



ПИТАНИЕ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Сборник научных статей

В Ы П У С К 5

УДК 612.392.6.015.3(082)

Пятый выпуск сборника научных статей в области нутрициологии посвящен ключевой проблеме современной науки о питании в Союзном государстве и странах СНГ – выявлению и коррекции недостаточности витамина D. Рассматриваются механизмы плейотропного действия кальциферолов и их зависимости от других витаминных факторов и гормонального статуса организма. Обобщаются данные отечественных и зарубежных ученых по стратегии оптимизации D-витаминного статуса и сбалансированного питания в программах здорового образа жизни, долголетия. Впервые характеризуются данные эпидемиологических исследований по полиморфизму белков, относящихся к метаболизму и действию гормональной формы витамина D, оцениваются возможности и последствия избыточного потребления кальциферолов в рационах с учетом фактора инсоляции. Особое внимание уделяется методам контроля витаминной обеспеченности, роли биомаркеров в прогнозировании избыточного потребления витамина D и повышения его эффективности (биодоступности) при назначении других витаминов.

Представляет интерес для широкого круга специалистов и исследователей в области гигиены питания, пищевых технологий и профилактической медицины. Рекомендуется для практических врачей, использующих в диетологии и фармакотерапии D-витаминсодержащие препараты.

Научный редактор:

член-корреспондент, профессор,
доктор биологических наук А. Г. Мойсеёнок

Рецензенты:

заслуженный деятель науки Республики Беларусь,
член-корреспондент, доктор технических наук, профессор З. В. Ловкис,
член-корреспондент, доктор медицинских наук,
профессор В. А. Снежицкий

ISBN 978-985-08-2571-1

© ГП «Институт биохимии
биологически активных соединений
НАН Беларуси», 2020
© Оформление. РУП «Издательский дом
«Беларуская навука», 2020

ПРЕДИСЛОВИЕ

Начало XXI в. характеризуется интенсивным развитием науки о питании человека, интегрирующей представителей различных дисциплин в нутрициологию, основная задача которой – полноценное и сбалансированное питания населения. Развитие этой науки предполагает достижение оптимального питания – основы увеличения продолжительности и повышения качества жизни каждого жителя нашей страны. За истекшие два десятилетия очевиден значительный прогресс в изучении роли пищевых факторов в нарушениях здоровья человека, обеспечении высокого качества и безопасности пищевых продуктов, а также в популяризации принципов здорового питания в современном обществе. В этом аспекте чрезвычайно важен зарубежный опыт и рекомендации международных организаций, восприятие нашего общего беспокойства по причине недооценки роли нутрициологических факторов в сохранении здоровья различных категорий населения, новых, актуализированных знаниями микронутрициологии, направлений здравосозидания. Об этом ярко свидетельствует провозглашение Генеральной Ассамблеей ООН десятилетия действий по проблеме питания с 2016 по 2025 г.

В Республике Беларусь провозглашена Доктрина национальной продовольственной безопасности до 2030 г., определены приоритеты политики в области здорового питания населения на текущие годы. Существующая программа Государственного мониторинга здоровья населения и его питания основывается на выявлении групп риска возникновения инфекционных заболеваний человека, алиментарно-зависимых патологий, совершен-

ствовании технологий перерабатывающей промышленности и развитии индустрии функционального питания. Эти проблемы невозможно решить без фундаментальных разработок, направленных на выяснение микронутриентного статуса человека, совершенствование методов его оценки, поиск путей для его оптимизации, выяснение роли в поддержании высокой функциональной активности организма, резистентности к действию патологических факторов и совершенствование технологий, используемых для профилактической медицины.

В стране успешно решена проблема ликвидации йодного дефицита, внедряются технологии, способствующие снижению поступления в организм поваренной соли. Возрастающая доля пищевого потребления овоще-фруктового компонента диеты позволяет рассчитывать на улучшение витаминно-минерального баланса, предупреждение фактора риска развития недостаточности витаминов и микроэлементов. Однако ситуация с обеспеченностью населения витамином D остается напряженной. Об этом неоднократно шла речь на Межведомственном координационном совете по проблемам питания при Национальной академии наук Беларуси, а также стало важнейшим вопросом обсуждения на втором Международном конгрессе «Наука, питание и здоровье» в г. Минске 3–4 октября 2019 г. Неблагоприятную ситуацию с обеспеченностью витамином D отягощает не только географическое положение Беларуси, получающей недостаточное количество инсоляции для синтеза витамина в коже, но и практически отсутствующие доступные витаминносители на рынке пищевых продуктов. Выявленные функции этого витамина (фактически витамина-гормона) предопределили новые знания о широком спектре активности, затрагивающей не только костно-мышечную систему, но и ряд других систем организма. Это объясняет ассоциацию недостаточности витамина D с иммуно-патологией, сердечно-сосудистыми и злокачественными заболеваниями. Не установлены оптимальные дозы этого витамина для здоровья нашего населения, в особенности детского, схемы профилактического применения, возможности его использования в технологиях производства функциональных продуктов.

Можно сказать, что это направление исследований и практического использования результатов находится в стадии становления. По всей вероятности, оно должно приобрести должное звучание в структуре и научных задачах академического кластера «Республиканский центр технологии здорового питания». Представляется, что концентрирование усилий ученых и специалистов на проблеме выявления предупреждения и коррекции D-витаминной недостаточности имеет первоочередное значение в практической нутрициологии и в разработке новых функциональных продуктов. Данное направление представлено в новом выпуске международного сборника научных статей «Питание и обмен веществ», который не только обобщает достигнутый уровень знаний в этой актуальной области витаминологии, но и отражает мнение ряда ведущих витаминологов и специалистов медицинского профиля по разрешению существующих спорных и дискуссионных задач в интересах сохранения здоровья людей. Очередное издание сборника в издательстве «Беларуская навука» отражает нашу озабоченность в достижении сбалансированного питания населения и будет способствовать дальнейшему углублению наших представлений о роли витамина D в питании и сохранении здоровья, а также его расширенному применению в лечебно-профилактических целях.

*Председатель Президиума НАН Беларуси,
Председатель Межведомственного координационного совета по проблемам питания,
академик В. Г. Гусаков*

ВВЕДЕНИЕ

В пятом выпуске сборника научных статей, спустя 4 года после предыдущего издания, отражено намерение сохранить и расширить его международное представительство, сконцентрировать внимание витаминологов и нутрициологов в целом на наиболее злободневной и распространенной проблеме предупреждения и коррекции недостаточности витамина D. Очевидны плейотропные свойства этого витамина, в сущности гормона в основной метаболической форме, и стремление медицинского сообщества максимально их использовать для повышения эффективности профилактики и лечения широкого спектра заболеваний. Не вызывает сомнения распространенный и всесезонный дефицит витамина D в питании, достигающий глубокого гиповитаминоза в особенности в сочетании с низким уровнем инсоляции. Диагностика этих критических состояний не вызывает труда при использовании иммуноферментных методов. Однако эти методы не являются рутинной лабораторной практикой. Они недостаточно изучены в качестве контроля безопасного применения кальциферолов. Возникает очевидная настороженность вероятности необоснованного и бесконтрольного приема или назначения препаратов витамина D и обогащенных продуктов, что с вариантом достаточно редкой избыточной инсоляции создают угрозу гипервитаминозных состояний, а в крайних случаях, токсических проявлений избытка кальциферолов. Очевидна необходимость развития и расширения прецизионного контроля D-витаминного статуса, в котором традиционный биомаркер – кальцидиол мо-

жет и должен получить альтернативу на основе прежде всего хроматографических подходов.

Столь же очевиден вопрос о поиске путей достижения оптимального уровня кальциферолов в кровообращении и в организме в целом. Ассоциация недостаточности витамина D с различными заболеваниями порождает необходимость выяснения патогенетических механизмов развития заболеваний и их осложнений, преимущественно основных неинфекционных заболеваний человека. В оптимизации лечения получили распространение технологии применения витамина D с использованием массивных доз витамина, что требует особо взвешенного подхода к контролю безопасного применения.

Существует и альтернативный подход – достижение оптимального D-витаминного статуса организма путем назначения функционально-связанных витаминов, которые оказывают воздействие не только на транспорт и метаболизм кальциферолов, но и на формирование и особенности функционирования рецепторов гормональной формы. Эта концепция успешно реализуется школой профессора В. Б. Спиричева (г. Москва) и разделяется белорусскими исследователями. Трудно себе представить, что степень распространения дефицита витамина D не ассоциирована с повсеместной недостаточностью в питании других витаминных факторов, а реализация потенциала D-витаминотерапии и D-витаминопрофилактики может быть осуществлена без учета факторов межвитаминных взаимоотношений.

Говоря о зачинателе отечественной витаминологии профессоре В. Б. Спиричеве и его огромном вкладе в изучение витамина D (начиная с 1965 г.), нельзя не отразить его неоценимую помощь как руководителя ведущего витаминологического центра СССР и Проблемной витаминологической комиссии АМН СССР в становлении и развитии белорусской витаминологии. Вместе с основателем Гродненской биохимической школы – Ю. М. Островским и другими лидерами в области биохимии питания, В. Б. Спиричев способствовал созданию современной витаминологической науки Беларуси, в которой исследования биохимии витаминов

и их производственный потенциал достигли высокого и международного-признанного уровня. С учетом вклада В. Б. Спиричева в развитие белорусской медико-биологической науки, настоящее издание посвящается его памяти и 90-летию со дня рождения.

Стремительное развитие существующих представлений о физиологических и биохимических функциях кальциферолов получает новые импульсы и широко распространяется в связи с генетическими детерминантами, определяющими рецепторный аппарат, транспорт, метаболизм кальциферолов. Уникальные механизмы действия витамина D₃ на экспрессию генов в клетках опубликованы в работе И. Ю. Торшина и О. А. Громовой (Фармакокинетика и фармакодинамика, 2018, № 2), крупными российскими исследователями – последователями профессора В. Б. Спиричева, авторами энциклопедического издания по проблеме «Витамин D – смена парадигмы» (2015). В настоящее издание ими представлен материал, расширяющий спектр изучения метаболитов витамина D в диагностике и контроле терапии витамин D-зависимых патологий. Среди авторов сборника известный польский исследователь профессор П. Плудовски – организатор и модератор Европейской ассоциации по изучению витамина D и международных конференций «Витамин D – минимум, максимум, оптимум» (Варшава, 2015, 2017, 2019). Его работа совместно с профессором М. Холиком и профессором В. Поворознюком – мировыми лидерами в изучении биохимии, фармакологии и применения витамина D особенно ценна для сборника, поскольку может быть ориентиром современного подхода к изучению витамин D-зависимых патологий. Существенный вклад в методологию биомаркеров D-витаминного статуса сделан нашими коллегами из Института биохимии им. А. В. Паладина НАНУ (А. А. Мазанова, Н. Н. Великий и др.). Школа профессора В. В. Поворознюка, почетного доктора наук Гродненского государственного медицинского университета, в нескольких публикациях дает представление о разносторонних исследованиях и подходах в Украине для решения насущной проблемы витаминологии и клинической медицины. Очевиден вклад академика А. В. Сукало и соавторов по самой острой проблеме изучения кальциферолов – вы-

явлению и коррекции недостаточности витамина D у детей и подростков, а также исследователей во главе с Л. В. Якубовой, направленных на коррекцию D-витаминного статуса при артериальной гипертензии. Вклад белорусских исследователей в изучение проблемы D-витаминного дефицита демонстрируется обобщающими работами профессоров Э. В. Руденко, Н. С. Парамоновой и пионерскими сообщениями гродненских витаминологов.

Сформировавшийся авторский коллектив, его авторитетность и разносторонность позволяет рассматривать настоящий сборник как коллективную монографию по насущной проблеме витаминологии. Вместе с тем издание содержит рекомендации для исследователей в области физиологии, биохимии и гигиены питания, а также для специалистов перерабатывающей отрасли и разработчиков функциональных продуктов. Востребованность изложенных знаний о витамине D медицинской общественностью наших стран, их активное внедрение в производственную сферу несомненно будет способствовать укреплению здоровья людей и их долголетию.

*Член-корреспондент, профессор, доктор
биологических наук А. Г. Мойсеёнок*

О ВЫДАЮЩЕМСЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЕ И ОРГАНИЗАТОРЕ НАУКИ

К 90-летию В. Б. Спиричева (1930–2018)



22 марта 2020 г. исполнилось 90 лет со дня рождения Спиричева Владимира Борисовича – крупнейшего отечественного витаминолога, многолетнего руководителя комиссии по витаминологии Научного совета по медицинским проблемам питания АМН СССР и РАМН, заслуженного работника здравоохранения и заслуженного деятеля науки Российской Федерации. Его становление как специалиста и ученого с мировым именем происходило в тесной взаимосвязи с белорусскими биохимиками и витаминологами, в частности,

с Гродненской биохимической школой, руководимой профессором (впоследствии академиком) Ю. М. Островским. Тесный союз изначально предопределила общность научных интересов – подготовка и защита Юрием Михайловичем докторской диссертации «Обменные сдвиги при различной обеспеченности организма тиамином» (Киев, 1964) и Владимиром Борисовичем кандидатской диссертации «Роль витамина В₁ в механизме гипертрофии сердца» (Москва, 1966). В последующем школа Ю. М. Островского сосредоточилась на изучении механизмов каталитического действия тиаминдифосфата и межвитаминных



В. Б. Спиричев (в центре третьего ряда) среди участников Всесоюзного симпозиума по тиамину (1-й Гродненский, 1966)

взаимоотношений, что стало основным направлением деятельности Отдела регуляции обмена веществ АН БССР (1970), а группа В. Б. Спиричева, перешедшего из Всесоюзного научно-исследовательского института витаминологии в Институт питания АМН СССР, стала основой лаборатории витаминов и минеральных веществ Института питания АМН СССР. В сущности, произошло формирование двух витаминологических центров страны, которые тесно взаимодействовали в проведении Всесоюзных, республиканских, региональных конференций и симпозиумов, координировали (и в этом была основная роль В. Б. Спиричева и проблемной комиссии) весь спектр витаминологических исследований, включая научные коллективы Киева, Одессы, Минска, Риги, Вильнюса, Иркутска, Алма-Аты и других городов.

Проблема недостаточного и избыточного потребления витаминов рассматривалась глубоко и всесторонне, совместными усилиями разрабатывались схемы рациональной витаминотерапии и витаминпрофилактики. Как ни удивительно, докторская диссертация В. Б. Спиричева «Биохимические механизмы гипер-



Руководители симпозиума по межвитаминным отношениям (Гродно, 1975):
Ю. М. Островский первый справа в первом ряду,
В. Б. Спиричев второй справа во 2-м ряду

витаминоза D» (Москва, 1977) на много лет предвосхитила остро возникшую в наше время проблему избыточного применения кальциферолов, охватившую европейские страны в начале XXI ст.

Научное предвидение этой крупной задачи профилактической витаминологии позволило Владимиру Борисовичу обосновать альтернативную концепцию оптимизации дозовых нагрузок и раскрыть механизмы межвитаминных связей витамина D в докторской работе его ученика И. Н. Сергеева «Обмен, рецепция и применение активных метаболитов витамина D» (Москва, 1991). Детали этого исследования, аргументировавшего необходимость применения комплекса функционально-связанных витаминов, позволяющего модулировать биодоступность и биоэффективность кальциферолов, подробно рассматриваются в настоящем издании. Этому предшествовала воистину титаническая работа В. Б. Спиричева и его учеников (Н. В. Блажеевич, В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская и др.) по эпидемиологическому обследованию населения СССР обеспеченности витаминами, в том



В. Б. Спиричев (третий слева в первом ряду) среди участников 4-го Гродненского симпозиума (1977)

числе на основе экспедиционных работ в труднодоступные регионы страны, а также в зоны, пораженные после аварии на Чернобыльской АЭС.

Это дало возможность Владимиру Борисовичу впервые создать витаминологическую карту страны и обосновать важнейший постулат **«Недостаточное потребление витаминов, тем более, имеющее массовый и постоянный характер независимо от времени года, безусловно, является крайне неблагоприятным фактором, наносящим серьезный ущерб здоровью, самочувствию и благополучию всех групп населения нашей страны. Оно повышает детскую смертность, отрицательно сказывается на росте и развитии детей, ухудшает выносливость, физическую и умственную работоспособность, повышает профессиональный травматизм, усиливает отрицательное воздействие на организм ионизирующей радиации, других экологически неблагоприятных факторов внешней среды и производства, усиливает токсическое воздействие на организм**



На Всероссийском конгрессе по питанию (Москва, 2012).
Одна из последних встреч автора с В. Б. Спиричевым

алкоголя и курения. Даже идеально построенный сбалансированный рацион взрослых, рассчитанный на 2500 ккал в день, дефицитен по большинству витаминов, по крайней мере на 20 %» (В. Б. Спиричев «Что могут и чего не могут витамины». 3-е изд. М., 2003. С. 123).

Большое значение в оценке витаминного статуса населения имели докторская диссертация ученицы и наследницы В. Б. Спиричева по руководству лабораторией В. М. Коденцовой «Разработка системы биохимических критериев оценки обеспеченности организма человека витаминами группы В» (1996) и монография «Витамины» (Москва, 2015), в которой обобщается проблема витаминпрофилактики.

За прошедшие годы, безусловно, произошли положительные сдвиги в потреблении витаминносителей, улучшился витаминный статус детей, а также в группах возникновения риска поливитаминозов. Немалая роль в этом принадлежала В. Б. Спиричеву, опубликовавшему многочисленные работы по популяризации знаний о витаминах для медицинских работников и врачей, а также организовавшему производство обогащенных витаминами функциональных продуктов. Однако витаминная недостаточность населения наряду с генетическими факторами вносит значимый вклад в формирование предболезненных состояний и характеров риска неинфекционных заболеваний человека.

Реальное положение дел с обеспеченностью витамином D выглядит особенно удручающим, так как географическое положение России и Беларуси не позволяет населению получать достаточный уровень солнечной инсоляции для фотохимической реакции синтеза витамина D в коже. Сохраняющиеся полигиповитаминозные состояния понижают эффективность проводимой монопрофилактики витамином D. Поэтому концепция «Витамин D₃ + 12 витаминов» по-прежнему актуальна и, по всей вероятности, не имеет альтернативы.

С именем В. Б. Спиричева связана разработка технологий обогащения (фортификации) пищевых продуктов витаминами и комплексами микронутриентов, в значительной мере реализованная в докторской диссертации Л. Н. Шатнюк «Научные основы новых технологий диетических продуктов с использованием витаминов и минеральных веществ» и создание руководства по данной проблеме «Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами» (Новосибирск, 2004).

Научные идеи В. Б. Спиричева воплощены в трудах его многочисленных учеников, среди которых 7 докторов и 25 кандидатов наук. Но еще более многочисленна когорта его коллег, которые, опираясь на наследие крупнейшего витаминолога современности, развивают отечественную и мировую витаминологию, открывая новые горизонты в достижении оптимального питания человека, сохранении его здоровья и долголетия.

А. Г. Мойсеёнок

ГИПОВИТАМИНОЗ D У ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ДИАЛИЗЕ И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

С. В. Байко

*1-я кафедра детских болезней УО «Белорусский государственный
медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;
e-mail: childill1@bsmu.by*

Аннотация

Цель исследования – определить распространенность дефицита и недостаточности витамина D у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 4–5 стадий (ХБП 4–5), при гемодиализе (ГД) и перитонеальном диализе (ПД), после трансплантации почки (Тх) и оценить эффективность терапии холекальциферолом.

Материалы и методы. Сывороточные уровни кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, общего 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) определены у 106 детей (67 мальчиков / 39 девочек, возраст $12,4 \pm 4,8$ лет). Все пациенты были разделены на группы: Тх – 53 человека, ПД – 18, ГД – 23 и контрольная группа – 12 с ХБП 4–5 без диализа. Дефицит витамина D определялся при 25(OH)D крови менее 20 нг/мл и недостаточность при уровне 20–29 нг/мл.

Результаты. Дефицит и недостаточность 25(OH)D выявлены у 86,8 % Тх, у 88,9 % ПД, у 91,3 % ГД и у 75 % ХБП 4–5. Наименьшие значения 25(OH)D – 13,8 (8,0; 15,8) нг/мл обнаружены в ПД группе. Выявлены сезонные колебания 25(OH)D у Тх (ноябрь–апрель – 13,6 (11,6; 18,5) нг/мл и май–октябрь – 28 (20,4; 38,0), $p < 0,01$) и его снижение в динамике наблюдения (ноябрь–апрель, 2012–2013 гг. – $15,1 \pm 4,2$ нг/мл, 2014–2015 гг. – $10,5 \pm 3,6$, $p < 0,05$). Рекомендуемая схема лечения дефицита и недостаточности 25(OH)D для ХБП 3–4 стадий (ХБП 3–4) эффективна и для ХБП 4–5, ПД, ГД и Тх, однако при ежедневном приеме 8000 МЕ D₃ у 75 % детей выявляются высокие или токсические уровни 25(OH)D. Пациенты при диализе и после трансплантации почки требуют постоянного приема поддерживающих доз D₃.

Выводы. Дефицит и недостаточность витамина D широко распространены у детей, получающих ПД, ГД, Тх и ХБП 4–5, что требует как лечения, так и в последующем поддерживающей терапии препаратами витамина D.

С учетом новой классификации обеспеченности витамином D и превышения нормальных значений 25(OH)D крови при использовании дозы D₃ 8000 МЕ/сут, нами предложена модификация протокола лечения витамином D.

Ключевые слова: витамин D, гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки, лечение холекальциферолом.

Введение. ХБП сопровождается изменениями со стороны большинства органов и систем. По мере прогрессирования ХБП отмечается увеличение количества осложнений и их тяжести. Одним из осложнений, определяющих качество и продолжительность жизни пациентов, является развитие минеральных и костных нарушений (МКН). Последнее десятилетие большое количество исследований направлено на изучение основных факторов и патогенетических механизмов развития МКН-ХБП [1, 2].

Одним из важных факторов, участвующих в фосфорно-кальциевом обмене и минерализации костной ткани, является витамин D. Основное его количество в организме образуется в коже под действием УФ-облучения путем превращения 7-дегидрохолестерола (провитамина D₃) в холекальциферол (витамин D₃). Дополнительное его количество поступает в организм с пищей в виде витамина D₂ (эргокальциферола) и D₃. Обе формы витамина D в последующем транспортируются в печень при помощи витамин D-связывающего белка. Витамин D₂ и D₃ биологически неактивны, реализация биологических эффектов возможна лишь после гидроксирования в печени до 25-гидроксивитамина D (25(OH)D или кальцидиола) и в почках до 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D или кальцитриола), который является конечным и самым активным метаболитом витамина D. Кальцитриол усиливает абсорбцию кальция в тонкой кишке, стимулирует реабсорбцию кальция и фосфора в почках за счет взаимодействия со специфическим рецептором (VDR), что приводит к повышению содержания кальция и фосфора в сыворотке крови до уровня, обеспечивающего адекватную минерализацию остеоида [3–6].

Существенное уменьшение количества действующих нефронов на поздних стадиях ХБП сопровождается падением активности почечной 1 α -гидроксилазы и уменьшением синтеза каль-

цитриола. Это приводит к снижению реабсорбции кальция в кишечнике и экскреции фосфора в почечных канальцах с развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии. Гипокальциемия стимулирует секрецию ПТГ [7]. ПТГ увеличивает почечную реабсорбцию кальция и секрецию фосфора, а также стимулирует активность 1α -гидроксилазы с целью увеличения уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Однако на додиализных стадиях ХБП достичь адекватного синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ не представляется возможным. Снижение скорости клубочковой фильтрации по мере прогрессирования ХБП приводит к задержке фосфора, поскольку это основной путь его выведения из организма. В ответ на это повышается секреция фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), который является фосфатурическим гормоном и кофактором Клото. На ранних стадиях ХБП нормальные уровни фосфора в крови поддерживаются за счет увеличения его почечной экскреции под влиянием повышенных показателей FGF-23, однако в последующем с потерей существенного количества функционирующих клубочков это становится невозможным, что сопровождается высокими уровнями как фосфора, так и FGF-23 в крови. Таким образом, у детей к началу диализа, в случае отсутствия медикаментозной коррекции вышеописанных состояний, отмечается гиперфосфатемия, гипокальциемия, вторичный гиперпаратиреоз, высокие уровни FGF-23, развитие костных деформаций и задержка роста [8–14].

Рецепторы к витамину D присутствуют в большинстве тканей и клеток человеческого организма [5, 15]. Спектр биологического действия кальцитриола включает ингибирование клеточной пролиферации и влияние на их конечную дифференцировку, подавление ангиогенеза, стимулирование выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы и синтеза кателицидина макрофагами, угнетение продукции ренина. Некоторые ткани и клетки обладают активностью 1α -гидроксилазы. Локальная выработка $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может отвечать за регулирование до 200 генов, обеспечивающих многие плейотропные эффекты необходимые для поддержания здоровья ребенка [5, 15–18].

Обеспеченность организма витамином D определяется по уровню печеночного метаболита 25(OH)D ($25(\text{OH})\text{D}_2 + 25(\text{OH})\text{D}_3$) в крови, период полувыведения которого составляет 2–3 недели. Измерение уровней $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ не рекомендуется в рутинной клинической практике, поскольку он относится к короткоживущим гормонам с периодом полувыведения 4 часа и не отражает запасы витамина D в организме [17].

В соответствие с международными рекомендациями [19] дефицит витамина D определяется при уровне 25(OH)D в крови менее 20 нг/мл, недостаточность – 20–29 нг/мл.

Распространенность дефицита и недостаточности витамина D у детей с ХБП варьирует от 40 до 83 % [20–26]. Гиповитаминоз D чаще встречается у пациентов при ПД, чем при ГД, поскольку имеется значимая потеря витамин D-связывающего белка с диализатом [27, 28]. В одном из исследований установлено, что у 88 % взрослых пациентов к моменту трансплантации почки имеется дефицит и недостаточность витамина D [29].

Низкие уровни 25(OH)D, являющегося субстратом для синтеза активной формы $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в почках, способствуют развитию вторичного гиперпаратиреоза уже на ранних стадиях ХБП [30]. В некоторых исследованиях выявлена связь между низкими уровнями 25(OH)D и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и скоростью прогрессирования ХБП [31–33]. Поскольку имеется внепочечный синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, который регулирует многие важные процессы в организме, то для его обеспечения также требуется достаточное количество 25(OH)D [23, 28]. Экспертами Инициативы качества лечения заболеваний почек (KDOQI) рекомендовано ежегодное измерение уровня сывороточного 25(OH)D у детей с 2–5 и 5D стадиями ХБП, а также назначение эргокальциферола или холекальциферола при снижении его уровней в крови ниже 30 нг/мл [34]. Рекомендации по дозам и длительности лечения гиповитаминоза D имеются в литературе только для детей со стадиями ХБП 3–4 (табл. 1) [35].

Таблица 1. Рекомендованные дозы эргокальциферола у детей с ХБП 3–4

Обеспеченность витамином D	Уровень 25(OH)D, нг/мл	Доза и длительность лечения витамином D ₂
Тяжелый дефицит	< 5	Начальная доза: 8000 ЕД в день или 50 000 ЕД в неделю внутрь – 4 недели; далее: 4000 ЕД в день или 50 000 ЕД 2 раза в месяц внутрь – 2 месяца
Умеренный дефицит	5–15	4000 ЕД в день или 50 000 ЕД 2 раза в месяц внутрь – 3 месяца
Недостаточность	16–30	2000 ЕД в день или 50 000 ЕД 1 раз в месяц внутрь – 3 месяца

Материалы и методы. В исследование включено 106 детей: 12 с ХБП 4–5 без диализа, с ХБП 5 – 18 при ПД, 23 при ГД и 53 ребенка после Тх. Исследование проводилось с августа 2012 по декабрь 2016 г. на базе 2-й городской детской клинической больницы г. Минска и включало в себя кроме детей из Беларуси, пациентов из Украины, Грузии, Казахстана и Молдовы, проходивших обследование в данном стационаре. В анализ не включались дети:

с длительностью диализной терапии или после Тх менее 3 месяцев;

с наличием острой инфекционной патологии (перитониты, катетерные инфекции и т. д.) или перенесенной менее 1 месяца назад;

с тяжелыми поражениями печени (циррозы, гепатиты и др.).

У всех детей оценивали антропометрические данные (рост, масса тела) и рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Измеренные параметры физического развития трансформировали в коэффициенты стандартного отклонения (standart deviations-core, SDS). Расчет SDS производили по формуле:

$$SDS = (X-x)/SD,$$

где X – значение роста (массы тела и т. д.) у данного ребенка; x – значение среднего роста для данного пола и хронологического возраста; SD – стандартное отклонение для данного пола и хронологического возраста.

Оценку физического развития проводили с использованием нормативных таблиц [36]. Исследовались биохимические показатели крови: общий кальций (Ca) скорректированный на уровень альбумина [34, 37, 38], фосфор (P), альбумин (Алб), общая щелочная фосфатаза (ЩФ). Поскольку референтные значения для Ca, P и ЩФ изменяются с возрастом, то рассчитывались соотношения их уровней к верхней границе нормы для соответствующего возраста ($Ca/Ca_{\text{верх. граница } N}$, $P/P_{\text{верх. граница } N}$, $ЩФ/ЩФ_{\text{верх. граница } N}$). Уровни витамина D и интактного паратиреоидного гормона определяли в плазме крови методом электрохемилюминисценции (Cobas E411, RocheDiagnosticsGmbH, Германия). Биохимические параметры крови, уровни витамина D и паратиреоидного гормона исследовались в летние (май–октябрь) и зимние (ноябрь–апрель) месяцы. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании, представлена в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика детей с ХБП4–5 и заместительной почечной терапией (ЗПТ)

Параметры	ХБП 4–5 (n = 12)	Тх (n = 53)	ПД (n = 18)	ГД (n = 23)
Возраст, лет	11,0 (8,4; 15,7)	14,6 (10,9; 17)	9,3 (2,8; 16,5)	12,3 (9,2; 16,4)
Пол (n, %)				
мальчики	9 (75)	31 (58,5)	15 (83,3)	12 (52,2)
девочки	3 (25)	22 (41,5)	3 (16,7)	11 (47,8)
Страна (n, %)				
Беларусь	6 (50)	52 (98,1)	10 (55,6)	0
Украина	6 (50)	1 (1,9)	5 (27,7)	19 (82,7)
Грузия	0	0	1 (5,6)	3 (13,0)
Казахстан	0	0	2 (11,1)	0
Молдова	0	0	0	1 (4,3)
Длительность диализа или после Тх, лет	0	1,25 (0,62; 2,05)	0,92 (0,49; 2,0)	0,98 (0,39; 2,88)
SDS роста	–0,25 (–2,13; 0,83)	–1,35 (–2,11; –0,54)	–1,01 (–2,4; –0,57)	–1,92 (–2,58; –0,99)
SDS массы тела	–1,16 (–1,71; –0,33)	–0,63 (–1,25; 0,73)	–1,43 (–1,85; –0,75)	–1,58 (–2,0; –1,21)
SDS ИМТ	–1,03 (–1,56; –0,65)	0,17 (–1,04; 1,53)	–0,5 (–1,31; 0,41)	–0,92 (–1,45; –0,35)

Все пациенты на ПД получали диализирующие растворы с содержанием кальция 1,75 ммоль/л, а на ГД – 1,5–1,75 ммоль/л.

На основании полученных результатов рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ($M \pm \delta$) при нормальном распределении признака, медиану и квартили (Me (P25; P75) и Me (Min-Max)) – при распределении, отличном от нормального. Для сравнения переменных с нормальным распределением использовали параметрические методы статистической обработки данных, при неправильном – непараметрические (U -критерий Манна – Уитни, T -критерий Уилкоксона). Для сравнения двух групп по качественному бинарному признаку строили четырехпольные таблицы абсолютных частот и использовали кси-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Обработку данных проводили с использованием программ «Statistica 10», «GraphPadPrism 6», «MicrosoftExcel 2010».

Результаты. Дети, включенные в исследование, не различались по возрасту и длительности ЗПТ между группами. Среди пациентов с ХБП 4–5 и на ПД преобладали мальчики. Группа ГД в основном представлена иностранными пациентами (Украина и Грузия), а Тх – белорусами, в группах ХБП 4–5 и ПД соотношение белорусы / иностранцы составляло 1:1. Группы детей различались по массе тела ($p_{Тх-ГД} < 0,001$) и ИМТ ($p_{Тх-ГД} < 0,01$ и $p_{Тх-ХБП 4-5} < 0,05$), без значимых различий по росту (табл. 2).

Наименьшие уровни альбумина выявлены у пациентов на ПД ($p_{ПД-ХБП 4-5} < 0,01$, $p_{ПД-Тх} < 0,001$) и ГД ($p_{ГД-Тх} < 0,001$) (табл. 3). Наиболее низкие абсолютные значения $Ca/Ca_{\text{верх.граница } N}$ встречались у детей с ХБП 4–5 ($p_{Тх-ХБП 4-5} < 0,05$), а гипокальциемия чаще диагностировалась в группах ХБП 4–5 и при диализе ($p_{Тх-ХБП 4-5}$; $Тх-ПД$; $Тх-ГД} < 0,001$). Повышение абсолютных значений $P/P_{\text{верх.граница } N}$, как и частоты встречаемости гиперфосфатемии чаще определялось у пациентов с ХБП 4–5 и при диализе ($p_{Тх-ХБП 4-5ст}$; $Тх-ПД$; $Тх-ГД} < 0,05$). Не выявлено достоверных различий среди групп по абсолютным значениям $ЩФ/ЩФ_{\text{верх.граница } N}$ и частоте встречаемости повышенных значений ЩФ, хотя превышение возрастных норм ЩФ отмечено у каждого второго с ХБП 4–5 и при диализе, и у каждого третьего с Тх (табл. 3).

Таблица 3. Лабораторная диагностика и лечение МКН у детей с ХБП 4–5 и ЗПТ

Параметры	ХБП 4–5 (n = 12)	Тх (n = 53)	ПД (n = 18)	ГД (n = 23)
Альбумин, г/л	43,2 ± 5 (2,09; 2,35)	45,1 ± 3 (2,34; 2,48)	37,2 ± 5,1 (2,18; 2,53)	40,1 ± 4,3 (2,16; 2,45)
Кальций, ммоль/л	2,29 (0,89; 0,8; 0,91)	2,41 (0,93; 0,9; 0,96)	2,35 (0,89; 0,85; 0,99)	2,3 (0,88; 0,84; 0,95)
Са/Са _{верх. граница N} низкий Са, n (%) повышенный Са, n (%)	7 (58,3) 0	4 (7,5) 3 (5,7)	9 (50) 1 (5,6)	11 (47,8) 2 (8,7)
Фосфор, ммоль/л	1,84 (1,49; 2,0)	1,37 (1,22; 1,55)	1,87 (1,72; 2,0)	2,0 (1,63; 2,54)
P/P _{верх. граница N} низкий P, n (%) повышенный P, n (%)	1,03 (0,91; 1,17) 0 7 (58,3)	0,85 (0,77; 0,94) 1 (1,9) 9 (17)	0,99 (0,9; 1,21) 0 8 (44,4)	1,22 (1,05; 1,43) 1 (4,3) 19 (82,6)
ЩФ/ЩФ _{верх. граница N} повышенная ЩФ, n (%)	1,06 (0,76; 1,78) 6 (50)	0,79 (0,62; 1,07) 19 (35,8)	1,22 (0,62; 2,06) 10 (55,6)	0,8 (0,6; 1,66) 11 (47,8)
25(ОН)D, нг/мл	24,4 (17,5; 30,1)	14,6 (10,9; 17)	13,8 (8,0; 15,8)	18,1 (11,6; 22,8)
25(ОН)D _{зим} , нг/мл	25,3 (18,5; 28,7)	14,4 (11,3; 16,8)	13,7 (7,9; 15,4)	20,4 (18,1; 23,1)
25(ОН)D _{лето} , нг/мл	23,5 (16,5; 31,5)	15,2 (9,9; 17,3)	14,8 (10,9; 21,8)	14,7 (8,6; 18,4)
ПТТ, мг/мл	290,1 (113,6; 464)	36,5 (26,1; 50,3)	276,0 (84,5; 859,1)	269,0 (115,6; 641,3)
ПТТ > 300 мг/мл, n (%)	6 (50)	1 (1,9)	8 (44,4)	11 (47,8)
ПТТ < 200 мг/мл, n (%)	5 (41,7)	52 (98,1)	6 (33,3)	8 (34,8)
Прием препаратов Са, n (%)	5 (55,6)	26 (49,1)	16 (88,9)	15 (65,2)
Доза принимаемого Са, мг/сут	500–3000	250–2833	500–4000	250–1667
мг/кг/сут	50 (36,9; 57,3)	13,9 (8,6; 20)	42,1 (28,8; 65,7)	34,1 (20; 60)

Параметры	ХБП 4–5 (n = 12)	Тх (n = 53)	ПД (n = 18)	ГД (n = 23)
Прием препаратов Са и витамина D, n (%)*	5 (55,6)	26 (49,1)	12 (66,7)	14 (60,9)
Доза витамина D, ЕД/сут ЕД/кг/сут	200–1200 20 (14,8; 22,9)	66,7–2133 5,6 (3,4; 9,8)	200–1600 20 (11,3; 30,6)	50–667 12,4 (8; 15,1)
Прием активных форм витамина D, n (%)**	4 (33,3)	6 (11,3)	4 (22,2)	9 (39,1)
Доза активных форм витамина D, мкг/сут мкг/кг/сут	0,25–0,5 0,014 (0,008; 0,018)	0,125–0,25 0,006 (0,002; 0,01)	0,25–1,5 0,017 (0,008; 0,026)	0,25–0,5 0,015 (0,012; 0,018)
Без приема Са, витамина D, активных форм витамина D, n (%)	3 (25)	23 (43,4)	2 (11,1)	4 (17,4)

* Са-D₃-Никомед, Са-D₃-МИК.** Рокальтрол (кальцитриол), альфа-D₃-ТЕВА (альфакальцидол).

Как абсолютные значения ПТГ, так и частота встречаемости гиперпаратиреоза не различались между детьми на додиализных стадиях хронической почечной недостаточности (ХПН) и при диализе.

Наиболее низкие уровни витамина D определялись у детей при ПД ($p_{\text{ПД-ХБП 4-5}} < 0,05$) без существенных колебаний в зимний и летний периоды времени во всех группах (табл. 3, рис. 1). Выявлена высокая частота дефицита и недостаточности витамина D во всех группах (ХБП 4–5: 33,3 и 41,7 %, Тх: 62,3 и 24,5 %, ПД: 77,8 и 11,1 %, ГД: 65,2 и 26,1 % соответственно) без значимых различий между группами (рис. 2), несмотря на то, что практически каждый второй ребенок получал витамин D в комбинации с карбонатом кальция (табл. 3). Распространенность дефицита и недостаточности витамина D существенно выше у пациентов с тяжелой почечной патологией, чем у здоровых белорусских детей (7,1 и 36,1 % соответственно) [39, 40].

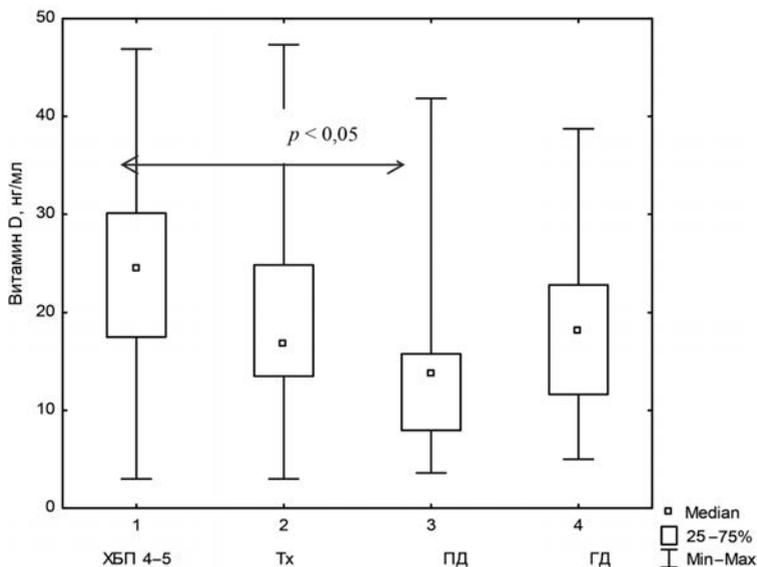


Рис. 1. Обеспеченность витамином D детей с ХБП 4–5, при диализе и после Тх

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Введение.....	6
<i>Мойсеёнок А. Г.</i> О выдающемся исследователе и организаторе науки. К 90-летию В. Б. Спиричева (1930–2018).....	10
<i>Байко С. В.</i> Гиповитаминоз D у детей, находящихся на диализе и после трансплантации почки	16
<i>Бекетова Н. А., Жилинская Н. В.</i> Взаимосвязь показателей обеспеченности витамином D и жирорастворимыми витаминами-антиоксидантами взрослого трудоспособного населения России.....	38
<i>Бекетова Г. В., Поворознюк В. В., Сиваченко Ю. В., Мусиенко А. С.</i> Влияние возраста, пола, полового развития и сезонности на уровень 25(OH)D у школьников г. Киева	48
<i>Громова О. А., Торшин И. Ю.</i> Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин D-зависимых патологий	57
<i>Гуринович В. А., Хвесько И. С.</i> Оптимизация ВЭЖХ в оценке биодоступности кальциферолов.....	75
<i>Коденцова В. М.</i> Витаминология сегодня: достижения, проблемы и перспективы (К 90-летию профессора В. Б. Спиричева и 50-летию лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»).....	84
<i>Мазанова А. А., Великий Н. Н., Шиманский И. А., Василевская В. Н., Дробот Л. Б.</i> Иммуноэнзимная тест-система для определения содержания 25(OH)D – ключевого маркера обеспеченности организма человека витамином D	100
<i>Максимчик Ю. З., Хвесько И. С., Гуринович В. А., Островский А. А., Мойсеёнок А. Г.</i> Толерантный уровень потребления, гипервитаминоз и токсичность витамина D	130
<i>Марцыняк С. М., Поворознюк В. В., Кинчая-Полицук Т. А.</i> Медикаментозное лечение нарушений метаболизма костной ткани у больных витамин D-зависимым рахитом I-го типа	140

<i>Мойсеёнок А. Г., Янковская Л. В., Мойсеёнок Е. А., Морголь А. С., Хвесько И. С.</i> Применение поливитаминного комплекса для повышения эффективности D-витаминопрофилактики.....	153
<i>Морголь А. С., Якубова Л. В.</i> Связь эхокардиографических показателей с уровнем витамина D у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.....	177
<i>Мысливец М. Г., Парамонова Н. С.</i> Витамин D у детей с ювенильным идиопатическим артритом	183
<i>Панькив В. И., Поворознюк В. В., Панькив И. В., Пашиковская Н. В., Юзвенко Т. Ю.</i> Статус витамина D у амбулаторных пациентов эндокринологического центра	195
<i>Парамонова Н. С., Синица Л. Н.</i> Обеспеченность витамином D недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в неонатальном периоде ..	205
<i>Плудовски П.</i> Статус витамина D в Польше.....	217
<i>Поворознюк В. В., Дзерович Н. И., Балацькая Н. И., Белинская А. С., Поворознюк Р. В., Гриб Н. В.</i> Витамин D и саркопения у женщин в постменопаузальном периоде.....	222
<i>Поворознюк В. В., Мусиенко А. С., Дзерович Н. И., Поворознюк Р. В., Иваник А. С., Гриб Н. В.</i> Связь между ожирением и уровнем витамина D у женщин в постменопаузальном периоде.....	235
<i>Поворознюк В. В., Плудовски П., Холик М., Балацькая Н. И., Дзерович Н. И., Солоненко Т. Ю., Иваник О. С.</i> Дефицит и недостаточность витамина D у пациентов с костно-мышечными нарушениями	246
<i>Руденко Э. В., Руденко Е. В.</i> Гиповитаминоз D: актуальность проблемы, современные подходы к диагностике и лечению	265
<i>Сукало А. В., Бовбель И. Э., Журавлева А. М., Васюкович С. А., Нефагина Н. В.</i> Дефицит и недостаточность витамина D у детей и подростков г. Минска и Минской области.....	279
<i>Хвесько И. С., Мойсеёнок А. Г.</i> Генетические детерминанты статуса витамина D и его эффективности	287
<i>Шатнюк Л. Н., Коденцова В. М.</i> Практическая реализация концепции В. Б. Спиричева «D ₃ + 12 витаминов».....	301
<i>Якубова Л. В., Семячкина-Глушковская О. В.</i> Влияние витамина D на сердечно-сосудистую систему при стресс-индуцированной артериальной гипертензии	307
Приложение. Экспертная оценка рекомендаций уровня потребления витамина D с пищевыми и фармацевтическими витаминосителями для различных групп населения	312