

ВИТАМИНЫ И ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ (ПО ДАННЫМ МЕТА-АНАЛИЗА РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Р. Сайгитов, доктор медицинских наук,
Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
E-mail: saygitov@yandex.ru

Суммирование результатов рандомизированных контролируемых исследований показало, что рутинное назначение витаминов или витаминно-минеральных комплексов сопровождается умеренным увеличением роста, но не массы тела детей. Эффект от применения микронутриентов максимален в подгруппе низкорослых детей.

Ключевые слова: дети, микронутриенты, рост, масса тела, мета-анализ.

За последние десятилетия витамины и витаминно-минеральные комплексы (ВМК) прочно закрепились на позиции наиболее широко применяемых в педиатрии препаратов. Опросы родителей в некоторых странах показывают, что витамины и(или) микроэлементы принимают более половины детей дошкольного возраста [37]. В России, как и в других индустриально развитых странах мира, дети принимают витамины чаще взрослых [4, 37]. Более того, в России сохраняется тенденция к увеличению продаж витаминных препаратов [3].

Несомненно, что установленный дефицит витаминов и(или) минералов является прямым медицинским показанием к назначению соответствующего микронутриента. Вместе с тем только примерно в 40% случаев витамины приобретаются согласно предписанию врача, и примерно с такой же частотой решение о покупке витаминов принимается самостоятельно [1, 4]. Среди немедицинских причин использования витаминов и ВМК следует отметить высокий социальный статус родителей, приверженность матери приему витаминов во время беременности, плохой, по мнению родителей, аппетит у ребенка и его быстрая утомляемость [4, 37].

В последнее время большое значение придано роли витаминов и минералов в физическом развитии ребенка. Так, в базе данных PubMed (Национальная медицинская библиотека, США) цитируются результаты более 250 контролируемых исследований, посвященных изучению влияния микронутриентов на рост и массу тела детей при их применении в виде монопрепаратов или в составе ВМК. Вместе с тем необходимо отметить, что воспроизводимость результатов этих исследований невысока. Например, по данным мета-анализа К. Brown и соавт., влияние цинка на рост детей подтверждено только в 11 из 34 проведенных исследований [9]. В рамках этого мета-анализа оценивалось и влияние на физическое развитие ребенка витамина А и железа. В обоих случаях самостоятельное значение микронутриентов подтверждено не было. Напротив, в мета-анализе 5 рандомизированных исследований обнаружено положительное влияние на рост детей многокомпонентной микронутритивной поддержки (как минимум, витамин А, витамины группы В, фолиевая кислота, железо и цинк) [24].

С целью изучения влияния комплекса витаминов или ВМК на рост и массу тела детей был проведен систематический анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований по данной проблеме.

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА

Поиск осуществлялся по базе данных PubMed (период поиска – с 1966 по 2007 г.). Объект поиска – рандомизированные контролируемые исследования. Критерии включения: дети (возраст <18 лет); применение комбинации не менее чем из 4 витаминов и(или) минералов; частота применения – не менее 5 дней в неделю. В качестве контроля должно было использоваться плацебо или низкокалорийный продукт, являвшийся основой для микронутриентов (сок, молоко, печенье и др.). Поиск осуществлялся в 2 направлениях: в 1-м случае – по предметным заголовкам (MeSH) «multimicronutrient» или «multiple micronutrient» с ограничением по возрасту (исследования, включавшие лиц не старше 18 лет – adolescent) и с использованием ключевого слова «placebo»; 2-й вариант – поиск сфокусирован на популяции детей (infant – adolescent) и ограничен ключевыми словами «micronutrient», «height», «weight» и «placebo».

АНАЛИЗ ДАННЫХ

Для определения эффекта вычислялась стандартизованная разница средних (SMD¹). Если использовался единый масштаб измерения, вычислялась взвешенная разница средних (weighted mean difference – WMD). Гетерогенность результатов исследований рассчитывалась с помощью теста χ^2 и вычисления величины I^2 . Гетерогенность считалась значимой, если величина I^2 превышала 50% [10, 15]. При всех сравнениях использовалась модель случайных эффектов. Все результаты представлялись с 95% доверительным интервалом (ДИ) или в виде медианы (25-й, 75-й процентиля). Величина r вычислялась в двустороннем тесте. Анализ был выполнен с использованием программы RevMan 4.2.8 (RevMan, Великобритания), дополнительные статистические вычисления – с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., США).

Первичный поиск позволил обнаружить 11 публикаций, соответствующих критериям включения [6, 8, 11, 14, 17, 22, 25, 28, 30, 32, 33]. Поиск по спискам литературы указанных статей, а также по спискам литературы тематического мета-анализа и обзора [25, 27] позволил обнаружить результаты еще 9 оригинальных исследований [22–30]. Дизайн рандомизированного, двойного слепого, плацебоконтролируемого исследования был зафиксирован в 12 из 20 случаев [6, 12, 14, 17, 20, 22, 25, 28, 30, 33, 34]. В остальных случаях дизайн контролируемого исследования был реализован при «ослепении» только детей или их родителей. В 3 исследованиях рандомизация была кластерной [5, 29, 36].

В мета-анализ не были включены результаты 8 исследований. Из них в 2 была зафиксирована неэффективная рандомизация (группы сравнения исходно различались по росту и массе тела) [5, 21]. Результаты обоих исследований свидетельствовали о статистически значимом увеличении роста [21] и массы тела [5, 21] при применении микронутриентов (активный компонент содержал 12 и 4 витамина и(или) минерала соответственно). В 3 публикациях отсутствовали результаты измерения роста и массы тела (во всех случаях имелось только заключение об отсутствии эффекта) [11, 14, 29]. В 2 случаях не было доступа к полным текстам статей (всего 1137 детей в возрасте от 6 до 16 лет; длительность применения

Таблица 1

Общая характеристика исследований, включенных в мета-анализ

Исследование	Страна	n	Длительность исследования, мес	Возраст детей	Рост, см*	Масса тела, кг*
D. Ash [7]	Танзания	830	6	6–11 лет	125,0	24,9
C. Bates [8]	Гамбия	60	12	8–14 лет	138,9	29,9
C. Smuts [33]	Индонезия, Перу, ЮАР, Вьетнам	1134	6	6–12 мес	68,5	8,1
D. Liu [19]	Китай	226	3	6–13 мес	70,2	8,7
C. Lopriore [21]	Алжир	374	6	3–6 лет	90,9	12,6
M. Penny [23]	Перу	165	6	6–36 мес	77,8	10,3
J. Rivera [26]	Мексика	337	12	8–14 мес	70,8	8,2
F. Solon [34]	Филиппины	851	4	10 лет*	126,9	24,7
B. Thu [35]	Вьетнам	168	3	6–24 мес	71,5	8,3
S. Hyder [18]	Бангладеш	1125	12	12 лет*	137,2	28,2
M. Faber [13]	ЮАР	361	6	6–12 мес	69,1	9,0
M. Kumar [37]	Индия	413	9	5–15 лет	118,6	20,7

Примечание. * указаны средние значения показателя для группы детей, получавших микронутриенты.

Таблица 2

Состав препаратов, примененных в исследованиях

Состав препаратов (число исследований)	Содержание
Витамин А, мкг (n=11)	450 (354; 513)
Витамин В ₂ , мг (n=10)	0,76 (0,47; 1,00)
Витамин В ₁₂ , мкг (n=10)	1,0 (0,6; 2,8)
Fe, мг (n=10)	9,0 (5,8; 10,0)
Витамин В ₆ , мг (n=9)	1,0 (0,5; 1,5)
Фолиевая кислота, мкг (n=9)	140 (100; 150)
Витамин С, мг (n=9)	56 (35; 72)
Витамин Е, мг (n=9)	10,0 (5,7; 10,0)
Цинк, мг (n=9)	5,3 (3,8; 10,0)
Витамин РР, мг (n=8)	8,0 (4,4; 12,4)
Витамин В ₁ , мг (n=5)	1,00 (0,50; 1,75)
Витамин D ₃ , Ед (n=5)	240 (200; 256)
Йод, мкг (n=4)	54 (47; 63)
Медь, мг (n=4)	0,63 (0,48; 0,74)
Ca, мг (n=3)	5; 300; 500
Витамин В ₅ , мг (n=2)	5,0; 12,5
Магний, мг (n=2)	50; 78
Селен, мкг (n=2)	10; 23
Биотин, мкг (n=1)	100
Калий, мг (n=1)	567

микронутриентов в обоих исследованиях – 14 мес). В аннотациях указанных статей даны заключения о более выраженном в сравнении с плацебо влиянии микронутриентов на рост и массу тела детей [28, 30]. В мета-анализ не включены

и результаты исследования F. Bennett и соавт., изучавших влияние ВМК на рост детей с синдромом Дауна [8].

В табл. 1 представлена характеристика исследований и пациентов, включенных в мета-анализ. В общей сложности в исследованиях принял участие 6041 ребенок в возрасте от 6 мес до 15 лет, из них завершили исследование 5387 (89%) детей. Половина детей – 50% (38; 53) была мужского пола. В 4 исследованиях микронутриенты применяли 5 дней в неделю, в 3–6 дней, в 5 – каждый день.

Состав комплекса витаминов и ВМК, примененных в исследованиях, представлен в табл. 2. 1 комплекс микронутриентов был представлен 11 (10; 16) компонентами, при этом соотношение витамины:минералы составило 2,3 (1,7; 2,7).

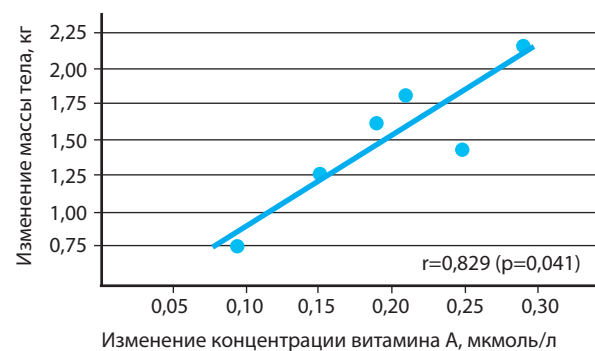
Анализ влияния микронутриентов на рост детей был осуществлен по результатам 12 исследований в 13 группах детей. Показано, что микронутриенты в противоположность плацебо способствовали увеличению роста детей: показатель SMD составил 0,29 (95% ДИ – 0,09–0,47; p=0,003). Статистически значимое влияние микронутриентов с учетом объема выборки было отмечено в 6 исследованиях, общее число участников – >150 человек. Выявлена значимая гетерогенность результатов исследований (I²=88,5%). Анализ причин гетерогенности показал, что величина SMD обратно коррелировала со степенью увеличения роста детей в ходе наблюдения (оценивалось по Спирмену; r=-0,545; p=0,054), т.е. преимущество применения поливитаминов или ВМК было минимальным у детей, находящихся в фазе быстрого роста. Кроме того, однородное (I²=0%) и вместе с тем выраженное – SMD 0,58 (0,33–0,84; p<0,001) – влияние микронутриентов на рост отмечено у низкорослых детей с индексом HAZ² <-2,0 [20, 34]. Анализ в подгруппах показал также, что преимущество микронутриентов перед плацебо было статистически значимым в исследованиях, в которых оценка изменения физического развития детей была первичной конечной точкой – SMD 0,32 (0,09–0,56) (p=0,006). В тех исследованиях, где анализ указанных характеристик имел второстепенное значение [7, 12, 22, 36], влияния микронутриентов на рост отмечено не было: SMD 0,16 (-0,08–0,041; p=0,19).

Не было установлено и дополнительного прироста массы тела детей на фоне применения микронутриентов – SMD составила 0,11 (-0,02–0,24; $p=0,09$). Вместе с тем в исследованиях, непосредственно направленных на изучение физического развития детей, величина SMD 0,16 (0,01–0,32; $p=0,04$) указывала на небольшое, но статистически значимое положительное влияние микронутриентов на массу тела. В группе исследований, для которых изменение массы тела детей было второстепенной конечной точкой, подобной закономерности обнаружено не было: SMD -0,02 (-0,17–0,13; $p=0,80$). Анализ возможных причин гетерогенности результатов исследований показал, что величина SMD положительно коррелировала с числом детей, участвовавших в исследованиях ($r=0,703$; $p=0,007$). При этом в исследованиях ($n=3$), зафиксировавших статистически значимое увеличение массы тела при применении микронутриентов, участвовало более 500 человек. Кроме того, гетерогенность могла быть связана с составом примененных микронутриентов и содержанием в них отдельных витаминов. Например, установлено, что масса тела детей прямо коррелировала с повышением концентрации витамина А в крови (см. рисунок) [3]. Последнее, в свою очередь, напрямую зависело от содержания витамина в составе поливитаминов и ВМК – применение от 200 до 900 мкг витамина А в составе комплекса микронутриентов приводило к существенному увеличению его концентрации: SMD составила 1,86 (0,58–3,15), WMD – 0,18 (0,12–0,23) мкмоль/л.

По результатам анализа рандомизированных контролируемых исследований, добавление микронутриентов к обычному питанию детей способствует умеренному увеличению их роста. Величина этого эффекта при рутинном применении поливитаминов и ВМК невелика – дополнительная прибавка роста (WMD) составила 0,38 см (0,12–0,63) за 6 мес применения микронутриентов (медиана продолжительности исследований).

Аналогичный результат был получен и в ранее опубликованном мета-анализе [24]. Кроме того, его авторами было высказано предположение, что назначение микронутриентов может быть более эффективным у детей 5 лет и старше. Подобную закономерность удалось отметить и по результатам настоящего мета-анализа. Величина SMD в исследованиях, включавших детей старше 5 лет, составила 0,42 (0,07–0,78; $p=0,02$; $I^2=94,1\%$), моложе 5 лет – 0,12 (0,01; 0,23; $p=0,03$; $I^2=14,4\%$). Эти результаты интересно оценить с учетом данных о возрастной динамике увеличения роста у детей. Известно, что пик (скорость) увеличения роста у детей приходится на первые 6–15 мес жизни и на возраст 12 (у девочек) и 14 (у мальчиков) лет [27]. В настоящем же мета-анализе было показано, что наибольший эффект микронутриентов отмечен при минимальной скорости роста, т.е. предположительно у детей от 2 до 12 лет. Кроме того, следует учесть, что дефицит фолиевой кислоты, витамина В₁₂, α- и β-каротинов, а также субоптимальная обеспеченность ими реже всего встречаются именно у детей 1-го года жизни. Обеспеченность витаминами подростков, напротив, находится на относительно низком уровне [13, 23].

Наибольший эффект от добавления микронутриентов к обычному питанию был продемонстрирован на примере низкорослых детей (HAZ <-2,0) – прибавка в росте (WMD) в течение 3–6 мес у них составила 0,56 см (0,29–0,83), что вдвое



Связь изменения концентрации витамина А и массы тела у детей, получавших микронутриенты

больше, чем в общей популяции детей. Вместе с тем в рамках мета-анализа не было обнаружено заметного влияния микронутриентов на массу тела детей – взвешенное различие с плацебо составило лишь 150 г (95% ДИ: 0–290). Отсутствие влияния ВМК на массу тела детей отмечалось и ранее [25]. Вместе с тем представленные в контролируемых исследованиях данные не позволили определить величину изменения массы тела у детей с недостаточным питанием (WAZ³ <-2,0). Не исключено, что эффективность микронутриентов у таких детей, как и в случае с их влиянием на рост низкорослых детей, будет значительно выше.

Важное наблюдение: изменение массы тела детей напрямую связано с увеличением концентрации в сыворотке крови витамина А, но не с его содержанием в составе поливитаминов и ВМК. Возможно, при применении микронутриентов у детей с целью дополнительного увеличения массы их тела принципиальное значение имеет достижение некоего целевого уровня витаминов/микроэлементов в сыворотке крови. Однако определить его, например, для витамина А в рамках настоящего мета-анализа не представлялось возможным.

Таким образом, результаты рандомизированных контролируемых исследований подтверждают, что микронутриенты при рутинном применении комплексных витаминных препаратов и ВМК в часто используемых дозировках практически не влияют на массу тела детей. Однако в рамках мета-анализа установлено, что микронутриенты, в противоположность плацебо, способствуют умеренному увеличению роста детей. У низкорослых детей этот эффект микронутриентов максимален.

Список литературы см. на сайте: www.rusvrach.ru

VITAMINS AND CHILDREN'S PHYSICAL DEVELOPMENT (ACCORDING TO THE DATA OF META-ANALYSIS OF RANDOMIZED STUDIES)

R. Saigitov, MD,

Children's Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Summing up the results of randomized controlled studies has shown that the routine use of vitamins or complex vitamin and mineral supplements results in a moderate increase in height rather than in body weight. The benefit from the use of micronutrients is maximal in a subgroup of low-stature children.

Key words: children, micronutrients, height, body weight, meta-analysis.

²Росто-возрастной индекс (Height-for-Age Z-score) – критерий низкорослости согласно определению экспертной группы ВОЗ (2006).

³Весо-возрастной индекс (Weight-for-Age Z-score) – критерий недостаточной массы тела согласно определению экспертной группы ВОЗ (2006).