

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Галашевская А.А.¹, Почкайло А.С.¹, Бриль Н.В.², Борисенко Т.Д.³

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

г. Минск, Республика Беларусь,

² УЗ «Минская областная детская клиническая больница»,

а/г Лесной, Республика Беларусь,

³ УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен анализ профилактического применения лекарственных препаратов витамина D (холекальциферола) у детей с детским церебральным параличом (ДЦП). В исследование включено 157 детей с ДЦП в возрасте 2–18 лет (медиана: 9,4 (6,1; 12,9) года), проходивших обследование в республиканском центре детского остеопороза. Установлено, что медикаментозную профилактику дефицита витамина D на регулярной основе получали 22,3 %, эпизодически – 29,9 %, не получали – 47,8 % от всех обследованных пациентов.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, дефицит витамина D, холекальциферол, профилактика.

Введение. В последние десятилетия проблеме дефицита витамина D уделяется большое внимание во многих медицинских сферах. Многочисленные исследования по изучению витамина D указывают на его многовекторную роль в организме человека и разнообразные негативные последствия, связанные с недостаточной обеспеченностью им, особенно – в детском возрасте [1]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности дефицита витамина D во всех возрастных группах, достигающей размеров пандемии, и рассматриваемой в качестве растущей проблемы общественного здравоохранения во всем мире [2].

Одной из причин пандемии дефицита витамина D является отсутствие понимания того, что пребывание на солнце считается основным источником витамина D для большинства детей и взрослых [2]. Различные экологические, социокультурные и поведенческие факторы могут приводить к недостаточной выработке витамина D в коже, включая снижение эффективного воздействия солнечного света из-за чрезмерного использования солнцезащитных кремов, закрытой одежды, более темной пигментации кожи, проживания в высоких географических широтах или в условиях пасмурного климата [2, 3]. Вторым важным источником витамина D для организма человека являются продукты питания, однако диетические источники ограничены жирной рыбой, говяжьей печенью, яичным желтком и молочными продуктами [3]. Впрочем, даже при тщательном следовании принципам здорового питания на долю снабжения организма витамином D из пищевых источников приходится обычно не более 10 % [1]. С учетом двух основных путей поступления витамина D в организм становится очевидным, что его дефицит может возникнуть либо в условиях недостаточного синтеза в коже, либо при низком поступлении с пищей, а также при нарушении процессов всасывания и метаболизма витамина D в организме.

Восполнение дефицита витамина D с помощью препаратов витамина D в настоящее время является необходимым условием для достижения и поддержания оптимальной концентрации 25(OH)D в сыворотке крови [1, 2].

Дети с ДЦП, особенно – неспособные к самостоятельному передвижению и нуждающиеся в постоянной помощи других лиц, являются уязвимой группой, предрасположенной к дефициту/недостаточности витамина D [1, 3]. Основными факторами, способствующими дефициту/недостаточности витамина D в этой когорте пациентов, являются: снижение воздействия солнечного света, недостаточное поступление витамина D с пищей из-за проблем с питанием, прием антиконвульсантов для лечения коморбидной патологии (эпилепсии, судорожного синдрома), нарушающие метаболизм витамина D [4, 5, 6]. Сочетание нескольких факторов вызывает кумулятивный эффект, существенно повышая риск развития дефицита витамина D [5]. Учитывая ограниченность пищевых источников и множество факторов, влияющих на получение достаточного количества витамина D посредством воздействия солнечного света, ожидаемо, что преобладающее большинство детей с ДЦП не могут обеспечивать себя витамином D за счет естественных источников и нуждаются в дополнительном приеме лекарственных препаратов витамина D [5].

Следует отметить, что врачи-клиницисты в процессе ведения детей с ДЦП очень часто делают акцент на лечении таких симптомов, как боль, спастичность и ограниченная подвижность, в то время как большинство из этих симптомов усугубляется наличием дефицита витамина D. Учитывая инвалидизирующий характер заболевания, обеспеченность витамином D у детей с ДЦП нельзя игнорировать [6].

Одной из возникающих перед практическим специалистом задач является подбор пациенту конкретной дозы и длительности применения лекарственных препаратов витамина D. В настоящее время не существует единой позиции экспертного сообщества относительно оптимальной дозы добавок витамина D как среди здоровых детей, так и в группах риска по развитию дефицита витамина D, включая детей с ДЦП [1, 5, 7, 8, 9]. Профилактика дефицита витамина D в общей популяции с применением препаратов витамина D (холекальциферола) должна быть индивидуализирована в зависимости от возраста, массы тела, инсоляции человека, особенностей питания и образа жизни [7]. В группах риска, если практические рекомендации по конкретным заболеваниям отсутствуют, медикаментозная профилактика дефицита витамина D должна проводиться в соответствии с рекомендациями, принятыми для населения в целом [7]. Однако, несмотря на наличие многочисленных клинических рекомендаций в отношении диагностики и лечения дефицита витамина D, во всем мире отмечается низкая приверженность к назначению и приему препаратов витамина D, особенно в условиях отсутствия национальных руководств по проблеме дефицита витамина D [10].

Цель работы: оценить частоту и эффективность профилактического применения лекарственных препаратов витамина D (холекальциферола) у детей с детским церебральным параличом.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 157 детей с ДЦП в возрасте от 2 до 18 лет (медиана возраста: 9,4 (6,1; 12,9) года), проходивших обследование в республиканском центре детского остеопороза, функционирующем на базе учреждения здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница», в период 2019–2023 гг.

Исследование уровня общего 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови проводилось в клиничко-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Минска. Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с рекомендациями «Practical guidelines for supplementation of Vitamin D and treatment of deficits in Central Europe» [9]: дефицит – уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл, субоптимальный статус обеспеченности (недостаточность) – 20–29 нг/мл, оптимальный (адекватный) статус обеспеченности – 30–49 нг/мл, высокий уровень – 50–100 нг/мл. Уровень более 100 нг/мл расценивали как опасный для общего состояния здоровья (уровень витамина D с возможным проявлением токсичности), требующий сокращения/прекращения приема витамина D [8, 9]. В соответствии с рядом международных и национальных руководств уровень 25(OH)D менее 10 нг/мл интерпретировался как тяжелый дефицит витамина D [1].

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA 8.0. Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали тест Шапиро-Уилка. В связи с несоответствием закону нормального распределения количественные данные представлены в формате медианы (Me) и квартилей (LQ25; UQ75). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводили с использованием критерия Манна-Уитни, трех и более – критерия Краскела-Уоллиса с последующим парным сравнением групп тестом Манна-Уитни. Для определения статистически значимых различий качественных величин использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2), критерий χ^2 с поправкой Йетса. Различия считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. В зависимости от наличия приема в анамнезе лекарственных препаратов витамина D (на основе холекальциферола), пациенты с ДЦП были разделены на 3 группы. В первую группу ($n=35$; 22,3 %) включены дети, получавшие до исследования препараты холекальциферола на регулярной основе, во вторую ($n=47$; 29,9 %) – дети, принимавшие препараты холекальциферола эпизодически, в третью ($n=75$; 47,8 %) – дети, которым медикаментозная профилактика дефицита/недостаточности витамина D не проводилась. Суточная доза холекальциферола, режим и длительность его приема фиксировались в процессе сбора анамнеза перед проведением лабораторного обследования. До включения в исследование препараты холекальциферола на регулярной основе в течение 3 месяцев и более в дозе 500 МЕ/сут получали 7 (20,0 %) пациентов, в дозе 1000–1500 МЕ/сут – 22 (62,9 %), 2000 МЕ/сут – 2 (5,7 %), более 2000 МЕ/сут – 4 (11,4 %) пациента. Из числа обследованных 61 (38,9 %) пациент в течение 6 месяцев и более получал антиконвульсанты, у 92 (58,6 %) пациентов отсутствовала способность к самостоятельному передвижению (IV–V уровни глобальных моторных функций по классификации GMFCS). Характеристика пациентов с ДЦП, включенных в настоящее исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с ДЦП

Показатель	Группа 1, n=35	Группа 2, n=47	Группа 3 n=75	p
Возраст, лет	7,4 (3,9; 11,8)	8,9 (5,1; 12,8)	10,1 (7,6; 13,5)	$p_{1-2}=0,428$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,029$
Возраст, n (%)				
■ 2–6 лет	16 (45,7)	17 (36,2)	10 (13,3)	$p_{1-2}=0,383$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,003$
■ 7–18 лет	19 (54,3)	30 (63,8)	65 (86,7)	
Пол, n (%)				
■ мальчики	19 (54,3)	26 (55,3)	40 (53,3)	$p_{1-2}=0,925$ $p_{1-3}=0,926$ $p_{2-3}=0,830$
■ девочки	16 (45,7)	21 (44,7)	35 (46,7)	
Отсутствие способности к самостоятельному передвижению (GMFCS IV-V), n (%)	27 (77,1)	29 (61,7)	36 (48,0)	$p_{1-2}=0,213$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,140$
Прием антиконвульсантов, n (%)	16 (45,7)	16 (34,0)	29 (38,7)	$p_{1-2}=0,284$ $p_{1-3}=0,484$ $p_{2-3}=0,606$

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по гендерному признаку, однако отличались по возрасту. Обращает на себя внимание тот факт, что значимо чаще медикаментозная профилактика дефицита/недостаточности витамина D проводилась у детей более младшего возраста (таблица 1). Следует также отметить, что преобладающее большинство детей, которым проводилась медикаментозная профилактика дефицита витамина D, имели более тяжелую форму ДЦП (77,1 % с GMFCS IV-V), что, вероятно, свидетельствует о лучшей информированности медицинских специалистов о проблеме и, следовательно, назначении ими препаратов холекальциферола этой особо уязвимой категории пациентов, а также приверженности к лечению законных представителей ребенка.

Следующим этапом исследования явилась оценка статуса обеспеченности витамином D пациентов с ДЦП (рисунок 1).

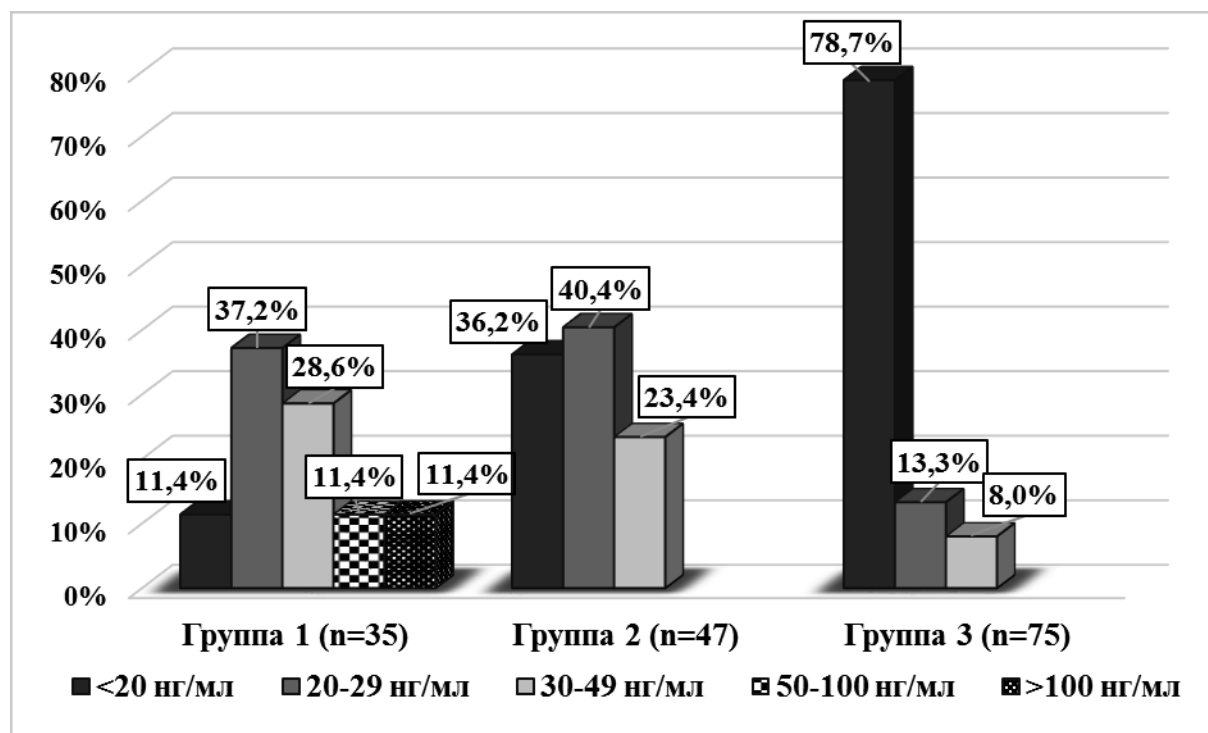


Рисунок 1 – Статус обеспеченности витамином D детей с ДЦП

При анализе обеспеченности витамином D пациентов с ДЦП установлено, что дефицит и недостаточность витамина D регистрировались во всех группах исследования. Ожидается, что самая низкая обеспеченность витамином D наблюдалась у пациентов, которым не проводилась медикаментозная профилактика гиповитаминоза D (группа 3), суммарно дефицит и недостаточность витамина D в данной группе составили 92,0 %, в том числе – у каждого пятого ребенка (20,0 %) отмечался тяжелый дефицит. На фоне эпизодического приема препаратов холекальциферола (группа 2) дефицит и недостаточность витамина D выявлены в 76,6 % случаев, в том числе – у 1 пациента обнаружен тяжелый дефицит. У пациентов 1-й группы, несмотря на регулярный прием препаратов холекальциферола, дефицит и недостаточность суммарно составили 48,6 %, однако тяжелый дефицит витамина D не регистрировался. В то же время у 4 (11,4 %) пациентов данной группы выявлен высокий уровень витамина D и еще у 4 (11,4 %) – уровень витамина D с возможным проявлением токсичности.

В ходе дальнейшего исследования установлено, что в группе пациентов, принимавших препараты холекальциферола на регулярной основе, медиана сывороточной концентрации 25(OH)D была значимо выше по сравнению с группой пациентов, получавших их эпизодически и без дотации холекальциферола (30,8 нг/мл против 24,2 нг/мл и 15,1 нг/мл соответственно; $p < 0,001$) (таблица 2).

Таблица 2 – Содержание 25(OH)D в сыворотке крови у детей с ДЦП, нг/мл

Категория пациентов	n	25(OH)D			p
		Me (LQ ₂₅ ; UQ ₇₅)	min	max	
Группа 1	35	30,8 (22,1; 49,4)	12,5	>160	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Группа 2	47	24,2 (16,7; 29,6)	8,7	49,3	
Группа 3	75	15,1 (10,4; 19,6)	2,3	48,7	
Всего	157	19,6 (14,4; 28,5)	2,3	>160	–

Учитывая регистрацию на фоне регулярного приема препаратов холекальциферола широкого диапазона значений кальцидиола (от 12,5 нг/мл до более 160 нг/мл), с практической точки зрения важным представляется анализ содержания 25(OH)D в сыворотке крови у детей с ДЦП в зависимости от получаемой суточной дозы холекальциферола (таблица 3).

Таблица 3 – Содержание 25(OH)D в сыворотке крови у детей с ДЦП в зависимости от суточной дозы препаратов холекальциферола, нг/мл

Суточная доза витамина D, МЕ/сут	n	25(OH)D			p
		Me (LQ ₂₅ ; UQ ₇₅)	min	max	
500	7	26,1 (21,4; 28,5)	16,0	29,8	p ₁₋₂ =0,154 p ₁₋₃ =0,040 p ₁₋₄ =0,008 p ₂₋₃ =0,347 p ₂₋₄ =0,006 p ₃₋₄ =0,060
1000–1500	22	31,7 (22,1; 47,1)	12,5	114,3	
2000	2	42,25	36,9	47,6	
>2000	4	130,0 (78,7; 160,0)	57,3	>160	

Анализ данных таблицы 3 показывает, что на фоне приема препаратов холекальциферола в профилактической дозе 500 МЕ/сут медиана сывороточной концентрации 25(ОН)D находилась в диапазоне недостаточности (26,1 нг/мл), при этом у одного пациента отмечался дефицит витамина D (16,0 нг/мл). При приеме препаратов холекальциферола в дозах 1000–1500 МЕ/сут медиана кальцидиола достигла оптимального уровня (31,7 нг/мл), тем не менее, около половины детей (45,4 %) имели дефицит и недостаточность витамина D (13,6 % и 31,8 % соответственно). Вместе с тем у 3 (13,6 %) пациентов зарегистрированы высокие уровни 25(ОН)D, а у 1 (4,5 %) пациента – уровень витамина D с возможным проявлением токсичности. Препараты холекальциферола в дозе свыше 2000 МЕ/сут принимали 4 ребенка, при этом у одного ребенка выявлен высокий уровень 25(ОН)D, а у 3 детей – уровень с возможным проявлением токсичности. Данные обстоятельства указывают на необходимость регулярного лабораторного контроля эффективности и безопасности проводимой медикаментозной профилактики дефицита витамина D у детей с ДЦП путем измерения уровня 25(ОН)D в сыворотке крови с целью своевременной коррекции применяемой дозы витамина D. Однако в реальной клинической практике по ряду причин исследование уровня 25(ОН)D нередко ограничено. Мы считаем, что в случае отсутствия возможности исследования уровня кальцидиола при проведении медикаментозной профилактики следует учитывать индивидуальные факторы риска пациента, включая его возраст, массу тела, уровень инсоляции, характер и рацион питания, наличие коморбидной патологии и анамнез приема лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм витамина D. На наш взгляд, для большинства пациентов с ДЦП в возрасте от 2 до 18 лет в данной ситуации прием холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут безопасен и позволит избежать дефицита витамина D.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что медикаментозную профилактику дефицита/недостаточности витамина D среди обследованных детей с ДЦП в возрасте от 2 до 18 лет на регулярной основе получали 22,3 % пациента, эпизодически – 29,9 %, не получали – 47,8 %. В то же время нами выявлена чрезвычайно высокая распространенность дефицита и недостаточности витамина D, достигающая 92 % у пациентов, которым не проводилась медикаментозная профилактика гиповитаминоза D, 76,6 % на фоне эпизодического и 48,6 % на фоне регулярного приема препаратов холекальциферола. Результаты нашего исследования подтверждают целесообразность оптимизации мероприятий по профилактике гиповитаминоза D среди детей с ДЦП, включая обязательную дотацию их рациона препаратами витамина D с учетом исходного уровня кальцидиола и индивидуальных факторов риска, а также периодический контроль уровня 25(ОН)D с целью оценки эффективности и безопасности принимаемой дозы витамина D и при необходимости своевременной ее коррекции.

Литература

1. Дефицит витамина D в педиатрической практике: современные подходы к медицинской профилактике, диагностике, лечению: учеб.-метод. пособие / А.С. Почкайло [и др.]. – Минск: Капитал Принт, 2021. – 96 с.
2. Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention / M.F. Holick // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 153–165.
3. Joshi, M. Vitamin D Deficiency in Chronic Childhood Disorders: Importance of Screening and Prevention / M. Joshi, S. Uday // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15, № 12: 2805.

4. Akpinar, P. Vitamin D status of children with cerebral palsy: Should vitamin D levels be checked in children with cerebral palsy? / P. Akpinar // North Clin Istanbul. – 2018. – Vol. 5, № 4. – P. 341–347.
5. Галашевская, А.А. Факторы риска и диагностика остеопороза у детей с детским церебральным параличом / А.А. Галашевская, А.С. Почкайло // Педиатрия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 556–568.
6. Alenazi, K.A. Vitamin D deficiency in children with cerebral palsy: A narrative review of epidemiology, contributing factors, clinical consequences and interventions / K.A. Alenazi // Saudi J Biol Sci. – 2022. – Vol. 29, № 4. – P. 2007–2013.
7. Płudowski, P. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland / P. Płudowski [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 3: 695.
8. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2021. – 116 с.
9. Płudowski, P. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski [et al.] // Endokrynol Pol. – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 319–327.
10. Arshad, H. Adjunctive vitamin D therapy in various diseases in children: a scenario according to standard guideline / H. Arshad // BMC Pediatr. – 2022. – Vol. 22, № 1: 257.

EVALUATION OF PREVENTIVE VITAMIN D IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Halasheuskaya A.A.¹, Pachkaila A.S.¹, Bryl N.V.², Borisenko T.D.³

¹ *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Republic of Belarus,*

² *Minsk Regional Children's Clinical Hospital,
Lesnoy, Republic of Belarus,*

³ *1st City Clinical Hospital,
Minsk, Republic of Belarus,*

The article presents an analysis of the prophylactic use of vitamin D (cholecalciferol) in children with cerebral palsy. The study included 157 children with cerebral palsy aged 2–18 years (median: 9.4 (6.1; 12.9) years), who were examined at the Republican Center for Children's Osteoporosis. It was found that 22.3 % of patients received drug prevention of vitamin D deficiency/insufficiency on a regular basis, 29.9 % occasionally, and 47.8 % did not receive it.

Keywords: cerebral palsy, vitamin D deficiency, cholecalciferol, prevention.

Поступила 25.09.2023