

© ИЛЬЕНКОВА Н. А., КЛИМОВ Л. Я., ЖЕКАЙТЕ Е. К., ЧИКУНОВ В. В., МЕЛЬЯНОВСКАЯ Ю. Л., ДОЛБНЯ С. В., ЗОДЬБИНОВА А. Э.

УДК 577.161.2|324|:616.37-004-053.2

DOI: 10.20333/2500136-2019-2-29-36

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ЗИМНЕЕ ВРЕМЯ ГОДА

Н. А. Ильенкова¹, Л. Я. Климов², Е. К. Жекайте³, В. В. Чикунов¹, Ю. Л. Мельяновская³, С. В. Долбня², А. Э. Зодьбинова³

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь 355017, Российская Федерация

³Медико-генетический научный центр, Москва 115522, Российская Федерация

Муковисцидоз (МВ) – наиболее частое моногенное заболевание представителей белой расы, обусловленное мутацией гена CFTR, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. Актуальность изучения роли витамина D у больных МВ связана с особенностями патогенеза заболевания.

Цель исследования. Изучение уровня 25(ОН)D у детей и подростков с МВ в зимнее время года трех регионов РФ (Московский регион, Красноярский край, Ставропольский край), расположенных на разных географических широтах, для оценки обеспеченностью их витамином D.

Материал и методы. В исследование были включены дети с МВ в возрасте от 0 до 18 лет (n=142).

Результаты. В ходе исследования было показано, что при изучении уровня 25(ОН)D у детей и подростков с МВ в зимнее время года в трех регионах РФ, расположенных на разных географических широтах, определялась высокая частота недостаточности и дефицита витамина D у больных МВ и не достигала оптимального значения 50-70 нг/мл.

Заключение. Несмотря на актуальность проблемы дефицита витамина D при МВ, исследований уровня 25(ОН)D в различных возрастных группах и профилактических доз витамина D у детей недостаточны. В нашем исследовании было показано, что уровень 25(ОН)D в зимний период у большинства детей (как здоровых, так и больных МВ) не достигает оптимального значения 50-70нг/мл. В обеих анализируемых группах с возрастом уровень кальцидиола становится ниже. Частота дефицита витамина D и тяжелого дефицита была значительно выше у пациентов с МВ, по сравнению со здоровыми детьми. Низкие показатели отмечены в Ставропольском крае в отличие от Московского региона и больных Красноярского края. На сегодняшний день, необходимость в разработке новых подходов к профилактике недостаточности и дефицита витамина D является актуальной проблемой.

Ключевые слова: муковисцидоз, витамин D, недостаточность и дефицит витамина D, региональные особенности, 25(ОН)D, холекальциферол.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Ильенкова НА, Климов ЛЯ, Жекайте ЕК, Чикунов ВВ, Мельяновская ЮЛ, Долбня СВ, Зодьбинова АЭ. Обеспеченность витамином D детей с муковисцидозом в Российской Федерации в зимнее время года. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019;(2):29-36. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-29-36

VITAMIN D PROVISION AMONG CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS IN THE RUSSIAN FEDERATION DURING WINTER TIME

N. A. Ilyenkova¹, L. Ya. Klimov², E. K. Zhekaite³, V. V. Chikunov¹, Yu. L. Mel'yanovskaya³, S. V. Dolbnya², A. E. Zodbinova³

¹Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Stavropol State Medical University, Stavropol 355017, Russian Federation

³Research Center for Medical Genetic, Moscow 115522, Russian Federation

Cystic fibrosis (CF) is the most common monogenic disease of the white race representatives, caused by mutation of CFTR gene, characterized by lesions of exocrine glands of vital organs and usually with a severe course and prognosis. Topicality of studying vitamin D role in patients with CF is associated with the disease pathogenesis.

The aim of the research. To study the level of 25 (OH) D in children and adolescents with CF in winter time on the territory of three regions of the Russian Federation (Moscow Region, Krasnoyarsk Territory, Stavropol Territory) located at different geographic latitudes, to assess the availability of vitamin D.

Material and methods. The study included children with CF at the age from 0 to 18 years (n = 142).

Results. The study has showed that when examining the level of 25 (OH) D in children and adolescents with CF in winter time on the territory of three regions of the Russian Federation located at different geographic latitudes, a high frequency of vitamin D insufficiency and deficiency in CF patients was determined, while it did not reach the optimal value of 50-70 ng / ml.

Conclusion. Despite topicality of the problem of vitamin D deficiency in CF, the number of studies on level 25 (OH) D in various age groups and prophylactic doses of vitamin D in children is insufficient. The present study has shown that the level of 25 (OH) D in winter time in most children (both healthy and sick with CF) does not reach the optimal value of 50-70ng / ml. In both analysed groups, the level of calcidiol becomes lower with age. The frequency of vitamin D deficiency and severe deficiency was significantly higher in patients with CF compared with healthy children. Low figures were noted in Stavropol Territory opposed to Moscow region and patients of Krasnoyarsk Territory. At the moment, the need to develop new approaches to prevention vitamin D insufficiency and deficiency is of great importance.

Key words: cystic fibrosis, vitamin D, vitamin D insufficiency and deficiency, regional characteristics, 25 (OH) D, cholecalciferol.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ilyenkova NA, Klimov LYa, Zhekaite EK, Chikunov VV, Mel'yanovskaya YuL, Dolbnya SV, Zodbinova AE. Vitamin D provision among children with cystic fibrosis in the Russian Federation during winter time. *Siberian Medical Review.*2019;(2):29-36. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-29-36

Введение

Муковисцидоз (МВ, CF) – наиболее часто встречающееся моногенное наследственное заболевание представителей белой расы, обусловленное мутацией гена *CFTR* (трансмембранного регулятора проводимости МВ), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз без адекватного лечения. Имеет широкую вариабельность клинических проявлений, что частично объясняемо большим числом мутаций в гене *CFTR* [1, 2]. Благодаря большому количеству исследований, в последнее время стали известны различные, не связанные с костным метаболизмом функции витамина D [3, 4, 5, 6, 7]. Для пациентов с муковисцидозом, недостаток содержания витамина D может иметь неблагоприятные последствия, в первую очередь, связанные с формированием остеопороза и прогрессирование хронического микробно-воспалительного процесса в дыхательном тракте [8].

Проблема дефицита витамина D является актуальной для всей территории России, поскольку большая часть страны расположена выше 42-й географической широты и находится в зоне риска по недостаточности и дефициту витамина D [6, 9, 10, 11]. Между южными и северными регионами нашей страны имеются значительные различия в расположении, продолжительности светового дня и холодного периода года. Однако, вторичный дефицит жирорастворимых витаминов, в т.ч. и витамина D, является характерным проявлением мальабсорбции при МВ [8, 12, 13]. Всасывание витамина D как жирорастворимого витамина в тонком кишечнике требует наличия в пище достаточного количества жиров, усвоение которых снижено при МВ [14, 15]. Важным условием всасывания витамина D является достаточная секреция желчи, пассаж которой также затруднен [16, 17]. Отсутствие достаточного количества подкожно-жировой клетчатки у большинства больных МВ также снижает возможность депонирования витамина D, необходимого для его использования в зимнее время года. Кроме того, многие больные вынуждены активно избегать воздействия солнечных лучей из-за способности ряда антибиотиков вызывать фотосенсибилизацию. Также, у пациентов с МВ может нарушаться гидроксигирование предшественников витамина D, холе- и эргокациферола в печени, которые в норме метаболизируются до кальцидиола [11].

Эпидемиологические и клинические исследования указывают на тесную связь между статусом витамина D, легочной функцией, выраженностью воспаления, частотой обострений. Исследования по содержанию витамина D у пациентов с МВ единичные, проведены независимо от уровня инсоляции и часто выполнены на небольших выборках пациентов.

Целью исследования явилось изучение уровня 25(ОН)D у детей и подростков с МВ в зимнее время

года трех регионов РФ, расположенных на разных географических широтах, для оценки обеспеченностью их витамином D.

Материал и методы

В настоящей работе проведен сравнительный анализ обеспеченности витамином D больных с МВ, которые наблюдались в трех регионах РФ: Московский регион, Красноярский край, Ставропольский край. Сравнимые города расположены на разных географических широтах: Москва на 55° с.ш., Красноярск на 56° с.ш., а Ставрополь на 45° с.ш. и, соответственно, с разным количеством солнечных дней в году.

В исследование были включены дети с МВ в возрасте от 0 до 18 лет (n=142). Диагноз МВ был подтвержден высоким содержанием хлоридов в потовой жидкости и данными генетического обследования.

Среди обследованных: пациенты Московского региона (n=78, из них 35 мальчиков и 43 девочки), средний возраст составил $7,95 \pm 5,03$ лет, медиана возраста – 7,07 лет (Q1 = 3,58 и Q3= 11,29); пациенты Красноярского края (n=34, из них 18 мальчиков и 16 девочек), средний возраст составил $6,62 \pm 3,94$ лет, медиана возраста – 6,64 лет (Q1 = 3,06 и Q3= 8,67); пациенты Ставропольского края (n=30, из них 15 мальчиков и 15 девочек), средний возраст составил $8,35 \pm 5,07$ лет, медиана возраста – 6,68 лет (Q1 = 3,88 и Q3= 12,80).

Пациенты Московского региона наблюдались в Российском центре муковисцидоза на базе МОКДЦД г. Мытищи. Пациенты Красноярского края наблюдались в Красноярском центре муковисцидоза на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН», КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Пациенты Ставропольского края наблюдались в Ставропольском центре муковисцидоза на базе Краевой детской клинической больницы г. Ставрополя.

Пациенты с МВ, включенные в исследование, в сравниваемых регионах РФ, не имели достоверных отличий по возрасту и полу. Диагноз МВ у всех детей верифицирован на ранних сроках. Возраст постановки диагноза составил: в Московском регионе $2,47 \pm 4,66$ лет (Me = 0,29, Q1=0,11, Q3=1,34), в Красноярском крае $0,79 \pm 2,3$ года (Me = 0,25, Q1=0,09, Q3=0,30), в Ставропольском крае $1,39 \pm 2,96$ лет (Me = 0,20, Q1=0,08, Q3=0,90). Статистической разницы между регионами не зарегистрировано (хи-квадрат = 1,174, p=0,167).

Контрольная группа сравнения представлена здоровыми детьми в возрасте от 0 до 18 лет (n=125). Среди обследованных: дети Московского региона (n=59, из них 36 мальчиков и 23 девочки), средний возраст составил $6,30 \pm 3,63$ лет, медиана возраста – 5,74 лет (Q1 = 3,41 и Q3= 8,36); дети Красноярского края (n=36, из них 25 мальчиков и 11 девочек), средний возраст составил $6,70 \pm 5,99$ лет, медиана возраста – 4,86 лет

(Q1 = 1,24 и Q3= 12,68); дети Ставропольского края (n=30, из них 17 мальчиков и 13 девочек), средний возраст составил $6,96 \pm 5,24$ лет, медиана возраста – 6,82 лет (Q1 = 1,66 и Q3= 11,67).

При проведении анализа оценивали уровень 25(ОН)D у детей с МВ и здоровых детей, сопоставляли показатели витамина D в зависимости от пола, сравнивали показатели кальцидиола у здоровых и больных МВ в зависимости от факта приема и суточной дозы холекальциферола.

Оценка уровня витамина D проводилась по содержанию в крови его промежуточного метаболита – кальцидиола 25(ОН)D. Определение концентрации проводилось в центре ФГБНУ МГНЦ методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы EuroimmunAG (Германия) с использованием планшетного спектрофлуориметра EnSpire (PerK iN Elmer, Финляндия), центрифуги Biosan Laboratory Centrifuge LMC-3000 и термощейкера Thermo-Shaker Biosan PST-60-HL-4 в течение зимнего периода (декабрь 2017г, январь-февраль 2018).

Интерпретация результатов определения уровня 25(ОН)D осуществлялась в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011) и рекомендаций Европейского консенсуса [15]: тяжёлый дефицит – уровень 25(ОН)D менее 10 нг/мл; дефицит – от 10 до 20 нг/мл; недостаточность – 21–29 нг/мл; нормальное содержание – 30–100 нг/мл, уровень более 100 нг/мл расценивали как избыточный, требующий коррекции дозы витамина D [5,6].

Регулярно на приеме фиксировался факт приема и доза препарата витамина D.

Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS Statistics 24. Соответствие статистического распределения эмпирических показателей теоретическому нормальному распределению Гаусса оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные, не подчинявшиеся закону нормального распределения, представляли в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей: Q1 (25 %) и Q3 (75 %). Количественные данные, подчинявшиеся закону нормального распределения, представляли в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Качественные данные представлены в виде процентов и ошибок процентов ($P \pm OШ$ %).

Для оценки статистической значимости различий количественных данных между двумя несвязанными группами при статистическом сравнении использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости различий качественных данных при наличии в таблице сопряженности всех абсолютных значений более 10 использовали критерий χ^2 , при наличии абсолютных значений в таблице сопряженности от 5 до 10 – критерий χ^2 с поправкой Йейтса, а при наличии абсолютных значений менее 5 – точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что среди 140 пациентов с МВ лишь 19 (13,6 %) в зимнее время года не принимали холекальциферол, в то время как в контрольной группе аналогичная ситуация прослеживается у 70 (56,5 %) детей ($p < 0,001$). Выявлено, что у 121 (86,4 %) пациента с МВ, которые получали витамин D, уровень 25(ОН)D составил $12,1 \pm 2,78$ нг/мл, что статистически значимо ниже по сравнению с детьми из контрольной группы – $26,9 \pm 1,36$ нг/мл ($p < 0,001$). Аналогичная ситуация прослеживается во всех возрастных группах пациентов с МВ по сравнению со здоровыми детьми (табл. 1).

При сравнительном анализе данных общей группы, вне зависимости от возраста, уровень 25(ОН)D у пациентов с МВ на 20,8 % ниже ($p = 0,003$), при этом отличие между показателями детей первых 3 лет и детей от 3 до 10 лет недостоверны, а у детей с МВ от 10 до 18 лет содержание кальцидиола в крови на 17,6 % ниже ($p = 0,018$), чем в группе здоровых детей.

Также обращает на себя внимание тот факт, что в обеих анализируемых группах с возрастом уровень кальцидиола становится ниже: у здоровых детей он снижается с 39,2 (28,0 – 53,8) нг/мл в раннем возрасте до 23,8 (19,1 – 31,7) нг/мл у подростков ($p < 0,001$), а у детей с МВ – с 36,1 (22,0 – 45,3) нг/мл в раннем возрасте до 19,6 (9,4 – 25,2) нг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Совершенно очевидно, что возрастные закономерности обеспеченности витамином D детей в Российской Федерации единообразны – от максимального уровня, достигаемого, как правило, на первом году жизни, на фоне профилактического приема препаратов холекальциферола в дальнейшем

Таблица 1

Уровень 25(ОН)D у детей с МВ и здоровых детей трех регионов Российской Федерации, (нг/мл)

Table 1

25 (OH) D level in children with CF and in healthy children in three regions of the Russian Federation, (ng / ml)

Возраст детей	Здоровые дети, n=125				Пациенты с муковисцидозом, n=142			
	M	m	Me	1Q – 3Q	M	m	Me	1Q – 3Q
До 3 лет	47,05	5,04	39,20	28,00 – 53,80	35,57	3,09	36,10	22,00 – 45,30
От 4 до 10 лет	33,23	1,88	31,95	24,10 – 42,55	30,21	2,01	27,40	19,30 – 39,80
От 11 до 18 лет	25,23	1,51	23,80	19,10 – 31,70	21,40, p= 0,018	2,25	19,60	9,40 – 25,20
Всего	35,18	1,85	31,70	23,30 – 42,70	28,28, p=0,003	1,41	25,10	16,55 – 38,60

Таблица 2

Уровень 25(OH)D у детей с МВ и здоровых детей в зависимости от пола, (нг/мл)

Table 2

25 (OH) D level in children with CF and in healthy children depending on sex, (ng / ml)

Возраст детей	Здоровые дети				Пациенты с муковисцидозом			
	Мальчики (1)		Девочки (2)		Мальчики (3)		Девочки (4)	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3
До 3 лет	39,20	31,10 – 63,10	42,05	23,80 – 53,10	34,50	14,30 – 37,50	41,40	29,40 – 53,30
От 3 до 10 лет	31,70	22,90 – 40,50	31,95	25,10 – 44,60	27,25	22,10 – 36,70	28,35	16,90 – 43,30
От 10 до 18 лет	20,95	18,60 – 28,90	24,90	22,20 – 31,70	21,40	9,40 – 25,20	20,10	13,90 – 24,10
Всего	32,60	22,00 – 40,50	31,50	23,50 – 44,60	24,35, P ₁₋₃ =0,009	14,00 – 25,80	27,60, P ₂₋₄ =0,185	18,10 – 43,05

происходит прогрессирующее снижение, сопровождающееся развитием недостаточности, и дефицита витамина D к школьному возрасту. В то же время, пациенты с МВ, имеющие в силу разнообразных патогенетических механизмов гораздо большие шансы на формирование гиповитаминоза D, характеризуются более низкими уровнями 25(OH)D на протяжении всех периодов детского возраста.

Следующим этапом анализа явилось сопоставление показателей витамина D у детей в зависимости от пола (табл. 2).

Анализ продемонстрировал существование достоверных различий уровня 25(OH)D у мальчиков (p=0,009) и отсутствие значимой разницы у девочек (p=0,185) независимо от возраста обследованных детей. При детальном сопоставлении у мальчиков и девочек внутри возрастных интервалов (0-3 года, 3-10 лет и 10-18 лет) различия между группами больных и здоровых мужского и женского пола недостоверны.

На рисунке 1 изображено сравнение частоты тяжёлого дефицита (менее 10 нг/мл), дефицита (10-20 нг/мл), недостаточности (20-30 нг/мл) и нормальной обеспеченности (30 – 100 нг/мл) витамином D у больных и здоровых детей.

Сравнительный анализ демонстрирует значительные различия у пациентов с МВ и у здоровых детей в частоте тяжёлого дефицита (менее 10 нг/мл) – 13,6 % и 0 % соответственно, а также в частоте нормальной обеспеченности витамином D (42,1 % и 52,8 % соответственно). В целом частота дефицита витамина D (уровень ниже 20 нг/мл) у пациентов с МВ в 2 раза превосходит таковую у здоровых детей – 47 (33,6 %) и 21 (16,8 %) соответственно (p<0,01).

Важнейшим этапом анализа явилось сравнение уровней кальцидиола у здоровых и больных МВ в зависимости от факта приёма и суточной дозы холекальциферола.

В таблице 3 представлены данные о структуре различных дозировок препаратов холекальциферола и уровнях 25(OH)D на фоне их приёма.

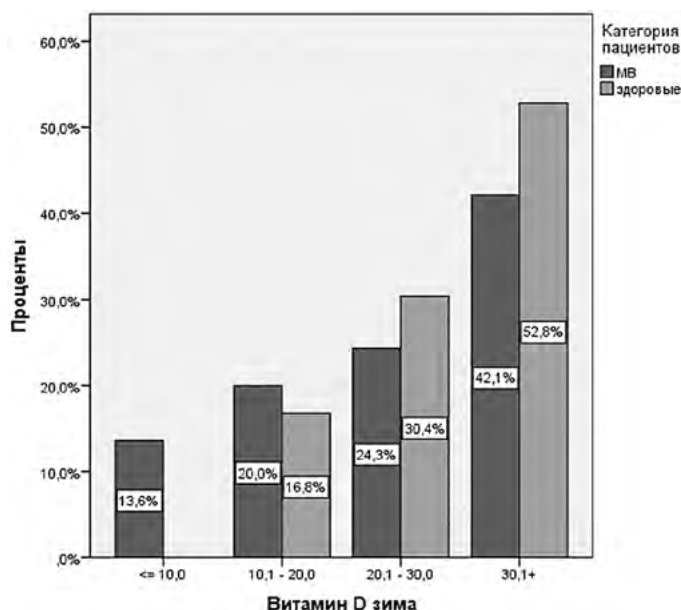


Рисунок 1. Структура пациентов с МВ и здоровых детей в зависимости от содержания 25(OH)D, (нг/мл).

Figure 1. Structure of patients with CF and healthy children depending on 25 (OH) D content, (ng / ml).

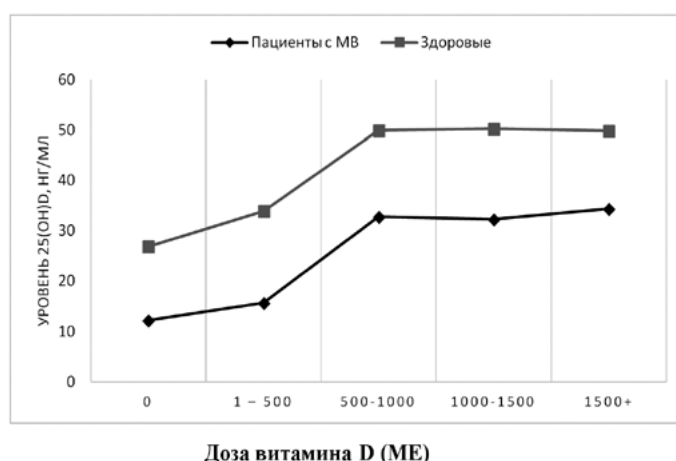


Рисунок 2. Уровень 25(OH)D (нг/мл) у пациентов с МВ и здоровых детей на фоне приёма различных суточных доз холекальциферола.

Figure 2. The level of 25(OH)D (ng/ml) in patients with CF and healthy children against different dose of cholecalciferol.

Таблица 3

Содержание 25(OH)D в зависимости от приёма и суточной дозы препаратов холекальциферола, нг/мл

Table 3

25 (OH) D content depending on intake and daily dose of cholecalciferol preparations, ng / ml

Категория пациентов		N	M	SD	m	95 % доверительный интервал для среднего значения	
						Нижняя граница	Верхняя граница
МВ	Нет приёма	19	12,147, p<0,001	12,098	2,776	6,316	17,978
	1 – 500	18	15,694, p<0,001	8,771	2,067	11,333	20,056
	501 – 1000	30	32,797	18,749	3,423	25,796	39,797
	1001 – 1500	22	32,259	14,958	3,189	25,627	38,891
	1501+	51	34,371	13,718	1,921	30,513	38,229
	Всего	140	28,285	16,727	1,414	25,489	31,080
Здоровые	Нет приёма	70	26,946	11,358	1,358	24,237	29,654
	1 – 500	14	33,879	10,938	2,923	27,563	40,194
	501 – 1000	23	50,017	33,774	7,042	35,412	64,622
	1001 – 1500	9	50,278	12,201	4,067	40,899	59,656
	1501+	8	49,900	18,994	6,716	34,020	65,780
	Всего	124	35,182	20,736	1,862	31,496	38,868

Примечание: применялся метод попарного сравнения групп, p<0,05.

Note: Descriptive statistic pairwise group comparison method, p <0.05, was used.

Имеется четкая зависимость между принимаемой дозой холекальциферола и уровнем 25(OH)D (рис. 2). Так, у пациентов с МВ, при приёме холекальциферола в профилактической дозе 500 МЕ/сут, содержание 25(OH)D составило $15,7 \pm 2,07$ нг/мл, в то время как у здоровых детей, на этой же дозе, достигало порогового уровня нормальной обеспеченности в 30 нг/мл – $33,9 \pm 2,92$ нг/мл (p<0,001). Прием дозы холекальциферола пациентами с МВ в размере 1000 МЕ/сут позволяет достичь уровня 25(OH)D в сыворотке крови в диапазоне 25,6 – 39,7 нг/мл. В то время, как у здоровых детей, при приеме этой же самой дозы, уровень кальцидиола достигал 50 нг/мл.

Совершенно очевидно, что одинаковые дозы холекальциферола у детей с МВ и у здоровых детей сопровождаются отнюдь не одинаковым приростом уровня 25(OH)D, отражая различные патофизиологические механизмы гиповитаминоза D у пациентов с МВ и здоровых детей. Естественным выводом из этого анализа является то обстоятельство, что профилактические дозы витамина D у детей и подростков с МВ должны превосходить таковые у здоровых детей на всем протяжении жизни.

Изучение проблемы дефицита витамина D у детей с МВ показало снижение обеспеченности витамином D с возрастом по содержанию 25(OH)D в крови. Аналогичные данные были получены, как в исследованиях в РФ [9, 10, 11, 12], так и в других странах [14, 15, 16, 17].

Рекомендации по приему профилактических доз для здоровых детей для РФ разработаны и представлены в Национальной

программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (табл. 4) [6]. Для пациентов с муковисцидозом в РФ применяются рекомендации, отображенные в Национальном консенсусе [2].

Исследование показало, что используемые профилактические дозы витамина D для здоровых детей являются адекватными, но не достаточными для больных МВ. Следовательно, при наблюдении больных с МВ надо использовать более высокие профилактические дозы, не менее 1500МЕ для детей до 10 лет и 2000МЕ для детей старше 10 лет согласно российским и европейским рекомендациям. При выявлении недостаточности и дефицита следует соблюдать рекомендации консенсуса. Дальнейшей целью проводимого

Таблица 4

Начальные дозы витамина D3 (МЕ/сут) и рекомендации по лечению дефицита витамина D у детей и взрослых с МВ

Table 4

Initial doses of vitamin D3 (IU / day) and recommendations for treating vitamin D deficiency in children and adults with CF

Возраст	Начальная доза	Увеличенная доза	Максимальная доза
С рождения до 12 месяцев	400-500	800-1000	2000
С 12 месяцев до 10 лет	800-1000	1600-3000	4000
С 10 до 18 лет	800-2000	1600-6000	10000
Более 18 лет	800-2000	1600-6000	10000

Примечание: данные рекомендации соответствуют европейским [8,13].

Note: these recommendations are consistent with European ones [8,13].

исследования будет оценка адекватности предложенных доз для больных МВ, проживающих в РФ и продолжительности их приема.

В рамках работы был проведен сравнительный анализ концентрации 25(OH)D и оценка степени дефицита у больных МВ и здоровых детей сопоставимого возраста и пола, которые наблюдались в трех регионах РФ: Московский регион, Красноярский край, Ставропольский край.

При сравнении концентрации 25(OH)D в изучаемых группах (здоровые и МВ) по регионам значимой статистической разницы выявлено не было ($p=0,31$) (рис. 3).

При попарном сравнении выявлено различие между Московским и Ставропольским регионами в пользу Московского региона ($p=0,012$), равно как и между Ставропольским и Красноярским краями – статистически значимо выше концентрация 25(OH)D в Красноярске ($0,035$) (табл. 5).

При попарном сравнении данных регионов анализ результатов выявил статистически значимо более высокую концентрацию 25(OH)D у больных МВ Московского региона по сравнению с больным Ставрополья ($p=0,0001$) и не было разницы среди здоровых в этих регионах ($p=0,088$). Среди больных МВ Красноярского края и Ставрополья были выявлены статистически значимые различия ($p=0,001$). Здоровые дети данных регионов статистически не отличались между собой ($p=0,35$). Среди больных МВ и здоровых детей Московского региона не выявлены ($p=0,34$ и $p=0,72$ соответственно).

При изучении результатов исследования концентрации 25(OH)D выявлено большее число наблюдений с тяжелым дефицитом ($25(OH)D \leq 10,0$ нг/мл) в Ставропольском крае по сравнению с Московским регионом и Красноярским краем ($p=0,001$) (табл. 6).

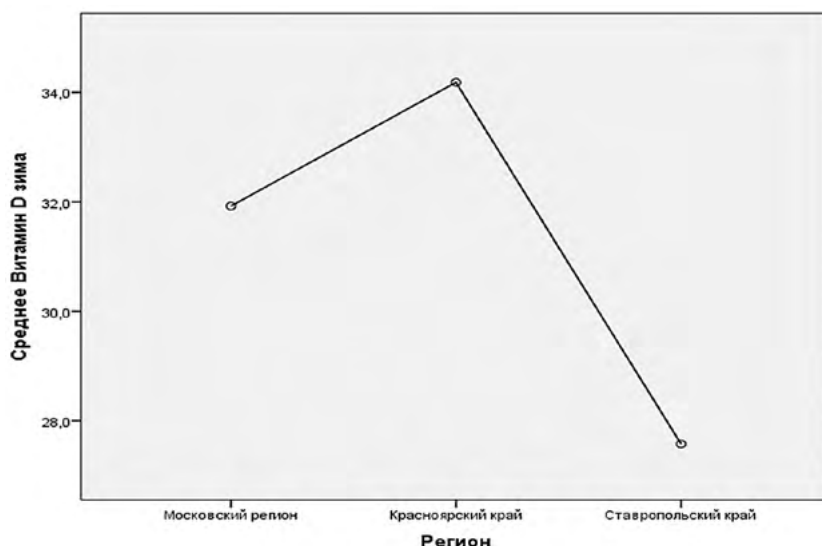


Рисунок 3. График средних значений (M) концентрации 25(OH)D (нг/мл) у здоровых детей и больных МВ различных регионов РФ.

Figure 3. Graph of mean values (M) of (OH) D concentration 25 (ng / ml) in healthy children and in patients with CF in different regions of the Russian Federation.

Статистически значимой разницы распределения уровня 25(OH)D (нг/мл) с дефицитом, недостаточностью и нормальной обеспеченностью у детей между Московским регионом и Красноярским краем не выявлено.

Таким образом, несмотря на актуальность проблемы дефицита витамина D при муковисцидозе, исследований уровня 25(OH)D в различных возрастных группах и профилактических доз витамина D у детей недостаточны. В нашем исследовании было показано, что уровень 25(OH)D в зимний период у большинства детей (как здоровых, так и больных МВ) не достигает оптимального значения 50-70 нг/мл. В обеих анализируемых группах с возрастом уровень кальцидиола становится ниже. Частота дефицита витамина D и тяжелого дефицита была значительно выше у пациентов с МВ, по сравнению со здоровыми детьми. Низкие показатели отмечены

Таблица 5

Уровень 25(OH)D (нг/мл) у детей изучаемых регионов (МВ + здоровые)

Table 5

25 (OH) D level (ng / ml) in children in the studied regions (CF + healthy)

Регион		N	M	SD	Me	Q1-Q3	p
Московский регион	1	135	31,9	14,7	30,1	22,1-40,2	$P_{1,3}=0,012$
Красноярский край	2	70	34,2	24,3	27,7	21,5-40,6	$P_{2,3}=0,035$
Ставропольский край	3	60	27,6	20,1	22	11,6-36,8	$P_{1,3}=0,012$ $P_{2,3}=0,035$

Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна –Уитни; значимость различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$.

Note: differences in the studied parameters are calculated using the criterion.

Таблица 6

Распределение уровня 25(ОН)D (нг/мл) у детей изучаемых регионов в Российской Федерации (МВ и здоровые)

Table 6

Distribution of 25 (OH) D level (ng / ml) in children in the studied regions of the Russian Federation (CF and healthy)

25 (OH) D (нг/мл)		Регионы			Всего	P
		Московский регион (1)	Красноярский край (2)	Ставропольский край (3)		
		135	70	60	265	
<= 10,0 Тяжёлый дефицит	N	4 _a	3 _a	12 _b	19	-
	%	3,0 %	4,3 %	20,0 %	7,2 %	P _{1,3} =0,001 P _{2,3} =0,001
10,1 – 20,0 Дефицит	N	22 _a	13 _a	14 _a	49	-
	%	16,3 %	18,6 %	23,3 %	18,5 %	-
20,1 – 30,0 Недостаточность	N	41 _a	21 _a	10 _a	72	-
	%	30,4 %	30,0 %	16,7 %	27,2 %	-
30,1+ Нормальная обеспеченность	N	68 _a	33 _a	24 _a	125	-
	%	50,4 %	47,1 %	40,0 %	47,2 %	-

в Ставропольском крае в отличие от Московского региона и больных Красноярского края. Исследование показало, что одинаковые дозы холекальциферола у детей с МВ и у здоровых детей сопровождаются отнюдь не одинаковым приростом уровня 25(ОН) D. Следовательно, на сегодняшний день, необходимость в разработке новых подходов к профилактике недостаточности и дефицита витамина D, является актуальной проблемой и исследования будут продолжены.

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 18-015-00482 («Изучение влияния генетических и экологических факторов на развитие дефицита витамина D у здоровых детей и детей с муковисцидозом в возрастном аспекте»).

Литература / References

- Капранов НИ, Каширская НЮ. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014, 67 с. [Kapranov NI, Kashirskaya NYu. Cystic fibrosis. Moscow: Medpraktika-M; 2014. 672 p. (In Russian)]
- Шерман ВД, Каширская НЮ, Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Капранов НИ, Амелина ЕЛ, Красовский СА, Петрова НВ, Поляков АВ, Иващенко ТЭ, Павлов АЕ, Зинченко РА, Гинтер ЕК, Куцев СИ, Одиноква ОН, Назаренко ЛП, Ашерова ИК, Гембицкая ТЕ, Ильенкова НА, Каримова ИП, Мерзлова НБ, Назарова-Баранова ЛС, Неретина АФ, Никонова ВС, Орлов АВ, Протасова ТА, Семькин СЮ, Сергиенко ДФ, Симонова ОИ, Шабалова ЛА. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия раздел «Диагностика муковисцидоза» (печатается с сокращением). *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского*. 2017; 96 (2): 90-98. [Sherman VD, Kashirskaya NY, Kondratyeva EI, Voronkova AY, Kapranov NI, Amelina EL, Krasovskiy SA, Petrova NV, Polyakov AV, Ivaschenko TE, Pavlov AE, Zinchenko RA, Ginter EK, Kutsev SI, Odinokova ON,

Nazarenko LP, Asherova IK, Gembitskaya TE, Ilyenkova NA, Karimova IP, Merzlova NB, Namazova-Baranova LS, Neretina AF, Nikonova VS, Orlov AV, Protasova TA, Semykin SY, Sergienko DF, Simonova OI, Shabalova LA. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment section «Diagnosis of cystic fibrosis» (published in shorter version). *Pediatrics. Journal named after G.N.Speransky*. 2017; 96 (2): 90-98. (In Russian)]

- Захарова ИН, Яблочкова СВ, Дмитриева ЮА. Известные и неизвестные факты о витамине D. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(2):26-31. [Zakharova IN, Yablochkova SV, Dmitrieva YuA. Known and unknown facts about vitamin D. *Current Pediatrics*. 2013; 12 (2): 26-31. (In Russian)]

- Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D Deficiency in Cystic Fibrosis. *International Journal of Endocrinology*. 2010; (9). DOI: 10.1155/2010/218691

- Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). Союз педиатров России М.: ПедиатрЪ; 2018.152 с. [The national program to optimize the provision of vitamins and minerals of children of Russia (and the use of vitamin and vitamin-mineral complexes and fortified products in pediatric practice) Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Pediatr; 2018.152 p. (In Russian)]

- Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз Педиатров России. М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. [The national program “Vitamin D insufficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction” / Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Pediatr; 2018.96 p. (In Russian)]

7. Захарова ИН, Творогова ТМ, Громова ОА, Евсева ЕА, Лазарева СИ, Майкова ИД. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12(5): 528-531. [Zakharova IN, Tvorogova TM, Gromova OA, Evseyeva EA, Lazareva SI, Maykova ID. Vitamin D Insufficiency in Adolescents: Results of Year-Round Screening in Moscow. *Pediatric Pharmacology*. 2015; 12(5): 528-531. (In Russian)]

8. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012; 97(4):1082-93. DOI 10.1210/jc.2011-3050

9. Климов ЛЯ, Захарова ИН, Курьянинова ВА, Арутюнян ТМ, Касьянова АН. Статус витамина D у детей юга России в осенне-зимнем периоде года. *Медицинский совет*. 2015;(14):14-19. [Klimov LA, Zakharova IN, Kuryaninova VA, Arutyunyan TM, Kasyanova AN. Vitamin D status in children of southern Russia in the autumn-winter period of the year. *Medical Advice*. 2015; (14): 14-19. (In Russian)]

10. Берестовская ВС, Ларичева ЕС, Хлехлина ЮВ. Внесезонная недостаточность витамина D3 у детей и подростков Москвы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;(12):5-7. [Berestovskaya VS, Laricheva EU, Hlekhlina SE. Off-season vitamin D3 deficiency in children and adolescents of Moscow. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012;(12): 5-7. (In Russian)]

11. Кондратьева ЕИ, Жекайте ЕК, Шмарина ГВ, Никонова ВС, Воронкова АЮ, Шерман ВД, Костюк СВ. Содержание витамина D в разные периоды года при муковисцидозе у пациентов Московского региона. *Вопросы детской диетологии*. 2017; (4):21-27. [Kondratyeva EI, Zhekaite EK, Shmarina GV, Nikonova VS, Voronkova AY, Sherman VD, Kostyuk SV. Vitamin D levels at different periods of the year in patients with cystic fibrosis living in the Moscow region. *Pediatric Nutrition*. 2017; 15(4): 21-27. (In Russian)]

12. Кондратьева ЕИ, Цирульникова ОМ, Воронкова АЮ, Маломуж ОИ, Ильenkova HA, Каширская НЮ, Шерман ВД. Цирроз и опыт трансплантации печени у детей и подростков при муковисцидозе. *Педиатрия*. 2017; 96 (6): 36-47. [Kondrateva EI, Tsirulnikova OM, Voronkova AY, Malomuzh OI, Ilenkova ON, Kashirskaya NU, Sherman VD. Cirrhosis and liver transplantation experience in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatriya*. 2017; 96 (6): 36-47. (In Russian)]

13. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG. Robberecht E, Doring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2002; (1): 51-75. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00032-2

14. Van der Sluis IM, Hop W, van Leeuwen J, Pols H, de Muinck Keizer-Schrama S. A cross-sectional study on

biochemical parameters of bone turnover and vitamin D metabolites in healthy Dutch children and young adults. *Hormone Research in Paediatrics*. 2002; 57(5-6): 170-179. DOI: 10.1159/000058378

15. Guillemant J, Taupin P. Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. *Osteoporosis International*. 1999;10(3):222-225. DOI 10.1007/s001980050219

16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96 (7): 1911-1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385

17. Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *Canadian Medical Association Journal*. 2002; 166 (12):1517-1524.

Сведения об авторах

Ильenkova Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2640961; e-mail:ilenkova1@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8058-7806>

Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., доцент, Ставропольский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310; тел.: +7(8652)352339; e-mail: klimov_leo@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7248-1614>

Жекайте Елена Кястутисовна, научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Москворечье, дом 1; тел.: +7(495) 5873366. e-mail: elena_zhekaite@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>

Чикунев Владимир Викторович, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2640961; e-mail: doctortvov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6011-2360>

Мельяновская Юлия Леонидовна, научный сотрудник, Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Москворечье, дом 1; тел.: +7(495) 5873366; e-mail: melcat@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент, Ставропольский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310; тел.: +7(8652)352339; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>

Зодбинова Айсэ Эдуардовна, научный сотрудник, Медико-генетический научный центр; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Москворечье, дом 1; тел.: +7 (495) 1110303

Author information

Natalya A. Ilenkova, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone +7(391)2640961; e-mail: ilenkova1@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8058-7806>

Leonid Ya. Klimov, Cand.Med.Sci., assistant professor, Stavropol State Medical University; Address: 310, Mira Street, Stavropol, Russian Federation 355017; Phone: +7(8652)352339; e-mail: klimov_leo@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7248-1614>

Elena K. Zhekaite, researcher, Research Center for Medical Genetic, Address: 1, Moskvorechie, Moscow, Russian Federation 115522, Phone: +7(495) 5873366; e-mail: elena_zhekaite@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>

Vladimir V. Chikunov, Cand.Med.Sci., assistant professor, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2640961; e-mail: doctortvov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6011-2360>

Julia L. Melianovskaya, researcher, Research Center for Medical Genetic, Address: 1, Moskvorechie, Moscow, Russian Federation 115522, Phone: +7(495) 5873366; e-mail: melcat@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>

Svetlana V. Dolbnya, Cand.Med.Sci., assistant professor, Stavropol State Medical University; Address: 310, Mira Street, Stavropol, Russian Federation 355017; Phone: +7(8652)352339; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>

Aysa E. Zodbina, researcher, Research Center for Medical Genetic, Address: 1, Moskvorechie, Moscow, Russian Federation 115522, Phone: +7 (495) 1110303

Поступила 10.01.2019 г.

Принята к печати 13.02.2019 г.

Received 10 January 2019

Accepted for publication 13 February 2019