциями и полиморфизмов гена рецептора витамина Д ТаqI (rs731236) и FokI(rs2228570)	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Дефицит витамина Д в настоящее время имеет широкое распространение в разных странах среди различных слоев населения. Данная проблема является актуальной и в Российской Федерации. В некоторых регионах России частота встречаемости дефицита витамина Д среди детского населения составляет 80% и более [12]. Кроме того, выделяют отдельные группы риска по развитию данного состояния, куда относят детей, беременных женщин и пожилых людей [81]. Для детей первого года жизни, как правило, развитие дефицита витамина Д тесно связано с типом вскармливания. Доказано, что материнское молоко зачастую не может обеспечить потребность ребенка в витамине Д, в то время как абсолютное большинство питательных смесей для детей обогащены данным веществом, что позволяет нам считать грудное вскармливание фактором риска дефицита витамина Д у детей первого года жизни [29]. Витамин Д чрезвычайно важен для нормального функционирования организма. Его роль не ограничивается участием в метаболизме кальция и фосфора. Дефицит витамина Д может быть ассоциирован с различными заболеваниями, в том числе и у детей. По результатам исследований обнаружена связь дефицита витамина Д у детей с такими патологиями, как острый лимфобластный лейкоз, эпилепсия, ожирение и другие неинфекционные и инфекционные заболевания. Именно поэтому последствия дефицита витамина Д выходят далеко за рамки патологии костной ткани, а поддержание его уровня в пределах нормы может являться профилактикой широкого спектра заболеваний [129].

Основные эффекты данного витамина реализуются путем связывания его с рецептором витамина Д (VDR), который по своей структуре является ядерным рецептором и располагается в клетках различных органов. Рецепторы витамина Д кодируются одноименным геном VDR. Для данного гена характерен полиморфизм, т.е. существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции. К

наиболее значимым полиморфизмам гена относятся BsmI, FokI, TaqI, ApaI. Выявлена их роль в развитии различных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, мочекаменная болезнь, ишемическая болезнь сердца и др. Так, например, наличие полиморфизмов гена рецептора витамина Д может быть связано с развитием заболеваний, которые реализуются в зрелом и пожилом возрасте. Одним из таких примеров может быть болезнь Альцгеймера. По результатам исследования Jeong S.P. и совт. выявлена связь между риском развития данного заболевания как с полиморфизмами гена рецептора витамина Д, так и длительной недостаточностью его в организме [59; 79]. Кроме того, различные полиморфизмы могут быть ассоциированы с разными значениями уровня витамина Д в организме. Так, в одном из исследований, проведенном на популяции китайцев, было выявлено, что с низкими значениями 25(ОН)Д ассоциированы такие полиморфизмы, как rs7041, rs4588 и rs2282679 и другие [59]. Своевременная профилактика дефицита витамина Д у детей первого года жизни будет оказывать положительное влияние не только на гармоничность физического развития, но и способствовать снижению риска развития заболеваний, а определение полиморфизмов гена VDR может обеспечить персонифицированный подход к профилактике дефицита витамина Д.

Степень разработанности темы исследования

Данные о влиянии полиморфизмов гена рецептора витамина Д как на статус витамина Д в организме, так и на успешность профилактического приема ограничены и противоречивы. Имеются данные об ассоциации между носительством минорных гомозиготных аллелей FokI и более низкими значениями витамина Д относительно носительства иных аллелей данного гена как в популяции детей, так и взрослых [109, 122]. Однако большинство исследований характеризуется незначительными выборками, различной возрастной характеристикой пациентов и наличием различных патологий в выборках. Для полиморфизма TaqI ассоциация с уровнем витамина Д изучена в меньшей степени.

Отсутствуют такого рода исследования у детей грудного и раннего возраста, имеющих первую или вторую группу здоровья. О влиянии иных факторов на риск развития недостаточности и дефицита витамина Д – антенатальная профилактика, тип вскармливания и постоянство профилактического приема витамина Д – имеется больше данных. Тем не менее, не проводилось исследований в данной возрастной популяции с выделением отдельной группы детей – со смешанным типом вскармливания. Обеспеченность витамином Д и положительное его влияние в отношении развития ОРИ доказывают результаты многочисленных исследований, в том числе в педиатрической популяции. Частота ОРИ является своего рода отражением напряженности иммунитета у детей, который, в свою очередь, связан и с адекватной обеспеченностью витамином Д. Таким образом, изучение ассоциации полиморфизмов FokI и TaqI с уровнем витамина Д, показателями физического развития и заболеваемостью ОРИ является актуальным в возрастной группе грудных детей и детей раннего возраста. Учитывая, что влияние данных полиморфизмов на массо-ростовые показатели и заболеваемость инфекционными заболеваниями может реализоваться через влияние данных полиморфизмов на содержание витамина Д в крови, мы также проанализировали вклад модифицируемых факторов антенатальная профилактика, тип вскармливания, постоянство приема витамина Д.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: персонализация профилактического применения витамина Д у детей первого года жизни в зависимости от генетических особенностей.

Задачи исследования:

1) Определить концентрацию витамина Д в сыворотке крови у детей с различными типами вскармливания в анамнезе: грудной тип вскармливания, искусственный тип вскармливания, смешанный тип вскармливания. Сравнить уровень витамина Д в сыворотке крови у детей с антенатальной профилактикой дефицита витамина Д и без антенатальной профилактики в анамнезе.

2) Проанализировать ассоциацию концентрации витамина Д в сыворотке крови у детей с различными аллельными вариантами полиморфизмов FokI и TaqI гена VDR.

3) Проанализировать частоту заболеваемости респираторными инфекциями в первые 6 месяцев жизни в зависимости от концентрации витамина Д в сыворотке крови у детей.

4) Провести сравнительную оценку динамики соматометрических показателей в зависимости от аллельных вариантов полиморфизмов FokI и TaqI гена VDR.

5) Провести сравнительную оценку заболеваемости респираторными инфекциями в зависимости от аллельных вариантов полиморфизмов FokI и TaqI гена VDR.

Научная новизна

Впервые в России проведено сравнительное изучение уровня витамина Д у детей с различными типами вскармливания в анамнезе: грудной тип вскармливания, искусственный тип вскармливания, смешанный тип вскармливания – и антенатальной профилактикой дефицита витамина Д. Впервые в РФ проведена сравнительная оценка динамики соматометрических показателей в зависимости от генотипов полиморфных маркеров FokI, TaqI гена VDR. Выявлена ассоциация полиморфизмов данных генов и частоты дефицита витамина Д, показателей физического развития по данным прироста соматометрических показателей.

Впервые в РФ изучена ассоциация двух полиморфизмов FokI и Taq I гена VDR в группе детей грудного и раннего возраста с заболеваемостью респираторными инфекциями. Установлено влияние полиморфизмом FokI гена VDR на частоту респираторных инфекций у детей грудного возраста.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлена частота дефицита витамина Д и модифицируемые факторы риска: нерегулярный прием витамина Д и отказ от антенатального приема витамина Д. Показано, что искусственное вскармливание наиболее оптимально обеспечивает уровень витамина Д в первый год жизни.

Доказано, что наличие полиморфизмов в гене VDR TaqI TC/FokI TT оказывает статистически значимое влияние на уровень витамина Д и увеличивает риск его дефицита.

Определено, что наличие полиморфизма TaqI CC в гене VDR приводит к снижению прироста показателей физического развития ребенка (окружность головы и грудной клетки, прибавки массы тела) по сравнению с другими полиморфизмами в гене VDR.

Выявлена взаимосвязь между обеспеченностью витамином Д и частотой респираторных инфекций. Определено, что уровень витамина Д менее 37 нг/мл значительно увеличивает риск частых респираторных инфекций.

Установлено, что генотип FokI TT гена VDR ассоциирован с максимальной частотой респираторных инфекций в первый год жизни.

Методология и методы исследования

Данная работа была проведена в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины. Диссертационная работа была проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Данное исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 01-20 от 22.01.2020 г.

В исследовании приняли участие 94 ребенка, каждый из которых соответствовал критериям включения в исследование. При проведении исследования использовались следующие лабораторные методы: определение уровня витамина Д методом жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС), идентификация полиморфизмов методом ПЦР в режиме реального времени.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистической программы «MedCalc» версия 18.11.

Личный вклад автора

Автор выдвинул идею данного исследования, изучил современную научно-практическую литературу и сформулировал цель и задачи исследования. Автор самостоятельно осуществлял амбулаторно-поликлиническое наблюдение за детьми, проводил соматометрические исследования и изучал медицинскую документацию. Автор проводил анализ необходимого материала для исследования уровня витамина Д и генетического полиморфизма и принимал активное участие в проведении определения уровня витамина Д и генетического полиморфизма VDR. Автор провел статистическую обработку результатов исследований и сформулировал основные положения, научно-практическую значимость полученных результатов, выводы и практические рекомендации. По результатам проведенного исследования автор подготовил и опубликовал результаты в актуальных научно-практических изданиях.

Положения, выносимые на защиту

1. Нерегулярный прием витамина Д и/или отказ от антенатальной профилактики витамином Д является значимым модифицируемым фактором дефицита и/или субоптимального уровня витамина Д в крови у детей первого года жизни.

2. Наличие комбинации генотипов TaqI TC/FokI TT в гене VDR для детей грудного и раннего возраста ассоциировано с дефицитом витамина Д, чаще чем при других генотипах FokI, TaqI гена VDR.
3. Носительство генотипа TaqI CC в гене VDR ассоциировано с более низким темпом прибавки массо-ростовых показателей у детей грудного возраста.
4. Снижение уровня витамина Д ниже субоптимальных значений приводит к увеличению частоты респираторных заболеваний в первый год жизни.
5. Генотип TT FokI является значимым фактором риска частых респираторных инфекций в течение первого года жизни.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а именно следующим пунктам: 10 – проведение фармакогенетических исследований; 17 – изучение влияния лекарственных средств на качество жизни пациентов и здоровых добровольцев; 18 – фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний; 20 – разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, а ее результаты пункту 3 – оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к

аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточной выборкой в 94 ребенка, тщательным клиническим наблюдением за детьми за весь период проведения исследования, современными клиническими методами обследования состояния здоровья и физического здоровья ребенка. При проведении исследования применялись высокоэффективные и современные методы лабораторного анализа: определение уровня витамина Д методом с использованием автоматической станции MassSTAR, методом жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС), с использованием реагентов MassChrom® Vitamin D3/D2 компании Chromsystems и анализ полиморфизмов, который проводился с помощью коммерческих наборов реагентов (ООО «Синтол», Россия) методом ПЦР в режиме реального времени с помощью амплификатора CFX-96 с использованием флуоресцентных зондов FAM и HEX. Результаты полученных клинических и лабораторных исследований были проанализированы при помощи адекватных для данной выборки методов статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены на следующих конференциях:

- 1) I Всероссийская конференция «Клиническая фармакология в педиатрии» в рамках XXVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 2025 год; тема доклада – «Перспективы персонализированного подхода в профилактике дефицита витамина Д у детей грудного возраста».
- 2) XIX международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия», 2024 год; тема доклада – «Влияние полиморфизмов гена рецептора витамина Д (VDR) на обеспеченность витамином Д и гармоничность развития детей грудного и раннего возраста».

3) XVIII международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия», 2023 год; тема доклада – «Влияние полиморфизма FokI гена рецептора витамина Д на заболеваемость респираторными инфекциями и обеспеченность витамином Д у здоровых детей: персонализированный подход к профилактическим мероприятиям».

4) XVII международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия», 2022 год; тема доклада – «Возможности персонализации в профилактике дефицита витамина Д у детей грудного возраста».

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации кандидатской диссертации Воробьевой Ольги Андреевны на тему: «Фармакогенетические подходы к оптимизации профилактического применения витамина Д у детей первого года жизни с различными типами вскармливания» внедрены в учебный процесс ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при преподавании дисциплины «Клиническая фармакология», читаемой студентам по направлению подготовки 31.08.10 «Педиатрия», а также читаемым ординаторам по направлению подготовки 31.08.37 «Клиническая фармакология». Акт № № 780 от 10 ноября 2025 г.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 4 научных статьи, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Работа проиллюстрирована 41 таблицей, 1 рисунком и 8 диаграммами. Библиографический указатель включает 145 работ, из них на русском языке – 14 источников, 131 работа на английском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Витамин Д: распространенность дефицита и факторы риска

Дефицит витамина Д остается глобальной проблемой и в настоящее время. Распространенность дефицита витамина Д во всем мире, при уровне кальциферола (25(ОН)Д) в плазме или сыворотке крови менее 20 нг/мл, колеблется от 6 до 68% [132]. Недостаточность витамина Д сохраняется также в развитых странах, в том числе и на территории Европы. По данным одного из исследований, в котором приняло участие 55 844 человека разного возраста, 13% испытуемых имели уровень 25(ОН)Д в сыворотке крови <30 нмоль/л, и 40% имели уровень 25(ОН)Д менее <50 нмоль/л [130]. Согласно данным эпидемиологических исследований, около 1 миллиарда человек во всем мире имеют дефицит витамина Д, а 50% населения страдает недостаточностью витамина Д [87].

Беременность, повышенное содержание меланина в коже (характерное для афроамериканцев, латиноамериканцев и др.), избыточная масса тела, недостаточное ежедневное нахождение на солнце – это лишь некоторые факторы развития недостаточности витамина Д [15]. Распространенность дефицита витамина Д наиболее высока среди пожилых людей, пациентов с ожирением, жителей домов престарелых и госпитализированных пациентов. Вышеперечисленные факторы чрезвычайно важны. Исследования подтверждают, что распространенность дефицита витамина Д была на 35% выше у лиц с ожирением, независимо от географической широты и возраста [92].

К основным причинам глобальной пандемии дефицита витамина Д можно отнести недооцененность важности пребывания на солнце (самый простой естественный способ получения витамина Д), малое количество продуктов, богатых витамином Д, необоснованные страхи в отношении обогащения продуктов витамином Д. В Таблице 1 подробно представлены факторы риска дефицита витамина Д у детей.

Таблица 1 – Факторы риска дефицита витамина Д у детей [24; 44]

Группа риска	Механизм развития дефицита витамина Д
Новорожденные дети, рожденные от матерей с дефицитом витамина Д	Недостаточный запас витамина Д
Недоношенные новорожденные	Недостаточный запас витамина Д
Грудное вскармливание	Недостаточное потребление витамина Д
Младенцы, не получающие добавки витамина Д	Недостаточное потребление витамина Д
Дети с темным цветом кожи	Недостаточная выработка витамина Д в коже
Дети, проживающие в северных широтах	Недостаточная выработка витамина Д в коже
Дети, страдающие ожирением	Повышенная секвестрация витамина Д в жировой ткани
Дети с тяжелой печеночной недостаточностью	Снижение синтеза 25(ОН)Д
Дети с тяжелой почечной недостаточностью	Снижение синтеза 1,25(ОН)2Д
Дети, имеющие синдром мальабсорбции	Снижение всасывания витамина Д, поступающего с пищей
Дети, находящиеся на длительной терапии глюкокортикоидами	Усиленная инактивация 25(ОН)Д ввиду повышенной активности 24-гидроксилазы
Дети, находящиеся на длительной терапии антиконвульсантами	Повышенный катаболизм витамина Д в печени

Важным фактором для новорожденных и грудных детей является грудное (естественное) вскармливание, а также уровень витамина Д в организме матери.

1.2. Витамин Д: нормы содержания в крови, лабораторные показатели при дефиците и недостаточности

1.2.1. Лабораторные показатели, используемые для оценки статуса витамина Д в организме

В настоящее время принято выделять отдельные понятия: дефицит и недостаточность витамина Д. Если термин «дефицит» в большей степени связан с состоянием костно-мышечной системы, то понятие «недостаточность» появилось относительно недавно и в большей мере его появление связано с изучением метаболизма витамина Д и его внескелетных функций. Недостаточность витамина Д не имеет ярких и очевидных клинических эффектов, выявляется только с помощью лабораторных методов диагностики [89]. Статус витамина Д в организме можно оценить путем измерения уровня общего 25-гидрокси-холекальциферола (25(ОН)Д) и/или других метаболитов витамина Д в плазме крови. 25(ОН)Д – это основная циркулирующая форма витамина Д, период полураспада которой составляет примерно 2-3 недели. Определение именно этой формы витамина Д является «золотым стандартом» диагностики дефицита витамина Д. Общий 25(ОН)Д используется, предполагая, что 25(ОН)Д₂ и 25(ОН)Д₃ имеют одинаковую биологическую ценность. 25(ОН)Д представляет собой сумму как потребленного витамина Д с пищей или добавками, так и витамина Д, который образуется эндогенно в результате воздействия УФ-лучей на поверхность кожных покровов. [45]. Другой метаболит витамина Д – кальцитриол (1,25(ОН)Д₃) – является биологически активной формой витамина Д и, следовательно, также может считаться идеальным средством измерения статуса витамина Д. Однако определение 1,25(ОН)Д₃ в крови не является эталонным методом диагностики дефицита витамина Д. На это есть несколько причин. Период полураспада, циркулирующего 1,25(ОН)Д₃ составляет всего 4–6 часов. Уровни

циркуляции 1,25(ОН)Д₃ в тысячу раз меньше 25(ОН)Д. По мере того, как у пациента возникает дефицит витамина Д, происходит снижение всасывания кальция в кишечнике, что временно снижает уровень ионизированного кальция. В ответ на перечисленные изменения увеличивается секреция паратиреоидного гормона (ПТГ). ПТГ регулирует метаболизм кальция, увеличивая канальцевую реабсорбцию кальция в почках, увеличивая мобилизацию кальция из костной ткани и увеличивая выработку в почках 1,25(ОН)Д₃. Таким образом, когда у пациента развивается дефицит витамина Д, ответное повышение уровня ПТГ приводит к нормальному или повышенному содержанию 1,25(ОН)Д₃ в крови. Перечисленные процессы делают измерение 1,25(ОН)Д₃ бесполезным для оценки статуса витамина Д при подозрении на алиментарный дефицит или недостаточность. Однако этот метаболит эффективно используется для диагностики нескольких наследственных и приобретенных нарушений метаболизма кальция, поскольку они связаны с изменением почечного или внепочечного образования 1,25(ОН)Д₃ [71].

Для измерения 25(ОН)Д в сыворотке крови существуют два основных лабораторных метода: иммуноферментный метод (ИФА) и метод жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) [35]. Оба метода имеют как достоинства, так и недостатки. ИФА более популярен ввиду большей пропускной способности и удобства, однако может быть менее точным ввиду перекрестной реактивности между различными метаболитами витамина Д. Это может быть причиной некорректных результатов, особенно при очень высоких и очень низких значениях определяемого вещества в сыворотке крови [107].

1.2.2. Лабораторная диагностика дефицита и недостаточности витамина Д

Все алгоритмы и процедуры определения содержания 25(ОН)Д в сыворотке были разработаны и утверждены Национальным институтом стандартов и технологий (NIST) [110] и Гентским университетом [32] на основе тандемной масс-спектрометрии с жидкостной хроматографией с изотопным разбавлением для обеспечения стандартизации результатов различных методов измерения

относительно эталонных методик измерения [36]. Существенное снижение межлабораторных вариаций 25(ОН)Д в сыворотке крови наблюдается при использовании жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии с применением стандартных эталонных материалов, что дает данной методике преимущество в точности определения концентраций витамина Д [78].

Различные авторитетные медицинские организации в настоящее время не пришли к единому мнению насчет значений 25(ОН)Д в крови, отражающих дефицит и недостаточность витамина Д. Большинство рекомендаций предполагает в качестве нижней границы нормы значения 25(ОН)Д 20 нг/мл. Эндокринологическое общество, Американская ассоциация эндокринологов, национальные и международные фонды остеопороза и Американское гериатрическое общество выбрали для определения удовлетворительных значений 25(ОН)Д в сыворотке крови – уровень не менее 30 нг/мл. Эти цифры предложены на основании исследований, проведенных в большей степени на взрослой популяции, однако считаются применимыми и для детей [21, 55]. В Таблице 2 представлены рекомендации, касающиеся статуса витамина Д наиболее известных мировых сообществ. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, оптимальной концентрацией 25(ОН)Д в сыворотке крови признается 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), недостаточностью – от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), дефицитом – менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л). При профилактике и лечении рекомендуется придерживаться целевого уровня в диапазоне 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) [5].

Таблица 2 – Пороговые значения 25(ОН)Д для определения дефицита и недостаточности витамина Д и регламентирующие документы

Организация	Дефицит	Недостаточность	Достаточный уровень	Токсический уровень
Институт Медицины США (US IOM) [45]	-	-	>50 нмоль/л (20 нг/мл)	125 нмоль/л (50 нг/мл)

Продолжение Таблицы 2

Клинические рекомендации Эндокринологического Общества (The Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2011) [54]	<50 нмоль/л (<20 нг/мл)	52.5–72.5 нмоль/л (21–29 нг/мл)	75 нмоль/л (≥ 30 нг/мл)	-
Глобальный консенсус Эндокринологического Общества (The Endocrine Society Global Consensus Recommendations 2016) [61]	<30 нмоль/л (<12 нг/мл)	30–50 нмоль/л (12–20 нг/мл)	>50 нмоль/л (>20 нг/мл)	>250 нмоль/л (100 нг/мл)
Американская Педиатрическая Академия (American Academy of Pediatrics) [142]	-	-	>50 нмоль/л (20 нг/мл)	-
Российская Ассоциация Эндокринологов [5]	< 50 нмоль/л (< 20 нг/мл)	50–75 нмоль/л (20–30 нг/мл)	75–250 нмоль/л (30–100 нг/мл)	-

1.3. Влияние типа вскармливания на обеспеченность витамином Д детей грудного возраста

Имеются данные о том, что грудное вскармливание является фактором риска развития дефицита и недостаточности витамина Д у детей первого года жизни [47]. На основании результатов исследования «РОДНИЧОК-1», в котором приняли участие

832 детей различных возрастов, грудное вскармливание выделено как один из факторов риска развития недостаточности витамина Д у детей грудного и раннего возраста. В ходе изучения концентраций витамина Д у детей, не принимающих витамин Д, показано, что у младенцев на грудном вскармливании уровень кальцидиола на протяжении первого года жизни ниже, чем у их сверстников на искусственном вскармливании. У детей на естественном вскармливании уровень кальцидиола не достигает порогового значения 30 нг/мл в сыворотке крови даже к возрасту 12 месяцев, в то время как у детей на искусственном вскармливании в третьем квартале определяются средние значения 31,5 нг/мл с учетом даже отсутствия профилактического применения витамина Д. Не изученным в данном исследовании остается вопрос об отношении к смешанному вскармливанию как к фактору риска развития недостаточности витамина Д. Имеются работы, сообщающие о дефиците витамина Д и его распространенности среди детей грудного возраста, находящихся исключительно на грудном вскармливании. По данным результатов одного из исследований выявлено, что у детей с развившимся рахитом, по сравнению со здоровыми детьми из группы контроля, было в анамнезе более продолжительное грудное вскармливание ($P < 0,004$), меньшее время нахождения под воздействием солнечного света ($P < 0,001$) [69; 88, 89]. Выявлено, что каждый дополнительный месяц грудного вскармливания увеличивает риск развития дефицита витамина Д на 6% и вызывает снижение уровня кальциферола в плазме крови ребенка в среднем на 0,12 мг/мл (доверительный интервал: -0,21 нг / мл, -0,02 нг / мл, 95%) [119]. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, в меньшей степени подвержены риску развития пищевого рахита ввиду обязательного обогащения адаптированных молочных смесей витамином Д. По результатам одного продольного исследования, добавление искусственного вскармливания ($p < 0,001$) и более высокий УФ-индекс ($p = 0,085$) приводили к более высоким значениям витамина Д в крови у грудных детей [106].

Грудное молоко человека содержит относительно мало витамина Д – около 20 МЕ на литр, и, как правило, его недостаточно, чтобы обеспечить суточную потребность для грудного ребенка. У женщин, которые сами имеют дефицит витамина

Д, концентрация витамина Д в грудном молоке будет еще ниже, что в итоге может привести к развитию пищевого рахита у ребенка [72]. Средние концентрации витамина Д в грудном молоке даже у здоровых кормящих женщин, но которые не принимают витамин Д (или получают его в количестве ниже суточной нормы), низкие и составляют 0,25–2,0 мкг/л [43]. В основном в грудном молоке витамин Д содержится в форме Витамина Д₃, и лишь малое количество 25(ОН)Д переходит из материнского кровотока в грудное молоко [118]. В сумме 20% «материнского витамина Д» может выделяться с грудным молоком. Так как именно витамин Д₃, а не 25(ОН)Д, в большей степени секретируется в грудное молоко, кормящим женщинам нужен ежедневный источник витамина Д, чтобы избежать дефицита у ребенка [117]. Существуют специфические показатели, отражающие содержание витамина Д в грудном молоке. Одним из них является антирахитическая активность материнского молока. С помощью этого показателя выражается концентрация витамина Д в грудном молоке [107]. Антирахитическая активность грудного молока рассчитывается на основе измерения концентраций витамина Д₃ и 25(ОН)Д. Данный показатель учитывает разные формы витамина Д в грудном молоке и их биологическую активность. [96; 123]. Среднее значение антирахитической активности грудного молока у здоровых кормящих женщин составляет от 10 до 80 МЕ/л [43]. Такая активность также не обеспечивают адекватного поступления витамина Д при исключительно грудном вскармливании. Рекомендованное потребление витамина Д для грудных детей составляет 400 МЕ/сут. Поэтому Американская Академии Педиатрии в своих рекомендациях указывает на необходимость прима витамина Д перорально в дозе 400 МЕ/сут для детей первого года жизни с первых дней [142]. Уровень витамина Д в грудном молоке положительно связан с концентрациями в сыворотке крови матери, следовательно, существует способ обеспечить грудного ребенка витамином Д за счет увеличения витамина Д в организме матери [16, 51]. Эндокринологическое общество рекомендует ежедневное потребление 4000–6000 МЕ витамина Д для кормящих женщин с целью обеспечения потребности в витамине детей, находящихся на грудном вскармливании. В одном из исследований кормящие женщины, получавшие 4000 МЕ витамина Д₃ в день, показали повышение уровня 25(ОН)Д в сыворотке крови до 30

нг/мл и более, а также смогли достичь оптимальных концентраций витамина Д в грудном молоке, чтобы удовлетворить потребности ребенка [73]. Прием более низких доз не позволяет достичь таких результатов. Прием мамой дозы 10–25 мкг / день практически не влияет на концентрацию 25(ОН)Д в сыворотке грудного ребенка [19, 30, 83]. Результаты других исследований также показывают, что кормящей женщине требуется не менее 50 мкг/день для обеспечения нормального количества витамина Д в грудном молоке [16, 46]. В ходе различных исследований было выявлено, что прием кормящей женщиной витамина Д в дозе 100 мкг/сут увеличивал среднюю концентрацию 25(ОН)Д у детей до 75 нмоль/л, а при приеме дозы 160 мкг/сут значительное увеличение кальциферола в сыворотке крови наблюдалось у всех детей [68, 113]. В рандомизированном контролируемом исследовании, участие в котором принимали исключительно кормящие женщины, витамин Д назначался через 4-6 недель после родов в трех разных дозах в разных группах исследования: 10, 60 или 160 мкг витамина Д /сут; длительность приема – 6 месяцев. Дети, матери которых были определены в группу с минимальным приемом витамина (10 мкг/сут), получали дополнительно перорально 10 мкг витамина Д, в то время как младенцы из групп 60 и 160 мкг получали плацебо. Прием 60 мкг/сут был недостаточным для достижения концентрации 25(ОН)Д в сыворотке крови более 50 нмоль/л у детей. Через 4 месяца средняя концентрация 25(ОН)Д в сыворотке у младенцев, получавших витамин Д 10 мкг/сут (109 ± 48 нмоль / л, $n = 74$), не отличалась от тех детей, матери которых получали 160 мкг / день [82]. Таким образом, прием витамина Д в стандартных дозах может быть эффективен, если проводится и у матери, и у ребенка. Согласно Глобальным рекомендациям по борьбе с алиментарным рахитом, кормящим женщинам рекомендовано применение 600 МЕ/сут витамина Д. Такое количество витамина Д будет адекватно обеспечивать витамином Д организм матери, но не ребенка. Поэтому всем детям, находящимся на грудном вскармливании, также рекомендован профилактический прием витамина Д в дозе 400иМЕ/сут. [61].

1.4. Профилактика дефицита витамина Д у детей грудного и раннего возраста

1.4.1. Препараты, используемые для профилактики дефицита витамина Д

Существуют две формы витамина Д, с помощью которых можно проводить профилактику и лечение дефицита витамина Д: холекальциферол (витамин Д3) и эргокальциферол (витамин Д2). Холекальциферол является формой витамина Д, содержащейся в продуктах животного происхождения. Он образуется в коже под действием ультрафиолетового излучения (в эпидермальных кератиноцитах и дермальных фибробластах из превитамина Д, который впоследствии изомеризуется в витамин Д3). Эргокальциферол – форма витамина Д, содержащаяся в растительных пищевых источниках. Обе формы используются в качестве препаратов и пищевых добавок, и также имеют предположительно равную биологическую ценность. Имеются данные, свидетельствующие о том, что прием витамина Д3 может быть более эффективным [78, 80]. По результатам мета-анализа, прием витамина Д3 оказал более выраженное влияние и положительный эффект на скорость повышения сывороточных концентраций 25(ОН)Д по сравнению с приемом витамина Д2 ($p = 0,001$). Кроме того, витамин Д3 более эффективно повышает уровень 25(ОН)Д в сыворотке крови, чем витамин Д2. Таким образом, витамин Д3 потенциально может стать предпочтительным выбором для профилактики и лечения [42]. Однако в исследовании Gallo S и соавт. не было выявлено значимых различий при приеме витамина Д2 и витамина Д3 у детей грудного возраста. В исследование были включены дети первого года жизни, находящиеся исключительно на грудном вскармливании. Разделенные на две группы, дети получали в качестве профилактики витамина Д2 и витамин Д3 в течение трех месяцев (с исходным и последующим контролем уровня общего кальциферола). По результатам исследования не было выявлено статистически значимых различий в двух группах, что позволяет сделать вывод о равноценности этих двух препаратов для использования коррекции уровня витамина Д в организме

[112]. Тем не менее, большинство медицинских сообществ для профилактики и лечения дефицита витамина Д рекомендует препараты на основе витамина Д3.

1.4.2. Режим дозирования в медикаментозной профилактике дефицита витамина Д

Профилактические дозы могут отличаться для разных стран и регионов. Общим для всех рекомендаций является определение профилактической дозы в том количестве, которое позволяет обеспечить минимальные потребности организма. В таблице 3 представлены суточные нормы потребления витамина Д, кальция и фосфора для детей.

Таблица 3 – Рекомендуемые суточные дозы витамина Д, кальция и фосфора для детей старше 6 месяцев [20]

Возраст	Витамин Д (мг)	Кальций (мг)	Фосфор (мг)
7–11 мес	10	280	160
1–3 года	15	450	250
4–10 лет	15	800	440
11–14 лет	15	1150	640

В Рекомендациях по питанию стран Северной Европы (Nordic Nutrition Recommendations NNR), а также в национальных руководствах стран Северной Европы детям грудного возраста для профилактики дефицита рекомендован прием витамина Д в дозе 10 мкг/сут ежедневно [86]. Министерство здравоохранения Канады [66] и Институт медицины США (ИОМ) рекомендовали 600 МЕ/сут витамина Д беременным и кормящим женщинам и 400 МЕ/сут для грудных детей с целью достижения оптимального статуса витамина Д как в организме матери, так и ребенка, так как прием 600 МЕ/сут обеспечивает только поддержание витамина Д у женщин, но не предотвращает развитие алиментарного рахита у детей,

находящихся на грудном вскармливании [45]. Американская Педиатрическая Академия рекомендует всем детям 400 МЕ витамина Д ежедневно с первых дней жизни до подросткового возраста, не выделяя различий между возрастными группами [18].

Вплоть до конца 2000-х годов Институт Медицины США (ИОМ) рекомендовал лицам, не достигшим 50 лет, ежедневный прием витамина Д 200 МЕ/сут (5 мг / день) в качестве профилактики. Однако в 2010 году признал дозу 200 МЕ/сут недостаточной и рекомендовал 400 МЕ /сут (10 мг) для детей первого года жизни, 600 МЕ / день (15 мг) – для детей старше года, подростков, взрослых и 800 МЕ / день (20 мг) – для взрослых в возрасте 70 лет и старше. Данные дозы рассчитаны для поддержания желаемой концентрации 25(ОН)Д [110]. Эндокринное общество США предлагает рекомендации по профилактике дефицита витамина Д, делая упор на поддержание удовлетворительных значений общего кальциферола в сыворотке крови. Данное сообщество рекомендует при лечении и профилактике в ходе приема витамина Д поддержание концентрации 25(ОН)Д в сыворотке более 30 нг/мл (> 75 нмоль/л) с предпочтительным диапазоном 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л). Также Эндокринное общество США рекомендовано в качестве профилактики дефицита витамина Д прием препарата в следующих дозировках: детям грудного возраста до 1 года – 400–1000 МЕ/сут (10–25 мг), детям старше 1 года – 600–1000 МЕ/сут (15–25 мг) и взрослым – 1500–2000 МЕ/сут (37,5–50 мг). Для людей с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) суточная доза витамина Д была должна быть увеличена в три раза [54]. В 2013 г. были опубликованы рекомендации для стран Центральной Европы, в которых подробно рассматривается проблема дефицита витамина Д непосредственно в данном регионе. В отличие от принципов Института Медицины США, данные рекомендации были разработаны с учетом плеiotропных эффектов витамина Д. Согласно рекомендациям, действующим на территории центральной Европы, необходимо проводить прием витамина Д с целью поддержания целевого уровня 25(ОН)Д в крови в диапазоне 30–50 нг / мл (75–125 нмоль / л). Европейская Ассоциация по вопросам витамина Д (EVIDAS) рекомендуют детям в 400 МЕ/сут

детям в возрасте до 6 месяцев, а детям старше 6 месяцев и до года – 400–600 МЕ/сут. [92]. Аналогичные рекомендации действуют и на территории Арабских Эмиратов [39]. Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN) рекомендует детям первого года жизни в качестве профилактической дозы 400 МЕ/сут ежедневно [133]. Рекомендации Глобального консенсуса по профилактике и лечению алиментарного рахита 2016 года также рекомендуют суточную дозу 400 МЕ как эффективную профилактику дефицита витамина Д для детей первого года жизни и предлагают увеличивать ее до 600 МЕ/сут в случаях высокого риска развития дефицита витамина Д [61]. В июне 2016 года Научный консультативный комитет по питанию (Scientific Advisory Committee on Nutrition - SACN) [100] рекомендовал Министерству здравоохранения обновить свои рекомендации по профилактическому приему витамина Д. Согласно новым положениям, все дети до одного года должны получать ежедневно от 8,5 до 10 мкг витамина Д для профилактики развития дефицита (включая детей, находящихся на исключительно грудном и смешанном вскармливании с рождения, если только они не получают более 500 мл смеси в день, поскольку смесь уже обогащена). 500 мл и более адаптированной смеси обеспечивают минимальное адекватное поступление витамина Д в организм ребенка [64]. С 2008 г. Совет здравоохранения Нидерландов также рекомендовал ежедневно давать добавку с 10 мкг витамина Д всем детям младшего возраста (0–4 года). Исключение составляют дети, которые потребляют более 500 мл детской смеси в день [143]. Согласно национальной программе «Недостаточность витамина Д у детей и подростков Российской Федерации», детям в возрасте от 1 до 6 месяцев вне зависимости от вида вскармливания и сезона с целью профилактики дефицита витамина Д рекомендуются препараты холекальциферола (Витамин Д3) в дозе 1000 МЕ/сут (не требует пересчета у детей на смешанном и искусственном вскармливании). Детям в возрасте от 6 до 12 месяцев вне зависимости от вида вскармливания, сезона года с целью профилактики дефицита витамина Д рекомендуются препараты холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут (не требует пересчета у детей на смешанном и искусственном

вскармливания). Для детей с первых дней жизни в течение первого месяца рекомендован ежедневный прием витамина Д в дозе 500 ЕД/сут. [10].

1.5. Дефицит витамина Д и респираторные заболевания

Одним из важнейших свойств витамина Д является его влияние на систему иммунитета. Считается, что статус витамина Д может коррелировать с общей сопротивляемостью организма к различным инфекциям, но, кроме того, выявлена взаимосвязь между обеспеченностью витамином Д и острыми респираторными заболеваниями (ОРИ). Имеются работы, посвященные данной проблеме у взрослых и детей, большое количество контролируемых исследований, где рассматривается частота, тяжесть течения ОРИ в зависимости от уровня витамина Д в плазме крови. Найдена связь между развитием некоторых респираторных заболеваний и дефицитом или недостаточностью витамина Д, а также положительное влияние его приема на развитие респираторных инфекций. Прием витамина Д у взрослых может рассматриваться как часть профилактических мер в отношении ОРИ. В 2019 году опубликован метаанализ, посвященный вопросу приема витамина Д и снижению частоты и риска развития инфекций дыхательных путей у взрослых. Для анализа были использованы работы, в ходе которых проводился прием витамина Д (витамин Д₂ или витамин Д₃) с целью снижения риска развития ОРИ. Дополнительно оценивалось, какие дозы витамина Д могут быть эффективнее. В ходе исследования выявлено, что защитные эффекты наблюдались у лиц, получавших витамин Д ежедневно или еженедельно без дополнительного применения болюсных доз (скорректированное отношение шансов 0,81, 95% доверительный интервал от 0,72 до 0,91). У испытуемых, применявших витамин Д однократно в больших дозах, положительных эффектов относительно снижения ОРИ не наблюдалось (скорректированное отношение шансов 0,97; 95% доверительный интервал 0,86 до 1,10; $p = 0,05$). Оценивалась также исходная концентрация витамина Д в плазме крови. Среди тех, кто получал витамин Д ежедневно или еженедельно, защитные эффекты витамина Д были

сильнее у лиц с исходной концентрацией 25-гидроксивитамина Д [25 (ОН) Д] <25 нмоль / л (скорректированное отношение шансов 0,30; 95% доверительный интервал от 0,17 до 0,53), чем у пациентов с исходной концентрацией 25(ОН)Д ≥ 25 нмоль / л (скорректированное отношение шансов 0,75; 95% доверительный интервал от 0,60 до 0,95; $p = 0,006$). В целом, результаты метаанализа показывают положительное влияние приема витамина Д относительно снижения риска и частоты развития ОРИ [141].

Среди исследований с участием детской популяции имеется множество исследований, посвященных в том числе и отдельным нозологическим группам, таким как отит, тонзиллит, пневмонии. Найдена взаимосвязь между недостаточной обеспеченностью витамина Д и рисками развития отита у детей. Среди ОРИ средний отит занимает одно из первых мест в детском возрасте [84]. Он может быть вызван бактериями, такими как пневмококки, стрептококки и менингококки, реже – вирусами. Средний отит можно разделить на следующие формы: острый средний отит, средний экссудативный отит и хронический экссудативный средний отит [23]. Сауиг и его коллеги в 2014 году впервые оценили роль витамина Д у детей в возрасте от 1 до 13 лет с острым средним отитом. Среди испытуемых были выделены две группы: основная – дети с подтвержденным диагнозом «Острый средний отит», контрольная группа – здоровые дети. Выявлено, что концентрации 25(ОН)Д в группе детей с подтвержденным средним отитом ниже, чем у здоровых детей. Значения уровня 25(ОН)Д в сыворотке крови в основной группе составляли $20,6 \pm 10,2$ нг / мл, а в группе контроля – $23,8 \pm 10,3$ нг / мл ($p < 0,05$). Можно предположить, что низкий уровень витамина Д является одним из располагающих факторов к развитию такой респираторной инфекции, как средний отит [134]. В другом исследовании случай-контроль высокие концентрации 25(ОН)Д в крови (достигнутые с помощью профилактики или без нее) были связаны с более низким риском развития хронического среднего экссудативного отита у детей дошкольного возраста. Авторы предположили, что хронизацию процесса можно снизить за счет увеличения концентрации 25(ОН)Д в сыворотке крови, путем увеличения пребывания на солнце или приема препаратов витамина Д [70]. Еще одно исследование показывает связь

между дефицитом витамина Д и прогнозом при остром среднем отите. Дефицит витамина Д наблюдался у 50% детей, у которых в ходе наблюдения после острого отита развился хронический экссудативный отит, и только у 32,4% детей он был выявлен среди тех, у которых наблюдалось полное выздоровление ($p = 0,021$). Данные еще раз указывают на большой потенциал роли витамина Д относительно успешной реконвалесценции при ОРИ [40]. Однако одно исследование в 2011 году показало несколько противоречивые результаты. У детей с дефицитом витамина Д продолжительность хронического экссудативного отита первоначально в ходе статистической обработки данных была выше ($p = 0,028$), но эта связь была потеряна после пересчета результатов с поправкой на возраст. Несмотря на это, авторы указывают на то, что дефицит витамина Д может коррелировать с тяжестью заболевания [17]. Прием витамина Д может оказывать положительное действие на предотвращение рецидивов отитов у детей. Сауир и соавторы позже оценили уровни 25(ОН)Д в сыворотке у 84 детей с рецидивирующим средним отитом (возраст – от 1 года до 5 лет) и сравнили с данными группы контроля – 108 здоровых детей. У испытуемых их основной группы средний уровень 25(ОН)Д был значительно ниже, чем в группе контроля. Средний уровень витамина Д в сыворотке в основной группе составлял $11,4 \pm 9,8$ нг / мл, у 69% ($n = 58$) его значение было ниже 20 нг / мл. В контрольной группе средний уровень 25(ОН)Д в сыворотке крови составил $29,2 \pm 13,9$ нг / мл и был ниже 20 нг/мл у 30% ($n = 32$) испытуемых. Кроме того, было обнаружено, что дополнительный прием витамина Д в случаях дефицита может снизить частоту рецидивов среднего отита, что и было показано в течение годового периода наблюдения. Авторы пришли к выводу, что совместное применение витамина Д с традиционными методами лечения может повысить эффективность терапии респираторных заболеваний, в том числе среднего отита. [103]. В исследование Marchisio et al. были включены дети с рецидивирующей средним отитом в анамнезе. Половина детей случайным образом получала 1000 МЕ витамина Д в день перорально, а половина – плацебо в течение 4 месяцев. У детей, получавших препараты витамина Д, уровень 25(ОН)Д в сыворотке крови спустя 4 месяца

превышал значения ≥ 30 нг/мл, значительно снизилась частота рецидивов среднего отита по сравнению с детьми, получавшими плацебо [140].

Отмечается влияние обеспеченности витамином Д и на развитие других инфекции дыхательных путей. Существуют исследования, которые были направлены на определение роли витамина Д у детей с диагнозом «Острый рецидивирующий тонзиллит» или «Фаринготонзиллит». Одно из таких исследований (с участием детей школьного возраста, перенесших тонзиллэктомию из-за затрудненного дыхания и / или рецидивирующего тонзиллита) показало, для таких пациентов характерны низкие значения витамина Д в крови: 78% испытуемых имели уровень 25(ОН)Д < 30 нг/мл и почти 16% < 20 нг/мл [125]. Другое исследование показало, что у детей с частыми эпизодами тонзиллофарингита уровень 25(ОН)Д в сыворотке крови был низким в сравнении со здоровыми детьми [116]. Имеются работы, демонстрирующие обратные результаты и выводы. В исследовании случай-контроль, проведенном в Турции с участием детей, перенесших тонзиллэктомию, не было обнаружено значительных различий в средних концентрациях 25(ОН)Д в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой [135]. Большинство таких работ имеют свои недостатки, среди которых самым явным является малая выборка пациентов.

Было проведено много исследований относительно поиска корреляция между острыми инфекциями нижних дыхательных путей и концентрацией 25(ОН)Д у младенцев и детей, однако результаты таких публикаций неоднозначны. Три исследования показали, что сывороточные концентрации 25(ОН)Д были значительно ниже у младенцев и детей с острыми инфекциями нижних дыхательных путей по сравнению со здоровыми испытуемыми контрольной группы, а тяжелый дефицит витамина Д ассоциирован с риском развития данных заболеваний [26; 28, 138].

McNally и его коллеги сообщают об отсутствии различий в средних концентрациях 25(ОН)Д между детьми с острыми инфекциями нижних дыхательных путей и контрольной группой. С другой стороны, в этой же работе отмечено, что большинство детей, поступивших в педиатрическое отделение интенсивной терапии, имели дефицит витамина Д. Уже на основании этих данных можно предположить возможную связь между иммуномодулирующими свойствами витамина Д и

тяжестью заболевания. Для подтверждения данной гипотезы необходимо больше исследований [131].

Относительно риска развития и тяжести течения инфекций нижних дыхательных путей, таких как пневмония и бронхолит, не обнаружено связи с низкими значениями 25(ОН)Д в плазме крови и приемом препаратов витамина Д. В исследовании, проведенном в Турции, не было выявлено значительных различий в концентрациях 25(ОН)Д у детей с инфекцией нижних дыхательных путей младше 5 лет и здоровыми детьми. Средний уровень витамина Д в основной группе составил $34,9 \pm 22,1$ нг/мл и $37,2 \pm 21,4$ нг/мл – в контрольной группе, которую составили здоровые дети. Статистически значимой разницы между этими двумя группами не было обнаружено ($p = 0,389$). Частота дефицита и недостаточности витамина Д была высокой в обеих группах (25 и 22% соответственно), что побудило авторов рекомендовать рутинный скрининг на дефицит витамина Д у детей с инфекцией нижних дыхательных путей и прием витамина Д всем детям, особенно в зимние месяцы [115]. Аналогичным образом одно исследование в Канаде и одно исследование в Иране не показали значительных различий в значениях витамина Д в плазме крови между группой детей с вирусным бронхолитом и здоровых детей младше двух лет [53]. В Японии исследование случай-контроль показало, что дети с острыми инфекциями нижних дыхательных путей и более низкой концентрацией 25(ОН)Д (<15 нг/мл) чаще нуждались в дополнительной дозации увлажненного кислорода и искусственной вентиляции легких. Большинство младенцев с дефицитом витамина Д находились на грудном вскармливании [102]. Исследование случай-контроль, в котором приняли участие новорожденные дети с острой инфекцией нижних дыхательных путей, поступившие в отделение интенсивной терапии новорожденных, показало, что низкие концентрации 25(ОН)Д в сыворотке крови (≤ 15 нг/мл) могут быть связаны с более высоким риском развития такого рода инфекционных заболеваний. Медиана уровня 25(ОН)Д была ниже в основной группе. Кроме того, было обнаружено, что уровни 25(ОН)Д у матерей, дети которых развили заболевание, были ниже, чем у матерей детей из контрольной группы. Предполагается, что прием витамина Д во время беременности и после родов может

оказать положительный эффект на здоровье детей и снижать риск респираторных инфекций [27]. Исследование, в котором изучалась взаимосвязь между дефицитом витамина Д и бронхиолитом у младенцев в возрасте 1–24 месяцев, показало, что средний уровень 25(ОН)Д в сыворотке крови был намного ниже в группе пациентов с умеренно-тяжелой степени, чем в группе легкого течения бронхиолита. Более того, количество пациентов с уровнем 25(ОН)Д <20 нг/мл в группе пациентов с легким течением было значительно выше. Авторы связывают дефицит витамина Д с более тяжелым течением бронхиолита и повышением необходимости в госпитализации [114].

Имеются данные и о положительном влиянии приема витамина Д при пневмонии у детей. Результаты исследований демонстрируют в большей степени профилактический эффект витамина Д, нежели лечебный. В нескольких исследованиях оценивалась эффективность приема витамина Д, в качестве дополнения к основной терапии при пневмонии. Исследование, проведенное в Кабуле с участием 453 детей младше 3 лет с рентгенологически подтвержденным диагнозом, пневмония, не показало разницы в отношении сроков выздоровления между основной группой (прием однократной болюсной дозы 100 000 МЕ) и группой контроля (прием плацебо). Однако было обнаружено, что риск повторных респираторной инфекции у детей в следующие 3 месяца был значительно ниже в группе детей, которые принимали витамин Д. [52] Аналогичным образом, в двух исследованиях, проведенных в Индии, оценивали пероральный прием добавок витамина Д у младенцев и детей в возрасте до 5 лет с тяжелой пневмонией. Прием витамина Д осуществлялся согласно двум схемам: в первом исследовании - в дозе 1000–2000 МЕ ежедневно в течение 5 дней, во втором - однократная доза 10000 МЕ. По результатам работ выявлено, что такого рода прием витамина Д не оказал положительных результатов в отношении сроков разрешения тяжелой пневмонии [38, 139].

Положительное влияние приема витамина Д с целью профилактики респираторных инфекций отражено в исследованиях, посвященных вирусным инфекциям, в частности гриппа А и В. В Китае было проведено исследование с участием детей грудного возраста, в ходе которого оценивалась безопасность и

клиническая эффективность приема витамина Д для профилактики сезонного гриппа А. Здоровые дети, разделенные на две группы, получали витамин Д перорально в течение 4 месяцев в низкой дозе (400 МЕ/сут) или высокой дозе (1200 МЕ/сут). В группе детей, получающих более высокие дозы витамина Д, было зафиксировано в двое меньше случаев заболевания. Между двумя группами также была обнаружена значительная разница в исходах заболевания. В группе детей, принимавших 1200 МЕ/сут витамина Д, регресс симптомов и снижение вирусной нагрузки наблюдались раньше. Авторы пришли к выводу, что 1200 МЕ витамина Д в день лучше подходят для профилактики сезонного гриппа, чем стандартные профилактические дозы [93]. Другое рандомизированное исследование сравнивало применение высокой суточной дозы (2000 МЕ/сут) по сравнению со стандартной дозой (400 МЕ/сут) витамина Д в течение 4 месяцев у детей в возрасте 1–5 лет. Результаты показали, что частота развития гриппа (грипп А и грипп В) в группе детей, получающих высокие дозы, была снижена на 50% (95% доверительный интервал 0,28–0,89). Однако относительно общего числа всех респираторных инфекций: статистически значимой разницы в количестве лабораторно подтвержденных респираторных инфекций между группами не было выявлено (коэффициент заболеваемости 0,97; 95% доверительный интервал 0,80–1,16) [48].

Результаты метаанализа указывают на отсутствие связи между уровнем витамина Д в крови и риском развития респираторных инфекций у детей грудного возраста. По результатам метаанализа, выполненного в 2020 году, не выявлено устойчивой и последовательной связи между статусом витамина Д в раннем возрасте и риском развития респираторных инфекций у детей грудного возраста [98]. Два более ранних метаанализа показали связь риска развития ОРИ с низкими значениями витамина Д у детей, однако оба они рассматривали детей более крупной возрастной категории – от 0 до 7 лет. Кроме того, в них подлежали анализу не только случаи с подтвержденным диагнозом, но и сообщения родителей об эпизодах возникновения клинической картины ОРИ [75, 81].

1.6. Фармакогенетические особенности, ассоциированные с уровнем витамина Д

1.6.1. Роль генетических однонуклеотидных полиморфизмов в поддержании уровня витамина Д

В метаболизме витамина Д участвует большое количество белков и ферментов, что, в свою очередь, с развитием эпигеномики и фармакогенетики, стало причиной изучения генетических аспектов применения витамина Д.

Недавно появились крупные исследования, главной темой которых является эпигеномика и прием витамина Д [34]. На основании исследований, посвященных приему витамина Д (витамин Д3): VitDmet (NCT01479933, ClinicalTrials.gov) и VitDbol (NCT02063334), был сделан вывод о том, что ответ на прием препаратов витамина Д может различаться и зависеть в том числе от множества генетических полиморфизмов. В популяции можно выделить людей с высокой, средней и низкой чувствительностью к витамину Д [94, 95, 97]. VitDmet представляет собой долгосрочное интервенционное исследование, в котором проводился ежедневный прием витамина Д3 (0-80 мкг) для пожилых людей в течение 5 месяцев зимнего периода, в VitDbol оценивались эффекты однократного болюсного приема витамина Д3 (2000 мкг) у здоровых взрослых. Чувствительность к витамину Д определялась совместно с анализом структуры 24 первичных генов-мишеней витамина Д и 12 чувствительных к витамину Д биохимических параметров, таких как уровни паратиреоидного гормона в сыворотке крови [99], также оценивался транскриптомный ответ 702 генов-мишеней витамина Д [74]. Ответ на прием витамина Д оценивался с помощью определения лабораторных данных, а именно 25(ОН)Д в сыворотке крови. В ходе обоих исследований выявлено, что 25% испытуемых имеют низкий уровень прироста 25(ОН)Д в ответ на прием аналогичных доз. Следовательно, данная группа людей демонстрирует низкий индекс ответа при приеме витамина Д и может иметь более высокие риски развития дефицита. Было предположено, то людям с низким уровнем витамина Д

необходимо принимать гораздо более высокие суточные дозы витамина Д₃ (возможно, 50–100 мкг), чем пациентам с высоким уровнем ответа (10–20 мкг). Однако пока неизвестно, какие геномные и эпигеномные вариации точно определяют этот индекс [33].

Различные эпидемиологические исследования также предоставляют убедительные доказательства того, что генетические факторы в значительной степени влияют на статус витамина Д [22, 58, 104]. Различия в распространенности дефицита витамина Д среди разных этнических групп частично можно объяснить генетическими полиморфизмами, которые влияют на метаболизм витамина Д. Например, давно признано, что генетические варианты в гене витамин Д связывающего белка приводят к различным фенотипам белка, которые, в свою очередь, различаются сродством к 25(ОН)Д и 1,25 (ОН)Д₃ [91]. В метаанализе, посвященном наличию полногеномных ассоциативных исследований у европейцев, описываются найденные однонуклеотидные полиморфизмы в генах, отвечающих за участие в синтезе холестерина, гидроксигировании и транспорте витамина Д, которые могут влиять на уровень витамина. Самые сильные ассоциации с уровнем витамина Д в плазме крови выявлены для следующих генетических полиморфизмов: GC (кодирует витамин Д связывающий белок), DHCR7 (кодирует 7-дегидрохолестеринредуктазу) и CYP2R1 (кодирующий цитохром P450 семейства 2, подсемейство R, полипептид 1). CYP2R1 отвечает за 25-гидроксигирование витамина Д в печени. Один из полиморфизмов CYP2R1 – rs10741657 связан с более низким уровнем 25(ОН)Д в сыворотке крови. Полиморфизм Gc (rs2282679), расположенный внутри интрона 12 и рядом с полиморфизмом Gc (rs4588), показал самую сильную связь (среди полиморфизмов гена витамин Д связывающего белка) с дефицитом витамина Д [41, 60]. Фенотипы Gc различаются по аминокислотной последовательности и гликозилированию: Gc1 гликозилирован галактозой и сиаловой кислотой, тогда как Gc2 содержит только галактозу. Учитывая характер гликозилирования, Gc2 метаболизируется быстрее, что отражается более низкими концентрациями витамина Д у носителей данного полиморфизма [121].

Наличие значимых полиморфизмов могут быть причиной неэффективности профилактики дефицита витамина Д. Nimitphong и соавт. в своем исследовании изучали данный вопрос и выявили, что меньшая степень увеличения сывороточного 25(ОН)Д после 3 месяцев приема 400 МЕ / день витамина Д3 характерна для людей носителей аллеля GC (rs4588) CA или AA по сравнению с гомозиготными носителями CC. Однако подобной разницы в приросте уровня витамина Д не было обнаружено в случае приема препаратов витамина Д2 [37]. Исследование SUNLIGHT (Исследование основных генетических детерминант витамина Д и связанных с ними проявлений) выделило четыре полиморфизма, которые в большей степени связаны с уровнем 25(ОН)Д: rs2282679 в GC, rs12785878 возле DHCR7, rs10741657 возле CYP2R21 и rs6013897 в CYP24A1 [124]. Эти полиморфизмы в то же время являются одними из наиболее изученных в системе метаболизма витамина Д. О роли же большинства других полиморфизмов на предстоит узнать в будущем, так как они недостаточно изучены.

1.6.2. Полиморфизмы гена рецептора витамина Д и уровень витамина Д в крови

Основные эффекты витамина Д реализуются путем связывания его с рецептором витамина Д (VDR), который по своей структуре является ядерным рецептором и определяется в клетках различных органов. Рецепторы витамина Д кодируются одноименным геном VDR. Для данного гена характерен полиморфизм, т.е. существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции. К наиболее значимым полиморфизмам гена относятся BsmI, FokI, TaqI, ApaI [59, 79].

В настоящее время изучаются генетические аспекты различных патологических состояний, в том числе и дефицита витамина Д, в рамках которого активно исследуются однонуклеотидные полиморфизмы гена рецептора витамина Д. Известно более 30 полиморфизмов данного гена, но только некоторые вызывают особый интерес на протяжении нескольких лет: rs1544410 (BsmI), rs731236 (TaqI), rs7975232 (ApaI) и rs2228570 (FokI). Предполагается, что различные

полиморфизмы могут быть ассоциированы с разными значениями уровня витамина Д в организме. Относительно данной позиции в большей степени изучены генетические варианты FokI, намного меньше работ посвящены TaqI. Так, в одном из исследований, проведенном на популяции китайцев, было выявлено, что с низкими значениями 25(ОН)Д ассоциированы мутации (варианты) гена GC (rs7041, rs4588 и rs2282679) [101]. Исследование случай-контроль, проведенное в голландской популяции, показало, что у пациентов в рассеянным склерозом, являющихся носителями короткого (F) аллеля FokI, обнаруживается высокий уровень кальцитриола и пониженный уровень кальцидиола в сыворотке крови [56]. В исследовании Yao и соавт описывается взаимосвязь уровня кальциферола до и после приема препаратов витамина Д с полиморфизмами генов, отвечающих за метаболизм витамина Д. Данное исследование является проспективным, когортным, рандомизированным, контролируемым. В исследовании принимало участие 448 человек в возрасте от 20 до 45 лет. В исследование были включены испытуемые с уровнем кальциферола в сыворотке крови в диапазоне от 12,5 до 50 нмоль/л. Испытуемые были разделены на основную (примем препарата витамина Д в дозе 2000 МЕ) и контрольную (прием плацебо) группы. Показатели уровня витамина Д в сыворотке крови, а также другие показатели крови (общий ионизированный кальций в сыворотке крови, АСТ, АЛТ и др.) оценивались в обеих группах в течение 20 недель. Также всем пациентам проводилось генетическое тестирование для выявления следующих полиморфизмов: GC-rs7041, GC-rs4588, VDR-rs2228570, CYP2R1-rs10741657, DHCR7-rs1790349 и CYP24A1-rs6013897. В результате исследования выявлено, что следующие варианты полиморфизмов связаны с наиболее выраженным увеличением уровня кальциферола в крови на фоне приема препарата витамина Д: rs4588-C, rs2228570-G и rs10741657-A [50]. В другом исследовании также проводился поиск взаимосвязи между уровнем витамина Д в сыворотке крови и четырьмя наиболее известными полиморфизмами гена рецепторов витамина Д, а именно: rs1544410 (BsmI), rs731236 (TaqI), rs7975232 (ApaI) и rs2228570 (FokI) во взрослой популяции турков-киприотов. В исследование были включены 320 испытуемых, не имеющих между собой

родственных связей и проходящих на момент включения в исследование ежегодный медицинский осмотр. Исследование проводилось без терапевтического вмешательства. В ходе исследования проводилось определение уровня общего кальциферола в сыворотке крови и генетическое тестирование (с целью определения генетических полиморфизмов гена рецептора витамина Д). В ходе исследования выявлена взаимосвязь между уровнем общего витамина Д в плазме крови и полиморфизмом rs2228570 (FokI): показано, что лица, имеющие аллель Т по данному полиморфизму, имеют более низкие уровни общего кальциферола в плазме крови [120]. Имеется сообщение об анализе полиморфизма rs2228570 (FokI) у конкретной этнической группы. Целью данного исследования являлось изучение обеспеченности витамином Д населения Ямало-Ненецкого автономного округа РФ в зависимости от полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR. В исследование были включены 172 человека (мужчины и женщины) в возрасте от 20 до 75 лет. Для всех испытуемых проводилось определение уровня кальциферола в сыворотке крови и полиморфизма гена рецептора витамина Д FokI. Более 30% исследуемых имели дефицит витамина Д. По результатам исследования содержание витамина Д в крови всех обследованных – носителей аллеля С в гомозиготном состоянии было статистически значимо ниже, чем у носителей генотипа ТТ, а дефицит выявлялся в 2,3 раза чаще (48,4 против 21,1%, $p < 0,05$) [4]. Исследования роли указанных полиморфизмов в детской популяции ограничены. Полиморфизм rs2228570 (FokI) у женщин может играть роль в отношении дефицита витамин Д как у самих женщин, так и у их новорожденных детей. В исследовании, посвященном поиску связи между полиморфизмами рецептора витамина Д и статусу витамина Д у новорожденных и матерей, было выявлено, что женщины с полиморфизмом FokI FF имели на 70% более низкий риск дефицита (в том числе и для новорожденных) витамина Д ($25(\text{ОН})\text{Д} < 30$ нмоль/л) по сравнению с женщинами с генотипом ff ($p = 0.03$). Наличие полиморфизмов у новорожденного не нашли отражения в статусе витамина Д в первые дни после рождения [137]. Обнаружена значительная связь между уровнями $25(\text{ОН})\text{Д}$ в сыворотке крови и полиморфизмом FokI ($p = 0,041$) в когорте детей с расстройством аутистического спектра. Испытуемые с редким

генотипом ТТ («ff») имели значительно более высокие уровни 25(ОН)Д в сыворотке ($96,23 \pm 17,68$) по сравнению с носителями СС и СТ («FF» и «Ff») ($83,78 \pm 23,36$ и $71,21 \pm 28,35$) ($p = 0,041$). В ходе исследования не было обнаружено значительных различий между генотипами AраI, ТаqI, или VsmI в отношении уровней 25(ОН)Д в сыворотке крови пациентов [25]. Полиморфизм ТаqI относительно его влияния на уровень 25(ОН)Д изучался в меньшей степени. В исследовании Wilkinson и соавт. не было выявлено взаимосвязи между различными генотипами ТаqI и концентрацией общего 25(ОН)Д у пациентов с туберкулезом, однако ТТ генотип в сочетании с дефицитом витамина Д были достоверно ассоциированы с исследуемым заболеванием. Есть данные, свидетельствующие о том, что Генотип ТТ полиморфизма ТаqI связан с активностью рецептора витамина Д. В исследовании Martineau и соавт. генотип ТТ был достоверно связан с более низкими уровнями активности рецептора витамина Д в плазме у пациентов с заболеваниями ЦНС ($P = 0,002$) [67].

Есть основания полагать, что полиморфизм rs2228570 (FokI) может определять уровень витамина Д в организме. В таком случае определение генотипа FokI может вносить вклад в проведение индивидуализированного назначения препаратов витамина Д и обеспечивать более эффективную профилактику дефицита витамина Д у детей.

1.7. Заключение по литературному обзору

Профилактика дефицита и недостаточности витамина Д у детей за последние десятилетия претерпела значительные изменения. Более пристально стали изучаться новые факторы риска, и переоценены давно известные. Так, например, в современных рекомендациях особого внимания удостоивается тип вскармливания ввиду значительного вклада данного фактора в эффективность профилактики дефицита витамина Д. Однако данные рекомендации основываются преимущественно на изучении концентрации витамина Д в грудном молоке и ограниченном количестве исследований, посвященных уровню витамина Д в двух

группах вскармливания – искусственный и естественный, что делает актуальным измерение уровня витамина Д у детей, находящихся на различных типах вскармливания, включая смешанный. Не угасает интерес к внескелетным функциям витамина Д: для детей первого года жизни, особенно важным является наличие положительного влияния удовлетворительного статуса витамина Д в отношении респираторных инфекций. Более глубокое изучение и витамина Д и вопроса о его применении влечет за собой новые потребности в более качественном и персонализированном подходе к его применению. Одной из точек приложения для решения подобных вопросов может стать подход с учетом фармакогенетических особенностей организма. Исследование и оценка роли соответствующих полиморфизмов может быть полезна для корректировки лечения у лиц с недостаточным ответом на добавление приема стандартных доз витамина Д. Большинство полиморфизмов и их вклад в повышение эффективности приема витамина Д в настоящий момент изучены недостаточно, но исследования проводятся. К таким полиморфизмам можно отнести FokI и TaqI. Данные полиморфизмы ассоциированы как с развитием различных инфекционных и неинфекционных заболеваний у детей, так и со сниженным статусом витамина Д в организме детей и взрослых. Наиболее изученным в отношении дефицита и недостаточности витамина Д является полиморфизм FokI, но в то же время основные данные относительно данной ассоциации основаны на единичных метаанализах и исследованиях с ограниченной выборкой пациентов. В группе детей грудного возраста и раннего возраста данные исследования являются единичными, что в свое время вызывает особый интерес. Учитывая, что недостаточность и дефицит витамина Д имеют многофакторную природу, в работе исследовались как модифицированные факторы риска, так и генетические. Также проанализирована взаимосвязь между уровнем витамина Д в крови и заболеваемостью респираторными инфекциями у детей в период грудного возраста, которые являются отражением общего благополучия здоровья и адекватного функционирования иммунной системы у детей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Ретроспективное, одномоментное клиническое исследование проведено на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и на клинической базе в ГБУЗ города Москвы «Детская городская поликлиника № 125 Департамента здравоохранения города Москвы» среди детей младенческого возраста и раннего возраста. Законные представители всех участников исследования перед включением подписали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Данная научно-исследовательская работа организована и проведена в соответствии с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» и была одобрена Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): протокол локального этического комитета на проведение исследования № 01-20, дата заседания локального этического комитета – 22.01.2020.

Критерии включения:

- возраст от 4,5 до 18 месяцев;
- отсутствие клинических проявлений дефицита витамина Д (костные деформации);
- наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании (подписано одним или двумя законными представителями ребенка).

Критерии невключения:

- рождение ранее 37 недель гестационного возраста;
- наличие острых инфекционных заболеваний на момент включения в исследование;

- пороки развития и врожденные патологии;
- возраст менее 4,5 месяца на момент включения в исследование;
- возраст более 18 месяцев на момент включения в исследование.

Критерии исключения:

- отказ родителей от участия в исследовании на любом этапе исследования;
- отсутствие информированного добровольного согласия;
- принадлежность ребенка к 3, 4 и 5 группам здоровья (дети со стойкими отклонениями в состоянии здоровья, больные хроническими заболеваниями с различной степенью тяжести).

Согласно данным критериям включения и невключения в данное диссертационное исследование включено 94 ребенка. Схема организации исследования представлена на Рисунке 1.

Схема организации исследования



Рисунок 1 – Схема организации исследования

2.2. Клиническая характеристика детей, включенных в исследование

2.2.1. Возрастные, гендерные и анамнестические данные детей при включении в исследование

В исследование включено 94 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 18 месяцев, средний возраст составил $10,9 \pm 2,66$ месяца. В Таблице 4 приведены основные возрастные, гендерные и анамнестические данные детей при включении в исследование. Всего в обследованной группе было 46 (48,94%) мальчиков и 48 (51,06%) девочек, средний возраст при включении составлял $10,7 \pm 2,7$ и $11,0 \pm 2,6$ месяцев соответственно и статистически значимо не отличался. Количество детей, включенных в исследование в возрасте от 7 до 12 месяцев, составило 74,46%, в т.ч. в возрасте от 7-9 месяцев – 30,85% и от 10-12 месяцев – 43,61%.

Таблица 4 – Основные возрастные, гендерные и анамнестические данные детей при включении в исследование (n=94)

Характеристики исследуемой группы	Значения показателей (количественные/качественные)
Возраст (M±σ)	10,9±2,66
Пол (кол-во; доля в %)	
Мальчики	46 (48,94%)
Девочки	48(51,06%)
Возраст (кол-во; доля в %)	
6 месяцев	3(3,19%)
7-9 месяцев	29(30,85%)
10-12 месяцев	41(43,61%)
13-14 месяцев	11(11,70%)
старше 14 месяцев	10(10,64%)
Оценка по Шкале Апгар, баллы (M±σ)	
при рождении	7,17±0,6
на 5 минуте после рождения	8,81±0,4

Продолжение Таблицы 4

Размер родничка при рождении	
1*1 см и менее	80 (85,11%)
более 1*1 см	14 (14,89%)
Тип вскармливания (кол-во; доля в %)	
Грудное	55(58,51%)
Искусственное	15(15,96%)
Смешанное	24(25,53%)
Прием препаратов витамина Д матерью	
в период беременности (кол-во; доля в %)	81(86,17%)

По своим возрастным, гендерным данным дети соответствуют критериям включения и невключения и не имели пороков развития и перинатальных травм.

2.2.2. Данные биохимических показателей крови и общеклинического анализа крови у детей при включении в исследование

При включении в исследование всем детям проводился забор крови с целью определения основных биохимических показателей (общий белок, глюкоза, креатинин, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, кальций, фосфор в сыворотке крови) и выполнения общеклинического анализа крови. Средние значения биохимических показателей крови и данных общеклинического анализа крови указаны в Таблицах 5 и 6.

Таблица 5 – Значения основных показателей биохимического анализа крови (n=94)

Показатель	(M±σ)	Медиана (Mo)	Минимум-максимум
Общий белок (г/л)	64,5±4,947	63,5	56-72
Глюкоза (ммоль/л)	4,23±0,486	4,15	3,6-4,9
Креатинин (мкмоль/л)	27,8±4,396	28,5	19-35

Продолжение Таблицы 5

Прямой билирубин (мкмоль/л)	3,08±0,913	2,95	1,8-4,7
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	5,39±1,306	5,35	3,2-7,2
АЛТ (ЕД/л)	16,8±3,694	17	11-23
АСТ (ЕД/л)	17,8±4,444	18	11-24
Щелочная фосфатаза (ЕД/л)	362,2±73,431	362	269-492
Кальций (ммоль/л)	2,76±0,139	2,75	2,6-3
Фосфор (ммоль/л)	1,901±0,158	1,94	1,65-2,11

Таблица 6 – Значения основных показателей общеклинического анализа крови (n=94)

Показатель	(M±σ)	Медиана (Mo)	Минимум- максимум
Гемоглобин (г/л)	128±3,584	128,5	121-133
Эритроциты (10*12/л)	3,74±0,315	3,765	3,13-4,16
Лейкоциты (10*9/л)	6,043±1,002	6,145	4,55-7,71
Тромбоциты (10*9/л)	364,4±28,356	367	312-401

Результаты лабораторных показателей здоровья находились в пределах референтных значений для детей соответственно возрасту при проведении исследования.

2.2.3. Массо-ростовые показатели в возрасте 3 и 6 месяцев

Далее в Таблицах 7–10 представлены результаты антропометрических данных детей при рождении и в возрасте 3 и 6 месяцев:

- вес;
- рост;
- окружность головы;
- окружность грудной клетки.

Таблица 7 – Изменение веса детей от рождения до 6-месячного возраста (n=94)

	Вес при рождении (грамм)		Вес в 3 мес. (грамм)		Вес в 6 мес. (грамм)	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Пол						
Количество (n)	46	48	46	48	46	48
Минимум	3370	3440	4990	5400	6900	7190
Максимум	4340	4200	7800	7500	8740	8600
Среднее (M) _±	3863,0	3829,6	6400	6548,3	8005,2	7948,7
95% ДИ для M	3800,8	3775,5	6203,4	6354,4	7855,0	7808,8
	3925,2	3883,7	6596,5	6742,2	8155,4	8088,6
Медиана (Mo)	3870	3800	6180	6555	7900	8090
95% ДИ для Mo	3774,4	3780,0	6089,8	6200,0	7890,0	7590,0
	3923,3	3910,0	6613,4	6900,0	8346,7	8230,0
Среднее квадратичное отклонение (σ)	209,5	186,3	661,9	667,8	505,7	481,8
Ошибка среднего (m)	30,8	26,9	97,5	96,3	74,5	69,5
Процентиль 25–75 %	3700,0	3695,0	5960	6050	7820,0	7445,0
	4000,0	3955,0	6980	7165	8430,0	8380,0
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,2212	0,3931	0,0262	0,0141	0,0010	0,0006

Таблица 8 – Изменение роста детей от рождения до 6-месячного возраста (n=94)

	Рост при рождении (см)		Рост в 3 мес. (см)		Рост в 6 мес. (см)	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Пол	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Количество (n)	46	48	46	48	46	48
Минимум	43,0	43,0	53,0	51,0	62,0	61,0
Максимум	55,0	54,0	61,0	64,0	71,0	70,0
Среднее (M) _–	49,1	48,6	57,2	57,6	65,5	65,2
95% ДИ для M	48,0-50,2	47,6-49,7	56,5-57,9	56,6-58,5	64,8-66,2	64,3-66,1
Медиана (Mo)	48,0	48,5	58,0	57,0	66,0	64,5
95% ДИ для Mo	48,0-51,1	46,0-51,0	56,9-59,0	56,0-59,0	64,8-66,1	64,0-66,0
Среднее квадратичное отклонение (σ)	3,75	3,59	2,31	3,15	2,4	3,09
Ошибка среднего (m)	0,55	0,52	0,34	0,45	0,35	0,44
Процентиль 25–75 %	46,0-53,0	45,5-52,0	55,0-59,0	55,5-60,0	63,0-67,0	62,5-68,5
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,003	0,003	0,006	0,144	0,047	0,001

Таблица 9 – Изменение окружности головы детей от рождения до 6-месячного возраста (n=94)

	Окружность головы при рождении (см)		Окружность головы в 3 мес. (см)		Окружность головы в 6 мес. (см)	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Пол	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Количество (n)	46	48	46	48	46	48
Минимум	33,0	33,0	40,0	38,0	42,0	42,0
Максимум	35,0	36,0	43,0	42,0	45,0	45,0
Среднее (M) _–	34,1	34,3	40,4	40,2	43,7	43,6

Продолжение Таблицы 9

95% ДИ для М	33,9-34,3	34,1-34,5	40,2-40,6	40,0-40,5	43,5-43,9	43,3-43,9
Медиана (Мо)	34,0	34,0	40,0	40,0	44,0	44,0
95% ДИ для Мо	34,0-34,1	34,0-35,0	40,0-40,0	40,0-40,0	43,9-44,0	43,0-44,0
Среднее квадратичное отклонение (σ)	0,74	0,75	0,77	0,83	0,74	0,95
Ошибка среднего (m)	0,11	0,10	0,11	0,12	0,10	0,13
Процентиль 25–75%	34,0-35,0	34,0-35,0	40,0-41,0	40,0-41,0	43,0-44,0	43,0-44,0
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001

Таблица 10 – Изменение окружности грудной клетки детей от рождения до 6-месячного возраста (n=94)

	Окружность грудной клетки при рождении (см)		Окружность грудной клетки в 3 мес. (см)		Окружность грудной клетки в 6 мес. (см)	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Пол	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Количество (n)	46	48	46	48	46	48
Минимум	32,0	32,0	38,0	38,0	43,0	43,0
Максимум	35,0	35,0	41,0	40,0	47,0	46,0
Среднее (М) _г	32,7	32,5	39,0	38,9	44,8	44,8
95% ДИ для М	32,5-33,0	32,3-32,8	38,8-39,3	38,7-39,2	44,4-45,1	44,6-45,0
Медиана (Мо)	32,0	32,0	39,0	39,0	45,0	45,0
95% ДИ для Мо	32,0-33,0	32,0-33,0	38,8-39,1	39,0-39,0	44,0-45,0	44,0-45,0
Среднее квадратичное отклонение (σ)	0,90	0,82	0,91	0,74	0,98	0,85

Продолжение Таблицы 10

Ошибка среднего (m)	0,13	0,11	0,14	0,10	0,15	0,12
Процентиль 25–75%	32,0-33,0	32,0-33,0	38,0-40,0	38,0-39,5	44,0-45,0	44,0-45,5
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0016	<0,0001

Результаты проведенных измерений свидетельствуют, что массо-ростовые данные у обследованных соответствовали нормативам, предоставленным методическими рекомендациями ВОЗ. Не обнаружено данных, свидетельствующих о дисгармоничности развития [3, 144].

2.2.4. Схемы профилактического приема витамина Д

Всем детям при рождении был рекомендован прием препарата витамина Д – колекальциферол (витамин Д3), водорастворимая форма в лекарственной форме в виде капель для приема внутрь в дозе 500 МЕ/сут. Дозы препарата не подразумевали коррекции при различном типе вскармливания. Назначения были выполнены согласно официальной инструкции к используемому препарату и с учетом рекомендаций - «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [10].

При включении в исследование была проведена оценка комплаентности приема препарата витамина Д. 47(50%) детей принимали препарат витамина Д на момент включения в исследование и принимали его весь период постоянно, 27(29%) детей принимали препарат на момент включения, но принимали его непостоянно, а только в осенне-зимний сезон. 4(4%) не принимали препарат на момент включения в исследования, но ранее принимали его постоянным курсом и прекратили прием не менее чем за 8 недель до момента включения в исследования. 16(17%) детей не принимали препарат на момент включения в исследования и ранее его принимали непостоянно, а сезонными курсами. На момент включения в

исследование всем детям, не принимающим витамин Д на момент осмотра, было рекомендовано возобновить прием препарата в дозе 500 МЕ/сут в течение минимум 1,5 месяцев. Для профилактики дефицита витамина Д использовался препарат Аквадетрим (МНН: Колекальциферол), капли для приема внутрь, 15000 МЕ/мл, производитель – Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО.

Нежелательных реакций при приеме препарата витамина Д не было зарегистрировано.

2.2.5. Структура заболеваемости за 6 месяцев жизни

В Таблицах 11 и 12 отражены количество, варианты ОРИ и их осложнений, распределение случаев по тяжести течения заболеваний. К заболеваниям легкого течения относились те случаи, которые не требовали госпитализации, среднетяжелого течения – те, что требовали пребывания в стационаре круглосуточно и введения при необходимости терапии парентерально, к заболеваниям с тяжелым течением относились случаи, когда ребенку требовалось лечение в условиях интенсивной терапии.

В среднем на одного ребенка из выборки испытуемых приходилось 2,4 случая респираторных инфекций за первое полугодие жизни.

Таблица 11 – Структура заболеваемости: нозологические формы (n=94)

Локализация инфекционного процесса	Количество случаев	Доля от всех заболеваний	Заболеваемость в обследованной группе детей за 6 месяцев
Ринит	38	16,9%	40,4%
Назофарингит	119	52,9%	121,3%
Отит	6	2,7%	6,4%
Бронхит	58	25,7%	61,7%
Пневмония	4	1,8%	4,2%
ВСЕГО	225	100%	239%

Согласно структуре заболеваемости, в первое полугодие жизни преобладали назофарингит и бронхит. Более половины (91%) случаев заболеваний респираторного тракта протекали в легкой форме.

Таблица 12 – Структура заболеваемости согласно тяжести течения

Тяжесть течения заболевания	Количество случаев	Доля от общего числа
Легкое течение	205	91%
Среднетяжелое течение	19	8,45%
Тяжелое течение	1	0,45%
ВСЕГО	225	100%

При заболевании детей ОРИ проводилось лечение согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению острых респираторных инфекций у детей, утвержденным Министерством здравоохранения РФ в 2019 году и Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей, утвержденным Министерством здравоохранения РФ в 2022 году. Лекарственные препараты, назначенные детям, приведены ниже в Таблице 13.

Таблица 13 – Лекарственные препараты, назначенные детям для лечения ОРИ

Наименование препарата	Количество и доля детей, получавших препарат
Ибупрофен, суспензия для приема внутрь	54 (57,45%)
Парацетамол, суспензия для приема внутрь	91 (96,81%)
Оксиметазолин раствор 0,01%, назальные капли	67 (71,28%)
Амоксициллин/клавулановая кислота, суспензия для приема внутрь	14 (14,89%)
Цефтриаксон, раствор для в/м и в/в введения	3 (3,19%)

2.3. Методы исследования

2.3.1. Клинические методы исследования

При включении в исследование проводился осмотр, сбор анамнеза и обследование (инструментальное и лабораторное) детей при наличии клинических показаний для верификации критериев включения и невключения. Дополнительно исследовались массо-ростовые показатели в возрасте 3 и 6 месяцев. Данные о массо-ростовых показателях были получены по результатам анализа медицинских карт или были зафиксированы при осмотре, если на момент включения в исследование ребенку было 6 месяцев [7].

Определение массо-ростовых показателей

При оценке физического развития определялись следующие антропометрические показатели: рост, вес, окружность грудной клетки, окружность головы, размеры большого родничка.

Измерение веса проводилось в возрасте 3 и 6 месяцев, а также в момент взятия добровольного информированного согласия на взятие венозной крови и перед назначением витамина Д за 1,5 месяца до проведения лабораторного исследования витамина Д в сыворотке крови. Данные о весе на момент рождения были собраны при анализе электронных медицинских карт в системе ЕМИАС. Измерение массо-ростовых показателей проводилось в утренние часы, не ранее чем через 1,5 часа после приема пищи. Полученные данные фиксировались в первичной медицинской документации исследования, а также в истории развития ребёнка (форма № 112/у) и в карте профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего (форма № 030-ПО/у-17).

1) Измерение веса

Для определения веса использовалось специальное оборудование: медицинское изделие «Весы для новорождённых В1-15 САША» (№ РЗН 2013/1197 от 25.01.2022 г.). Для проведения взвешивания ребёнок предварительно

освобождался от одежды и памперса/пеленок, далее ребёнок укладывался на спину на откалиброванные заранее под вес одноразовой пеленки весы так, чтобы верхние и нижние конечности не касались какой-либо опоры, кроме весов; взвешивание считалось завершённым в тот момент, когда на электронном табло высвечивались и фиксировались числовые значения. При фиксации веса электронными весами полученный результат озвучивался при медицинской сестре и родителе/законном представителе ребёнка и заносился в первичную медицинскую документацию. В качестве единицы измерения веса использовались граммы.

2) Измерение роста

Для определения веса использовалось специальное оборудование: ростомер детский РДМ-01 «Лиза» (№ ФСР 2012/13094 от 07.09.2021 г.).

Для измерения роста ребенок укладывался на спину на твердое основание ростомера, покрытый пелёнкой, при этом его макушка плотно прижималась к неподвижной поперечной планке ростомера в верхней его части. Медицинская сестра (или обученный помощник) фиксировала голову ребёнка в таком положении, что нижний край глазницы и верхний край наружного слухового прохода располагались на одной вертикальной линии, которая, в свою очередь, была перпендикулярной плоскости ростомера. Ноги ребёнка распрямлялись незначительным надавливанием на колени и мягко фиксировались рукой в таком положении. Подвижную планку ростомера плотно прижимали к пяткам, стопы с голенью должны были образовывать прямой угол. Измерялось расстояние между подвижной и неподвижной планками и значения на сантиметровой шкале, которые и соответствовали длине тела ребёнка. В качестве единицы измерения роста использовались сантиметры.

3) Измерение окружности грудной клетки, окружности головы и размеров большого родничка

Для измерения окружности головы, грудной клетки и размеров большого родничка использовалась сантиметровая лента, в качестве единиц измерения для всех вышеперечисленных показателей использовались сантиметры. При измерении окружности головы сантиметровая лента накладывалась вокруг головы

таким образом, чтобы проходить в области наиболее выпирающих частей головы: сзади – по затылочной точке, спереди – по наиболее выступающей вперед части лба. Окружность груди измерялась при спокойном дыхании, в положении лежа на спине. При измерении окружности грудной клетки сантиметровую ленту накладывали на спину под нижними углами лопаток, далее проводили ее по окружности грудной клетки вперед так, чтобы передний край проходил по сосковой линии. При измерении большого родничка также использовалась сантиметровая лента: пальпаторно определялись края родничка, измерялись оба размера противоположных сторон. Полученные значения фиксировались и заносились в первичную медицинскую документацию [10].

Методика определения инфекционной заболеваемости

Заболеваемость в данном исследовании определялась как количество случаев заболеваний респираторными инфекциями, которые возникали в группе исследуемых детей в течение первых 6 месяцев жизни.

Сбор информации по заболеваемости респираторными инфекциями в первые 6 месяцев жизни осуществлялся путем сбора данных об обращаемости за медицинской помощью: амбулаторной, стационарной. Информация о заболеваемости и сбор данных осуществлялся путем анализа обращений, представленных в единой информационной медицинской системе ЕМИАС. В ходе исследования оценивались локализация инфекционного процесса, тяжесть течения заболевания, нозологическая характеристика.

Нозологическая структура выявленных инфекционных заболеваний определялась с помощью Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра (МКБ-10).

Учитывались следующие нозологические группы (МКБ-10):

- J00 – 06 Острые респираторные вирусные инфекции верхних дыхательных путей;
- J20 – J22 Другие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей.

Всего в ходе анализа данных зарегистрировано 225 случаев заболеваний у 94 испытуемых за период от 0 до 6 месяцев.

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Клинический анализ крови

Клинический анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе «Mindray BC-700/720» производства «Mindray», Китай. Определяли уровень гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Референсные значения, рекомендованные для каждой возрастной подгруппы [6], представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Референсные значения показателей общеклинического анализа крови у детей

Показатель	Референсные значения
Эритроциты	3,3-5,9*10 ¹² /л
Гемоглобин	110-180 г/л
Тромбоциты	140-400*10 ⁹ /л
Лейкоциты	6 мес – 6,7-11,3*10 ⁹ /л 7 мес – 6,6-11,4*10 ⁹ /л 8 мес – 7,2-11,4*10 ⁹ /л 9 мес – 7,1-10,9 *10 ⁹ /л 10 мес – 6,8-11,4*10 ⁹ /л 11 мес – 7,0-10,8*10 ⁹ /л 12 мес – 6,8-11,0*10 ⁹ /л 1 год – 6,6-11,2*10 ⁹ /л (до 2 лет)
СОЭ (скорость оседание эритроцитов)	1-20 мм/час

Биохимический анализ крови

Биохимический анализ крови выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе «Screen Master» производства «Hospitex», Швейцария. Определяли

общий белок, глюкозу, креатинин, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, кальций, фосфор. Референсные значения, рекомендованные для каждой возрастной подгруппы, представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Референсные значения показателей биохимического анализа крови у детей

Показатель	Референсные значения
Общий белок (г/л)	1 месяц – 1 год: 44-73 г/л 1-16 лет: 56-80 г/л
Глюкоза (ммоль/л)	3,3 – 5 ммоль/л
Креатинин (мкмоль/л)	1 месяц – 1 год: 27-47 мкмоль/л 1-4 лет: 35-49 мкмоль/л
Прямой билирубин (мкмоль/л)	2 – 5,1 мкмоль/л
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	3-10 мкмоль/л
АЛТ (ЕД/л)	0-49 ЕД/л
АСТ (ЕД/л)	1 месяц – 1 год: 84 ЕД/л 1-3 лет: 56 ЕД/л
Щелочная фосфатаза (ЕД/л)	200-500 ЕД/л
Кальций (ммоль/л)	2,5 – 3 ммоль/л
Фосфор (ммоль/л)	1 месяц – 1 год: 1,45 – 2,16 ммоль/л 1-12 лет: 1,45 – 1,8 ммоль/л

Определение уровня витамина Д

Забор крови объемом не менее 2 мл производили в вакутайнеры с ЭДТА и хранили не более 6 часов до начала определения при температурном режиме не более +5° С.

Определение уровня витамина Д в крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для определения витамина Д (25-ОН-D3 и 25-ОН-D2 суммарно) в сыворотке крови проводился забор цельной крови из периферической вены. Исследование проводилось в течение 6 часов после взятия образца цельной венозной крови.

Определение витамина Д в сыворотке крови проводилось с использованием автоматической станции MassSTAR, методом жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС), с использованием реагентов MassChrom® Vitamin D3/D2 компании Chromsystems. Для количественного определения 25-ОН-D3 и 25-ОН-D2 использовали метод градуировочного графика. ВЭЖХ-МС/МС методика определения 25-ОН-D3 и 25-ОН-D2 является линейной в диапазоне концентраций анализируемых соединений от 1 до 200 нг/мл, что позволило исключить ошибку измерения при экстремально низких и высоких уровнях витамина Д в сыворотке крови.

В результате тестирования определялся 25-ОН-D3 и 25-ОН-D2 суммарно в исследуемом образце сыворотки крови, результат представлялся в единицах изменения нг/мл. Оптимальным считался уровень витамина Д в сыворотке крови от 20 до 65 нг/мл, также выделялся уровень витамина Д, который характеризуется не дефицитом, а недостаточностью – от 20 до 30 нг/мл (Рекомендации Mercola J, «New Analysis Claims Vitamin D Supplements Are Useless - Here's Why It's Wrong» 2014 и Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2024).

Методика определения носительства полиморфизмов FokI и TaqI гена VDR (ПЦР в реальном времени)

Пробы крови объемом не менее 3 мл забирали в вакутайнеры, содержащие ЭДТА, и хранили не более 12 месяцев до начала определения при температурном режиме не менее -18°C.

Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов использовался метод ПЦР в реальном времени на ДНК-амплификаторах, в качестве материала использовалась цельная кровь, ранее подвергнутая заморозке при температуре не менее -18° по Цельсию.

Генотипирование ДНК-полиморфизмо проводилось с помощью ПЦР в реальном времени с помощью набора AmpliSens ДНК-сорб-В с использованием ПЦР-бокса, микроцентрифуги Eppendorf, вортекса, твердотельного термостата Термит,

автоматических дозаторов. Анализ полиморфизмов проводился с помощью коммерческих наборов реагентов (ООО «Синтол», Россия) методом ПЦР в режиме реального времени с помощью амплификатора CFX-96 с использованием флуоресцентных зондов FAM и HEX. Исследовались следующие полиморфизмы: TaqI T>C rs731236 (аллели TT, CC, TC) и FokI C>T rs2228570 (аллели TT, CC, TC).

2.3.3. Статистические методы исследования

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи статистической программы «MedCalc» версия 18.11.

Объемы выборки определяли на основании частоты дефицита Д, по данным предварительного исследования 25 детей нормальный уровень витамина Д определен у 75%, снижение ниже оптимального уровня – у 25%. Согласно данному распределению в группе, минимальный объем выборки при ошибке I типа (α) – 0,05 и ошибки 2 типа (β) – 0,2 составляет 38(28/10) человек.

Нормальность распределения полученных данных определяли по критерию Колмогорова-Смирнова или для малых групп по критерию Шапиро-Уилка. При наличии нормального распределения результаты представляли в виде среднего значения (M) и среднеквадратичного отклонения (σ). Достоверность разницы значений определяли по критерию Стьюдента (t). При отсутствии нормального распределения значения представляли в виде медианы (M_0), минимального (Min) и максимального (Max) значения показателей, доверительного интервала 95% или значений 25%-75% перцентиля. Статистическую значимость разницы значений в данном случае оценивали по критерию Манна-Уитни для независимых групп или Уилкоксона для зависимых групп. Достоверность распределения детей в группах оценивали по критерию χ^2 или критерию Фишера, или по критерию z . Для выявления прогностической ценности использовался ROC-анализ и/или рассчитывался относительный риск. Результаты исследования полиморфизма генов оценивали согласно закону Харди-Вайнберга. При оценке статистической значимости результатов исследования принимали ошибку I типа (α), равную 0,05,

и ошибку 2 типа (β), равную 0,2, при вероятности ошибки $p \leq 0,05$ результат проводимого статистического анализа считался статистически значимым.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Уровень витамина Д в сыворотке крови у обследованных детей в зависимости от модифицируемых факторов риска

Согласно поставленным задачам исследования, у детей проведено измерение витамина Д. Распределения обследованных детей по уровню витамина Д представлено на Диаграмме 1.

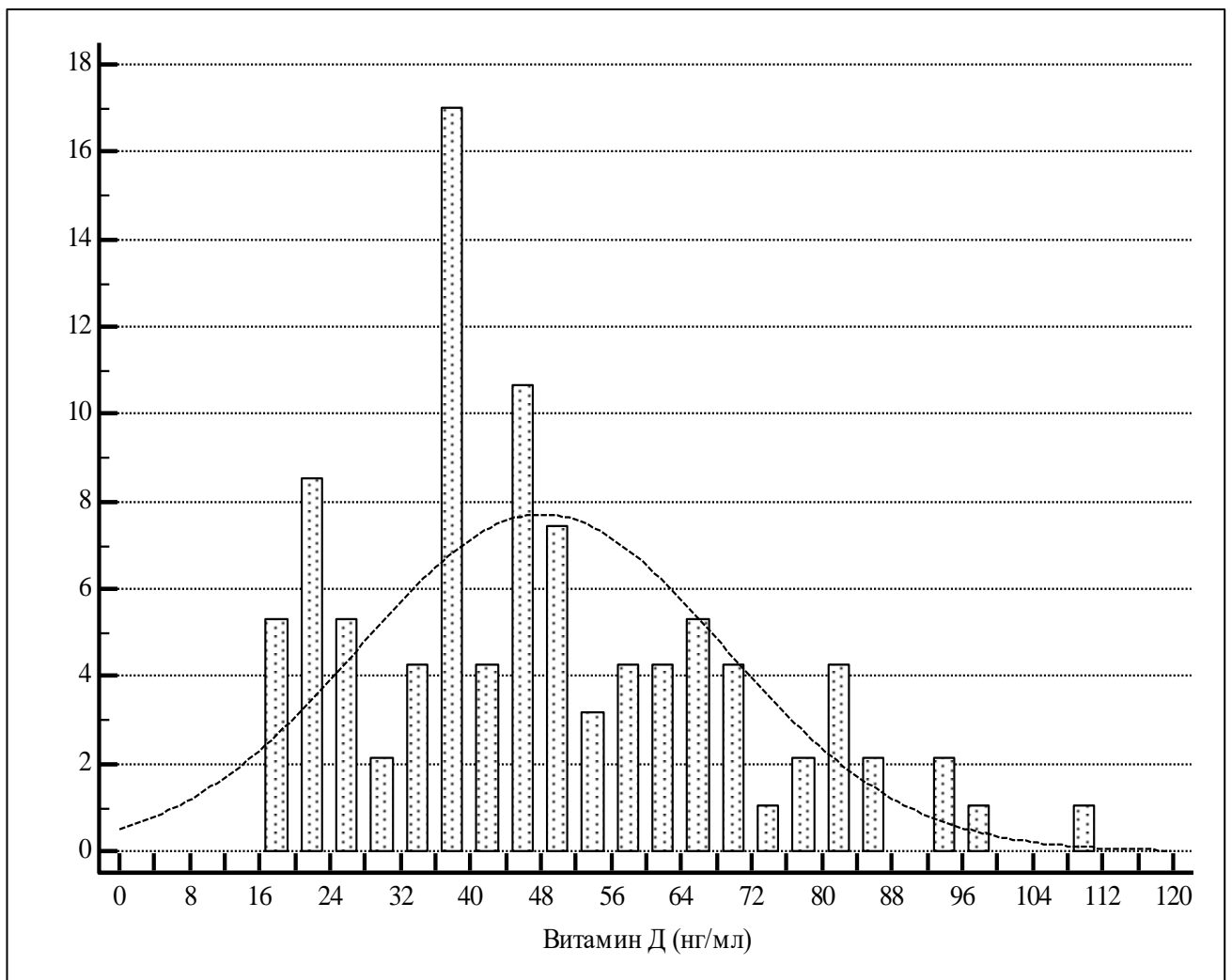


Диаграмма 1 – Распределение детей, включенных в исследование, в группы по уровню витамина Д

Значения уровня витамина Д в обследованной группе колебались от 18,7 до 109,1 нг/мл, результаты исследования соответствовали нормальности

распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, и среднее значение составило $48,33 \pm 21,16$ нг/мл. Результаты статистического анализа уровня витамина Д представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Статистический анализ уровня витамина Д у обследованных детей (n=94)

Показатель	Витамин Д (нг/мл)
Минимум (min)	18,7
Максимум (max)	109,1
Среднее (M)	48,33
95% ДИ для M	от 43,9 до 52,6
Медиана (Mo)	44,2
95% ДИ для Mo	от 37,5 до 51,9
Среднее квадратичное отклонение (σ)	21,16
Ошибка среднего (m)	3,08
Процентиль 25%—75%	от 34,6 до 60,9
Критерий Колмогорова-Смирнова	0,212

Полученные результаты свидетельствуют о широком колебании уровня витамина Д: от значений, характерных для дефицита, до высоких (токсичных) уровней витамина Д. Дети были распределены в зависимости от уровня витамина Д на 4 группы согласно рекомендациям «Practical guidelines for supplementation of Vitamin D and treatment of deficits in Central Europe» (Диаграмма 2).

Из 94 обследованных детей дефицит витамина Д выявлен у 5(5,32%) детей, субоптимальный уровень витамина – у 14(14,89%), адекватный уровень – у 42(44,68%), высокий – у 33(35,11%). Графически данное распределение представлено на Диаграмме 2. У детей с дефицитом витамина Д его уровень составлял $19,1 \pm 0,563$ нг/мл, в подгруппе с субоптимальным уровнем – $24,14 \pm 2,6$ нг/мл, с адекватным уровнем – $41,3 \pm 5,4$ нг/мл, в подгруппе с высоким уровнем он колебался от 52,3 до 109,1 нг/мл и в среднем составлял $71,4 \pm 14,3$ нг/мл. Значения

статистически значимо различались ($p < 0,05$, по критерию Стьюдента с поправкой Бонфери). Распределение детей по уровню витамина Д в сыворотке крови внутри выделенных подгрупп представлено на Диаграмме 3.

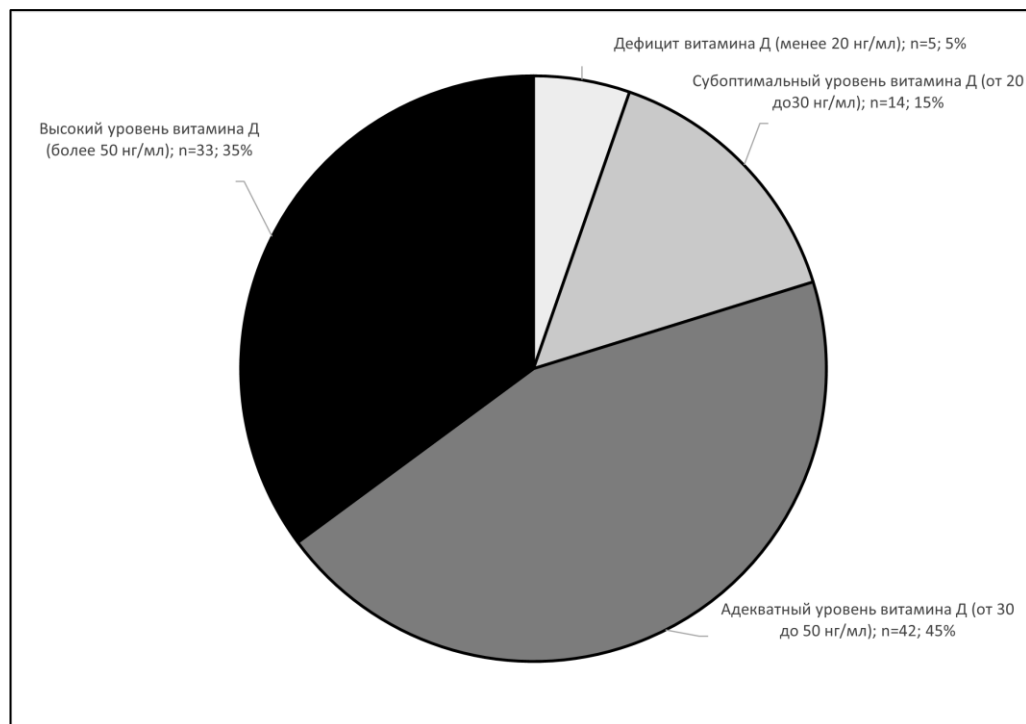


Диаграмма 2 – Распределение детей в подгруппы в зависимости от уровня витамина Д

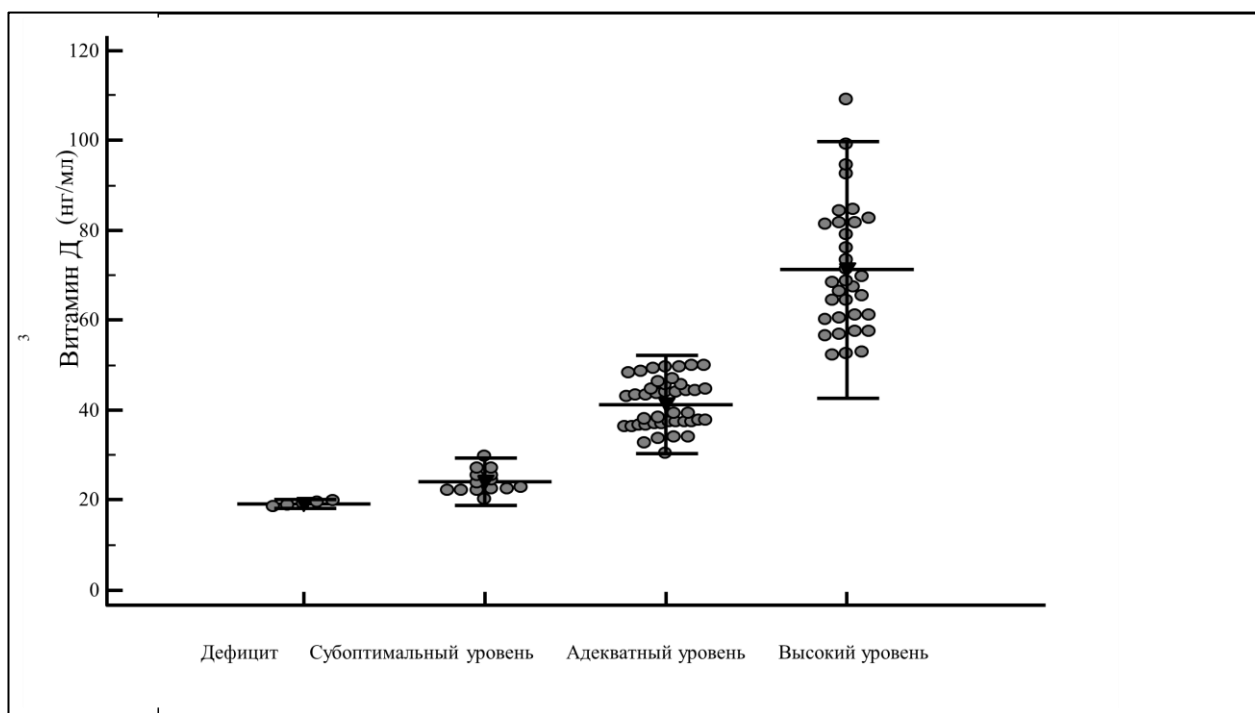


Диаграмма 3 – Распределение детей по уровню витамина Д в различных подгруппах

Отмечалась статистически значимая разница в уровне витамина Д между мальчиками и девочками. Медиана значений витамина Д у мальчиков составляла 49,8(46,2–60,6; ДИ95%), у девочек – 36,9(27,2–38,1; ДИ 95%), $p=0,003$ по критерию Манна-Уитни. Статистически значимой разницы между частотой дефицита витамина Д и субоптимального уровня витамина между мальчиками и девочками не отмечалось.

На момент включения в исследование 74 (78,72%) ребенка принимали препараты витамина Д; 20 (21,28%) – не принимали препараты витамина Д в момент включения в исследование. Из 74 принимавших препараты витамина Д 47(63,51%) детей принимали его постоянно, а 27 (36,49%) – сезонно. При включении в исследование 20 детей не принимали препараты витамина Д на момент включения в исследование, что было расценено как нерегулярный прием. Из них 4(20,00%) ребенка принимали его ранее постоянно и закончили прием не менее чем за 1 месяц до включения в исследование, и 16(80,00%) принимали препарат сезонно (периодически). Был проанализирован уровень витамина Д в крови в зависимости от режима приема витамина Д. Результаты исследования представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Уровень витамина Д (нг/мл) в крови у детей в зависимости от режима приема витамина Д

Показатели	Принимают на момент включения в исследование		Не принимают на момент включения в исследование, но принимали ранее	
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	Постоянно n=47	Сезонно n=27	Постоянно n=4	Сезонно n=16
Минимум	19,6	25,4	32,7	18,6
Максимум	109,1	84,5	37,0	37,8
Среднее (M)_	58,6	45,7	35,05	24,6
95% ДИ для M	52,7-64,4	39,5-51,8	31,5-8,5	21,4-27,9

Продолжение Таблицы 17

Медиана (Mo)	56,5	43,6¹	35,3²	22,4^{3,5,6}
95% ДИ для Mo	49,6-64,4	38,1-46,8	–	21,3-26,4
Среднее квадратичное отклонение (σ)	19,8	15,6	2,2	6,1
Ошибка среднего (m)	2,8991	2,9993	1,0882	1,5183
Процентиль 25–75%	44,3-71,0	37,2-48,5	33,2-36,9	21,0-27,1
Распределение по Критерию Шапиро-Уилка	0,3285	0,0113	0,2191	0,0037
Примечание: 1 - достоверность разницы по критерию Манна-Уитни $p \leq 0,05$ между группами 1 и 2; 2 - достоверность разницы по критерию Манна-Уитни $p \leq 0,05$ между группами 1 и 3; 3 - достоверность разницы по критерию Манна-Уитни $p \leq 0,05$ между группами 1 и 4; 4 - достоверность разницы по критерию Манна-Уитни $p \leq 0,05$ между группами 2 и 3; 5 - достоверность разницы по критерию Манна-Уитни $p \leq 0,05$ между группами 2 и 4; 6 - достоверность разницы по критерию Манна-Уитни $p \leq 0,05$ между группами 3 и 4				

Наиболее низкий уровень витамина Д отмечался у детей, не принимавших витамин Д на момент исследования и ранее принимавших препараты витамина Д сезонно. Медиана значений была статистически значимо ниже, чем в других группах. Наиболее высоким был уровень витамина Д у детей, которые принимали препараты витамина Д постоянно и продолжали принимать на момент исследования; значения были статистически значимо выше, чем в других группах.

Также на уровень витамина Д оказывал влияние прием препаратов витамина Д матерью в период беременности – антенатальная профилактика (Таблица 18). У детей, матери которых принимали препарат витамина Д в период беременности, уровень витамина Д в крови был статистически значимо выше.

Таблица 18 – Уровень витамина Д (нг/мл) в крови у детей в зависимости от приема препаратов витамина Д матерью в период беременности

Показатели	Прием витамина Д во время беременности	
	Принимали n=81	Не принимали n=13
Минимум	18,6	19,1

Продолжение Таблицы 18

Максимум	109,1	44,1
Среднее (M) _–	50,4	32,7
95% ДИ для M	45,7-54,9	26,6-38,88
Медиана (Mo)	46,6	31,8 ¹
95% ДИ для Mo	42,0-52,4	25,4-43,2
Среднее квадратичное отклонение (σ)	20,9	9,67
Ошибка среднего (m)	2,31	2,79
Процентиль 25–75 %	36,800-64,5	25,5-43,1
Распределение по Критерию Шапиро-Уилка	0,0095	0,045
Достоверность разницы по критерию Манна-Уитни	0,003	

Проведена оценка уровня витамина Д в зависимости от типа вскармливания. Результаты исследования представлены в Таблице 19. У детей, находящихся на грудном вскармливании, отмечались наиболее низкие значения витамина Д в крови: они колебались от 18,6 до 73,5 нг/мл и среднее значение составило $36,3 \pm 12,6$ нг/мл, что было статистически значимо ниже, чем у детей, находившихся на искусственном ($69,9 \pm 7,4$ нг/мл: $p \leq 0,05$) или смешанном ($63,0 \pm 21,5$ нг/мл: $p \leq 0,05$) вскармливании.

Таблица 19 – Уровень витамина Д (нг/мл) в крови у детей в зависимости от типа вскармливания

Показатели	Тип вскармливания		
	Грудное n=55	Смешанное n=24	Искусственное n=15
Минимум	18,6	38,1	61,0
Максимум	73,5	109,1	84,3
Среднее (M) _–	36,3	63,0	69,9
95% ДИ для M	32,9-39,6	53,9-72,1	65,6-74,1

Продолжение Таблицы 19

Медиана (Mo)	36,9	55,1¹	67,8²
95% ДИ для Mo	32,9-37,8	48,5-81,5	64,5-76,4
Среднее квадратичное отклонение (σ)	12,6	21,5	7,4
Ошибка среднего (m)	1,68	4,38	1,98
Процентиль 25–75 %	24,9-44,4	46,3-82,0	64,5-76,1
Распределение по Критерию Шапиро-Уилка	0,0060	0,0080	0,0948
Примечание: 1 - достоверность разницы по критерию Манна-Уитни $p \leq 0,05$ между детьми на грудном и смешанном вскармливании; 2 - достоверность разницы по критерию Манна-Уитни $p \leq 0,05$ между детьми на грудном и искусственном вскармливании			

Более низкий уровень витамина Д у детей, находящихся на грудном вскармливании, вероятно был обусловлен непосредственно отказом от приема витамина Д мамой и/или отсутствия приема витамина Д у ребенка. Из 20 детей, не принимавших препараты витамина Д на момент исследования, 18(90,00%) находились на грудном вскармливании.

На основании полученных результатов был рассчитан риск снижения уровня витамина Д в крови ниже 30 нг/мл, что соответствует субоптимальному уровню или дефициту витамина Д в крови (Таблица 20). Всего в обследованной группе детей уровень витамина Д ниже 30 нг/мл был у 19 (20,21%) детей. Среди детей, не принимавших препараты витамина Д на момент исследования, снижение уровня витамина Д ниже адекватного отмечалось у 14(70,00%), среди детей, у которых матери не принимали препараты витамина Д, такое снижение отмечалось у 6(46,15%), а у детей, находившихся на грудном вскармливании, – у 14(25,45%).

Таблица 20 – Относительный риск снижения уровня витамина Д в крови ниже 30 нг/мл в зависимости от приема препаратов витамина Д и типа вскармливания

Фактор риска	Количество детей с уровнем витамина Д менее 30 нг/мл в группе риска	Доля %	Количество детей с уровнем витамина Д менее 30 нг/мл в группе сравнения	Доля %	Относительный риск (ОР)	ДИ 95% ОР	Достоверность ОР
Нерегулярный прием витамина Д	14 из 20	70%	5 из 74	6,75%	10,36	4,23-25,3	p=0,0001
Отказ от приема витамина Д матерью в период беременности	6 из 13	46,15 %	13 из 83	15,6%	2,95	1,36-6,37	p=0,006
Грудное вскармливание	14 из 55	25,45 %	5 из 39	12,8%	1,48	0,59-3,69	p=0,405

Наиболее высокий риск снижения уровня витамина Д менее 30 нг/мл отмечался у детей, не принимавших препараты витамина Д на момент включения в исследование, – в 10,36 раза (4,23-25,3 ДИ95%; $p=0,0001$), отказ матери принимать препараты витамина Д во время беременности увеличивал такой риск в 2,95 раза (1,36-6,37 ДИ95%; $p=0,006$). Грудное вскармливание приводило к снижению среднего уровня витамина Д, но не влияло на риск снижения его уровня ниже адекватного уровня.

3.2. Частота встречаемости (или распространенность) однонуклеотидных полиморфизмов генов рецептора витамина Д TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570) в обследованной группе детей

Генетическое тестирование с целью определения полиморфизма генов TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570) было проведено у всех 94 детей, включенных в исследование. Результаты проведенного анализа представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Анализ частоты встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов рецептора витамина Д TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570) в обследованной группе

	Количество в группе	% (ДИ 95%) в группе	Частота по закону Харди-Вайнберга (%)
TaqI(rs731236)			
ТТ	43	45,7 (35,4–52,3) ¹	40,8936
ТС	38	40,4 (30,4–51,0) ¹	42,2128
СС	13	13,9 (7,6–22,6) ¹	10,8936
χ^2 распределения по закону Харди-Вайнберга		0,9362	
p (аллель Т)		65,96	
q (аллель С)		34,04	

Продолжение Таблицы 21

FokI(rs2228570)			
СС	31	33,0 (23,6–43,5) ¹	29,883
СТ	44	46,8 (36,4–57,4) ¹	46,234
ТТ	19	20,2 (12,6–29,7) ¹	17,883
χ^2 распределения по закону Харди-Вайнберга	0,2195		
p (аллель С)	56,38		
q (аллель Т)	43,63		
Примечание: 1 - достоверность распределения по критерию z, $p \leq 0,05$			

По результатам проведенного исследования установлено, что частота генотипов ТаqI(rs731236) в обследованной популяции соответствуют равновесию Харди-Вайнберга и составляет для гомозигот ТТ и СС соответственно 40,89% и 10,89%, частота гетерозигот СТ – 46,23%. Частота генотипов FokI(rs2228570) также соответствует равновесию Харди-Вайнберга, гомозиготы СС и ТТ встречались у 29,88% и 17,88%, частота гетерозигот – 46,23%. Частота встречаемости гомозиготных и гетерозиготных аллелей у мальчиков и девочек представлена в Таблице 22.

Частота аллели Т гена ТаqI(rs731236) у мальчиков и девочек статистически не различалась и составила 65,2% и 65,7% соответственно ($\chi^2=0,002$; $p=0,96$). Частота аллели С составила у мальчиков 34,8% vs 33,3% у девочек ($\chi^2=0,02$; $p=0,88$).

Отмечалась разница по полиморфизму между мальчиками и девочками в гене FokI(rs2228570). У мальчиков частота аллели С встречалась у 62% vs 51% у девочек ($\chi^2=1,14$; $p=0,285$). Частота аллели Т составляла у мальчиков 38% и 49% – у девочек. Такие особенности полиморфизма выражались в частоте гомозигот у мальчиков и девочек. Гомозиготы гена FokI(rs2228570) СС встречались у 17,6% мальчиков и 12,5 % девочек ($\chi^2=0,474$; $p=0,49$), а частота гомозигот FokI(rs2228570) ТТ – у 6,66% и 11,5% соответственно ($\chi^2=0,656$; $p=0,418$). Таким образом, выявленная разница была статистически незначима.

Таблица 22 – Распределение мальчиков и девочек по полиморфизму генов TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570)

	Количество в группе	% (ДИ 95%) в группе	Частота по закону Харди- Вайнберга (%)	Количество в группе	% (ДИ 95%) в группе	Частота по закону Харди- Вайнберга (%)
	Мальчики (n=46)			Девочки (n=46)		
TaqI(rs731236)						
ТТ	18	39,1(25,1–54,6)¹	19,5652	25	52,1 (37,2–66,7)¹	21,3333
ТС	24	61,6 (46,1–75,5)¹	20,8696	14	29,2 (16,9–44,1)¹	21,3333
СС	4	8,3 (2,2–20,3)	5,5652	9	18,8 (8,9–32,7)¹	5,33333
χ^2 распределения по закону Харди-Вайнберга	1,035			5,6719		
p (аллель Т)	65,22			66,77		
q (аллель С)	34,78			33,33		
FokI(rs2228570)						
СС	16	34,8 (21,4–50,3)¹	17,6576	15	31,2 (18,6–46,2)¹	12,5052
СТ	25	54,3 (38,9 -69,1)¹	21,6848	19	39,6 (25,8–54,7)¹	23,9896
ТТ	5	10,9 (3,63 -23,6)	6,6576	14	29,2 (17,0–44,1)¹	11,5052
χ^2 распределения по закону Харди-Вайнберга	1,0752			2,0765		
p (аллель С)	61,96			51,04		
q (аллель Т)	38,04			48,96		
Примечание: 1 - достоверность распределения по критерию z, $p \leq 0,05$						

Проведен анализ возможных комбинаций аллелей генов TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570). Результаты представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Комбинации аллелей генов TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570) в обследованной группе

		FokI(rs2228570)		
		CC (n=31)	CT(n=44)	TT (n=19)
TaqI(rs731236)	TT (n=43)	17 (18,08%) 10,8–27,3 ДИ95%¹	19 (20,21%) 12,6–29,7 ДИ 95%¹	7 (7,45%) 2,8–14,2 ДИ 95%
	TC (n=38)	11 (11,70%) 5,9–19,9 ДИ 95% ¹	21 (22,34%) 13,3–30,6 ДИ 95% ¹	6 (6,38%) 2,2–12,9 ДИ 95%
	CC (n=13)	3 (3,19%) 0,58–8,77 ДИ 95%	4 (4,25 %) 1,04–10,2 ДИ 95%	6 (6,38%) 2,2–12,9 ДИ 95%

Примечание: 1 - достоверность распределения по критерию z, p≤0,05

Наиболее часто в обследованной группе встречалось сочетание аллелей TaqI(rs731236) TC/FokI(rs2228570) CT – 22,34%, и TaqI(rs731236) TT/FokI(rs2228570) CT – 20,21%, так же часто сочетались аллели TaqI(rs731236) TT/FokI(rs2228570)CC – 18,08%, гомозиготный статус по аллелям генов TaqI(rs731236)CC/ FokI(rs2228570)TT был обнаружен у 6,38% детей.

3.3. Анализ уровня витамина Д в группе обследованных детей в зависимости от наличия полиморфизмов гена рецептора витамина Д TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570)

Рассчитаны средние значения содержания витамина Д в крови в зависимости от выявленных полиморфизмов генов TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570), результаты представлены в Таблицах 24 и 25.

Статистически значения уровня витамина Д относились к ненормальному распределению. У детей с аллелью СТ и ТТ гена TaqI(rs731236) значения витамина

Д в крови были ниже, чем у детей с аллелью ТТ, но разница значений была статистически незначима.

У детей с аллелью ТС и СС гена FokI(rs2228570) значения витамина Д в крови были выше, чем у детей с аллелью ТТ, но разница значений была статистически незначима.

Таблица 24 – Уровень витамина Д (нг/мл) в зависимости от полиморфизма гена TaqI(rs731236)

Аллели	ТТ n=43	ТС n=38	СС n=13
Минимум	19,1	18,6	19,6
Максимум	109,1	94,4	69,7
Среднее (M)_	49,65	43,26	39,52
95% ДИ для М	41,49-57,81	36,07-50,45	27,01-51,94
Медиана (Mo)	44,3	37,25	34,5
95% ДИ для Mo	31,62-59,34	26,97-49,14	20,09-68,89
Среднее квадратичное отклонение (σ)	26,51	21,88	20,55
Ошибка среднего (m)	4,04	3,55	5,71
Процентиль 25—75 %	29,8-68,3	24,5-60,1	22,8-56,15
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,0161	0,0163	0,0757

Таблица 25 – Уровень витамина Д (нг/мл) в зависимости от полиморфизма гена FokI(rs2228570)

Аллели	СС n=31	СТ n=44	ТТ n=19
Минимум	18,6	22,3	19,6
Максимум	94,4	109,1	84,3
Среднее (M)_	46,12	48,15	40,36

Продолжение Таблицы 25

95% ДИ для М	36,56-59,09	40,89-55,4	29,86-50,86
Медиана (Mo)	43,5	37,8	37,8
95% ДИ для Mo	22,18-55,68	30,65-63,83	22,45-48,49
Среднее квадратичное отклонение (σ)	26,06	23,85	21,79
Ошибка среднего (m)	4,74	3,59	5,0
Процентиль 25–75 %	22,1-52,800	29,150-65,2	22,4-48,45
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,0141	0,0054	0,0165

Для уточнения роли генетического полиморфизма исследованных генов рассчитана доля детей со снижением уровня витамина Д ниже 30 нг/мл при каждом полиморфизме, такое распределение представлено на Диаграмме 4.

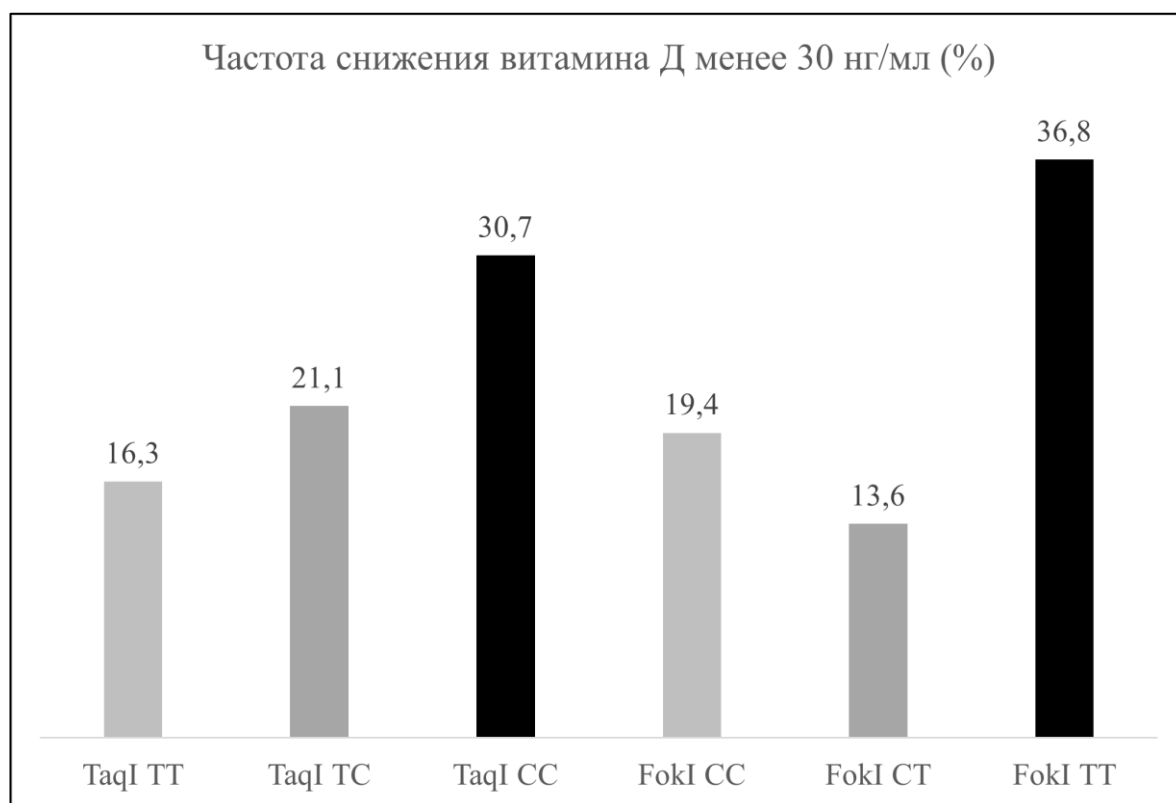


Диаграмма 4 – Частота встречаемости снижения уровня витамина Д ниже референсных значений у детей с полиморфизмом генов TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570)

У детей частота снижения уровня витамина Д менее 30 нг/мл с аллелью ТаqI TT составляла 16,28%, с аллелью TC – 21,09%, с аллелью CC – 30,73%, достоверность такого распределения была статистически незначима ($\chi^2=1,328$ $p=0,515$). Распределение по гену FokI было следующим: CC – 19,40%, CT – 13,63%, TT – 36,78, такая разница была статистически незначима ($\chi^2=4,452$ $p=0,213$).

На основании полученных данных рассчитан относительный риск снижения витамина Д менее 30 нг/мл у детей с гомозиготным статусом ТаqI CC или FokI TT, результаты расчета относительного риска представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Относительный риск снижения уровня витамина Д в крови ниже 30 нг/мл у детей с гомозиготным статусом ТаqI CC или FokI TT

	Количество детей с уровнем витамина Д ≤ 30 нг/мл		Относительный риск (ОР)	ДИ 95% ОР	Достоверность ОР
	В группе риска	В группе сравнения			
ТаqI CC	4 из 13	15 из 81	1,66	0,65-4,23	p=0,287
FokI TT	7 из 19	12 из 75	2,67	1,21-5,88	p=0,015

Статистически значимый ОР отмечался только у детей с гомозиготным статусом FokI TT – 2,67, у детей с гомозиготным статусом ТаqI CC он был вше 1,0, но был статистически незначим.

Мы проанализировали группу детей с уровнем витамина Д менее 30 нг/мл по аллелям обоих генов. Из 19 детей генотип ТаqI TT/ FokI CC имели 3(15,79%) детей, ТаqI TT/ FokI CT – 3(15,79%), ТаqI TC/ FokI CT – 5(26,32%), ТаqI TC/ FokI TT – 4(21,05%), ТаqI CC/ FokI CT – 1(5,26%), ТаqI CC/ FokI TT – 3(15,79%). Для каждого из выявленных сочетаний аллелей генов ТаqI CC или FokI TT так же был рассчитан относительный риск снижения уровня витамина Д ниже 30 нг/мл, результаты представлены в Таблице 27. Статистически значимое повышение риска снижения витамина Д ниже 30 нг/мл отмечалось у детей с генотипом ТаqI TC/ FokI TT, ОР

составлял 3,11(1,51-6,4 95% ДИ; $p = 0,002$), также повышенный ОР отмечался у детей с генотипом TaqI CC/ FokI TT, он составлял 2,16, но в связи с небольшим количеством детей в этой группе был статистически незначим (0,87-5,34 95% ДИ; $p = 0,097$).

Таблица 27 – Относительный риск снижения уровня витамина Д в крови ниже 30 нг/мл у детей с полиморфизмом генов TaqI и FokI

	Количество детей с уровнем витамина Д ≤ 30 нг/мл		Относительный риск (ОР)	ДИ 95% ОР	Достоверность ОР (p)
	В группе риска	В группе сравнения			
TaqI TT/ FokI CC	3 из 17	16 из 58	0,639	0,211-1,94	0,430
TaqI TT/ FokI CT	3 из 19	16 из 56	0,555	0,18-1,69	0,299
TaqI TC/ FokI CT	5 из 21	14 из 54	0,918	0,378-2,32	0,851
TaqI TC/ FokI TT	4 из 6	15 из 69	3,11	1,51-6,4	0,002
TaqI CC/ FokI CT	1 из 4	18 из 71	0,986	0,172-5,64	0,988
TaqI CC/ FokI TT	3 из 6	16 из 69	2,16	0,87-5,34	0,097

Таким образом, по результатам проведенного исследования установлено, что наличие генотипа FokI TT является одним из факторов риска снижения уровня витамина Д в крови, частота этого генотипа в обследованной нами группе детей составляла 17,88% [1].

3.4. Влияние статуса витамина Д и полиморфизмов TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570) на физическое развитие детей

В рамках проводимого исследования проведена оценка физического развития детей. В качестве критериев физического развития измерялись рост и вес ребенка, объем грудной клетки и головы. Результаты измерений антропометрических показателей представлены в Таблицах 7-10 (Глава 2). Рассчитан дельта % прироста этих показателей на 3 и 6 месяце жизни. Изменения антропометрических показателей представлены на Диаграмме 5.



Диаграмма 5 – Изменение антропометрических показателей у детей на 3 и 6 месяцев жизни

Рост детей в исследуемой группе вырос к 3 месяцу на 34,7% и 6 месяцу на 68,2%, вес изменился соответственно на 68,1% и 107,7%. Также увеличились окружности грудной клетки на 18,8% и 37,5% и окружность головы – на 17,7% и 26,5%. Проведен анализ ассоциации изменений антропометрических показателей с обеспеченностью детей витамином Д

Таблица 28 – Динамика прироста веса у детей на 3 и 6 месяц жизни в зависимости от обеспеченности витамином Д

Показатели	Дельта % прироста веса 0-3 мес.				Дельта % прироста веса 0-6 мес.			
	< 20 нг/мл	20-29	30-50	50-100	< 20	20-29	30-50	50-100
Уровень витамина Д (нг/мл)								
Количество детей (n)	5	14	42	33	5	14	42	33
Минимум	65,1	63,1	34,1	34,1	99,4	93,9	80,0	87,9
Максимум	90,4	101,1	101,1	89,7	110,8	123,2	123,2	128,2
Среднее (M)_	77,1	73,6	64,1	70,0	104,5	106,6	105,9	110,3
95% ДИ для M	62,9- 91,4	66,0-81,2	59,2-69,0	65,8-74,2	98,3- 110,7	102,0- 111,3	102,5- 109,4	106,6- 113,9
Медиана (Mo)	82,6	64,5	62,6	71,4	106,5	107,6	108,8	106,6
95% ДИ для Mo	–	63,1-86,9	60,7-68,9	68,1-74,3	–	101,4- 111,2	105,1- 111,8	104,5- 114,7
Среднее квадратичное отклонение (σ)	11,4	13,1	15,7	11,8	4,9	8,0	11,1	10,2
Ошибка среднего (m)	5,1	3,5	2,4	2,1	2,2	2,1	1,7	1,8
Процентиль 25—75 %	65,1- 84,5	63,2-86,9	53,3-76,9	63,8-75,9	99,4- 107,5	101,4- 110,8	100,2- 113,2	102,5- 117,9
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,175	0,003	0,415	0,059	0,256	0,739	0,002	0,089

Таблица 29 – Динамика прироста роста у детей на 3 и 6 месяц жизни в зависимости от обеспеченности витамином Д

Показатели	Дельта % прироста роста 0-3 мес.				Дельта % прироста роста 0-6 мес.			
	<20 нг/мл	20-29	30-50	50-100	< 20	20-29	30-50	50-100
Уровень витамина Д (нг/мл)								
Количество детей (n)	5	14	42	33	5	14	42	33
Минимум	22,2	22,2	21,8	18,8	65,1	63,1	34,1	34,1
Максимум	52,2	42,2	46,6	54,5	90,4	101,0	101,1	89,7
Среднее (M)_	37,4	32,8	34,5	33,9	77,1	73,6	64,1	70,0
95% ДИ для M	20,1-54,7	29,0-36,7	32,3-36,6	30,8-37,1	62,9-91,4	66,0-81,2	59,2-69,0	65,8-74,2
Медиана (Mo)	30,2	35,1	35,5	32,6	82,5	64,5	62,6	71,4
95% ДИ для Mo	–	27,7-37,4	33,3-37,5	29,6-35,9	–	63,1-86,9	60,7-68,9	68,1-74,3
Среднее квадратичное отклонение (σ)	13,9	6,6	6,9	8,8	11,4	13,1	15,7	11,8
Ошибка среднего (m)	6,2	1,7	1,1	1,5	5,1	3,5	2,4	2,1
Процентиль 25–75%	28,2-52,2	28,3-37,2	29,1- 40,4	28,1-41,7	65,1- 84,5	63,1-86,9	53,4-76,9	63,8-75,9
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,126	0,082	0,048	0,071	0,175	0,003	0,415	0,059

Таблица 30 – Динамика прироста окружности грудной клетки у детей на 3 и 6 месяц жизни в зависимости от обеспеченности витамином Д

Показатели	Дельта % прироста окружности грудной клетки 0-3 мес.				Дельта % прироста окружности грудной клетки 0-6 мес.			
	<20 нг/мл	20-29	30-50	50-100	< 20	20-29	30-50	50-100
Уровень витамина Д (нг/мл)								
Количество детей (n)	5	14	42	33	5	14	42	33
Минимум	18,1	14,2	15,1	14,2	33,3	28,5	32,3	32,3
Максимум	21,8	25,0	25,0	21,8	40,6	43,7	43,7	43,8
Среднее (M)_	20,8	18,8	20,2	18,8	37,4	36,3	37,7	37,3
95% ДИ для M	18,9- 22,7	16,8- 20,8	19,3- 21,1	17,8- 19,7	33,5-41,4	33,6- 38,9	36,8- 38,5	36,1- 38,6
Медиана (Mo)	21,2	18,8	21,2	18,7	36,3	36,4	37,5	37,5
95% ДИ для Mo	–	14,7- 21,8	18,7- 21,8	18,7- 20,9	–	34,2- 37,8	36,3- 37,5	35,2- 39,4
Среднее квадратичное отклонение (σ)	1,5	3,4	2,7	2,7	3,1	4,5	2,7	3,6
Ошибка среднего (m)	0,68	0,91	0,42	0,46	1,4	1,2	0,41	0,62
Процентиль 25–75%	20,4- 21,8	14,7- 21,9	18,7- 21,8	17,0- 21,2	35,6-40,6	34,4- 37,5	36,3- 40,6	34,3- 40,6
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,016	0,114	0,005	0,0006	0,284	0,335	0,012	0,009

Таблица 31 – Динамика прироста окружности головы у детей на 3 и 6 месяц жизни в зависимости от обеспеченности витамином Д

Показатели	Дельта % прироста окружности головы 0- 3 мес				Дельта % прироста окружности головы 0-6 мес.			
	< 20 нг/мл	20-29	30-50	50-100	< 20	20-29	30-50	50-100
Уровень витамина Д (нг/мл)								
Количество детей (n)	5	14	42	33	5	14	42	33
Минимум	14,2	14,3	11,4	14,2	20,0	19,4	20,0	20,0
Максимум	20,0	21,2	21,1	24,2	26,4	33,3	36,3	36,3
Среднее (M)_	17,9	17,5	17,7	17,9	24,8	26,9	28,9	26,7
95% ДИ для M	15,0- 20,8	16,1- 18,8	16,8- 18,7	16,9- 19,0	21,4- 28,2	24,1- 29,7	27,9- 30,0	25,4- 27,9
Медиана (Mo)	17,6	17,7	17,6	17,8	25,7	26,4	29,4	26,5
95% ДИ для Mo	–	16,4- 17,9	17,6- 20,6	17,1- 17,6	–	25,1- 32,3	28,5- 30,1	25,7- 27,7
Среднее квадратичное отклонение (σ)	2,3	2,3	3,1	2,9	2,7	4,8	3,4	3,6
Ошибка среднего (m)	1,04	0,61	0,47	0,51	1,22	1,3	0,52	0,62
Процентиль 25–75%	16,8-20,0	16,6- 17,6	17,1- 20,6	16,4- 20,0	24,2- 26,4	25,7- 32,3	26,4- 32,3	25,1- 28,5
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,25	0,04	0,0002	0,001	0,004	0,07	0,01	0,11

В Таблицах 28–31 представлены изменения антропометрических показателей у детей с различным уровнем витамина Д в крови. Обеспеченность витамином Д статистически значимо не повлияла на увеличение веса и роста, окружности грудной клетки и головы к 3 и 6 месяцу жизни.

Проведена оценка изменения антропометрических показателей детей в зависимости от полиморфизма генов TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570). В Таблицах 32–35 приведены результаты динамики веса, роста, окружности грудной клетки и головы у детей с различным полиморфизмом гена TaqI(rs731236).

Таблица 32 – Ассоциация полиморфизма гена TaqI(rs731236) с приростом веса у детей

Показатели	Дельта % прироста веса 0–3 мес			Дельта % прироста веса 0–6 мес		
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС
Аллели TaqI(rs731236)	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС
Количество детей (n)	43	38	13	43	38	13
Минимум	53,1	60,8	52,5	90,0	93,9	101,4
Максимум	101,1	80,5	90,5	128,2	123,4	119,9
Среднее (M)	77,3	71,1	67,2	109,4	109,5	109,2
95% ДИ для M	73,4	68,9	57,8	105,8	106,9	104,7
	81,2	73,2	76,6	112,9	112,4	113,7
Медиана (Mo)	79,7	70,6²	63,2¹	113,2	108,5	107,8
95% ДИ для Mo	69,8	63,1	52,5	105,0	104,6	101,4
	84,6	68,4	90,4	114,8	114,7	119,9
Среднее квадратичное отклонение (σ)	12,6	6,76	15,5	11,5	8,85	7,49
Ошибка среднего (m)	1,92	1,07	4,3	1,75	1,43	2,08
Процентиль 25–75%	67,4	62,4	57,6	103,3	100,2	103,1
	86,9	74,4	84,5	116,5	115,0	115,4
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,280	0,0006	0,197	0,147	0,186	0,125
Примечание: 1 – достоверность разницы между аллелью ТТ и СС $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; 2 – достоверность разницы между аллелью ТТ и ТС $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; 3 – достоверность разницы между аллелью ТС и СС $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни						

У детей – носителей аллелей СС гена ТаqI(rs731236) отмечалась тенденция к снижению прироста дельта % веса через 3 месяца (Мо -63,2%); она была статистически значимо ниже, чем у детей с аллелью ТТ (Мо -79,7%; $p=0,008$) и аллелью ТС (Мо -70,6%; $p=0,041$), такая же тенденция сохранялась и к возрасту 6 месяцев, но разница значений была статистически незначимой.

Также наличие аллелей СС у детей ассоциировано с уменьшением темпа роста. Дети с данной аллелью имели статистически значимо более низкий дельта % роста по сравнению с носителями аллели ТТ - 37,8% против 30,4% ($p=0,008$) уже к третьему месяцу, к 6 месяцу данная тенденция сохранялась. Дети носители аллели ТТ прибавляли в росте больше, чем дети с аллелями ТС 79,8% против 70,72% ($p=0,007$) и аллелями СС 79,8% против 63,3% ($p=0,001$).

Таблица 33 – Ассоциация полиморфизма гена ТаqI(rs731236) с динамикой роста у детей

	Дельта % прироста роста 0–3 мес.			Дельта % прироста роста 0–6 мес.		
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС
Аллели ТаqI(rs731236)	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС
Количество детей (n)	43	38	13	43	38	13
Минимум	18,8	26,4	22,2	53,1	60,8	52,5
Максимум	46,6	54,5	36,7	101,1	80,5	90,4
Среднее (M)	39,0	35,2	29,9	77,3	71,1	67,1
95% ДИ для M	36,3	32,6	26,4	73,4	68,9	57,7
	41,7	37,8	33,4	81,2	73,3	76,5
Медиана (Mo)	37,8	37,3	30,4¹	79,8	70,7²	63,3^{1,3}
95% ДИ для Mo	29,4	35,4	22,2	69,8	63,1	52,5
	41,9	40,4	36,7	84,6	68,4	90,4
Среднее квадратичное отклонение (σ)	8,71	8,05	5,75	12,6	6,76	15,5
Ошибка среднего (m)	1,32	1,31	1,6	1,92	1,01	4,31
Процентиль 25–75%	28,5	35,4	25,2	67,4	62,4	57,6
	42,2	41,3	34,7	86,9	74,4	84,5

Продолжение Таблицы 33

Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,046	0,019	0,246	0,280	0,0006	0,198
Примечание: 1 – достоверность разницы между аллелью ТТ и СС $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; 2 – достоверность разницы между аллелью ТТ и ТС $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; 3 – достоверность разницы между аллелью ТС и СС $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни						

Окружность грудной клетки в выделенных группах детей также различалась. К 3 месяцу у детей носителей аллели ТТ отмечался наибольший прирост окружности грудной клетки, он составил 21,2% и был статистически значимо выше, чем у детей с аллелями СС, – 16,4% ($p=0,033$). У носителей аллели ТС он тоже в этом возрасте был статистически значимо выше, чем у детей с аллелями СС – 18,7% и 16,4%, соответственно ($p=0,039$). Эта тенденция сохранялась и к 6 месяцу жизни: прирост окружности грудной клетки при аллелях ТТ составлял 37,5% и 32,3% у детей с аллелями СС ($p=0,036$).

Таблица 34 – Ассоциация полиморфизма гена TaqI(rs731236) и прироста окружности грудной клетки у детей

	Дельта % прироста окружности грудной клетки 0-3 мес			Дельта % прироста окружности грудной клетки в возрасте 0-6 мес		
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС
Аллели TaqI(rs731236)						
Количество детей (n)	43	38	13	43	38	13
Минимум	14,7	14,2	14,3	32,3	33,3	28,5
Максимум	25,0	21,8	21,9	40,6	43,8	43,7
Среднее (M)	20,6	18,9	17,2	37,1	37,8	35,2
95% ДИ для M	19,8	17,9	15,2	36,2	36,8	31,6
	21,4	19,9	19,2	38,0	38,8	38,7
Медиана (Mo)	21,2	18,7	16,4^{1,3}	37,5	36,5	32,3¹
95% ДИ для Mo	18,7	18,5	14,2	35,4	36,3	28,5
	21,8	21,2	21,8	38,9	40,6	43,7
Среднее квадратичное отклонение (σ)	2,72	2,93	3,27	2,87	3,12	5,86
Ошибка среднего (m)	0,41	0,48	0,91	0,44	0,51	1,63

Продолжение Таблицы 34

Процентиль 25—75 %	18,7 21,8	15,1 21,8	14,5 20,0	34,3 40,6	35,3 40,6	30,9 39,5
Распределение по Критерию Шапиро-Уилка	0,012	0,0009	0,036	0,007	0,086	0,134
Примечание: 1 – достоверность разницы между аллелью ТТ и СС $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; 2 – достоверность разницы между аллелью ТТ и ТС $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; 3 – достоверность разницы между аллелью ТС и СС $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни						

Наличие аллели СС гена ТаqI(rs731236) ассоциировано с менее выраженной динамикой окружности головы. У детей с данным аллелями отмечался более медленный прирост окружности головы – 16% у носителей СС аллелей и 18% у детей с аллелями ТТ ($p=0,041$) к 3 месяцу, аналогично 20% и 26,5% ($p=0,036$) у детей с аллелями СС и ТТ было к 6 месяцу жизни.

Таким образом, носительство минорных аллелей СС гена ТаqI(rs731236) ассоциировано с замедлением темпов роста детей, что выражалось в менее значимой динамике антропометрических показателей физического развития детей.

Таблица 35 – Ассоциация полиморфизма гена ТаqI(rs731236) с приростом окружности головы у детей

	Дельта % прироста окружности головы 0-3 мес.			Дельта % прироста окружности головы 0-6 мес.		
	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС
Аллели ТаqI(rs731236)	ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС
Количество детей (n)	43	38	13	43	38	13
Минимум	14,3	14,2	14,0	20,0	22,9	19,4
Максимум	21,2	22,8	21,1	33,3	32,3	33,1
Среднее (M) _—	18,0	17,7	16,6	27,2	27,3	23,1
95% ДИ для M	<u>17,3</u>	<u>16,9</u>	<u>14,8</u>	<u>25,9</u>	<u>26,5</u>	<u>19,3</u>
	18,7	18,5	18,4	28,4	28,1	26,9
Медиана (Mo)	17,6	17,6	15,4 ¹	26,5	26,4	20,0 ¹
95% ДИ для Mo	<u>17,4</u>	<u>17,6</u>	<u>14,3</u>	<u>25,7</u>	<u>26,4</u>	<u>19,4</u>
	18,7	17,7	21,2	29,4	28,6	33,3

Продолжение Таблицы 35

Среднее квадратичное отклонение (σ)	2,2	2,36	3,02	4,03	2,45	6,26
Ошибка среднего (m)	0,34	0,38	0,84	0,61	0,4	1,74
Процентиль 25–75%	<u>17,1</u> 20,0	<u>17,1</u> 17,6	<u>14,2</u> 18,9	<u>25,7</u> 29,4	<u>25,6</u> 29,4	<u>19,7</u> 26,6
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,003	0,001	0,008	0,055	0,034	0,0001
Примечание: 1 – достоверность разницы между аллелью ТТ и СС $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; 2 – достоверность разницы между аллелью ТТ и ТС $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; 3 – достоверность разницы между аллелью ТС и СС $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни						

В Таблицах 36-37 приведены результаты изменения веса, роста, окружности грудной клетки и головы у детей с различным полиморфизмом гена FokI(rs2228570). По результатам проведенного анализа установлена тенденция к более выраженной прибавке в весе у детей с генотипом ТТ гена FokI(rs2228570). Как к 3-ему, так и 6-му месяцу жизни у детей с данным генотипом прибавка в массе тела была выше, но разница значений была статистически незначима.

Наличие аллели СС гена FokI(rs2228570) ассоциировано с максимальным увеличением роста детей, уже на 3 месяце жизни дельта % роста у этих детей был выше, чем при носительстве аллелей СТ и ТТ, и к 6 месяцу отмечалась статистически значимая разница увеличения роста на 78,6% у носителей СС генотипа и 65,1% у детей с аллелями ТТ ($p=0,01$).

Таблица 36 – Ассоциация полиморфизма гена FokI(rs2228570) с увеличением веса детей

	Дельта % прироста веса 0-3 мес.			Дельта % прироста веса 0-6 мес.		
	СС	СТ	ТТ	СС	СТ	ТТ
Аллели FokI(rs2228570)						
Количество детей (n)	31	44	19	31	44	19
Минимум	53,1	52,5	62,4	90,0	93,9	90,1

Продолжение Таблицы 36

Максимум	87,6	101,1	90,4	128,2	123,2	119,0
Среднее (M) _–	70,1	72,1	76,2	109,5	111,3	105,7
95% ДИ для M	65,6	68,3	71,3	105,1	108,8	101,6
	74,5	75,9	81,1	113,9	113,8	109,9
Медиана (Mo)	65,1	71,8	78,5	106,4	111,5	116,6
95% ДИ для Mo	62,8	63,3	63,2	101,5	107,6	100,8
	82,6	76,3	82,7	119,9	116,3	113,2
Среднее квадратичное отклонение (σ)	12,1	12,6	10,2	12,1	8,3	8,6
Ошибка среднего (m)	2,17	1,9	2,34	2,18	1,25	1,97
Процентиль 25–75%	62,7	63,1	63,2	101,5	104,8	101,1
	82,5	77,8	82,7	119,9	117,1	113,2
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,010	0,097	0,040	0,238	0,253	0,069
Примечание: 1 – достоверность разницы между аллелью СС и ТТ $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; 2 – достоверность разницы между аллелью СС и СТ $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; 3 – достоверность разницы между аллелью СТ и ТТ $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни						

Таблица 37 – Ассоциация полиморфизма гена FokI(rs2228570) с динамикой роста детей

	Дельта % прироста роста 0-3 мес.			Дельта % прироста роста 0-6 мес.		
	СС	СТ	ТТ	СС	СТ	ТТ
Аллели FokI(rs2228570)						
Количество детей (n)	31	44	19	31	44	19
Минимум	18,8	26,4	22,2	62,4	52,5	53,1
Максимум	54,5	46,6	41,3	90,4	101,1	87,6
Среднее (M) _–	37,5	36,3	32,8	76,3	72,1	70,1
95% ДИ для M	<u>33,2</u>	<u>34,4</u>	<u>29,5</u> 36,1	<u>72,6</u>	<u>68,3</u>	<u>64,3</u>
	41,8	38,2		80,0	75,9	75,9
Медиана (Mo)	37,7	35,4	35,5	78,6	71,9	65,1 ¹

Продолжение Таблицы 37

95% ДИ для Мо	<u>30,1</u> 44,2	<u>32,9</u> 41,2	<u>28,3</u> 38,3	<u>63,2</u> 82,7	<u>63,3</u> 76,3	<u>62,8</u> 82,6
Среднее квадратичное отклонение (σ)	11,7	6,22	6,78	10,2	12,6	12,1
Ошибка среднего (m)	2,1	0,94	1,56	1,83	1,9	2,81
Процентиль 25–75%	<u>30,2</u> 44,1	<u>32,3</u> 41,8	<u>28,3</u> 38,3	<u>63,2</u> 82,7	<u>63,1</u> 77,8	<u>62,8</u> 82,5
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,235	0,183	0,084	0,04	0,097	0,01
Примечание: 1 – достоверность разницы между аллелью СС и ТТ $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; 2 – достоверность разницы между аллелью СС и СТ $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; 3 – достоверность разницы между аллелью СТ и ТТ $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни						

Полиморфизм гена FokI(rs2228570) по результатам исследования ассоциирован с изменением окружности грудной клетки. При наличии аллелей ТТ наблюдалась менее выраженная динамика увеличения окружности грудной клетки: 17,7% – к третьему месяцу и на 35,3% – к шестому месяцу, в то время как у детей с аллелями СС прирост составлял 21,2% и 40,6%, что было статистически значимо выше ($p=0,04$ и $p=0,009$ соответственно).

Таблица 38 – Ассоциация полиморфизма гена FokI(rs2228570) с увеличением окружности грудной клетки у детей

	Дельта % прироста окружности грудной клетки 0-3 мес.			Дельта % прироста окружности грудной клетки в возрасте 0-6 мес.		
	СС	СТ	ТТ	СС	СТ	ТТ
Аллели FokI(rs2228570)	СС	СТ	ТТ	СС	СТ	ТТ
Количество детей (n)	31	44	19	31	44	19
Минимум	18,7	14,2	14,3	34,4	32,3	28,5
Максимум	21,8	25,0	21,8	43,7	43,8	40,6
Среднее (M) _–	20,4	19,3	18,5	39,1	36,6	33,4
95% ДИ для M	<u>19,8</u> 21,0	<u>18,2</u> 20,4	<u>17,0</u> 20,0	<u>38,1</u> 40,1	<u>35,6</u> 37,6	<u>33,0</u> 37,0

Продолжение Таблицы 38

Медиана (Mo)	21,2	18,8	17,7 ¹	40,6	36,8 ²	35,3 ¹
95% ДИ для Mo	<u>18,7</u> 21,8	<u>15,6</u> 21,7	<u>14,7</u> 21,2	<u>37,5</u> 40,6	<u>34,3</u> 37,5	<u>33,3</u> 36,8
Среднее квадратичное отклонение (σ)	1,54	3,77	3,11	2,78	3,37	3,70
Ошибка среднего (m)	0,28	0,57	0,71	0,5	0,51	0,8
Процентиль 25–75%	<u>18,7</u> 21,8	<u>15,0</u> 21,8	<u>14,7</u> 21,2	<u>37,5</u> 40,6	<u>34,1</u> 38,2	<u>33,3</u> 36,6
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,000 1	0,008	0,011	0,051	0,026	0,136
Примечание: 1 – достоверность разницы между аллелью СС и ТТ $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; 2 – достоверность разницы между аллелью СС и СТ $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни; 3 – достоверность разницы между аллелью СТ и ТТ $p \leq 0,05$ по критерию Манна-Уитни						

Такая же тенденция отмечалась и по изменению окружности головы. У детей с носительством аллелей ТТ увеличение окружности головы было менее выражено и составило 16,1% и 22,7% к третьему и шестому месяцу соответственно. У детей с аллелями СС увеличение окружности головы было статистически значимо выше и составило к третьему месяцу 17,7% ($p=0,019$), к шестому месяцу – 26,5% ($p=0,018$).

Таблица 39 – Ассоциация полиморфизма гена FokI(rs2228570) с динамикой окружности головы у детей

	Дельта % прироста окружности головы 0-3 мес.			Дельта % прироста окружности головы 0-6 мес.		
	СС	СТ	ТТ	СС	СТ	ТТ
Аллели FokI(rs2228570)						
Количество детей (n)	31	44	19	31	44	19
Минимум	14,2	14,3	14,3	22,8	20,0	19,4
Максимум	21,2	22,8	20,5	33,4	33,3	29,4
Среднее (M) _–	18,3	17,6	16,8	28,4	26,3	24,8

Продолжение Таблицы 39

95% ДИ для М	<u>17,5</u> 19,0	<u>16,8</u> 18,4	<u>15,7</u> 17,8	<u>27,1</u> 29,7	<u>25,0</u> 27,6	<u>22,9</u> 26,6
Медиана (Mo)	17,7	17,6	16,1 ¹	26,5	26,4	22,7 ¹
95% ДИ для Mo	<u>17,6</u> 20,0	<u>17,1</u> 17,6	<u>14,3</u> 17,6	<u>26,5</u> 32,3	<u>23,9</u> 28,5	<u>20,0</u> 27,8
Среднее квадратичное отклонение (σ)	2,11	2,62	2,16	3,66	4,13	3,8
Ошибка среднего (m)	0,38	0,4	0,49	0,66	0,62	0,87
Процентиль 25–75%	<u>17,6</u> 20,0	<u>16,4</u> 18,3	<u>14,2</u> 17,6	<u>26,5</u> 32,4	<u>23,3</u> 29,4	<u>20,0</u> 27,2
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,003	0,004	0,047	0,013	0,15	0,017
Примечание: 1 – достоверность разницы между аллелью СС и ТТ $p \leq 0,05$ по критерию Манна - Уитни; 2 – достоверность разницы между аллелью СС и СТ $p \leq 0,05$ по критерию Манна - Уитни; 3 – достоверность разницы между аллелью СТ и ТТ $p \leq 0,05$ по критерию Манна - Уитни						

Полученные результаты продемонстрировали, что полиморфизмы генов TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570) ассоциированы с показателями физического развития ребенка: у носителей аллелей ТТ выявлена менее выраженная динамика антропометрических показателей физического развития детей.

3.5. Влияние обеспеченности витамином Д на заболеваемость респираторными инфекциями у детей

У всех детей за 6-месячный период наблюдения отмечалось хотя бы одно заболевание. Всего у 94 детей, включенных в исследование, диагностировано 225 случаев заболеваний, что составило в среднем 2,4 заболевания на одного ребенка.

Частота заболеваний у мальчиков и девочек статистически значимо не отличалась и составляла 2,1 и 2,4 соответственно. Структура заболеваемости

представлена в Таблице 11 (Глава 2). Обследованная группа детей была распределена по числу заболеваний на 1 ребенка (Диаграмма 6). 32(34%) детей болели один раз за период наблюдения; у 25(26%) отмечались по 2 заболевания; у 15(16%) – 3 заболевания; 22(24%) имели 4 и более заболеваний.

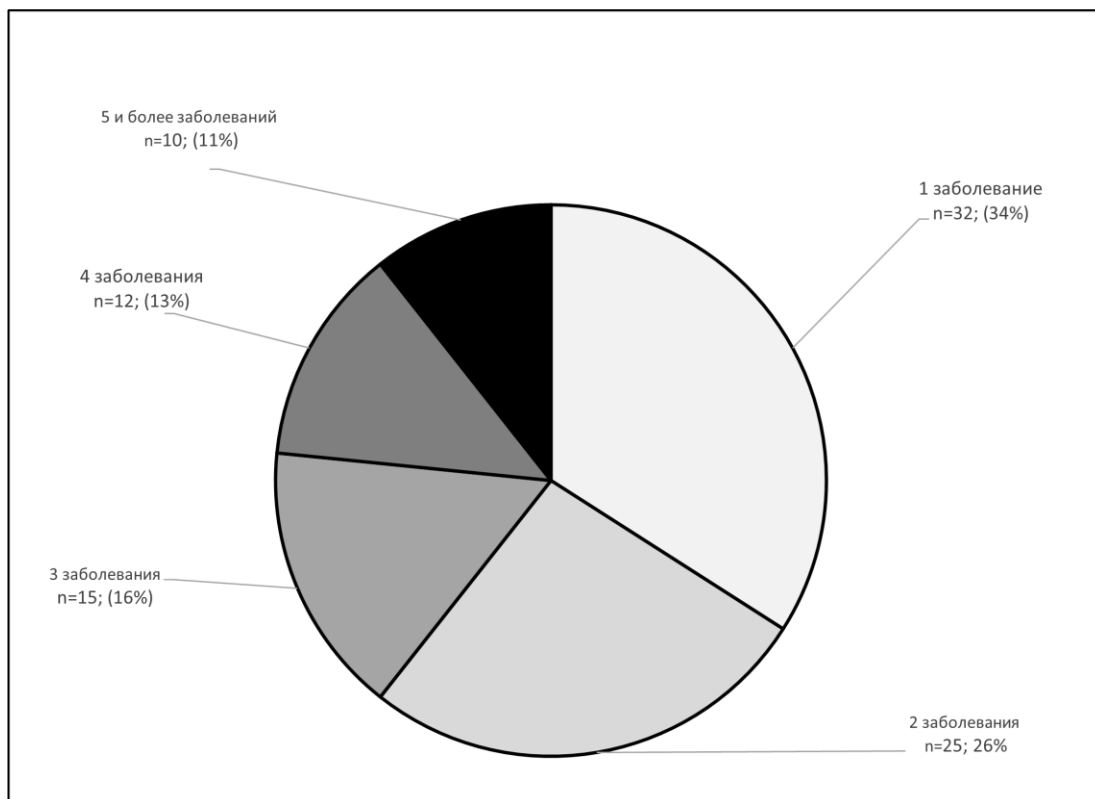


Диаграмма 6 – Распределение детей по количеству заболеваний за 6 месяцев наблюдения

Для уточнения роли дефицита витамина Д проанализирован уровень витамина Д в каждой подгруппе детей в зависимости от числа заболеваний за период наблюдения. Результаты исследования представлены в Таблице 40.

Таблица 40 – Анализ ассоциации уровня витамина Д и заболеваемости у детей

Показатели	Уровень витамина Д (нг/мл)				
	1	2	3	4	5 и более
Количество случаев заболеваний за период 0-6 мес.					
Количество детей (n)	32	25	15	12	10

Продолжение Таблицы 40

Минимум	29,8	19,1	18,6	18,7	19,6
Максимум	109,1	79,1	68,30	52,80	84,3
Среднее (М)	60,9	43,1	42,9	34,6	43,5
95% ДИ для М	53,3- 68,5	35,7- 50,3	34,1- 51,8	27,1- 42,1	27,5 - 59,4
Медиана (Мо)	57,1	44,1	38,1 ¹	32,2 ^{1,2}	36,6 ^{1,2}
95% ДИ для Мо	49,4- 69,7	31,0- 49,1	36,9-60,1	25,4- 44,5	26,7- 63,7
Среднее квадратичное отклонение (σ)	21,1	18,1	15,3	11,8	22,3
Ошибка среднего (m)	3,73	3,55	4,09	3,41	7,05
Перцентиль 25—75 %	44,6- 77,5	23,8- 49,8	37,0-60,1	25,5- 44,6	26,2- 55,4
Распределение по критерию Шапиро-Уилка	0,180	0,057	0,034	0,204	0,026
Примечание: 1 – достоверность разницы между детьми, имеющими одно заболевание; 2 – достоверность разницы между детьми, имеющими два заболевания					

Наиболее высокий уровень витамина Д выявлен у детей с одним заболеванием – 57,1(49,4–69,7; ДИ95%) нг/мл, и был статистически значимо выше, чем у детей с тремя и более заболеваниями. У детей с двумя заболеваниями уровень витамина Д составлял 44,1(31,0–49,1; ДИ95%) нг/мл, и был статистически значимо выше, чем у детей с четырьмя и более заболеваниями. У детей с четырьмя заболеваниями уровень витамина Д в крови был самым низким 32,2(25,4-44,5; ДИ95%) нг/мл и статистически значимо не отличался от детей с тремя заболеваниями – 38,1(36,9-60,1; ДИ95%) нг/мл и 5-ю и более заболеваниями – 36,6(26,7-63,7; ДИ95%) нг/мл.

Для установления ассоциации между частотой заболеваний и уровнем витамина Д выполнен ROC анализ. Дети были распределены на две группы: первая группа, в которую вошли 22(23%) ребенка, была отнесена к часто болеющим и включала в себя детей с четырьмя и более заболеваниями за 6-месячный период

наблюдения; вторая группа, в которую вошли 72(77%) ребенка, у которых диагностировано от одного до трех заболеваний за данный период. По результатам проведенного анализа отмечалась статистически значимая взаимосвязь между частотой заболевания и уровнем витамина Д, $AUC_{ROC}=0,728$ (0,626–0,815; ДИ95%), $p=0,0002$. Диагностически значимым порогом для повышения заболеваемости было снижение уровня витамина Д менее 37,0 нг/мл при чувствительности 66,7% и специфичности 77,1%. ROC-кривая такой зависимости представлена на Диаграмме 7.

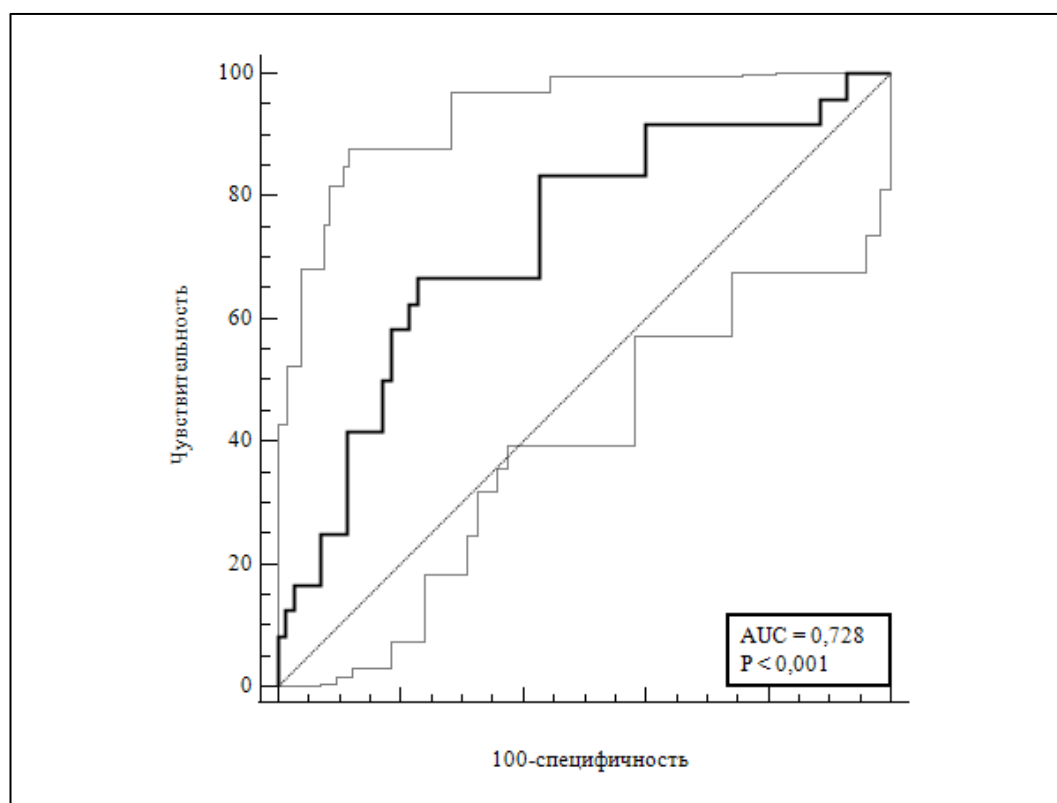


Диаграмма 7 – ROC кривая зависимости частоты заболеваний (4 и более в течение 6 месяцев) от уровня витамина Д

Рассчитан относительный риск (ОР) повышения заболеваемости в зависимости от условного порогового уровня витамина Д в крови. Результаты приведены в Таблице 41. В качестве пороговых значений были выбраны нижние границы референсов при дефиците витамина Д (менее 20 нг/мл), недостаточности витамина Д (менее 30 нг/мл) и значимый уровень витамина Д, определенный в ходе ROC анализа (37 нг/мл) [2].

Таблица 41 – Относительный риск повышения частоты заболеваний ОРИ у детей в первые 6 месяцев жизни в зависимости от уровня витамина Д в сыворотке крови

Фактор риска	Количество детей с 4 и более заболеваниями	Количество детей с 1-3 заболеваниями	Относительный риск (ОР)	ДИ 95% ОР	Достоверность ОР
Уровень витамина Д < 20 нг/мл	4 из 5	18 из 89	3,95	2,2-7,2	p<0,0001
Уровень витамина Д ≤ 30 нг/мл	12 из 19	13 из 75	3,64	1,36-6,37	p<0,0001
Уровень витамина Д ≤ 37 нг/мл	15 из 32	7 из 62	4,15	1,9 -9,14	p=0,0004

Статистически наиболее высокий риск был у детей при снижении уровня витамина Д ниже 37 нг/мл – ОР=4,15 (1,9 -9,14 ДИ95%; p; =0,0004), снижение витамина Д ниже оптимального уровня (менее или равно 30 нг/мл) сопровождалось повышением риска до 3,64 (1,36-6,37 ДИ95%; p<0,0001), а при дефиците витамина Д (менее 20 нг/мл) – 3,95 (2,2-7,2 ДИ95%; p<0,0001).

3.6. Ассоциация полиморфизмов TaqI и FokI с заболеваемостью респираторными инфекциями у детей первого года жизни

Частота наличия четырех и более случаев заболевания у детей с полиморфизмами генов TaqI (rs731236) и FokI(rs2228570) представлена на Диаграмме 8.

У детей с полиморфизмом гена TaqI(rs731236) отмечалась следующая частота случаев четырех и более заболеваний за 6-месячный период наблюдения: при генотипе TaqI TT таких детей выявлено 7(22,6%); TaqI TC – 9(20,5%); TaqI CC

– 6(31,4%); такое распределение было статистически незначимым ($\chi^2=0,934$, $p=0,627$).

При полиморфизме гена FokI(rs2228570) распределение было следующим: FokI CC – 2(6,4%); FokI CT – 35,7%; FokI TT – 15(78,9%), однако такое распределение было также статистически незначимым ($\chi^2=27,5$, $p<0,0001$).

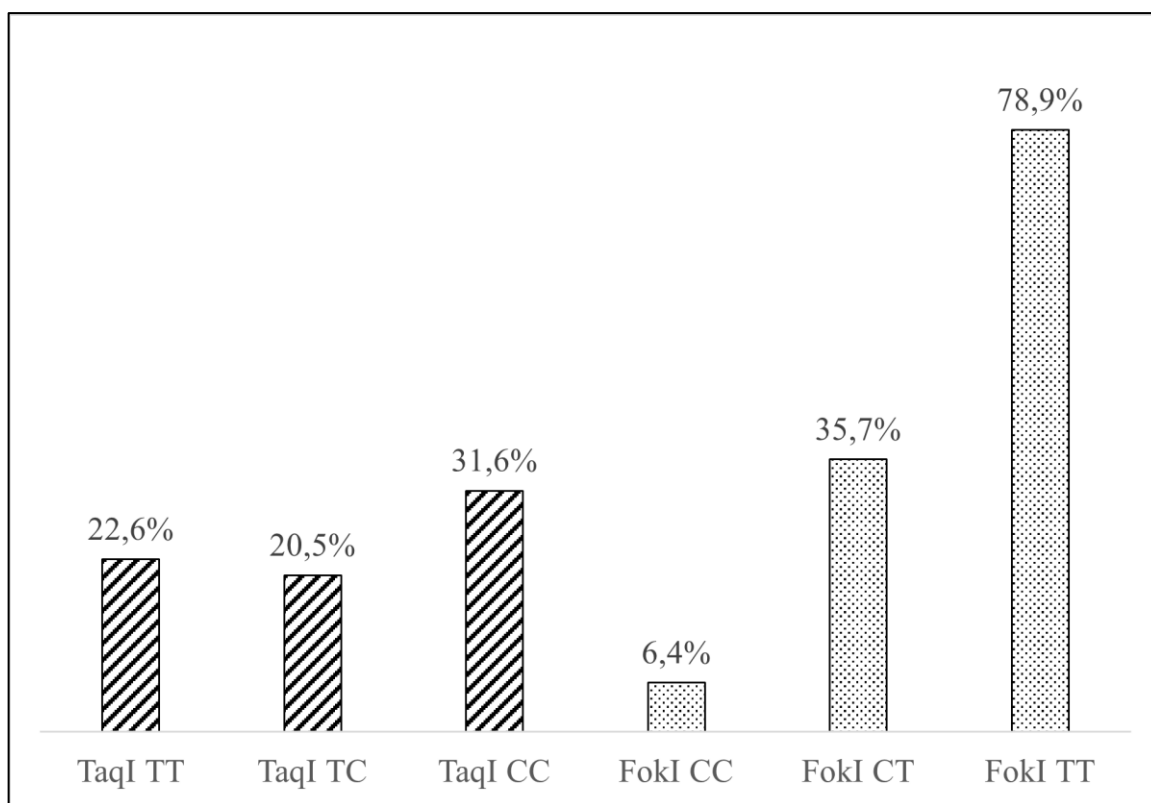


Диаграмма 8 – Доля детей с четырьмя и более случаями заболевания с различным полиморфизмом генов TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570)

Рассчитан риск повышения частоты заболеваний при наличии полиморфизма гена FokI(rs2228570). Относительный риск при наличии полиморфизма гена FokI TT был повышен в 4,8(2,19–10,5; 95% ДИ) раза.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что снижение уровня витамина Д уже ниже 37 нг/мл или наличие минорного гомозиготного варианта TT гена FokI являются факторами риска повышения у детей частоты заболеваний [13].

Для иллюстрации полученных результатов приводим клинические наблюдения детей с частыми заболеваниями.

Клинические пример №1

Ребенок М., девочка; дата рождения: 25 января 2021 года; включение в исследование: 04 апреля 2022 года.

Анамнез жизни: родилась в срок (38 недель), роды самостоятельные, протекавшие без особенностей. За время беременности патологии беременности не выявлено. Прием витамина Д мамой во время беременности проводился нерегулярно, преимущественно во 2 и 3 триместре. Вес при рождении – 4200 г. Рост при рождении – 53 см. Апгар при рождении – 9/9 баллов (при рождении/через 5 минут после рождения). Вышеперечисленные данные свидетельствуют об отсутствии грубых врожденных или полученных интранатальных нарушениях. Привита согласно Национальному календарю прививок, отставания от графика нет. Вскармливание грудное до 12 месяцев, прикорм введен с 4,5 месяцев. В настоящее время питание – общий стол. Прием витамина Д до момента включения в исследование осуществлялся сезонно (осень-зима) с использованием колекальциферола (витамин D3) в дозе 500 МЕ/сут внутрь.

Рост и развитие в первое полугодие: прибавка массы тела за первые 3 месяца составила 3200(76Δ%) г, роста – 10 см (18,9Δ%). Прибавка массы тела за первое полугодие составила 4260(101 Δ%) г, роста – 15(28,3Δ%) см. Угасание младенческих рефлексов происходило согласно возрасту, задержки речевого развития и психомоторного развития, по данным медицинской документации и сбора анамнеза, не зафиксировано.

Период проведения исследования: на момент включения в исследование состояние представлялось как удовлетворительное. Законным представителем (мама) подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании и проведение инвазивных процедур – забора крови. Клинических признаков острых инфекционных заболеваний на момент осмотра обнаружено не было. При осмотре также не было отмечено видимых нарушений опорно-двигательного аппарата и признаков дисгармоничности развития. При включении в исследование проведен забор крови для проведения общего анализа крови и биохимического анализа крови, даны рекомендации по приему витамина Д в виде

водорастворимой формы колекальциферола в дозе 500 МЕ/сут внутрь. Было рекомендовано прибыть через 6 недель для взятия венозной крови с целью определения уровня витамина Д в крови и с целью получения биологического материала для выполнения теста на наличие генетических полиморфизмов гена рецептора витамина Д (VDR) – FokI и TaqI.

Результаты общего анализа крови: эритроциты – $3,54 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 122 г/л, лейкоциты $6,8-10^9/л$, Тромбоциты – $343 \cdot 10^9/л$

Результаты биохимического исследования крови: общий белок – 61 г/л, глюкоза – 3,6 ммоль/л, креатинин – 29 мкмоль/л, прямой билирубин – 2,1 мкмоль/л, непрямой билирубин – 3,2 мкмоль/л, АЛТ – 11 ЕД/л, АСТ – 23 ЕД/л, щелочная фосфатаза – 349 ЕД/л, кальций – 2,7 ммоль/л, фосфор – 1,78 ммоль/л. Данные показатели не выходят за пределы референсных значений и соответствуют возрастной норме.

По результатам исследований уровень витамина Д в сыворотке крови составил 25,4 нг/мл, что было интерпретировано как недостаточность витамина Д на фоне приема профилактических доз витамина Д в течение 6 недель. Нарушение комплаентности было исключено во время беседы с мамой в день взятия биологического образца крови для выполнения анализа. Причиной столь низких значений витамина Д на фоне приема препарата мог быть исходно низкий уровень витамина Д до назначения профилактической дозы препарата ввиду непостоянного приема витамина Д в анамнезе, грудного вскармливания на первом году жизни и недостаточная инсоляция.

Результаты генетического тестирования: выявлено наличие аллели TT гена FokI (rs2228570) и аллели CC TaqI(rs731236)).

Заболеваемость в первые 6 месяцев: за период от рождения до 6-месячного возраста у обследуемого ребенка наблюдались 4 инфекции респираторного тракта: острый ринит в возрасте 3 месяцев, назофарингит в возрасте 3 месяцев, острый экссудативный отит слева в возрасте 4 месяцев и бактериальная внебольничная пневмония в возрасте 5 месяцев. Первые два эпизода инфекции протекали без выраженных симптомов интоксикации и сопровождались субфебрильной

лихорадкой. Согласно медицинской документации, при обследовании во время обоих эпизодов было назначено амбулаторное лечение с использованием парацетамола в виде суспензии при повышении температуры тела, назального спрея с оксиметазолином на ночь и ежедневные (до 4 р/сут) промывания носовых пазух физиологическим раствором. Со слов мамы, рекомендации выполнялись с положительным эффектом на 4-5 сутки. В возрасте 4 месяцев зафиксировано обращение к участковому педиатру по поводу повышения температуры тела до фебрильных значений, при дообследовании выявлен острый левосторонний экссудативный отит, назначено лечение амбулаторно – ибупрофен в комбинации с парацетамолом в виде суспензии при повышении температуры тела, контрольный осмотр у ЛОР-врача. Симптомы заболевания купировались в течение 3 суток, на осмотре ЛОР-врача признаков экссудативного отита не обнаружено. В возрасте 5 месяцев обращение в службу неотложной помощи ввиду развития вялости, отказа от еды на фоне фебрильной лихорадки. Госпитализирована бригадой СМП с неправильным диагнозом «Острый бронхит». При дообследовании в стационаре установлен диагноз: «Внебольничная пневмония средней степени тяжести». По результатам рентгенографии выявлены признаки уплотнения легочной ткани в нижней доле правого легкого, по данным лабораторных исследований отмечался лейкоцитоз до $13,7 \cdot 10^9/\text{л}$. В стационаре проводилось лечение с использованием антибактериальных препаратов (Цефтриаксон) парентерально в течение 10 суток с положительным эффектом. При рентгенологическом контроле амбулаторно через 30 дней уплотнения не обнаружено. В период с 6 до 12 месяцев также зафиксировано 5 эпизодов респираторной инфекции верхних дыхательных путей, протекавших в виде назо-фарингита или бронхита легкого течения, не требующих госпитализации.

Заключение: данные физического развития ребенка, имеющего полиморфизм FokI (rs2228570) в течение первого полугодия жизни, не выходят за пределы нормальных значений, однако можно выявить снижение скорости прибавки роста и веса в период от 3 до 6 месяцев. Также можно отметить возникновение периодических эпизодов респираторной инфекции, один из которых имел

среднетяжелое течение и требовал госпитализации. Также можно отметить, что уровень витамина Д в крови на фоне 6-недельного приема профилактических доз витамина Д не достиг отметки 30 нг/мл и соответствовал референсным значениям недостаточности витамина Д.

В данной ситуации ребенку может быть рекомендован прием более высоких – лечебных доз витамина Д с последующим контролем уровня витамина Д в крови, а также индивидуальным подбором профилактической дозы витамина Д.

Клинический пример №2

Ребенок И., девочка; дата рождения: 23 сентября 2020 года; включение в исследование: 05 октября 2021 года

Анамнез жизни: родилась в срок (39 недель), роды путем кесарева сечения, протекавшие без особенностей. Показание к оперативному родоразрешению со стороны состояния здоровья матери – патология сетчатки. За время беременности патологии беременности не выявлено. Прием витамина Д мамой во время беременности проводился на регулярной основе с первого триместра беременности в дозе 1000 МЕ/сут ежедневно. Вес при рождении – 3540 г. Рост при рождении – 43 см. Апгар при рождении – 6/9 баллов (при рождении/через 5 минут после рождения). Вышеперечисленные данные свидетельствуют об отсутствии грубых врожденных или полученных интранатальных нарушениях на момент рождения. Привита согласно Национальному календарю прививок, отставания от графика нет. Вскармливание грудное до 1 месяца, в дальнейшем переход на полное искусственное вскармливание ввиду развития мастопатии у матери, прикорм введен с 6 месяцев. На момент включения в исследование питание – общий стол, смесь до 300 мл/сут. Прием витамина Д до момента включения в исследование осуществлялся круглогодично с использованием колекальциферола (витамин Д3) в дозе 500 МЕ/сут внутрь.

Рост и развитие в первое полугодие: прибавка массы тела за первые 3 месяца составила 2260(63,8Δ%) г, роста – 12 см(27,9Δ%). Прибавка массы тела за первое полугодие составила 4540(128,3 Δ%) г, роста – 19(44,2Δ%) см. Угасание младенческих рефлексов происходило согласно возрасту, задержки речевого

развития и психомоторного развития, по данным медицинской документации и сбора анамнеза, не зафиксировано.

Период проведения исследования: на момент включения в исследование состояние представлялось как удовлетворительное. Законным представителем (мама) подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании и проведение инвазивных процедур – забора крови. Клинических признаков острых инфекционных заболеваний на момент осмотра обнаружено не было. При осмотре также не было отмечено видимых нарушений опорно-двигательного аппарата и признаков дисгармоничности развития. При включении в исследование проведен забор крови для проведения общего анализа крови и биохимического анализа крови, даны рекомендации по продолжению приема витамина Д в виде водорастворимой формы колекальциферола в дозе 500 МЕ/сут внутрь. Было рекомендовано прибыть через 6 недель для взятия венозной крови с целью определения уровня витамина Д в крови и с целью получения биологического материала для выполнения теста на наличие генетических полиморфизмов гена рецептора витамина Д (VDR) – FokI и TaqI.

Результаты общего анализа крови: эритроциты – $3,9 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 135 г/л, лейкоциты $5,1 \cdot 10^9/л$, тромбоциты – $320 \cdot 10^9/л$

Результаты биохимического исследования крови: общий белок – 67 г/л, глюкоза – 3,6 ммоль/л, креатинин – 54 мкмоль/л, прямой билирубин – 2,7 мкмоль/л, непрямой билирубин – 2,9 мкмоль/л, АЛТ – 15 ЕД/л, АСТ – 11 ЕД/л, щелочная фосфатаза – 333 ЕД/л, кальций – 2,4 ммоль/л, фосфор – 1,79 ммоль/л. Данные показатели не выходят за пределы референсных значений и соответствуют возрастной норме.

По результатам исследований уровень витамина Д в сыворотке крови составил 52,8 нг/мл, что было интерпретировано как нормальный уровень витамина Д в сыворотке крови. Не выявлено также нарушений комплаентности относительно приема витамина Д.

Результаты генетического тестирования: выявлено наличие аллели CC гена FokI (rs2228570) и аллели TT TaqI(rs731236)).

Заболееваемость в первые 6 месяцев: за период от рождения до 6-месячного возраста у ребенка зафиксировано два эпизода инфекций респираторного тракта. Острый ринит в возрасте одного месяца и назофарингит в возрасте 5 месяцев. Данные инфекции протекали без выраженных симптомов интоксикации и не сопровождались субфебрильной лихорадкой. Согласно медицинской документации, при обследовании во время обоих эпизодов было назначено амбулаторное лечение. В ходе течения инфекции в возрасте 1 месяца назначено лечение с использованием назального спрея с оксиметазолином на ночь и ежедневные (до 4 р/сут) промывания носовых ходов физиологическим раствором. Симптомы купировались через 3-4 суток на фоне лечения, дополнительных назначений не требовалось. В возрасте 5 месяцев в ходе течения острого назофарингита назначено амбулаторное лечение с использованием физиологического раствора для промывания носовых ходов. На фоне лечения повышения температуры тела не отмечалось, при контрольном осмотре через неделю после назначения терапии признаков назофарингита при осмотре зева не обнаружено, выделений из носа не зафиксировано.

Заключение: у ребенка, не имеющего полиморфизм FokI (rs2228570), в течение первого полугодия показатели физического развития соответствуют возрастным нормам, отмечается удовлетворительная скорость прибавки роста и веса в период от 0 до 3 месяцев и от 0 до 6 месяцев. Все эпизоды респираторных инфекций характеризовались легким течением, отсутствием лихорадки и признаков бактериальной инфекции. При обследовании уровень витамина Д соответствовал референсным значениям. Рекомендовано продолжить прием витамина Д в профилактических дозах круглогодично для поддержания нормальной обеспеченности уровня витамина Д в крови.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Влияние лекарственной профилактики на уровень витамина Д у детей

По результатам исследования средние значения уровня витамина Д в сыворотке крови составили $48,33 \pm 21,16$ нг/мл. Дефицит витамина Д отмечался у 5(5%) детей, субоптимальный уровень витамина – у 14(15%), адекватный уровень – у 42(45%), высокий – у 33(35%) [8]. Полученные данные соответствуют данным по распространенности дефицита витамина Д у взрослых и детей старше 1 года в различных странах мира. Согласно данным метаанализа, посвященного распространенности дефицита витамина Д в период с 2000 до 2022 года в мире, у 15,7% (95% ДИ 13,7–17,8), 47,9% (95% ДИ 44,9–50,9) и 76,6% (95% ДИ 74,0–79,1) участников уровень 25-гидроксивитамина Д в сыворотке составлял менее 30 (12 нг/мл), 50 (20 нг/мл) и 75 нмоль/л (30 нг/мл) соответственно [63]. Мы также сопоставили наши данные с результатами отечественного многоцентрового, проспективного, когортного исследования «РОДНИЧОК», которое проводилось с ноября 2013 года по октябрь 2014 года с целью оценки распространенности дефицита витамина Д у детей раннего возраста. В исследовании получены следующие данные: дефицит витамина Д на территории России диагностирован у 41,7% исследуемых детей (менее 20 нг/мл), субоптимальный уровень в сыворотке крови (менее 30 нг/мл) – 24,4% детей. Также представлены данные по Москве: дефицит витамина Д определялся у 26,8% исследуемых детей, недостаточность (то есть субоптимальный уровень витамина Д в крови) – у 30,3% детей. Полученные нами собственные данные указывают на более низкий уровень распространенности неадекватной обеспеченности витамином Д у детей раннего возраста (дефицит витамина Д у 5% детей и недостаточность – в 15%), что может объясняться давностью проведения исследования «РОДНИЧОК» и более пристальным контролем за профилактикой дефицита витамина Д в стране в последние годы [14]. Нами также выявлено статистически значимое различие между уровнем витамина Д в крови у девочек и у мальчиков: в группе мальчиков он оказался статистически

значимо выше, чем у девочек ($p=0,003$). Полученные данные о значимом различии в уровне витамина Д между мальчиками и девочками в популяции детей раннего возраста не подтверждается ранее полученными в исследованиях результатами. В опубликованной научной литературе не содержится данных о влиянии пола на уровень витамина Д в сыворотке крови.

4.2. Влияние режима профилактического приема витамина Д на обеспеченность витамином Д у детей

В ходе исследования обнаружена связь между сезонностью приема витамина Д и обеспеченностью данным витамином обследованных детей. Наиболее низкий уровень витамина Д зафиксирован у детей, которые не принимали витамин Д на момент исследования и ранее принимали его лишь сезонно, – средние значения составили 24,6 нг/мл. Полученные значения были статистически значимо ниже, чем у детей, принимавших витамин Д круглогодично ($p\leq 0,05$), средние значения уровня витамина Д в этой группе составили 58,6 нг/мл. Постоянный прием витамина Д считается более эффективным, однако в настоящее время имеются неоднозначные данные по результатам исследований, как отечественных, так и зарубежных. В исследовании Захаровой И.Н. и соавт. показано, что у детей в летний период отмечается прирост уровня витамина Д (кальцидиола) в крови, однако средние значения, измеренные в указанный период (медиана – 22,9 (18,0; 33,0) нг/мл), не достигают оптимального уровня витамина Д в организме, из чего авторы делают вывод о необходимости проведения круглогодичной профилактики с использованием препаратов витамина Д [11]. В другом отечественном исследовании, посвященном факторам, влияющим на обеспеченность витамином Д у детей до 3 лет, не было выявлено статистических значимых различий между уровнем витамина Д в крови и вариантами приема витамина Д – сезонным и круглогодичным. В группе детей, получавших витамин Д круглый год, средние значения кальцидиола в крови составили $31,1\pm 1,8$, у детей с сезонным приемом витамина Д – $33,7\pm 1,7$ [9]. Однако исследования, проводимые на взрослой

популяции, указывают на положительное влияние применения витамина Д круглогодично, что связано у взрослых с более низкими рисками снижения минеральной плотности костной ткани и возникновением переломов [49].

4.3. Влияние профилактического приема витамина Д во время беременности и типа вскармливания на обеспеченность витамином Д у детей

По результатам исследования выявлено, что у детей, матери которых принимали препарат витамина Д в период беременности, уровень витамина Д в крови был статистически значимо выше ($p=0,003$) и составил 50,4 нг/мл (М – 46,6 нг/мл), в то время как у детей без антенатальной профилактики значение составило 32,7 нг/мл (М – 31,8 нг/мл). Прием витамина Д чрезвычайно важен во время беременности для обеспечения как матери, так и ребенка. Распространенность дефицита витамина Д среди беременных во всем мире, по результатам исследований, настолько высока, что позволяет выделить беременных в группу риска по дефициту витамина Д [62]. В метаанализе с участием беременных женщин и их новорожденных детей из стран различных регионов мира (Америка, Юго-Восточная Азия, Европа, Восточное Средиземноморье и Западная часть Тихого океана) продемонстрировано, что более 50% беременных к концу третьего триместра и их новорожденные дети имели лабораторно подтвержденный дефицит витамина Д. Кроме того, наблюдалась значительная корреляция между уровнями 25(ОН)Д в пуповинной крови и крови новорожденного – уровни у матерей были ожидаемо выше. Результаты метаанализа указывают на связь между уровнем витамина Д в материнском организме и витамином Д у новорожденных. Доказанным является факт того, что уровень витамина Д на момент рождения тесно связан с обеспеченностью витамином Д материнского организма, что дополнительно объясняется невозможностью для плода синтезировать данный витамин во внутриутробный период [57]. Стоит отметить, что даже если уровень 25(ОН)Д у беременной женщины был достаточным и витамин Д в достаточном количестве содержался в организме ребенка при рождении, запасы витамина Д у

новорожденных будут истощаться к 6–8 неделям. Воздействие солнечного излучения и грудное молоко будут единственными источниками витамина Д у детей в первые месяцы жизни. Учитывая отсутствие рутинного контроля витамина Д у кормящих матерей и рекомендации педиатрических сообществ по ограничению инсоляции в первые месяцы жизни, имеется высокий риск развития дефицита витамина Д у детей без дополнительного назначения препаратов витамина Д маме или ребенку, находящемуся на грудном вскармливании [57]. Поэтому нами было проанализировано содержание витамина Д в сыворотке крови у детей с различными типами вскармливания. По результатам нашего исследования у детей, находящихся на грудном вскармливании, уровень витамина Д в крови был статистически значимо ниже (средние значения – 26,9 нг/мл), чем у детей, находившихся на искусственном или смешанном вскармливании ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,05$). Полученные данные можно объяснить низким содержанием витамина Д в грудном молоке и сравнительно более высоким – в смесях для искусственного вскармливания, а также распространенностью дефицита витамина Д у беременных. По результатам некоторых исследований с грудным молоком дети получают менее 20% витамина Д от необходимой суточной нормы [122, 128]. Достаточное поступление витамина Д с грудным молоком возможно лишь при дополнительном приеме витамина Д мамой [65]. Фактически у младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании без добавления витамина Д, распространенность дефицита витамина Д варьировалась от 67% в Японии до 76% – в Огайо (США) и 82% – в Объединенных Арабских Эмиратах [31, 43].

Таким образом, полученные собственные данные согласуются с опубликованными ранее результатами исследований [129, 145].

4.4. Влияние полиморфизмов генов рецептора витамина Д TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570) на уровень витамина Д у детей

Выявленные нами полиморфизмы TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570) соответствуют нормальному распределению в популяции (подтверждено

определением равновесия Харди-Вайнберга). Наиболее часто встречаемые сочетания аллелей: TaqI(rs731236) TC/FokI(rs2228570) CT -23,2%, и TaqI(rs731236) TT/FokI(rs2228570) CT – 20,2%. В ходе исследования не обнаружено статистически значимой корреляции между значениями уровня витамина Д в крови и аллельными вариантами изученных полиморфизмов. Однако нами дополнительно был проанализирован риск наличия дефицита или недостаточности витамина Д в зависимости от указанных полиморфизмов. Статистически значимый ОР отмечался только у детей с гомозиготным минорным статусом FokI TT - 2,67. У детей с гомозиготным минорным статусом TaqI CC ОР был выше 1,0, но был статистически незначим. Статистически значимое повышение риска снижения витамина Д ниже 30 нг/мл отмечалось у детей с генотипом TaqI TC/ FokI TT; ОР составлял 3,11. Полученные нами результаты не согласуются с литературными данными в полной мере. В исследовании, проводимом на популяции, турок-киприот, выявлено, что у лиц, имеющих аллель T rs2228570, определялись значительно более низкие значения уровня витамина Д в сыворотке крови ($p=0,023$) [122]. В том же исследовании не обнаружено статистически значимой связи между полиморфизмом TaqI-rs731236 и уровнем витамина Д в сыворотке крови. В работе, посвященной риску развития сепсиса у новорожденных в зависимости от наличия полиморфизмов уровня витамина Д и полиморфизмов TaqI и FokI, проводился также анализ зависимости непосредственно концентрации витамина Д в сыворотке крови матерей и их новорожденных детей от наличия вышеуказанных полиморфизмов. По результатам данного исследования установлено, что у всех детей (как у здоровых, так и у новорожденных с сепсисом) генотип TT FokI ассоциировался с более низким содержанием витамина Д в крови в сравнении с другими генотипами (CC и TC); не выявлено корреляции между уровнем витамина Д и различными генотипами TaqI ($p=0,366$). Среди матерей генотип TT FokI также имел статистически значимую связь с более низким уровнем витамина Д в крови ($p<0,001$), уровень витамина Д не имел различий по полиморфизму TaqI ($p=0,818$) [109].

В настоящее время имеется ограниченное количество исследований, посвященных непосредственно взаимосвязи обеспеченности витамином Д и наличия полиморфизмов рецептора витамина Д, таких как TaqI и FokI, хотя данные полиморфизмы и являются наиболее изученными. Отсутствуют подобные исследования у детей грудного и раннего возраста.

В большей степени связь между уровнем витамина Д и наличием полиморфизмов гена рецептора витамина Д продемонстрирована в исследованиях, посвященных в первую очередь генетическим аспектам тех или иных не инфекционных заболеваний. Например, обнаружена значительная связь между уровнями 25(ОН)Д в сыворотке крови и полиморфизмом FokI ($p = 0,041$) в когорте детей с расстройством аутистического спектра. Испытуемые с редким генотипом ТТ («ff») имели значительно более высокие уровни 25(ОН)Д в сыворотке крови ($96,23 \pm 17,68$) по сравнению с носителями СС и СТ («FF» и «Ff») ($83,78 \pm 23,36$ и $71,21 \pm 28,35$) ($p = 0,041$). В ходе исследования не было обнаружено значительных различий между генотипами ApaI, TaqI, или BsmI в отношении уровней 25(ОН)Д в сыворотке крови пациентов [109]. Полиморфизм TaqI относительно его влияния на уровень 25(ОН)Д изучался в меньшей степени. В исследовании Wilkinson и соавт, не было выявлено взаимосвязи между различными генотипами TaqI и концентрацией общего 25(ОН)Д у пациентов с туберкулезом, однако ТТ генотип в сочетании с дефицитом витамина Д были достоверно ассоциированы с исследуемым заболеванием.

4.5. Влияние уровня витамина Д у детей в сыворотке крови на массо-ростовые показатели и гармоничность развития

В настоящее время не опубликовано крупных исследований, посвященных гармоничности физического развития у здоровых детей первого года жизни и раннего возраста. Большинство исследований посвящены нарушениям костно-мышечной системы, которые развиваются в исходе длительного дефицита витамина Д и уже косвенно оказывают влияние на массо-ростовые показатели. По

результатам выполненного исследования обеспеченность витамином Д статистически значимо не повлияла на показатели веса и роста, окружности грудной клетки и головы к 3 и 6 месяцу жизни, однако стоит учитывать, что полученные результаты применимы только к детям первой и второй группы здоровья.

4.6. Влияние обеспеченности витамином Д на заболеваемость респираторными заболеваниями

В ходе работы проанализирована заболеваемость респираторными инфекциями в первые 6 месяцев жизни. Более половины детей имели два и менее заболеваний за период наблюдения, что является хорошим показателем общего состояния здоровья в исследуемой популяции. Для определения связи между частотой эпизодов инфекционных заболеваний респираторного тракта и значений витамина Д в сыворотке крови был определен уровень витамина Д в каждой подгруппе детей в зависимости от числа заболеваний за период наблюдения. По результатам проведенного ROC анализа отмечалась статистически значимая взаимосвязь между частотой заболеваний (4 и более эпизодов) и уровнем витамина Д, $AUC_{ROC}=0,728$ (0,626–0,815; ДИ95%), $p=0,0002$. Определен прогностически значимый уровень витамина Д, определяющий высокий уровень заболеваемости – менее 37,0 нг/мл (чувствительность 66,7%, специфичность 77,1%). Полученные данные согласуются с результатами имеющихся в открытом доступе научных исследований, проведенных в популяции детей различного возраста. Среди исследований с участием детской популяции имеется множество, посвященных в том числе и отдельным нозологическим формам, таким как отит, тонзиллит, пневмонии. Например, установлена взаимосвязь между недостаточной обеспеченностью витамином Д и повышением риска развития отита у детей. Сауиг и его коллеги в 2014 году впервые оценили роль витамина Д у детей в возрасте от 1 до 13 лет с острым средним отитом. Среди испытуемых было выделено две группы: основная – дети с подтвержденным диагнозом «Острый средний отит»,

контрольная группа – здоровые дети. Продемонстрировано, что концентрации 25(ОН)Д в группе детей с подтвержденным средним отитом ниже, чем у здоровых детей. Значения уровня 25(ОН)Д в сыворотке крови в основной группе составили $20,6 \pm 10,2$ нг / мл, в группе контроля – $23,8 \pm 10,3$ нг/мл ($p < 0,05$). Исследователи сделали заключение, что низкий уровень витамина Д является одним из факторов, предрасполагающих к развитию такой респираторной инфекции, как средний отит. [134] В метаанализе, посвященном анализу связи между заболеваемостью средним отитом и обеспеченностью детей витамином Д, установлена ассоциация между риском развития отита и недостаточностью указанного витамина. Непосредственно в метаанализ были включены 5 исследований, в которых приведены данные по 16 689 детям. Подтверждено, что у детей со средним отитом был более низкий уровень витамина Д в сыворотке по сравнению с детьми из контрольной группы (взвешенная разница средних WMD – 5,67; 95% ДИ -8,08 до -3,26, $P < 0,001$). [23]. Исследование (с участием детей школьного возраста, перенесших тонзиллэктомию из-за затрудненного дыхания и / или рецидивирующего тонзиллита) показало, что для детей с острым тонзиллитом характерны низкие значения витамина Д в крови: 78% испытуемых имели уровень 25(ОН)Д < 30 нг/мл и почти 16% < 20 нг/мл [125]. Другое исследование показало, что у детей с частыми эпизодами тонзиллофарингита уровень 25(ОН)Д в сыворотке крови был ниже по сравнению со здоровыми детьми [116]. Однако большинство таких работ имеют свои недостатки, среди которых самым явным является малая выборка пациентов. Проведено много исследований относительно поиска корреляция между частотой возникновения, тяжестью течения острых инфекций нижних дыхательных путей и концентрацией 25(ОН)Д в крови у детей, однако результаты таких публикаций противоречивы. Ряд исследований показали, что сывороточные концентрации 25(ОН)Д были значительно ниже у детей с острыми инфекциями нижних дыхательных путей по сравнению со здоровыми испытуемыми контрольной группы, а тяжелый дефицит витамина Д ассоциирован с риском развития данных заболеваний, что косвенно может указывать на более

высокую частоту респираторных заболеваний у детей с недостаточностью или дефицитом витамина Д [26, 28, 138].

Относительно риска развития и тяжести течения инфекций нижних дыхательных путей, таких как пневмония и бронхиолит, имеются противоречивые данные о связи тяжести течения инфекции с низкими значениями 25(ОН)Д в сыворотке крови и приемом препаратов витамина Д. В исследовании, проведенном в Турции, не было выявлено значительных различий в концентрациях 25(ОН)Д у детей с инфекцией нижних дыхательных путей младше 5 лет и здоровыми детьми. Средний уровень витамина Д составил в основной группе $34,9 \pm 22,1$ нг/мл и $37,2 \pm 21,4$ нг/мл – в контрольной группе, которую составили здоровые дети. Статистически значимой разницы между этими двумя группами не выявлено ($p = 0,389$). Частота дефицита и недостаточности витамина Д была высокой в обеих группах (25 и 22% соответственно), что побудило авторов рекомендовать рутинный скрининг на дефицит витамина Д у детей с инфекцией нижних дыхательных путей и прием витамина Д всем детям, особенно в зимние месяцы [115]. Аналогичным образом исследование в Канаде и исследование в Иране не показали значимых различий в значениях витамина Д в сыворотке крови между группой детей с вирусным бронхиолитом и здоровых детей младше двух лет [53]. В Японии исследование случай-контроль продемонстрировало, что дети с острыми инфекциями нижних дыхательных путей и более низкой концентрацией 25(ОН)Д (<15 нг/мл) чаще нуждались в дополнительной дозе увлажненного кислорода и искусственной вентиляции легких. Большинство младенцев с дефицитом витамина Д находились на грудном вскармливании [102]. Исследование случай-контроль, в котором приняли участие новорожденные дети с острой инфекцией нижних дыхательных путей, поступившие в отделение интенсивной терапии новорожденных, показало, что низкие концентрации 25(ОН)Д в сыворотке крови (≤ 15 нг/мл) ассоциированы с более высоким риском развития такого рода инфекционных заболеваний. Медиана уровня 25(ОН)Д была ниже в основной группе. Кроме того, было обнаружено, что уровни 25(ОН)Д у матерей заболевших детей были ниже, чем у матерей детей из контрольной группы. Авторы

исследования выдвинули гипотезу, что прием витамина Д во время беременности и после родов может оказать положительный эффект на здоровье детей и снижать риск респираторных инфекций [27]. Исследование, в котором изучалась взаимосвязь между дефицитом витамина Д и бронхиолитом у детей в возрасте 1–24 месяцев, показало, что средний уровень 25(ОН)Д в сыворотке крови был намного ниже в группе пациентов с умеренно-тяжелой степенью течения заболевания, по сравнению с группой легкого течения бронхиолита. Кроме того, количество пациентов с уровнем 25(ОН)Д более 20 нг/мл в группе пациентов с легким течением было значительно выше. Авторы связывают дефицит витамина Д с более тяжелым течением бронхиолита и повышением риска госпитализации [114]. В одной из работ показана связь между уровнем витамина Д и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции у детей. Уровни 25 ОН витамина Д также были значительно ниже ($p < 0,001$) у детей со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в сравнении с группой детей, у которых заболевание протекало в легкой и бессимптомной форме. В логистическом регрессионном анализе дефицит витамина Д, уровни D-димера и фибриногена при поступлении были независимыми предикторами тяжелого клинического течения [111]. Также была обнаружена значимая связь между обеспеченностью витамином Д и другими инфекциями у детей, например с инфекциями мочевыводящих путей. Результаты метаанализа, включившего 9 исследований и 1921 ребенка, показали, что недостаточность витамина Д связана со значительно повышенным риском возникновения инфекций мочевых путей (объединенный OR = 3,01, 95%CI = 2,31–3,91) [126].

Необходимо подчеркнуть и наличие противоречивых данных, что может объясняться в том числе и тем, что на тяжесть течения инфекционного заболевания и функционирования иммунной системы в целом могут оказывать влияние и другие факторы, помимо уровня витамина Д в организме.

4.7. Ассоциации (или взаимосвязь) заболеваемости респираторными инфекциями и полиморфизмов гена рецептора витамина Д TaqI (rs731236) и FokI(rs2228570)

В ходе исследования нами не выявлена взаимосвязь между полиморфизмом TaqI (rs731236) и частотой развития инфекций респираторного тракта у детей в первом полугодии жизни. У детей с полиморфизмом гена TaqI(rs731236) отмечалась следующая частота случаев заболеваний за 6-месячный период наблюдения: 4 и более случаев при генотипе TaqI TT – 7(22,6%), TaqI TC – 9(20,5%), TaqI CC – 6(31,4%), такое распределение было статистически незначимым $\chi^2=0,934$, $p=0,627$. При полиморфизме гена FokI(rs2228570) распределение было следующим: FokI CC – 2(6,4%), FokI TT – 15(78,9%), такое распределение было статистически незначимым $\chi^2=27,5$, $p<0,0001$. Нами был рассчитан риск повышения частоты заболеваний в зависимости от полиморфизма гена FokI (rs2228570). Относительный риск при наличии полиморфизма гена FokI TT был повышен в 4,8(2.19–10,5; 95% ДИ) раза.

Таким образом, результаты нашего исследования указывают на ассоциацию полиморфизма гена FokI TT с более высокой частотой инфекций респираторного тракта у детей первого полугодия жизни. Полученные данные лишь частично согласуются с опубликованными исследованиями, что можно объяснить малым их количеством и малочисленными выборками пациентов. Тем не менее, в исследовании Daniel E Roth и соавторов (2014 год) выявлена связь между более высоким риском респираторных инфекций у детей с TT генотипом FokI ($P 0,004$) [136]. Однако в данном исследовании не была проанализирована непосредственно связь между частотой инфекций респираторного тракта и наличием исследованных полиморфизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования дефицит витамина Д определялся у 5% детей, недостаточность – у 15%. Ранее проводимые исследования в различных возрастных группах показывали более высокий уровень распространенности, что может быть связано с повышением эффективности мероприятий, направленных на профилактику дефицита витамина Д в детской популяции, как в России, так и в других странах мира.

Одним из факторов, который напрямую зависит от повышения эффективности профилактических мероприятий по борьбе с недостаточностью и дефицитом витамина Д является режим проведения медикаментозной профилактики. В ходе исследования выявлено, что одним из значимых факторов риска является сезонность приема витамина Д и/или его не постоянный прием. Среднее значение витамина Д у детей, которые не принимали витамин Д на момент исследования и ранее принимали его лишь сезонно составила 24,6 нг/мл, что статистически значимо ниже, чем у детей, принимавших витамин Д постоянно ($p \leq 0,05$). Значимым фактором риска дефицита и недостаточности витамина Д также является отсутствие антенатальной профилактики.

Подтверждена связь уровня витамина Д с частотой респираторных инфекций у детей. Снижение уровня витамина Д менее 37 нг/мл ассоциировано с более частыми эпизодами респираторных инфекций у грудных детей (ОР=4,15; (1,9 -9,14) ДИ 95%, $p=0,0004$).

Также в ходе исследования выявлена взаимосвязь между носительством комбинации различных генотипов полиморфизмов TaqI и FokI и статусом витамина Д. По результатам проведенного нами исследования носительство генотипов TaqI TC/FokI TT является фактором риска развития недостаточности витамина Д (ОР - 3,11; $p=0,002$). Кроме того, носительство генотипа TT FokI у детей ассоциировано с риском частых респираторных инфекций, относительный риск составил 4,8 ($p < 0,005$).

В ходе исследования впервые было определено влияние различных генотипов полиморфизмов TaqI и FokI: выявлено, что носительство генотипа CC гена TaqI ассоциировано с более низкими темпами роста в первое полугодие жизни детей. Однако для более точной оценки вклада данного фактора требуются дополнительные исследования.

Основываясь на собственных результатах, мы можем сделать заключение, что изучение полиморфизмов гена рецептора витамина Д (а именно TaqI (rs731236) и FokI(rs2228570)) является целесообразным для персонализации схемы профилактики и лечения дефицита витамина Д у детей, а также для прогнозирования риска развития частоты инфекционных заболеваний у детей грудного и младшего возраста.

ВЫВОДЫ

1) Наиболее значимыми модифицируемыми факторами риска недостаточности витамина Д являются: нерегулярный прием витамина Д (ОР – 10,36; (4,23–25,3) ДИ 95%, $p=0,0001$) и отказ от антенатальной профилактики дефицита витамина Д (ОР -2,95; (1,36–6,37), $p=0,006$)

2) У детей грудного и раннего возраста носительство комбинации генотипов ТаqI TC/FokI TT является фактором риска развития недостаточности витамина Д (ОР - 3,11; $p=0,002$)

3) Носительство генотипа CC гена ТаqI ассоциировано с более низкими темпами роста в первое полугодие жизни детей: прибавкой окружности головы и грудной клетки, прибавкой массы тела к 3 и 6 месяцам жизни

4) Частота эпизодов респираторных инфекций в первое полугодие жизни коррелирует с обеспеченностью витамином Д (AUCROC=0,72 (0,626–0,815; ДИ95%), $p=0,0002$). Значения уровня витамина Д в крови ниже 37 нг/мл ассоциированы с наибольшей частотой респираторных инфекций, а именно более 4 эпизодов за полугодие (ОР=4,15; (1,9 -9,14) ДИ 95%, $p=0,0004$)

5) Носительство генотипа TT FokI у детей ассоциировано с риском частых респираторных инфекций (более 4 эпизодов) в первое полугодие жизни (ОР - 4,8 (2.19–10,5) ДИ 95%, $p < 0, 005$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) Всем детям грудного возраста рекомендован круглогодичный прием витамина Д в профилактических дозах согласно действующим рекомендациям вне зависимости от типа вскармливания.
- 2) У грудных детей с частыми эпизодами респираторных инфекций (более четырех за полугодие) целесообразно определение витамина Д в крови для исключения дефицита или недостаточности.
- 3) Применение фармакогенетического тестирования (обнаружение полиморфизмов TaqI и FokI) с целью персонализированного подбора длительной профилактики дефицита витамина Д может быть рекомендовано в случае наличия высокой заболеваемости респираторными инфекциями и отсутствия удовлетворительного статуса витамина Д на фоне круглогодичной медикаментозной профилактики у детей грудного и раннего возраста.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

1,25(ОН)Д₃ – кальцитриол

25(ОН)Д – кальциферол

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

ВЭЖХ-МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с масспектрометрией

ИМТ – индекс массы тела

ИФА - иммуноферментный метод

МЕ – международные единицы

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ОРИ – острые респираторные инфекции

ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

УФ индекс – ультрафиолетовый индекс

ЩФ – щелочная фосфатаза

ROC – «Receiver Operating Characteristic», статистический метод

VDR – рецептор витамина Д

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ассоциация полиморфизмов *fokI* и *taqI* гена *VDR* с обеспеченностью витамином D и физическим развитием детей грудного возраста / О. А. Воробьева, В. Н. Дроздов, Р. Е. Казаков, Е. В. Ших // Фармакология & Фармакотерапия. – 2025. – № 1. – С. 35–41.
2. Воробьева, О. А. Ассоциация обеспеченности витамином D и заболеваемости респираторными инфекциями у детей грудного и раннего возраста / О. А. Воробьева, И. Н. Захарова, Е. В. Ших // Педиатрия. Consilium Medicum – 2025. – № 4. – С. 337–340.
3. Всемирная организация здравоохранения : офиц. сайт. Курс обучения по оценке роста ребенка [Электронный ресурс]. – ВОЗ, 2008. – URL: https://www.who.int/childgrowth/training/module_c_interpreting_indicators_ru.pdf (дата обращения 08.12.2023).
4. Изучение связи генетического полиморфизма rs2228570 гена *VDR* с обеспеченностью витамином D у жителей российской Арктики / А. К. Батурин, Е. Ю. Сорокина, О. А. Вржесинская [и др.] // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86. – № 4. – С. 57–64.
5. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – № 4. – С. 60–84.
6. Кузник, Б. И. Клиническая гематология детского возраста : учеб. пособие / Б. И. Кузник, О. Г. Максимова. – Москва : Вузовская книга, 2010. – 496 с. – ISBN 978-5-9502-0413-5.
7. Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге : руководство для врачей / Российская академия медицинских наук ; под редакцией А. А. Баранова, В. Р. Кучмы. – Москва : Союз педиатров России, 1999. – 225 с.

8. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска недостаточности и дефицита витамина D у детей грудного и раннего возраста / О. А. Воробьева, В. Н. Дроздов, Р. Е. Казаков [и др.] // Фарматека. – 2025. – Т. 32. – № 9. – С. 123–130.
9. Мозжухина, М. В. Обеспеченность витамином D детей первых трех лет жизни, проживающих в Москве. Профилактика и коррекция его недостаточности / М. В. Мозжухина, И. Н. Захарова // Медицинский совет. – 2019. – № 11. – С. 42–49.
10. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / А. А. Баранов, В. А. Тутельян, Л. К. Мошетова [и др.]. – Москва: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с. – ISBN 978-5-9500710-6-5.
11. Недостаточность витамина D у детей города Москвы в зависимости от сезона года / И. Н. Захарова, Т. М. Творогова, Е. А. Соловьева [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 5. – С. 28–31.
12. Петрушкина, А. А. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации / А. А. Петрушкина, Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – № 3. – С. 15–20.
13. Полиморфизмы гена рецептора витамина D (VDR) и заболеваемость респираторными инфекциями у детей грудного возраста / О. А. Воробьева, В. Н. Дроздов, А. С. Киосе [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2025. – № 1. – С. 91–95.
14. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России / И. Н. Захарова, С. В. Мальцев, Т. Э. Боровик [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94. – № 1. – С. 62–67.
15. 25(OH)D2 half-life is shorter than 25(OH)D3 half-life and is influenced by DBP concentration and genotype / K. S. Jones, S. Assar, D. Harnpanich [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2014. – Vol. 99. – № 9. – P. 3373–3381.
16. 25-Hydroxyvitamin D and vitamin D in human milk: effects of supplementation and season / M. Ala-Houhala, T. Koskinen, M. T. Parviainen [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. – 1988. – Vol. 48. – № 4. – P. 1057–1060.

17. A case-control study of nutritional factors associated with chronic suppurative otitis media in Yemeni children / M. A. Elemraid, I. J. Mackenzie, W. D. Fraser [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2011. – Vol. 65. – № 8. – P. 895–902.
18. Adherence to vitamin D recommendations among US infants / C. G. Perrine, A. J. Sharma, M. E. Jefferds [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 125. – № 4. – P. 627–632.
19. Ala-Houhala, M. 25-Hydroxyvitamin D levels during breast-feeding with or without maternal or infantile supplementation of vitamin D / M. Ala-Houhala // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 1985. – Vol. 4. – № 2. – P. 220–226.
20. Alonso, M. A. Vitamin D deficiency in children: a challenging diagnosis! / M. A. Alonso, L. Mantecón, F. Santos // *Pediatric Research*. – 2019. – Vol. 85. – № 5. – P. 596–601.
21. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2014. – Vol. 62. – № 1. – P. 147–152.
22. Association between promoter region genetic variants of PTH SNPs and serum 25(OH)-vitamin D level / N. M. Al-Daghri, O. S. Al-Attas, S. Krishnaswamy [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2015. – Vol. 8. – № 7. – P. 8463–8471.
23. Association between vitamin D and development of otitis media: A PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review / H. B. Li, X. H. Tai, Y. H. Sang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95. – P. e4739.
24. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001–2006 / A. L. Skversky, J. Kumar, M. K. Abramowitz [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 96. – P. 3838–3845.
25. Association of polymorphisms in the vitamin D receptor gene and serum 25-hydroxyvitamin D levels in children with autism spectrum disorder / S. Coşkun, Ş. Şimşek, M. A. Camkurt [et al.] // *Gene*. – 2016. – Vol. 588. – № 2. – P. 109–114.

26. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers / G. Karatekin, A. Kaya, O. Salihoğlu [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol. 63. – № 4. – P. 473–477.
27. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns / N. Dinlen, A. Zenciroglu, S. Beken [et al.] // *Journal of Maternal-fetal and Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol. 29. – № 6. – P. 928–932.
28. Association of Vitamin D Deficiency with Acute Lower Respiratory Infection in Toddlers / G. Narang, S. Arora, S. Kukreja [et al.] // *Journal of Nepal Paediatric Society*. – 2016. – Vol. 36. – № 1. – P. 14–16.
29. Balasubramanian, S. Vitamin D deficiency in exclusively breast-fed infants / S. Balasubramanian, R. Ganesh // *The Indian Journal of Medical Research*. – 2008. – Vol. 127. – № 3. – P. 250–255.
30. Bone mineral content and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in breast-fed infants with and without supplemental vitamin D: one-year follow-up / F. R. Greer, J. E. Searcy, R. S. Levin [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 1982. – Vol. 100. – № 6. – P. 919–922.
31. Breastfeeding and vitamin D / J. S. Heo, Y. M. Ahn, A. E. Kim [et al.] // *Clinical and Experimental Pediatrics*. – 2022. – Vol. 65. – № 9. – P. 418–429.
32. Candidate reference measurement procedures for serum 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ by using isotope dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry / H. C. Stepman, A. Vanderroost, K. Van Uytfanghe [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2011. – Vol. 57. – №3. – P. 441–448.
33. Carlberg, C. Molecular Approaches for Optimizing Vitamin D Supplementation / C. Carlberg // *Vitamins and Hormones*. – 2016. – Vol. 100. – P. 255–271.
34. Carlberg, C. The concept of the personal vitamin D response index / C. Carlberg, A. Haq // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 175. – P. 12–17.
35. Carter, G. D. Accuracy of 25-hydroxyvitamin D assays: confronting the issues / G. D. Carter // *Current Drug Targets*. – 2011. – Vol. 12. – № 1. – P. 19–28.

36. Carter, G. D. Assessing vitamin D status: time for a rethink? / G. D. Carter, K. W. Phinney // *Clinical Chemistry*. – 2014. – Vol. 60. – № 6. – P. 809–811.
37. Changes in circulating 25-hydroxyvitamin D according to vitamin D binding protein genotypes after vitamin D₃ or D₂ supplementation / H. Nimitphong, S. Saetung, S. Chanprasertyotin [et al.] // *Nutrition Journal*. – 2013. – Vol. 12. – P. 39-45.
38. Choudhary, N. Vitamin D supplementation for severe pneumonia--a randomized controlled trial / N. Choudhary, P. Gupta // *Indian Pediatrics*. – 2012. – Vol. 49. – № 6. – P. 449–454.
39. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates / A. Haq, S. J. Wimalawansa, P. Pludowski [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 175. – P. 4–11.
40. Clinical role of vitamin D in prognosis of otitis media with effusion / F. A. Akcan, Y. Dündar, H. B. Akcan [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2018. – Vol. 105. – P. 1–5.
41. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study / T. J. Wang, F. Zhang, J. B. Richards [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – № 9736. – P. 180–188.
42. Comparison of vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis / L. Tripkovic, H. Lambert, K. Hart [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2012. – Vol. 95. – № 6. – P. 1357–1364.
43. Dawodu, A. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants / A. Dawodu, R. C. Tsang // *Advances in Nutrition*. – 2012. – Vol. 3. – № 3. – P. 353–361.
44. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / J. Wortsman, L. Y. Matsuoka, T. C. Chen, Z. Lu [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2000. – Vol. 72. – № 3. – P. 690–693.
45. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D / Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board / A. Catharine

Ross, S. A. Abrams, J. F. Aloia [et al.] – Washington, DC : The National Academies Press, 2011. – 1132 p. – ISBN 978-0-309-16394-1.

46. Effect of combined maternal and infant vitamin D supplementation on vitamin D status of exclusively breastfed infants / H. F. Saadi, A. Dawodu, B. Afandi [et al.] // *Maternal and Child Nutrition*. – 2009. – Vol. 5. – № 1. – P. 25–32.

47. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial / S. Gallo, K. Comeau, C. Vanstone [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309. – № 17. – P. 1785–1792.

48. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children / M. Aglipay, C. S. Birken, P. C. Parkin [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 318. – № 3. – P. 245–254.

49. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health / A. Cranney, T. Horsley, S. O'Donnell [et al.] // *Evidence Report/Technology Assessment*. – 2007. – № 158. – P. 1–235.

50. Effects of Genetic and Nongenetic Factors on Total and Bioavailable 25(OH)D Responses to Vitamin D Supplementation / P. Yao, L. Sun, L. Lu [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2017. – Vol. 102. – № 1. – P. 100–110.

51. Effects of maternal ultraviolet B irradiation on vitamin D content of human milk / F. R. Greer, B. W. Hollis, D. J. Cripps [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 1984. – Vol. 105. – № 3. – P. 431–433.

52. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial / S. Manaseki-Holland, G. Qader, M. Isaq Masher [et al.] // *Tropical Medicine and International Health*. – 2010. – Vol. 15. – № 10. – P. 1148–1155.

53. Evaluation of Serum 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Children with Acute Bronchiolitis / A. Mahyar, P. Ayazi, M. Abbasi [et al.] // *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 5. – № 2. – P. e39477.

54. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 96. – № 7. – P. 1911–1930.

55. Fischer, P. R. Pediatric vitamin D and calcium nutrition in developing countries / P. R. Fischer, T. D. Thacher, J. M. Pettifor // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2008. – Vol. 9. – № 3. – P. 181–192.
56. Fok-I vitamin D receptor gene polymorphism (rs10735810) and vitamin D metabolism in multiple sclerosis / J. Smolders, J. Damoiseaux, P. Menheere [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 2009. – Vol. 207. – № 1-2. – P. 117–121.
57. Garnacho, G. M. Effects of solar radiation and an update on photoprotection / G. M. Garnacho, R. Salido, J. C. Moreno // *Anales de Pediatría (English Edition)*. – 2020. – Vol. 92. – № 6. – P. 377.e1–377.e9.
58. Genetic variant in vitamin D binding protein is associated with serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D insufficiency in southern Chinese / C. L. Cheung, K. S. Lau, P. C. Sham [et al.] // *Journal of Human Genetics*. – 2013. – Vol. 58. – № 11. – P. 749–751.
59. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: Review / A. Uitterlinden, Y. Fang, J. Van Meurs [et al.] // *Gene*. – 2004. – Vol. 338. – № 2. – P. 143–156.
60. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels / J. Ahn, K. Yu, R. Stolzenberg-Solomon [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2010. – Vol. 19. – № 13. – P. 2739–2745.
61. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets / C. F. Munns, N. Shaw, M. Kiely [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – Vol. 101. – № 2. – P. 394–415.
62. Global summary of maternal and newborn vitamin D status—A systematic review / R. Saraf, S. M. B. Morton, C. A. Camargo [et al.] // *Maternal and Child Nutrition*. – 2016. – Vol. 12. – № 4. – P. 647–668.
63. Global, regional status of vitamin D deficiency in healthy population from 2000 to 2021: a pooled analysis in population-based studies / A. Cui, H. Lu, D. Hao [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1070808.
64. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384. – № 9945. – P. 766–781.

65.Haggerty, L. L. Maternal supplementation for prevention and treatment of vitamin D deficiency in exclusively breastfed infants / L. L. Haggerty // *Breastfeed Medicine*. – 2011. – Vol. 6. – № 3. – P. 137–144.

66.Health Canada. Vitamin D and Calcium: Updated Dietary Reference Intakes. – Ottawa : Health Canada, 2012. – URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/healthy-eating/vitamins-minerals/vitamin-calcium-updated-dietary-reference-intakes-nutrition.html> (дата обращения 08.06.2024)

67.High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial / A. R. Martineau, P. M. Timms, G. H. Bothamley [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – № 9761. – P. 242–250.

68.High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study / C. L. Wagner, T. C. Hulsey, D. Fanning [et al.] // *Breastfeeding Medicine*. – 2006. – Vol. 1. – № 2. – P. 59–70.

69.Higher prevalence of vitamin D deficiency in mothers of rachitic than nonrachitic children / A. Dawodu, M. Agarwal, M. Sankarankutty [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2005. – Vol. 147. – № 1. – P. 109–111.

70.Higher serum 25(OH)D concentration is associated with lower risk of chronic otitis media with effusion: a case-control study / R. E. Walker, J. Bartley, C. A. Camargo Jr [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2017. – Vol. 106. – № 9. – P. 1487–1492.

71.Holick, M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application / M. F. Holick // *Annals of Epidemiology*. – 2009. – Vol. 19. – № 2. – P. 73–78.

72.Hollis, B. W. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation / B. W. Hollis, C. L. Wagner // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2004. – Vol. 79. – № 5. – P. 717–726.

73.Hollis, B. W. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant / B. W. Hollis, C. L. Wagner // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2004. – Vol. 80. – № 6. – P. 1752S–1758S.

74. In vivo transcriptome changes of human white blood cells in response to vitamin D / A. Neme, S. Seuter, M. Malinen [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 188. – P. 71–76.
75. Infant Respiratory Tract Infections or Wheeze and Maternal Vitamin D in Pregnancy: A Systematic Review / N. Christensen, J. Sondergaard, N. Fisker [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2017. – Vol. 36. – № 4. – P. 384–391.
76. Interlaboratory variation in 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 is significantly improved if common calibration material is used / A. M. Yates, A. Bowron, L. Calton [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2008. – Vol. 54. – № 12. – P. 2082–2084.
77. Jeong, S. P. Role of Calcitriol and Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms in Alzheimer's Disease / S. P. Jeong, N. Sharma, S. S. A. An // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 9. – P. 4806–4819.
78. Kennel, K. A. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat / K. A. Kennel, M. T. Drake, D. L. Hurley // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2010. – Vol. 85. – № 8. – P. 752–757.
79. Lips, P. Worldwide status of vitamin D nutrition / P. Lips // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2010. – Vol. 121. – № 1-2. – P. 297–300.
80. Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months / V. F. Logan, A. R. Gray, M. C. Peddie [et al.] // *The British Journal of Nutrition*. – 2013. – Vol. 109. – № 6. – P. 1082–1088.
81. Maternal and cord blood vitamin D status and childhood infection and allergic disease: A systematic review / D. A. Fried, J. Rhyu, K. Odatto [et al.] // *Nutrition Reviews*. – 2016. – Vol. 74. – № 6. – P. 387–410.
82. Maternal Versus Infant Vitamin D Supplementation During Lactation: A Randomized Controlled Trial / B. W. Hollis, C. L. Wagner, C. R. Howard [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 136. – № 4. – P. 625–634.
83. Maternal-infant vitamin D relationships during breast-feeding / A. D. Rothberg, J. M. Pettifor, D. F. Cohen [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 1982. – Vol. 101. – № 4. – P. 500–503.

84. Medical prevention of recurrent acute otitis media: an updated overview / P. Marchisio, E. Nazzari, S. Torretta [et al.] // *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. – 2014. – Vol. 12. – № 5. – P. 611–620.
85. Nair, R. Vitamin D: The "sunshine" vitamin / R. Nair, A. Maseeh // *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. – 2012. – Vol. 3. – № 2. – P. 118–126.
86. Nordic Council of Ministers. *Nordic Nutrition Recommendations 2012: Integrating Nutrition and Physical Activity* : 5th ed. – Copenhagen : Nordic Council of Ministers, 2014. – 627 p. – ISBN 978-92-893-2670-4.
87. Norman, A. W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health / A. W. Norman // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol. 88. – № 2. – P. 491S–499S.
88. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003 / P. Weisberg, K. S. Scanlon, R. Li [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2004. – Vol. 80. – № 6. – P. 1697S–1705S.
89. Nutritional rickets around the world: causes and future directions / T. D. Thacher, P. R. Fischer, M. A. Strand [et al.] // *Annals of Tropical Paediatrics*. – 2006. – Vol. 26. – № 1. – P. 1–16.
90. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis / M. Pereira-Santos, P. R. F. Costa, A. M. Assis [et al.] // *Obesity Reviews*. – 2015. – Vol. 16. – № 4. – P. 341–349.
91. Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D-binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women / A. L. Lauridsen, P. Vestergaard, A. P. Hermann [et al.] // *Calcified Tissue International*. – 2005. – Vol. 77. – № 1. – P. 15-22.
92. 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 / P. Pludowski, E. M. Karczmarewicz, M. Bayer [et al.] // *Endokrynologia Polska*. – 2013. – Vol. 64. – № 4. – P. 319–327.

93. Preventive Effects of Vitamin D on Seasonal Influenza A in Infants: A Multicenter, Randomized, Open, Controlled Clinical Trial / J. Zhou, J. Du, L. Huang [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2018. – Vol. 37. – № 8. – P. 749–754.
94. Primary vitamin D receptor target genes as biomarkers for the vitamin D₃ status in the hematopoietic system / J. Wilfinger, S. Seuter, T. P. Tuomainen [et al.] // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. – 2014. – Vol. 25. – № 8. – P. 875–884.
95. Primary vitamin D target genes allow a categorization of possible benefits of vitamin D₃ supplementation / C. Carlberg, S. Seuter, V. D. de Mello [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 7. – P. e71042.
96. Reeve, L. E. Vitamin D of human milk. Identification of biologically active forms / L. E. Reeve, R. W. Chesney, H. F. DeLuca // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1982. – Vol. 36. – № 1. – P. 122–126.
97. Relevance of vitamin D receptor target genes for monitoring the vitamin D responsiveness of primary human cells / M. Vukić, A. Neme, S. Seuter [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – № 4. – P. e0124339.
98. Risk of eczema, wheezing and respiratory tract infections in the first year of life: A systematic review of vitamin D concentrations during pregnancy and at birth / M. A. Mustapa Kamal Basha, H. A. Majid, N. Razali [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15. – № 6. – P. e0233890.
99. Saksa, N. Dissecting high from low responders in a vitamin D₃ intervention study / N. Saksa, A. Neme, J. Ryyänen [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2015. – Vol. 148. – P. 275–282.
100. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and Health : report / Public Health England // GOV.UK : [Electronic resource] – London, 2016. – URL: <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report> (дата обращения: 01.04.2024).
101. Serum 25(OH)D and vitamin D status in relation to VDR, GC and CYP2R1 variants in Chinese / L. Li, X. Yin, X. Wu [et al.] // *Endocrine Journal*. – 2014. – Vol. 61. – № 2. – P. 133–141.

102. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children / Y. Inamo, M. Hasegawa, K. Saito [et al.] // *Pediatrics International*. – 2011. – Vol. 53. – № 2. – P. 199–201.
103. Serum vitamin D levels in children with recurrent otitis media / A. Cayir, M. I. Turan, O. Ozkan [et al.] // *European Archives of Otorhinolaryngology*. – 2014. – Vol. 271. – № 4. – P. 689–693.
104. Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: Review of genetic association studies / D. A. Jolliffe, R. T. Walton, C. J. Griffiths [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2016. – Vol. 164. – P. 18–29.
105. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods / C. J. Farrell, S. Martin, B. McWhinney [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2012. – Vol. 58. – № 3. – P. 531–542.
106. Sun exposure and vitamin D supplementation in relation to vitamin D status of breastfeeding mothers and infants in the global exploration of human milk study / A. Dawodu, B. Davidson, J. G. Woo [et al.] // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7. – № 2. – P. 1081–1093.
107. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants / B. L. Specker, B. Valanis, V. Hertzberg [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 1985. – Vol. 107. – № 3. – P. 372–376.
108. Tai, S. S. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry / S. S. Tai, M. Bedner, K. W. Phinney // *Analytical Chemistry*. – 2010. – Vol. 82. – № 5. – P. 1942–1948.
109. Tayel, S. I. Vitamin D deficiency and vitamin D receptor variants in mothers and their neonates are risk factors for neonatal sepsis / S. I. Tayel, S. E. Soliman, H. M. Elsayed // *Steroids*. – 2018. – Vol. 134. – P. 37–42.

110. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know / A. C. Ross, J. E. Manson, S. A. Abrams [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 96. – № 1. – P. 53–58.
111. The association between vitamin D levels and the clinical severity and inflammation markers in pediatric COVID-19 patients: Single-center experience from a pandemic hospital / E. Bayramoğlu, G. Akkoç, A. Ağbaş [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2021. – Vol. 180. – P. 2699–2705.
112. The Change in Plasma 25-Hydroxyvitamin D Did Not Differ between Breast-Fed Infants That Received a Daily Supplement of Ergocalciferol or Cholecalciferol for 3 Months / S. Gallo, A. Phan, C. A. Vanstone [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 2012. – Vol. 143. – № 2. – P. 148–153.
113. The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants / L. A. Basile, S. N. Taylor, C. L. Wagner [et al.] // *Breastfeeding Medicine*. – 2006. – Vol. 1. – № 1. – P. 27–35.
114. The effect of vitamin D deficiency on the severity of bronchiolitis in infants / E. Meltem, K. Huseyin, O. B. Gayret [et al.] // *The Journal of Pediatric Research*. – 2017. – Vol. 4. – № 1. – P. 12–16.
115. The effect of vitamin D on lower respiratory tract infections in children / T. Şişmanlar, A. T. Aslan, Ö. Gülbahar [et al.] // *Turkish Archives of Pediatrics*. – 2016. – Vol. 51. – № 2. – P. 94–99.
116. The role of vitamin D in children with recurrent tonsillopharyngitis / I. Yildiz, E. Unuvar, U. Zeybek [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2012. – Vol. 38. – P. 25–30.
117. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: emerging concepts / C. L. Wagner, S. N. Taylor, D. D. Johnson [et al.] // *Womens Health (London)*. – 2012. – Vol. 8. – № 3. – P. 323–340.
118. Thiele, D. K. Maternal vitamin D supplementation to meet the needs of the breastfed infant: a systematic review / D. K. Thiele, J. L. Senti, C. M. Anderson // *Journal of Human Lactation*. – 2013. – Vol. 29. – № 2. – P. 163–170.

119. Total Duration of Breastfeeding, Vitamin D Supplementation, and Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D / D. Darmawikarta, Y. Chen, G. Lebovic [et al.] // *American Journal of Public Health*. – 2016. – Vol. 106. – № 4. – P. 714–719.
120. Tuncel, G. Strong association between VDR FokI (rs2228570) gene variant and serum vitamin D levels in Turkish Cypriots / G. Tuncel, S. G. Temel, M. C. Ergoren // *Molecular Biology Reports*. – 2019. – Vol. 46. – № 3. – P. 3349–3355.
121. Turnover of the plasma binding protein for vitamin D and its metabolites in normal human subjects / M. Kawakami, C. B. Blum, R. Ramakrishnan [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1981. – Vol. 53. – № 6. – P. 1110–1116.
122. Validation and Determination of 25(OH) Vitamin D and 3-Epi25(OH)D3 in Breastmilk and Maternal- and Infant Plasma during Breastfeeding / J. Gjerde, M. Kjellevoid, L. Dahl [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 8. – P. 2271.
123. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk / B. W. Hollis, B. A. Roos, H. H. Draper [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 1981. – Vol. 111. – № 7. – P. 1240–1248.
124. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study / L. E. Mokry, S. Ross, O. S. Ahmad [et al.] // *PLoS Med*. – 2015. – Vol. 12. – № 8. – P. e1001866.
125. Vitamin D and tonsil disease--preliminary observations / D. Reid, R. Morton, L. Salkeld [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2011. – Vol. 75. – № 2. – P. 261–264.
126. Vitamin D and urinary tract infection: A systematic review and meta-analysis / Q. F. Deng, H. Chu, Z. Wen [et al.] // *Annals of Clinical and Laboratory Science*. – 2019. – Vol. 49. – P. 134–142.
127. Vitamin D assessment in primary care: changing patterns of testing / S. Zhao, K. Gardner, W. Taylor [et al.] // *London Journal of Primary Care*. – 2015. – Vol. 7. – № 2. – P. 15–22.
128. Vitamin D content in human breast milk: a 9-mo follow-up study / S. við Streym, C. S. Højskov, U. K. Møller [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2016. – Vol. 103. – № 1. – P. 107–114.

129. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants / J. M. Lee, J. R. Smith, B. L. Philipp [et al.] // *Clinical Pediatrics*. – 2007. – Vol. 46. – № 1. – P. 42–44.
130. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? / K. D. Cashman, K. G. Dowling, Z. Škrabáková [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2016. – Vol. 103. – № 4. – P. 1033–1044.
131. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection / J. D. McNally, K. Leis, L. A. Matheson [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2009. – Vol. 44. – № 10. – P. 981–988.
132. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement / G. Saggese, F. Vierucci, A. M. Boot [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2015. – Vol. 174. – № 5. – P. 565–576.
133. Vitamin D in the healthy European paediatric population / C. Braegger, C. Campoy, V. Colomb [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2013. – Vol. 56. – № 6. – P. 692–701.
134. Vitamin D levels in children diagnosed with acute otitis media / A. Cayir, M. I. Turan, O. Ozkan [et al.] // *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. – 2014. – Vol. 64. – № 11. – P. 1274–1277.
135. Vitamin D levels in children with recurrent tonsillitis / S. Aydın, I. Aslan, I. Yıldız [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2011. – Vol. 75. – № 3. – P. 364–367.
136. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and severe RSV bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis / J. D. McNally, M. Sampson, L. A. Matheson [et al.] // *Pediatric pulmonology*. – 2014. – Vol. 49. – № 8. – P. 790–799.
137. Vitamin D receptor FokI polymorphism is a determinant of both maternal and neonatal vitamin D concentrations at birth / S. N. Karras, T. Koufakis, V. Antonopoulou [et al.] // *The Journal of Steroid biochemistry and Molecular Biology*. – 2020. – Vol. 199. – P. 105568.

138. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh / D. E. Roth, R. Shah, R. E. Black [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2010. – Vol. 99. – № 3. – P. 389–393.
139. Vitamin D Supplementation for Treatment and Prevention of Pneumonia in Under-five Children: A Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial / P. Gupta, P. Dewan, D. Shah [et al.] // *Indian Pediatrics*. – 2016. – Vol. 53. – № 11. – P. 967–976.
140. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children / P. Marchisio, D. Consonni, E. Baggi [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2013. – Vol. 32. – № 10. – P. 1055–1060.
141. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis / A. R. Martineau, D. A. Jolliffe, L. Greenberg [et al.] // *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. – 2019. – Vol. 23. – № 2. – P. 1–44.
142. Wagner, C. L. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents / C. L. Wagner, F. R. Greer ; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 122. – № 5. – P. 1142–1152.
143. Weggemans, R.M. Towards an adequate intake of vitamin D. An advisory report of the Health Council of the Netherlands / R. W. Weggemans, G. Schaafsma, D. Kromhout // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol. 63. – №12. – P. 1455–1457.
144. WHO multicentre growth reference study group. Enrolment and baseline characteristics in the WHO Multicentre Growth Reference Study // *Acta Paediatrica*. – 2006. – Vol. 450. – P. 7–15.
145. Ziegler, E. E. Vitamin D supplementation of breastfed infants: a randomized dose-response trial / E. E. Ziegler, S. E. Nelson, J. M. Jeter // *Pediatric Research*. – 2014. – Vol. 76. – № 2. – P. 177–183.