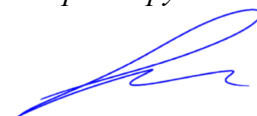


На правах рукописи



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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук, профессор

Ших Евгения Валерьевна
Захарова Ирина Николаевна

Официальные оппоненты:

Мирзаев Карин Бадавинович - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Центр геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», заместитель руководителя

Ильенко Лидия Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии № 2 Института материнства и детства, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» июня 2026 г. в 12:00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема распространенности дефицита и недостаточности витамина Д является актуальной в разных странах среди различных слоев и возрастных групп населения, в том числе и в Российской Федерации. В некоторых регионах Российской Федерации частота встречаемости дефицита витамина Д среди детского населения составляет более 80%. (Петрушкина А. А, 2018; Захарова И.Н. и соавт., 2015) Кроме того, дети и беременные женщины относятся к особым группам риска по развитию данного состояния. 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 считать грудное вскармливание одним из факторов риска дефицита витамина Д у детей первого года жизни. (Teodoro D., Fidel G., 2023) 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 у детей. По результатам исследований обнаружена связь дефицита витамина Д у детей с такими патологиями, как острый лимфобластный лейкоз, эпилепсия, ожирение и другие инфекционные и неинфекционные заболевания. Таким образом, последствия дефицита витамина Д выходят за рамки патологии костной ткани, а поддержание его уровня в пределах нормы может являться профилактикой широкого спектра заболеваний. (Wimalawansa S.J., 2023) Учитывая имеющиеся данные о влиянии витамина Д на синтез таких иммунных факторов, как пептид с противомикробной активностью LL-37, можно предположить, что обеспеченность витамином Д играет важную роль и в профилактике инфекционных заболеваний у детей. (Sirbe C. et al., 2022) Имеются данные подтверждающие связь между обеспеченностью витамином Д и развитием инфекционных заболеваний. Одно из исследований показало, что у детей с частыми эпизодами тонзиллофарингита уровень 25(ОН)Д в сыворотке крови был ниже по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,01$), хотя средние значения в контрольной и основной группах не были ниже нормальных. (Yildiz I и соавт., 2019) 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. Большая часть исследований в отношении данных полиморфизмов посвящена их взаимосвязи с рисками развития различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, моче-

каменная болезнь, ишемическая болезнь сердца и др. (Jeong S et al, 2025) Имеются ограниченные данные о взаимосвязи некоторых полиморфизмов рецептора витамина Д с уровнем витамина Д в сыворотке или плазме крови. Так, в исследовании Tuncel G. было выявлено, что у носителей аллеля Т полиморфного маркера FokI определялись значительно более низкие значения уровня витамина Д в крови ($p=0,023$). (Tuncel G et al, 2019).

Своевременная персонифицированная профилактика дефицита витамина Д у детей первого года жизни является актуальной проблемой, решение которой будет способствовать гармоничному физическому развитию и снижению риска развития различных заболеваний среди детского населения.

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 (Hussein M.M. et al., 2023; Ghiasvand R. et al., 2023). 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 частоты и течения острых респираторных инфекций (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 согласно данным прироста соматометрических показателей.

Впервые в РФ изучена ассоциация двух полиморфизмов FokI и TaqI 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 наиболее значимые модифицируемые факторы риска: нерегулярный прием витамина Д у детей и отказ от антенатального приема витамина Д. Показано, что искусственное вскармливание наиболее оптимально обеспечивает уровень витамина Д в первый год жизни.

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

Определено, что наличие полиморфизма TaqI CC в гене VDR приводит к снижению прироста показателей физического развития ребенка (окружности головы, окружности грудной клетки, массы тела) по сравнению с носительством других аллельных вариантов TaqI CC и наличием полиморфизма FokI.

Выявлена взаимосвязь между обеспеченностью витамином Д и частотой респираторных инфекций: 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 и недостаточностью 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 FokI TT 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 читаемых 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Сбор анамнеза, антропометрических данных и оценка заболеваемости респираторными инфекциями

В исследование включено 94 ребенка в возрасте от 6 до 18 месяцев, средний возраст составил $10,9 \pm 2,66$ месяца. 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. Доля детей старше 12 месяцев, то есть относящихся к раннему возрасту, составила 22%. Согласно возрастным, гендерным и клиническим данным дети соответствовали критериям включения и невключения. Критерии включения в исследование: возраст от 4,5 до 18 месяцев; отсутствие клинических проявлений дефицита витамина Д (в т.ч. костные деформации); наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, подписанное одним или двумя законными представителями ребенка. Критерии невключения в исследование были следующими: 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 и более 18 месяцев на момент включения в исследование. Среди данных анамнеза оценивались следующие параметры: тип вскармливания, антенатальная профилактика дефицита витамина Д, баллы по шкале Апгар, размер родничка, заболеваемость острыми респираторными инфекциями в первые 6 месяцев жизни. При определении типа вскармливания в анамнезе также оценивались используемые питательные смеси для искусственного и смешанного вскармливания на предмет содержания витамина Д. Все дети, находившиеся на искусственном вскармливании, получали адаптированные смеси, содержание 400 МЕ витамина Д3 на 1 литр.

При включении в исследование всем детям проводился забор крови с целью определения основных биохимических показателей (общий белок, глюкозу, 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 не выходили за референсные значения.

Проанализированы антропометрические данные детей при рождении, в возрасте 3 и 6 месяцев с помощью анализа амбулаторных карт детей или измерения антропометрических параметров: масса, рост, окружность головы, окружность грудной клетки. Результаты проведенных измерений свидетельствуют, что массо-ростовые данные у обследованных детей соответствовали нормативам, предоставленным методическими рекомендациями ВОЗ. Не обнаружено данных, свидетельствующих о дисгармоничности развития. (Всемирная организация здравоохранения, 2008)

При включении в исследование была проведена оценка комплаентности приема препарата витамина Д. 47 (50,00%) детей принимали препарат витамина Д на момент включения в исследование и принимали его ранее постоянно, 27(28,72%) детей принимали препарат на момент включения, но принимали его не постоянно, а только в осенне-зимний сезон. 4 (4,26%) 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 исследование. 16 (17,02%) детей не принимали препарат на момент включения в исследования и ранее его принимали не постоянно, 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 течении 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.

Были проанализированы случаи, варианты течения острых респираторных инфекций (ОРИ) в первое полугодие жизни, а также их осложнения. В среднем на одного ребенка из выборки испытуемых приходилось 2,4 случая респираторных инфекций за первое полугодие жизни.

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 витамина Д в 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. В результате тестирования

определялся 25-ОН-D3 и 25-ОН-D2 суммарно в исследуемом образце сыворотки крови, результат представлялся в единицах изменения нг/мл. Нормальным 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 (Mercola J, 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°C по Цельсию. Генотипирование ДНК-полиморфизмов 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).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи статистической программы «MedCalc» версия 18.11. для Windows XP Vista.

Объемы выборки определяли на основании частоты дефицита Д, по данным предварительного исследования с участием 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 (Mo), минимального (Min) и максимального (Max) значения показателей, доверительного интервала 95% или значений 25%-75% перцентилей. Статистическую значимость разницы значений в данном случае оценивали по критерию Манна-Уитни для независимых групп или Уилкоксона

для зависимых групп. Достоверность распределение больных 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обеспеченность витамином Д

Значения уровня витамина Д в обследованной группе в среднем составили $48,33 \pm 21,16$ нг/мл и колебались от 18,7 до 109,1 нг/мл, результаты исследования соответствовали нормальности распределения по критерию Колмогорова-Смирнова.

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».

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%). У детей с дефицитом витамина Д уровень в среднем по группе 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). В сравнении с отечественными данными, опубликованными в научной литературе, полученные нами результаты указывают на более низкий уровень распространенности неадекватной обеспеченности витамином Д у детей раннего возраста (дефицит витамина Д у 5,32% детей и недостаточность – в 14,89%), что может объясняться давностью проведения исследования «РОДНИЧОК» и более пристальным контролем за профилактикой дефицита витамина Д в стране в последние годы. (Захарова И.Н. и соавт., 2015)

Влияние приема препаратов витамина Д на его статус в организме ребенка

На момент включения в исследование 74 (78,72%) ребенка принимали препараты витамина Д; 20 (21,27%) – 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, 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). Проведен анализ уровня витамина Д в крови в зависимости от режима приема витамина Д. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – 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
Медиана (Mo)	56,5	43,6 ¹	35,3 ²	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
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 включения в исследование, и ранее принимавших препараты витамина Д сезонно. Медиана значений была статистически значимо ниже, чем в других группах ($p < 0,05$). 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 ($p < 0,05$).

Взаимосвязь антенатальной профилактики дефицита витамина Д у детей с уровнем витамина в крови у детей

В ходе исследования установлена ассоциация между приемом препаратов витамина Д матерью в период беременности (антенатальная профилактика) и обеспеченностью витамином Д обследованных детей. У детей, матери которых принимали препарат витамина Д в период беременности, уровень витамина Д в крови в среднем по группе был статистически значимо выше – $50,4 \pm 20,9$ нг/мл, чем у матерей, не проводивших антенатальную профилактику – $32,7 \pm 9,67$ нг/мл ($p=0,003$). Рассчитан риск снижения уровня витамина Д в исследуемой группе ниже оптимальных значений (30 нг/мл) в зависимости от приема витамина Д во время беременности. Отказ от приема витамина Д во время беременности увеличивал риск развития недостаточности в грудном и раннем возрасте в 2,95 раза (1,36-6,37 ДИ95%; $p=0,006$). Полученные данные могут свидетельствовать о значимости приема витамина Д во время беременности для поддержания нормальных значений данного витамина у детей грудного и раннего возраста.

Влияние типа вскармливания на обеспеченность витамином Д

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 по группе составило – $36,9 \pm 12,6$ 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.

Из 20 детей, не принимавших препараты витамина Д на момент исследования, 18 (90,00%) находились на грудном вскармливании. Все дети, находившиеся на искусственном и смешанном вскармливании, получали адаптированные смеси, содержащие стандартное количество витамина Д3 на 1 литр смеси – 400 МЕ.

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 2). Всего в обследованной группе детей уровень витамина Д ниже 30 нг/мл был у 19 (20,21%) детей из 94. 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%). Имеются литературные данные о том, что у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании без добавления витамина Д, распространенность дефицита витамина Д варьирует от 67% в до 82%. (Saraf R et al., 2016; Neo J et al., 2022) Согласно полученным нами данным, встречаемость дефицита витамина Д у детей, находящихся ранее или в момент исследования на

грудном вскармливании – ниже, что может быть следствием более малой выборки или влияния иных факторов, которые указаны ниже.

Таблица 2 – 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 больных с уровнем витамина Д менее 30 нг/мл в группе риска	Доля %	Количество больных 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	70,00%	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	15,66%	2,95	1,36-6,37	p=0,006
Грудное вскармливание	14 из 55	25,45%	5 из 39	12,82%	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 раз (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). Наличие исключительно грудного вскармливания в анамнезе приводило к снижению среднего уровня витамина Д, но статистически значимо не влияло на риск снижения уровня витамина Д в сыворотке ниже адекватного (менее 30 нг/мл). Таким образом, наиболее значимыми факторами риска дефицита витамина Д среди перечисленных выше являются отказ от антенатальной профилактики и нерегулярный прием витамина Д.

Влияние полиморфизмов TaqI и FokI на статус витамина Д

Генетическое тестирование с целью определения полиморфизма генов TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570), было проведено у всех 94 детей, включенных в исследование. По результатам проведенного исследования установлено, что частота генотипов TaqI(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) соответствует равновесию Харди-Вайнберга, гомозиготы СС и ТТ встречались у 29,88% и 17,88%, частота гетерозигот 46,23%.

Нами установлены следующие наиболее часто встречающиеся в обследованной группе детей сочетания аллелей: TaqI(rs731236)TC/FokI(rs2228570)СТ – 22,34%, и TaqI(rs731236)ТТ/FokI(rs2228570)СТ – 20,21%, TaqI(rs731236)ТТ/FokI(rs2228570)СС – 18,08%, гомозиготный статус по аллелям генов TaqI(rs731236)СС/ FokI(rs2228570)ТТ составил 6,38% в исследуемой группе.

Выявлены ассоциации между более низкими значениями уровня витамина Д в крови и носительством различных аллелей изученных полиморфизмов. У детей с аллелью СТ и СС гена TaqI(rs731236) значения витамина Д в крови были ниже ($43,26 \pm 21,8$ нг/мл и $39,52 \pm 20,55$ нг/мл), чем у детей с аллелью ТТ ($49,65 \pm 26,51$ нг/мл), но разница была статистически не значима. У детей с аллелью ТС и СС гена FokI(rs2228570) значения витамина Д в крови были выше ($48,15 \pm 23,85$ нг/мл и $46,12 \pm 26,06$ нг/мл), чем у детей с аллелью ТТ ($40,36 \pm 21,79$ нг/мл), однако результаты также были статистически незначимы.

Для уточнения роли генетических полиморфизмов и сочетаний их генотипов в отношении риска развития недостаточности витамина Д рассчитана доля детей со снижением уровня витамина Д ниже 30 нг/мл при каждом сочетании аллелей. У детей частота снижения уровня витамина Д менее 30 нг/мл с генотипом TaqI ТТ составляла 16,28%, с генотипом ТС – 21,09%, с генотипом СС – 30,73%, достоверность такого распределения была статистически незначима ($\chi^2=1,328$ $p=0,515$). Распределение по генотипам FokI было следующим: аллельный вариант СС встречался у 19,40% детей, СТ у 13,63% и ТТ у 36,78%, однако такая разница была статистически незначима ($\chi^2=4,452$ $p=0,213$).

Проведен анализ взаимосвязи уровня витамина Д в сыворотке крови с комбинацией различных аллельных вариантов двух изученных полиморфизмов гена рецептора витамина Д. По результатам анализа сочетаний аллелей изученных полиморфизмов в группе детей с уровнем витамина Д менее 30 нг/мл получены следующие результаты: из 19 детей генотип TaqI ТТ/ FokI СС имели 3(15,79%) детей; TaqI ТТ/ FokI СТ – 3(15,79%); TaqI ТС/ FokI СТ – 5(26,32%); TaqI ТС/ FokI ТТ – 4(21,05%); TaqI СС/ FokI СТ – 1(5,26%); TaqI СС/ FokI ТТ – 3(15,79%). Полученные данные продемонстрированы в таблице 3. При расчете относительного риска статистически значимое повышение риска снижения витамина Д ниже 30 нг/мл отмечалось у детей с комбинацией генотипов TaqI ТС/ FokI ТТ, ОР составил 3,11 (1,51-6,495% ДИ; $p =0,002$). Повышенный ОР отмечался и у детей с генотипом TaqI СС/ FokI ТТ – он составлял 2,16, но в связи с небольшим количеством детей в этой группе был статистически незначим. Следовательно,

именно комбинация генотипов TaqI TC/FokI TT является фактором риска развития недостаточности витамина Д (ОР – 3,11 (1,51-6,4) 95% ДИ; p =0,002).

Таблица 3 – 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

Ассоциация наличия полиморфизмов генов TaqI и FokI с физическим развитием у детей грудного возраста

Рассчитан дельта % прироста массо-ростовых показателей на 3 и 6 месяцев жизни. Изменения антропометрических показателей представлены на диаграмме 1.



Диаграмма 1 – Изменение антропометрических показателей у детей на 3 и 6 месяцев жизни

Показатели длины тела детей в исследуемой группе (n=94) выросли к 3 месяцу на 34,7% и 6 месяцу на 68,2%, вес изменился соответственно на 68,1% и 107,7%. Так же увеличились окружности грудной клетки на 18,8% и 37,5% и окружность головы на 17,7% и 26,5%. По результатам анализа ассоциации изменений антропометрических показателей с обеспеченностью детей витамином Д выявлено, что обеспеченность витамином Д статистически значимо не повлияла на увеличение веса и роста, окружности грудной клетки и головы к 3 и 6 месяцу жизни. Ранее исследований, посвященных влиянию уровня витамина Д в сыворотке крови на физическое развитие здоровых детей первого года жизни, не проводилось. Также в литературе не описано влияние полиморфизмов TaqI и FokI на физическое развитие детей грудного возраста.

При оценке изменения антропометрических показателей детей в зависимости от наличия полиморфизма гена TaqI(rs731236) получены следующие результаты: у детей носителей аллелей CC гена TaqI(rs731236) отмечалась тенденция к снижению дельта % прироста веса через 3 месяца от рождения - показатель был статистически значимо ниже ($67,2 \pm 15,5$), чем у детей с аллелью TT ($77,3 \pm 12,6$; $p=0,008$) и аллелью TC ($71,1 \pm 6,76$; $p=0,041$), такая же тенденция сохранялась и к возрасту 6 месяцев, но различия не были статистически значимы.

Так же наличие аллелей CC гена TaqI у детей ассоциировано с уменьшением темпа роста. Дети с данной аллелью CC имели статистически значимо более низкий дельта% роста по сравнению с носителями аллели TT: медиана 30,4% против 37,8% ($p=0,008$) к возрасту 3 месяцев; средние значения дельта% роста для носителей TT генотипа составили $39,0 \pm 8,71$, для носителей генотипа CC – $29,9 \pm 5,75$. Дети носители аллели TT TaqI прибавляли в росте к шести месяцам больше, чем дети с аллелями TC - 79,8% против 70,7% ($p=0,007$) и больше, чем дети с генотипом CC - 79,8% против 63,3% ($p=0,001$). Окружность грудной клетки в выделенных группах детей в возрасте 3 и 6 месяцев так же различалась. К 3 месяцу у детей носителей аллели TT TaqI отмечался наибольший прирост окружности грудной клетки, медиана значений составила 21,2% и была статистически значимо выше, чем у детей с аллелями CC – 16,4% ($p=0,033$). У носителей аллели TC медиана дельта прироста окружности грудной клетки также была статистически значимо выше, чем у детей с генотипом CC – 18,7% против 16,4% ($p=0,039$). Эта тенденция сохранялась и к 6 месяцу жизни: медиана прироста окружности грудной клетки при наличии генотипа TT составляла 37,5% против 32,3% у детей с генотипом CC ($p=0,036$).

Наличие аллели CC гена TaqI ассоциировано с менее выраженной динамикой окружности головы. У детей с данным генотипом отмечался более медленный прирост окружности головы - 16%, чем у детей с аллелями TT – 18% ($p=0,041$) к 3 месяцу. К возрасту 6 месяцев также отмечался более медленный прирост окружности головы у носителей CC гена TaqI в сравнении с носителями генотипа TT – значения медианы 20 % против 26,5% ($p=0,036$). Таким образом носительство генотипа CC гена TaqI ассоциировано с задержкой роста детей, что выражалось в

менее значимой динамике антропометрических показателей физического развития детей: снижение темпа прибавки веса, роста и окружности грудной клетки к 6 месяцам жизни.

При анализе изменения антропометрических показателей детей в зависимости от наличия полиморфизма FokI выявлена тенденция к более выраженной прибавке в весе у детей с минорным гомозиготным вариантом FokI, т.е. наличием аллелей TT. 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 не значима.

Наличие генотипа CC FokI ассоциировано с максимальным увеличением роста детей, уже на 3 месяце жизни дельта % роста у этих детей был выше (медиана – 37,7%) чем при носительстве аллелей CT (35,4%) и TT (35,5%), но статистической значимости у представленных различий нет. К 6 месяцам отмечалась статистически значимая разница увеличения роста у детей с аллелями CC (78,6%) и TT (65,1%) ($p=0,01$).

Полиморфизм FokI также был ассоциирован с изменением окружности грудной клетки. При наличии минорной аллели TT наблюдалась менее выраженная динамика увеличения окружности грудной клетки – 17,7% к 3-ему месяцу и 35,3% к 6-му месяцу, в то время как у детей с аллелями CC прирост составлял 21,2% и 40,6% что было статистически значимо выше ($p=0,04$ и $p=0,009$, соответственно). Такая же тенденция отмечалась и в отношении окружности головы. У детей с носительством аллелей TT увеличение окружности головы было менее выражено и, составило, 16,1% и 22,7% к 3-ему и 6-му месяцу соответственно. У детей с аллелями FokI CC увеличение окружности головы было статистически значимо выше, чем у носителей генотипа TT и составило к 3-ему месяцу 17,7% ($p=0,019$), к 6-му месяцу 26,5% ($p=0,018$). Полученные результаты продемонстрировали, что полиморфизмы TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570) ассоциированы с показателями физического развития ребенка: у носителей минорных аллелей TaqI CC выявлена менее выраженная динамика антропометрических показателей физического развития: окружности грудной клетки, длины тела, массы тела.

Взаимосвязь уровня витамина Д с заболеваемостью респираторными инфекциями детей первого года жизни

У всех детей за 6 месячный период наблюдения отмечалось хотя бы одно заболевание респираторными инфекциями. 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. Согласно структуре заболеваемости, в первое полугодие жизни преобладали назофарингит и бронхит. Более половины (91%) случаев заболеваний респираторного тракта протекали в легкой форме. Обследованная группа детей была распределена по числу заболеваний

на 1 ребенка: 32(34,04%) детей болели 1 раз за период наблюдения; у 25(26,56%) отмечались по 2 заболевания; у 15(15,96%) – 3 заболевания; 22(23,40%) имели 4 и более заболеваний.

Наиболее высокий уровень витамина Д выявлен у детей с 1 заболеванием -57,1(49,4-69,7; ДИ95%) нг/мл, и был статистически значимо выше, чем у детей с 3 и более заболеваниями. У детей с 2 заболеваниями уровень витамина Д составлял 44,1(31,0- 49,1; ДИ95%) ммоль/л, и был статистически значимо выше, чем у детей с 4 и более заболеваниями. У детей с 4 заболеваниями уровень витамина Д в крови был самым низким 32,2(25,4-44,5; ДИ95%) нг/мл, однако статистически значимо не отличался от уровня у детей с 3 заболеваниями – 38,1(36,9-60,1; ДИ95%) г/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: 1-ая группа, в которую вошли 22(23,40%) ребенка, была отнесена к часто болеющим и включала в себя детей с 4 и более заболеваниями за 6 месячный период наблюдения; 2-группа, в которую вошли 72(76,6%) 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 2.

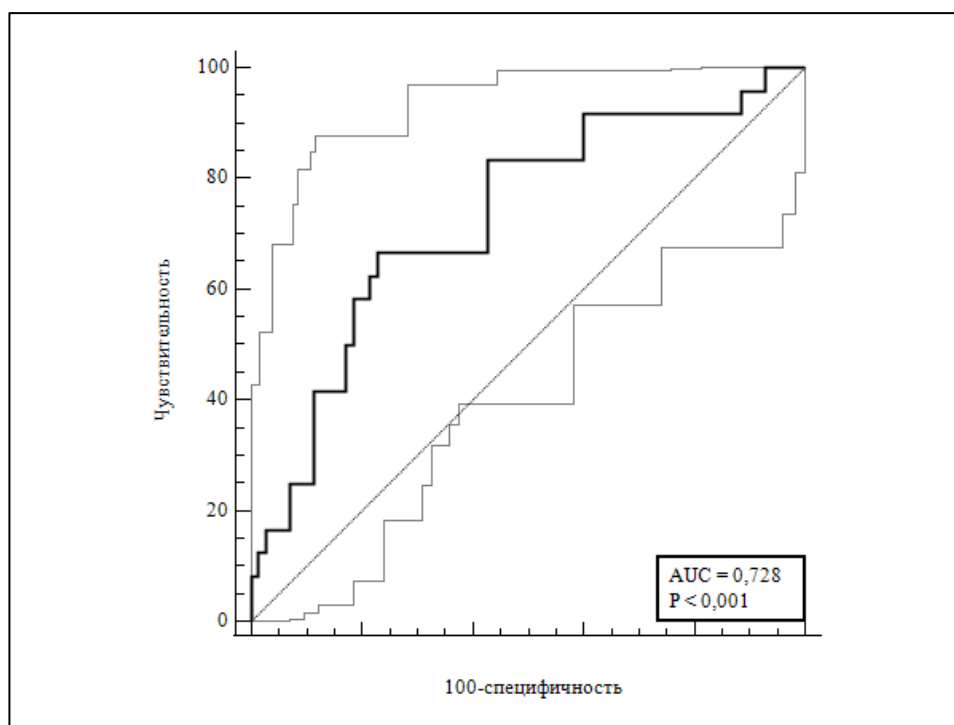


Диаграмма 2 – ROC кривая зависимости частоты заболеваний (4 и более в течении 6 месяцев) от уровня витамина Д

Рассчитан относительный риск (ОР) повышения заболеваемости в зависимости от условного порогового уровня витамина Д в сыворотке крови. Результаты приведены в таблице 3. 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).

Статистически наиболее высокий риск был у больных при снижении уровня витамина Д ниже 37 нг/мл – ОР=4,15 (1,9 -9,14 ДИ95%; $p=0,0004$); снижение уровня витамина Д ниже оптимального (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) – до 3,95 (2,2-7,2 ДИ95%; $p<0,0001$). Имеются опубликованные исследования, указывающие на корреляцию уровня витамина Д и с частотой рецидивирующих респираторных инфекций. Так в исследовании Yildiz I и соавт., выявлены более низкие концентрации витамина Д в сыворотке крови у детей от 2 до 10 лет с рецидивирующими тонзиллофарингитами в сравнении с детьми без рецидивов (основная группа – $142,7 \pm 68,1$ нмоль/л, группа контроля – $192,3 \pm 56,1$ нмоль/л; $p < 0.01$). (Yildiz I et al, 2012) Ряд исследований показали, что сывороточные концентрации 25(ОН)Д были значительно ниже у детей с острыми инфекциями нижних дыхательных путей по сравнению со здоровыми детьми из контрольной группы, а тяжелый дефицит витамина Д ассоциирован с более высоким риском развития данных заболеваний. (Karatekin G et al, 2009; Roth D et al, 2010; Narang G et al, 2016) Однако подобные исследования не охватывают детей грудного и раннего возраста.

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

По результатам анализа взаимосвязи полиморфизмов гена рецептора витамина Д с частотой респираторных инфекций получены следующие результаты: у детей с полиморфизмом TaqI отмечалась следующая частота случаев 4 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 $\chi^2=0,934$, $p=0,627$. Таким образом, в ходе исследования нами не выявлена взаимосвязь между полиморфизмом TaqI и частотой развития инфекций респираторного тракта у детей в первом полугодии жизни. Для полиморфизма FokI распределение было следующим: FokI CC – 2(6,4%); FokI CT -35,7%; FokI TT – 15(78,9%), однако такое распределение было статистически незначимым ($\chi^2=27,5$, $p<0,0001$). Относительный риск высокой частоты заболеваемости (более 4 эпизодов за полугодие) при наличии полиморфизма гена FokI TT был повышен в 4,8(2.19-10,5; 95%ДИ) раза. Частота наличия четырех и более случаев заболевания у детей с полиморфизмами генов TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570) представлена на Диаграмме 3.

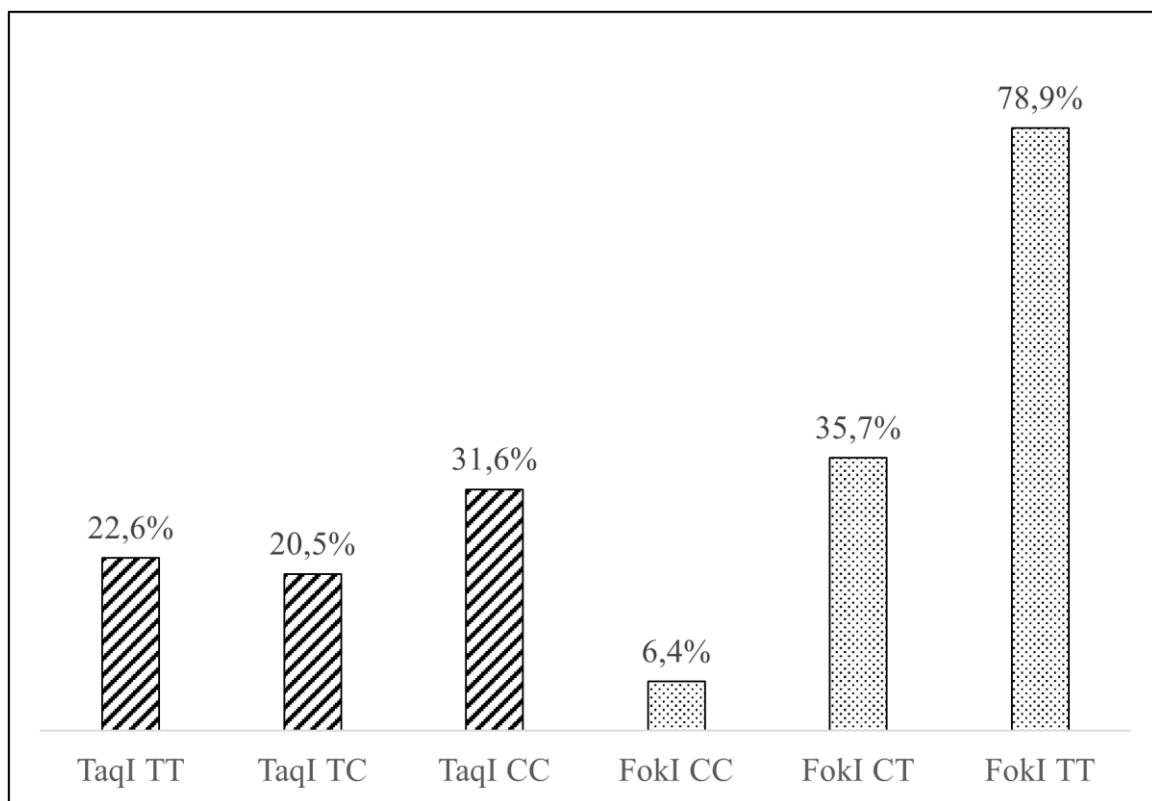


Диаграмма 3 – Доля детей с четырьмя и более случаями заболевания с различным полиморфизмом генов TaqI(rs731236) и FokI(rs2228570)

В исследовании Daniel E. Roth и соавт. так же выявлена связь более высокого риска респираторных инфекций у детей с наличием TT генотипа FokI (P 0,004). (Daniel E. Roth et al, 2014) Однако, в данном исследовании не была проанализирована непосредственно связь между частотой инфекций респираторного тракта и наличием исследованных полиморфизмов.

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.

Заключение

По результатам исследования выявлены основные модифицируемые факторы риска: наиболее значимыми оказались режим (постоянный или сезонный) приема витамина Д и антенатальная профилактика дефицита витамина Д. Также обнаружена взаимосвязь между обеспеченностью витамином Д и частотой заболеваний респираторными инфекциями в первом полугодии жизни: диагностически значимым порогом для повышения заболеваемости было снижение уровня витамина Д в крови менее 37,0 нг/мл. 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) ДИ 95%, $p=0,006$)

2. У детей грудного и раннего возраста носительство комбинации генотипов TaqI TC/FokI TT является фактором риска развития недостаточности витамина Д (ОР – 3,11; (1,51-6,4) ДИ 95%, $p=0,002$)

3. Носительство минорных аллелей CC гена TaqI ассоциировано с более низкими темпами роста в первое полугодие жизни детей: увеличением 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 (AUC ROC=0,728(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 вне зависимости от типа вскармливания.

2. У грудных детей с частыми эпизодами респираторных инфекций (более 4 за полугодие) целесообразно определение витамина Д в крови для исключения дефицита или недостаточности.

3. Применение фармакогенетического тестирования (обнаружение полиморфизмов TaqI и FokI) с целью персонализации подхода к восстановлению физиологической обеспеченности витамином Д может быть рекомендовано в случае наличия высокой заболеваемости и наличия дефицита/недостаточности витамина Д на фоне круглогодичной медикаментозной профилактики у детей грудного и раннего возраста.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.

2. 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.

3. 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. — № 7. — С. 123-130.
4. **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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

1,25(ОН)Д₃ – кальцитриол

25(ОН)Д – кальциферол

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

LL-37 – антимикробный пептид, представитель семейства кателицидинов

ROC – «Receiver Operating Characteristic», статистический метод

VDR – рецептор