

## Роль витамина D в формировании здоровья детей дошкольного возраста

И.Н. Захарова<sup>1</sup>, С.В. Долбня<sup>2</sup>, В.А. Курьянинова<sup>2</sup>, Л.Я. Климов<sup>2</sup>✉, e-mail: klimov\_leo@mail.ru, Ш.О. Кипкеев<sup>2</sup>, А.Н. Цуцаева<sup>2,3</sup>, А.В. Ягупова<sup>2</sup>, Е.А. Енина<sup>2,3</sup>, Л.Л. Автандилян<sup>3</sup>, Р.А. Атанесян<sup>2</sup>, А.А. Дятлова<sup>2</sup>, М.Е. Пономарёва<sup>2</sup>, А.А. Карасёва<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>2</sup> Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

<sup>3</sup> Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

### Резюме

Витамин D обладает плеiotропными эффектами, включая поддержание гомеостаза кальция и фосфатов, влияние на иммунную и эндокринную систему. В статье обобщены данные об ожидаемых биологических эффектах витамина D для здоровья детей. Подробно рассмотрены результаты рандомизированных клинических испытаний, оценивающих эффект дотации витамина D на заболеваемость острыми инфекциями респираторного тракта. Показано, что ежедневный прием витамина D в дозе от 10 до 25 мкг/день (400–1000 МЕ/день), по сравнению с плацебо, приводит к значительному снижению доли детей и подростков, перенесших хотя бы один эпизод острой респираторной инфекции.

Обсуждены критерии обеспеченности кальциферолом и градация статуса дефицита и недостаточности витамина D в разных странах. Показано, что в интерпретации результатов 25(OH)D существует консенсус по двум пунктам: уровни кальцидиола ниже 12 нг/мл (30 нмоль/л) считаются явно недостаточными, а уровни выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) – достаточными во всех регионах.

Сообщается о частоте гиповитаминоза D у детей в возрасте от 3 до 7 лет, где общая сводная оценка, независимо от возрастной группы, этнического состава и широты исследуемых популяций показала, что 13% европейских детей имели концентрацию кальцидиола сыворотки менее 12 нг/мл (<30 нмоль/л), а около 40% – уровень менее 30 нг/мл (<75 нмоль/л).

Проанализированы данные о физиологической потребности, рекомендуемой суточной дозе витамина D для детей дошкольного возраста. В каждой стране установлена величина рекомендуемого потребления витамина D (от 400 до 4000 МЕ), зависящая от целевой концентрации кальцидиола сыворотки крови, уровня инсоляции, особенностей питания. Подчеркнута необходимость проведения клинических исследований в возрастной группе от 3 до 7 лет для определения адекватной, эффективной и безопасной профилактической дозы витамина D для дошкольников в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** витамин D, биологическая потребность, дети, гиповитаминоз D, 25(OH)D, холекальциферол

**Для цитирования:** Захарова И.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Климов Л.Я., Кипкеев Ш.О., Цуцаева А.Н., Ягупова А.В., Енина Е.А., Автандилян Л.Л., Атанесян Р.А., Дятлова А.А., Пономарёва М.Е., Карасёва А.А. Роль витамина D в формировании здоровья детей дошкольного возраста. *Медицинский совет*. 2021;(1):37–48. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-37-48.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Role of vitamin D in pre-school children's health

Irina N. Zakharova<sup>1</sup>, Svetlana V. Dolbnya<sup>2</sup>, Victoriya A. Kuryaninova<sup>2</sup>, Leonid Ya. Klimov<sup>2</sup>✉, e-mail: klimov\_leo@mail.ru, Shamil O. Kipkeev<sup>2</sup>, Anna N. Tsutsaeva<sup>2,3</sup>, Anastasia V. Yagupova<sup>2</sup>, Elena A. Enina<sup>2,3</sup>, Liana L. Avtandilyan<sup>3</sup>, Roza A. Atanesyan<sup>2</sup>, Anna A. Dyatlova<sup>2</sup>, Mariya E. Ponomareva<sup>2</sup>, Alisa A. Karaseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bld. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

<sup>3</sup> Territorial Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

### Abstract

Vitamin D has pleiotropic effects, including maintaining calcium and phosphate homeostasis, and affecting the immune and endocrine systems. The article summarizes data on the expected biological effects of vitamin D on children's health. The results of randomized clinical trials evaluating the effect of vitamin D supplementation on the incidence of acute respiratory tract infections are reviewed in detail. It has been shown that daily intake of vitamin D at a dose of 10 to 25 mcg/day (400–1000 IU/day) compared with placebo leads to a significant decrease in the proportion of children and adolescents who have had at least one episode of acute respiratory infection.

The criteria for the provision of calciferol and the gradation of the status of vitamin D deficiency and deficiency in different countries are discussed. It has been shown that in the interpretation of the 25 (OH) D results there is a consensus on two points: calcidiol levels below 12 ng/ml (30 nmol/L) are considered clearly insufficient, and levels above 30 ng/ml (75 nmol/L) are considered sufficient in all regions.

The incidence of hypovitaminosis D has been reported in children aged 3 to 7 years, where the overall combined assessment, regardless of age group, ethnic composition and breadth of the studied populations, showed that 13% of European children had a serum calcidiol concentration of less than 12 ng/ml (<30 nmol/L), and about 40% had a level of less than 30 ng/ml (<75 nmol/L). The data on the physiological need and the recommended daily dose of vitamin D for preschool children have been analyzed. In

each country, the recommended intake of vitamin D is set (from 400 to 4000 IU), depending on the target concentration of serum calcidiol, the level of insolation, and nutritional characteristics.

The necessity of conducting clinical studies in the age group from 3 to 7 years to determine an adequate, effective and safe preventive dose of vitamin D for preschool children in the Russian Federation is emphasized

**Keywords:** vitamin D, biological need, children, hypovitaminosis D, 25(OH)D, cholecalciferol

**For citation:** Zakharova I.N., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Klimov L.Ya., Kipkeev Sh.O., Tsutsaeva A.N., Yagupova A.V., Enina E.A., Avtandilyan L.L., Atanesyan R.A., Dyatlova A.A., Ponomareva M.E., Karaseva A.A. Role of vitamin D in pre-school children's health. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):37–48. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-37-48.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Изучению биологических свойств и физиологических эффектов витамина D, разработке нормативов обеспеченности здоровых субъектов, анализу его роли в патогенезе заболеваний, а также созданию национальных и континентальных стратегий компенсации дефицита и недостаточности этого микронутриента уделяется в последние несколько десятилетий весьма важное значение [1–5]. Российским педиатрическим сообществом в 2018 г. принята Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [6]. Закономерно, что каждый подобного рода документ нуждается в обновлении и расширении потенциального спектра применения в клинической практике, а также детализации показаний, противопоказаний и ограничений на основе научных достижений.

В настоящее время несколькими коллективами российских специалистов работа по совершенствованию Национальной программы проводится в двух взаимосвязанных направлениях: обоснование тактики профилактики и коррекции гиповитаминоза D у здоровых детей от 3 до 18 лет и анализ влияния различных групп заболеваний (инфекционных, аллергических, аутоиммунных, эндокринных и др.) на статус витамина D и возможности коррекции этого состояния при патологии [7–9].

В настоящей статье проанализированы результаты ряда современных работ по профилактике и коррекции дефицита витамина D в дошкольном возрасте. За последние годы в России наметился отчетливый тренд к сохранению препаратов витамина D в качестве средств профилактики остеопенических состояний на всем протяжении раннего возраста, чему в значительной степени способствовало принятие Национальной программы. Вторым фактором, сыгравшим в течение 2020 г. колоссальную роль в массовом использовании витамина D с целью нормализации иммунного статуса, безусловно, стала пандемия SARS-CoV-2 [10]. Публикации в наиболее авторитетных мировых журналах, подчеркивающие зависимость частоты инфицирования, повышенного риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 на фоне дефицита и недостаточности витамина D, являются весомыми аргументами в расширении профилактического приема холекальциферола на протяжении всей жизни, включая детский, подростковый и молодой

возраст, не говоря уже о более старших когортах населения [11, 12]. Важно подчеркнуть, что роли в профилактике респираторных инфекций и механизмов, лежащих в основе иммуотропного действия витамина D, посвящен ряд недавних публикаций российских педиатров и инфекционистов [13–15].

Расширяя представления российской научной педиатрической общественности, предлагаем обсудить дискуссионные вопросы профилактики гиповитаминоза D в дошкольном возрасте, в котором увеличивающаяся социализация детей приводит к повышению заболеваемости, что требует от врача-педиатра не только лечения острых и хронических заболеваний, но и использования методов нутритивной иммунокоррекции, в ряду которых назначение препаратов холекальциферола является безопасным, оправданным и весьма эффективным способом профилактики ряда распространенных состояний и заболеваний<sup>1</sup> [16, 17].

## ОЖИДАЕМЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

Угрозы для здоровья детей и взрослых от гиповитаминоза D очевидны. Дефицит витамина D приводит к нарушению минерализации костей из-за неэффективного всасывания кальция с пищей и увеличению концентрации паратиреоидного гормона в сыворотке. Клинические симптомы дефицита витамина D проявляются в виде рахита у детей и остеомалации у взрослых [18, 19]. Нутриционный рахит, вызванный дефицитом витамина D и/или кальция, по-прежнему поражает значительное число младенцев и детей во всем мире [2, 4].

В последнее десятилетие появились работы, демонстрирующие связь между дефицитом витамина D и хроническими заболеваниями: рассеянный склероз, сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, бронхиальная астма, а также респираторные инфекции [3, 20, 21]. Большинство постулируемых корреляций основано на ассоциативных или эпидемиологических исследованиях на когортах взрослого населения. Учитывая этические сложности, рандомизированные кон-

<sup>1</sup> Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and acute respiratory tract infections (December 2020). Available at: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/945179/SACN\\_December\\_2020\\_Vitamin\\_D\\_Acute\\_Respiratory\\_Tract\\_Infections.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/945179/SACN_December_2020_Vitamin_D_Acute_Respiratory_Tract_Infections.pdf).

тролируемые исследования (РКИ) у детей во многих случаях немногочисленны или отсутствуют.

Интерпретация результатов РКИ также представляет определенные трудности, и зачастую «правда кроется в деталях». Например, постулируемая связь между витамином D и распространенностью сахарного диабета I типа (СД1). В Финляндии снижение дозы витамина D с 2000 МЕ/день в 1965 г. до 400 МЕ/день в 1995 г. было связано с увеличением распространенности СД1 [22]. При увеличении профилактической дозы холекальциферола с 400 до 2000 МЕ/сут, начиная с 2006 г., дальнейшего роста заболеваемости СД1 не произошло, исходя из чего было высказано предположение, что добавление витамина D может снизить риск развития СД1 на 30% [16, 23]. Однако уровни витамина D в сыворотке до инициации сероконверсии аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы или до проявления СД1 не отличались от таковых у детей, у которых не было СД1 и аутоантител к островковым клеткам [24].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что добавление витамина D при артериальной гипертензии приводило к небольшому снижению диастолического артериального давления (на 2 мм рт. ст.) у детей старше 5 лет, но не к снижению систолического артериального давления [25]. Т. Meyer et al. в РКИ обнаружили обратную связь между уровнем витамина D и артериальным давлением у детей как с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, так и без СДВГ [26]. Данные, полученные в РКИ S. Avcil et al., свидетельствуют о том, что СДВГ связан с дефицитом витамина D, замедленным ответом на ПТГ и нарушением гомеостаза кальция у детей [27].

Y.R. Kim et al., исследовавшие связь дефицита витамина D с астмой у детей в Южной Корее, обнаружили, что распространенность астмы увеличивается на 21% при снижении уровня витамина D в сыворотке на 1 нг/мл (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,71–0,88;  $p < 0,001$ ). Однако они не наблюдали никакой связи между уровнем сывороточного витамина D и функцией легких [17]. В других РКИ эффект приема витамина D на течение бронхиальной астмы у детей был подтвержден. Добавки витамина D у детей с бронхиальной астмой привели к значительному сокращению числа обострений и частоты госпитализации детей с астмой легкой степени, однако объем форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>) как показатель тяжести заболевания при добавлении витамина D не улучшился. Исходя из чего, высказано предположение, что эффект витамина D объясняется уменьшением частоты острых инфекций верхних дыхательных путей как триггерного фактора при астме [28, 29].

Дети дошкольного возраста часто болеют острыми респираторными инфекциями. Не всегда это является патологией, а зачастую лишь маркером нормального становления иммунологической реактивности. Витамин D, благодаря противоинфекционному и иммуностропному действию, способен снизить частоту острых респираторных инфекций (ОРИ) как у пациентов с бронхиальной астмой, так и у лиц без хронических заболеваний.

Опубликованные РКИ группируются в систематические обзоры и метаанализы, ценность которых определяется качеством и сопоставимостью включенных первичных исследований. Систематический обзор D.V. Gysin et al. (участники из 10 стран в возрасте от 0 до 84 лет) установил, что добавка витамина D не снижает риск острых респираторных инфекций у здоровых групп населения (отношение шансов [ОШ] 0,94; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,88–1,00;  $p = 0,06$ ; 14 РКИ, 6 985 участников) [30]. Авторы Кокрановского обзора 2017 г., основанного на четырех РКИ с участием почти 3 200 детей в Афганистане, Испании и США, пришли к выводу, что защитный эффект добавок витамина D в отношении риска пневмонии и диареи у детей в возрасте до 5 лет не установлен [31]. Систематический обзор и метаанализ, проведенный A.R. Martineau et al. (2017), сообщает, что ежедневный или еженедельный прием витамина D снижает риск острых респираторных инфекций (отношение шансов [ОШ] 0,88; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,81–0,96;  $p = 0,003$ ; 25 РКИ, 10 933 участника), особенно ярко эффект снижения риска развития ОРИ на фоне сапплементации рациона витамином D показан среди лиц с концентрацией 25(OH)D сыворотки ниже 10 нг/мл (<25 нмоль/л) (ОШ 0,58, 95% ДИ, 0,40–0,82,  $p = 0,002$ ; 14 РКИ; 538 участников) [29].

Систематический обзор и метаанализ, проведенные D.A. Jolliffe et al. в 2020 г., оценивающие эффект добавок витамина D на заболеваемость острыми инфекциями респираторного тракта, отличаются подробным анализом. Данные были получены из 42 испытаний (участники из 18 стран в возрасте от 0 до 95 лет), в т. ч. из дополнительных 17 исследований (35 398 участников), опубликованных в период с декабря 2015 г. до мая 2020 г. Продолжительность исследований составляла от 8 нед. до 5 лет. Средний исходный уровень кальцидиола сыворотки варьировал от 7,6 до 36,4 нг/мл (19–91 нмоль/л). Дотация витамина D в опытной группе по сравнению с контролем (добавление плацебо) привела к значительному снижению доли участников, перенесших хотя бы один эпизод ОРИ (ОШ 0,91, 95% ДИ 0,84–0,99;  $p = 0,01$ ; 36 исследований, 44 009 участников). Максимальную пользу в снижении риска острых инфекций дыхательных путей продемонстрировал ежедневный прием витамина D в дозе от 10 до 25 мкг/день (400–1000 МЕ/день). При анализе подгрупп по возрасту положительный эффект применения витамина D в снижении риска ОРИ наблюдался только у детей и подростков (в возрасте от 1 года до 16 лет). В других возрастных группах старше 16 лет эффекта от приема витамина D не наблюдалось. Не показано положительного воздействия добавок витамина D на профилактику ОРИ при более высоких дозах (более 25 мкг/1000 МЕ в день) или при еженедельных или ежемесячных добавках витамина D<sup>2</sup>.

На III Международной конференции, посвященной противоречиям в отношении витамина D (Губбио, Италия, 2019), подчеркнуто, что, если в клиническое испытание

<sup>2</sup> Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and acute respiratory tract infections (December 2020). Available at: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/945179/SACN\\_December\\_2020\\_Vitamin\\_D\\_Acute\\_Respiratory\\_Tract\\_Infections.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/945179/SACN_December_2020_Vitamin_D_Acute_Respiratory_Tract_Infections.pdf).

включаются субъекты, у которых изначально уровни витамина D были выше порогового значения, рандомизация субъектов для получения дополнительного витамина D значительно снижает вероятность демонстрации пользы от добавок [32].

Недавно опубликованные в крупных рецензируемых журналах РКИ иллюстрируют этот смешанный феномен [33–36]. Изучение эффекта от приема витамина D наиболее важно у субъектов с дефицитом, поскольку витамин D является пороговым питательным веществом. Это означает, что физиологическая конечная точка, как, например, абсорбция кальция, возрастает в зависимости от дозы до нормативного значения, выше которого более высокие уровни не приводят к большему эффекту [32].

Очевидно, что нельзя ожидать получения эффекта порогового питательного вещества, если и контрольная группа, и группа, в которой использовались добавки, исходно состояли из индивидов с достаточным уровнем витамина D [32, 37].

Разнонаправленные результаты по эффективности применения витамина D не отрицают тем не менее множества кальциемических и некальциемических эффектов холекальциферола в организме; достигнут консенсус во взглядах на необходимость обеспечения адекватного уровня потребления витамина D.

## КРИТЕРИИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D

Показателем, отражающим обеспеченность организма витамином D, является концентрация 25(OH)D в сыворотке крови. Лишь при определенных обстоятельствах возможно использование соотношения  $1,25(\text{OH})_2\text{D}:25(\text{OH})\text{D}$  (маркер активности CYP27B1) и соотношения  $25(\text{OH})\text{D}:24,25(\text{OH})_2\text{D}$  (диагностический маркер для идиопатической детской гиперкальциемии, вызванной мутациями CYP24A1) [32, 38–40].

Установление единого стандарта минимального достаточного уровня 25(OH)D важно для диагностики гиповитаминоза D, требующего коррекции, также эти точки отсечения имеют ключевое значение для рандомизированных клинических испытаний.

В интерпретации результатов 25(OH)D существует консенсус по двум пунктам:

- уровни 25(OH)D ниже 12 нг/мл (30 нмоль/л) явно недостаточны в любом возрасте;
- уровни выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) явно достаточны [32].

Продолжаются дискуссии относительно того, как рассматривать диапазон от 12 до 30 нг/мл (от 30 до 75 нмоль/л). Значение 25(OH)D, взятое из популяционных исследований здоровых субъектов Европы и Северной Америки, соответствует уровням 10–55 нг/мл (25–137,5 нмоль/л), и часть исследователей настаивает на том, что нет необходимости медикаментозной интервенции при уровне более 12 нг/мл (30 нмоль/л) [41]. В Японии критерием дефицита витамина D у детей признан уровень сывороточного 25(OH)D менее 12 нг/мл (30 нмоль/л), недостаточности – от 12 до 20 нг/мл (от 30 до 50 нмоль/л) [42]. Институт медицины США (ИОМ) рекомендовал считать достаточным уровень кальцидиола более

20 нг/мл (>50 нмоль/л), того же мнения придерживается Американская Академия Педиатрии (ААП) [43]. Однако следует подчеркнуть, что эти рекомендации основаны исключительно на анализе эффективности кальциемических эффектов – абсорбции кальция в кишечнике, наличии признаков остеопороза, а также на подавлении активности сывороточного паратиреоидного гормона (ПТГ) витамином D [43, 44].

Эндокринологическое общество США настаивает на достаточной обеспеченности витамином D при 25(OH)D более 30 нг/мл (>75 нмоль/л) [1], поскольку еще в работах 1996–1997 гг. показано, что уровень ПТГ снижается при повышении кальцидиола сыворотки и достигает плато у взрослых при уровне 25(OH)D в сыворотке в диапазоне 30–40 нг/мл (75–100 нмоль/л) [45].

Имеются многочисленные поперечные отчеты о порогах подавления сывороточного ПТГ кальцидиолом [46]. Крупное исследование W. Saliba et al., включающее 19 172 человека из базы данных израильских клинических лабораторий, определило порог сывороточного 25(OH)D как 31,6 нг/мл (79 нмоль/л), однако после исключения субъектов с гиперкальциемией и сниженной функцией почек порог был снижен до 18,4 нг/мл (46 нмоль/л) [47].

Исследование недостаточности витамина D у чернокожих детей в возрасте от 6 до 10 лет в Питтсбурге (США) показало, что сывороточные концентрации ПТГ снижались с увеличением сывороточных концентраций 25(OH)D и достигли плато при достижении концентрации 25(OH)D  $\geq$  30 нг/мл (75 нмоль/л) [43, 44].

В Российской Федерации адекватный уровень витамина D определяется как концентрация кальцидиола сыворотки 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), градация

● **Таблица 1.** Пределы концентраций 25(OH)D в сыворотке, рекомендуемые в РФ [6]

● **Table 1.** Serum 25(OH)D concentration range recommended in the Russian Federation [6]

Степень обеспеченности	Уровень 25(OH)D
тяжелый дефицит	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)
дефицит	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)
недостаточность	20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л)
удовлетворительная обеспеченность	30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л)
токсический уровень	>150–200 нг/мл (>375–500 нмоль/л)

статуса и концентрации 25(OH)D приведены в *табл. 1*.

## ЧАСТОТА ГИПОВИТАМИНОЗА D У ДОШКОЛЬНИКОВ

Дефицит витамина D является наиболее частым дефицитом питательных микроэлементов во всем мире, он не ограничивается младенчеством, а охватывает всю продолжительность жизни, достигая максимума в уязвимые периоды ускоренного роста, к числу которых, безусловно, может быть отнесен и дошкольный возраст.

Используя критерий дефицита витамина D на уровне менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л), установлено, что до 1/3 населения мира страдает им, причем доля в Европе достигает 40%. Тяжелый дефицит витамина D, определяемый как уровень менее 12 нг/мл, наблюдается примерно у 7% населения во всем мире, при этом между странами и возрастными группами наблюдаются значительные различия [5, 6, 32, 44, 48].

Среди детей младше 5 лет встречаемость дефицита витамина D менее 20 нг/мл (<50 нмоль/л) составила: в Афганистане – 73,1%, в США – 10–12%, в Испании – 6,2%. В Северной Италии среди 121 обследованного ребенка в возрасте старше 1 года, 46% имели дефицит витамина D, а 9% – глубокий дефицит [25, 49, 50].

В Великобритании зимой и в начале весны примерно у 3% детей от 4 до 6 лет наблюдаются очень низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке крови <10 нг/мл (25 нмоль/л) [41]. О степени дефицита витамина D свидетельствуют отчеты из других регионов, включая детей,

живущих на севере Греции, в Германии, Италии, Турции, Норвегии, Нидерландах, России, Китае (табл. 2).

Общая сводная оценка, независимо от возрастной группы, этнического состава и широты исследуемых популяций, показала, что 13,0% из 55 844 европейских детей имели концентрацию 25(OH)D в сыворотке менее 12 нг/мл (<30 нмоль/л) в среднем в год [51]. Согласно предложенному определению недостаточности витамина D менее 30 нг/мл (<75 нмоль/л), распространенность гиповитаминоза D составляла около 40%.

Комитет по питанию ESPGHAN резюмирует, что дефицит витамина D связан с темной кожей, недостаточным пребыванием на солнце (чрезмерное использование солнцезащитного крема с высоким SPF, пребывание большую часть дня в помещении, ношение одежды, закрывающей значительную часть кожи, проживание в северных широтах в зимнее время), ожирение, хронические заболевания печени, хронические заболевания кишечника, хронические заболевания почек и использование некоторых

● **Таблица 2.** Данные о концентрации 25(OH)D и частоте дефицита витамина D среди детского населения (адапт. из [48] и [51], дополнено)

● **Table 2.** Data on 25(OH)D concentrations and prevalence of vitamin D deficiency in the pediatric population (adapted from [48] and [51], updated)

Автор, ссылка	Страна	Объект исследования	Сезон	Абсолютный уровень 25(OH)D, нмоль/л	% детей с концентрацией 25(OH)D				
					<10 нг/мл <25 нмоль/л	<11 нг/мл <27,5 нмоль/л	<12 нг/мл <30 нмоль/л	<20 нг/мл <50 нмоль/л	<30 нг/мл <75 нмоль/л
M. N. Holten-Andersen et al. [52]	Норвегия	n = 92, возраст 2–6 лет	-	75,8				16,6	45,8
A.A. Stellinga-Boelen et al. [53]	Нидерланды	дети беженцев n = 112, возраст 2–12 лет	Весна	-			13	42	
NDNS*	Великобритания	n = 1488, возраст 1–4 года	Весь год	-			22,1		55,4
E.I. Kondratyeva et al. [54]	Россия	n = 333, возраст 0–18 лет	Весь год	32,7	2,5			21,8	51
KiGGS [55]	Германия	n = 10 015	Весь год	-			12,5		45,6
A.O. Akman et al. [56]	Турция	n = 849, возраст 1–16 лет	-	-				8	25,5
G. Lippi et al. [57]	Италия	n = 192, средний возраст 7,2 года	-	121		6,2			
D. Lapatsanis et al. [58]	Греция	n = 178, возраст 3–18 лет	Февраль-март	46,25	13,5 (3–14 лет)				
C. Yang et al. [59]	Китай	n = 460 537, возраст 0–18 лет	Весь год	72,2			6,7	22,6	

Примечание.

KiGGS – немецкое собеседование и обследование здоровья детей и подростков.

NDNS – Национальное исследование диеты и питания.

\* National Diet and Nutrition Survey [Internet]. Results from years 1, 2, 3 and 4 (combined) of the Rolling Programme (2008/2009–2011/2012). London: Public Health London, 2014. Available at: <https://www.gov.uk/government/statistics/national-diet-and-nutrition-survey-results-from-years-1-to-4-combined-of-the-rolling-programme-for-2008-and-2009-to-2011-and-2012>.

лекарственных средств (противоэпилептические препараты, системные глюкокортикоиды) [48].

## РЕКОМЕНДУЕМОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ ВИТАМИНА D ДОШКОЛЬНИКАМИ

В каждой стране установлена величина рекомендуемого потребления витамина D для лиц разного возраста. В *табл. 3* представлены понятия и определения основных видов эталонных значений питательных веществ, позволяющих детально разобраться в сути изложенных рекомендаций.

В отечественной практике определению RDI наиболее полно соответствует термин «норма физиологической потребности» – усредненная величина необходимого поступления пищевых и биологически активных веществ, обеспечивающих оптимальную реализацию физиолого-биохимических процессов, закрепленных в генотипе человека, достаточная для удовлетворения физиологических потребностей не менее чем 97,5% населения с учетом возраста, пола, физиологического состояния и физической активности<sup>3</sup> [49].

Если для питательного вещества установлена расчетная средняя потребность (EAR), то из нее можно рассчитать RDI.  $RDI = EAR + 2SD \text{ EAR}$ , где SD – стандартное отклонение.

Если данных о вариативности потребления недостаточно для расчета SD (что обычно и имеет место), используется коэффициент вариации (CV). Если доказательства недостаточны или слишком противоречивы для установления EAR (и, следовательно, RDI), то устанавливаются уровни адекватного потребления (AI) на основании экспериментальных данных. И норма физиологической потребности (RDI), и уровень адекватного потребления (AI) могут использоваться для индивидуального потребления, но норма адекватного потребления в большей степени

<sup>3</sup> Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009. 36 с. Режим доступа: [https://www.rosпотребнадzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=4583](https://www.rosпотребнадzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583) (дата обращения 09.01.2021).

зависит от суждений и может значительно превосходить норму физиологической потребности. Важно отметить, что RDI разработаны для «нормальных здоровых людей» и не предназначены для лиц с хроническими заболеваниями, дозы у которых выше рекомендованных в популяции [43].

То, какая концентрация кальцидиола сыворотки крови принята в той или иной стране в качестве целевой, как правило, и определяет норму потребления.

В *табл. 4* приведены величины рекомендуемого в разных странах потребления витамина D для детей дошкольного возраста. В своем анализе мы приводим дозировки параллельно в МЕ и мкг. Единицей измерения, рекомендованной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для витаминов А и D с августа 2019 г., является микрограмм (мкг), соответствующий 40 МЕ<sup>4</sup>.

Самые низкие величины рекомендуемого потребления витамина D приняты в Японии, где рацион традиционно богат морской рыбой. Рекомендации по потреблению 2,5–3 мкг витамина D в Японии также учитывают необходимость увеличения дозировок до 30–40 мкг в группах риска<sup>5</sup>.

В Австралии (от 10° до 39° южной широты), где вклад инсоляции в обеспеченность витамином D весьма значим, рабочая группа согласилась сохранить традиционную дозу в 5 мкг, со сноской, что при регулярном пребывании на солнце может не быть необходимости в диетическом источнике витамина D<sup>6</sup>. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения должны быть универсальными для стран с различным уровнем инсо-

<sup>4</sup> Converting Units of Measure for folate, niacin, and vitamins A, D, and E on the Nutrition and Supplement Facts Labels: Guidance for Industry FDA-2016-D-4484. Available at: <https://www.fda.gov/media/129863/download>.

<sup>5</sup> Overview of Dietary Reference Intakes for Japanese. 2015. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/Overview.pdf>.

<sup>6</sup> National Health and Medical Research Council, Australian Government Department of Health and Ageing, New Zealand Ministry of Health. Nutrient reference values for Australia and New Zealand. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2006. Version 1.2, Updated September 2017. Available at: <https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/nutrient-reference-values-australia-and-new-zealand-including-recommended-dietary-intakes>.

● **Таблица 3.** Определения эталонных значений питательных веществ, адаптированные из рекомендаций Совета по продовольствию и питанию Института медицины США [43]

● **Table 3.** Nutrient reference value determinations adapted from the U.S. Institute of Medicine's Food and Nutrition Board recommendations [43]

Аббревиатура	Определение
<b>EAR – Estimated Average Requirement</b>	<b>Расчетная средняя потребность</b> – ежедневный уровень питательных веществ, необходимый для удовлетворения потребностей половины здоровых людей на определенном этапе жизни и в определенной гендерной группе
<b>RDI – Recommended Dietary Intake</b>	<b>Рекомендуемое диетическое потребление</b> (в США канадская терминология – «Рекомендуемая диетическая норма», или «RDA») – средний дневной уровень потребления с пищей, достаточный для удовлетворения потребностей в питательных веществах почти всех (97–98%) здоровых людей на определенном этапе жизни и в определенной гендерной группе
<b>AI – Adequate Intake</b>	<b>Адекватное потребление</b> (используется, когда невозможно определить RDI) – средний ежедневный уровень потребления питательных веществ, основанный на наблюдательных или экспериментальных исследованиях, или оценках потребления питательных веществ группой (или группами) практически здоровых людей
<b>UL – Upper Level of Intake</b>	<b>Верхний уровень потребления</b> – самый высокий среднесуточный уровень потребления питательных веществ, не оказывающий неблагоприятного воздействия на здоровье почти всех людей в общей популяции. По мере того как потребление увеличивается выше UL, возрастает потенциальный риск побочных эффектов

- **Таблица 4.** Рекомендации мировых сообществ по нормам потребления витамина D у детей от 3 до 8 лет  
 ● **Table 4.** Global community guidelines on vitamin D supplementation in children aged 3–8 years

Наименование профессиональной организации/ документ	Целевой уровень 25(OH)D	Вид эталонного потребления витамина D	Уровень потребления витамина D	
			Мкг	МЕ
Обзор рекомендуемых диетических рационов для японцев (Япония), 2015*	≥12 нг/мл или ≥30 нмоль/л	AI UL	2,5–3 30–40	100–120 1200–1600
ВОЗ, 2004/2012† [60]	≥10,8 нг/мл или ≥27,0 нмоль/л	RDI	5	200
Рекомендации северных стран по питанию (Дания, Финляндия, Исландия, Норвегия, Швеция и Фарерские острова, Гренландия и Аландские острова), 2012‡	≥20 нг/мл или ≥50 нмоль/л	RDI	10	400
Американская академия педиатрии – AAP, 2008 [44]	≥20 нг/мл или ≥50 нмоль/л	дополнительно к пищевым источникам	10	400
Национальная академия медицины – ИОМ (США и Канада), 2011 [43]	≥20 нг/мл или ≥50 нмоль/л	RDI UL	15 75	600 3000
Европейское агентство по безопасности продовольствия – EFSA, 2016 [61]	≥20 нг/мл или ≥50 нмоль/л	AI UL	15 25	600 1000
Немецкое общество питания – DACH (Германия, Австрия, Швейцария), 2012 [62]	≥20 нг/мл или ≥50 нмоль/л	RDI	20	800
Позиционный документ Комитета по питанию Французского педиатрического общества, 2012 [41]	≥20 нг/мл или ≥50 нмоль/л	дополнительно к пищевым источникам	2000–2500 2 дозы в год (ноябрь и февраль)	80000–100000 2 дозы в год (ноябрь и февраль)
Эндокринное общество (США), 2020 [1]	≥30 нг/мл или ≥75 нмоль/л	AI UL	15–25 100	600–1000 4000
Научное общество Европейская ассоциация витамина D – EVIDAS (Центральная Европа), 2013 [5]	≥30 нг/мл или ≥75 нмоль/л	AI	15–25	600–1000
Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», 2018 [6]	≥30 нг/мл или ≥75 нмоль/л	дополнительная дотация	25	1000
Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации (РФ), 2009 #	нет данных	норма физиологической потребности	10	400

Примечание.

RDI – рекомендуемое диетическое (нутритивное) потребление; AI – адекватное потребление; UL – верхний уровень потребления.

\* Overview of Dietary Reference Intakes for Japanese. 2015. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/Overview.pdf>

† World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Second edition. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42716/9241546123.pdf>.

‡ Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Nordic Council of Ministers. 2014. Layout and e-book production: Narayana Press. Available at: <http://dx.doi.org/10.6027/Nord2014-002>. ISSN 0903–7004.

# Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009. 36 с. Режим доступа: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=4583](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583) (дата обращения 09.01.2021).

ляции и пищевыми особенностями, и потому ВОЗ придерживается минимального пищевого потребления витамина D в 5 мкг/сут<sup>7</sup> [63].

В Великобритании расчеты рекомендуемого нутритивного потребления витамина D были основаны только на поддержании функций опорно-двигательного аппарата и для детей старше 4 лет при минимальном воздействии солнечного света составили 10 мкг/сут<sup>8</sup>. Аналогичная дотация принята в северных и скандинавских странах, хотя

ожидаемый уровень кальцидиола сыворотки установлен более 20 нг/мл<sup>9</sup>.

Использование 10 мкг (400 МЕ) витамина D в день в Монреале (Канада) не поддерживало концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови и не улучшало костные показатели у детей 2–8 лет [64]. Комитет института медицины США и Канады использовал смешанный модельный подход к оценке дозовой зависимости между общим диетическим потреблением витамина D для достижения желаемого уровня 25(OH)D в сыворотке: для детей рекомендуется принимать по 15 мкг (600 МЕ) витамина D в день при отсутствии воздействия солнечного света. Эти рекомендации поддерживаются Европейским агентством по

<sup>7</sup> World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Second edition. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42716/9241546123.pdf>.

<sup>8</sup> Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and acute respiratory tract infections (December 2020). Available at: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/945179/SACN\\_December\\_2020\\_Vitamin\\_D\\_Acute\\_Respiratory\\_Tract\\_Infections.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/945179/SACN_December_2020_Vitamin_D_Acute_Respiratory_Tract_Infections.pdf).

<sup>9</sup> Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Nordic Council of Ministers. 2014. Layout and e-book production: Narayana Press. Available at: <http://dx.doi.org/10.6027/Nord2014-002>. ISSN 0903–7004.

безопасности пищевых продуктов [43, 61, 63]. Руководящие принципы, сформулированные странами DACN, рекомендуют потреблять 20 мкг (800 МЕ) витамина D ежедневно [62].

Для достижения целевой концентрации кальцидиола сыворотки 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л) у детей в возрасте от 1 до 18 лет Эндокринное общество США рекомендует прием 15–25 мкг (600–1000 МЕ) витамина D в день, аналогичные рекомендации мы видим в научном обществе Европейской ассоциации по изучению витамина D – EVIDAS, у лидеров мнения по витамину D в Объединенных Арабских Эмиратах [1, 5].

Таким образом, в последние годы наметилась тенденция к увеличению норм рекомендуемого потребления витамина D. В МР 2.3.1.2432-08, действующих в Российской Федерации с 2006 г., физиологическая потребность в витамине D составляет 10 мкг (400 МЕ) для лиц всех возрастов. В проекте МР «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» от 2020 г. установлена физиологическая потребность в витамине D у детей старше года – 15 мкг (600 МЕ) [49].

Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации» рекомендует прием 25 мкг (1000 МЕ) витамина D ежедневно [6]. Обоснованность использования этой дозы витамина D в нашей стране продиктована расположением, нутритивными привычками и отсутствием достаточного ассортимента обогащенных (фортифицированных) витамином D продуктов питания.

В детской практике в подавляющем большинстве стран применяется ежедневная дотация препаратами витамина D, лишь Комитет по питанию Французского педиатрического общества рекомендует использовать витамин D болюсно по 80 000–100 000 в месяц в ноябре и в феврале, а для групп риска каждые 3 мес. в течение всего года [41].

Мегадозы эргокальциферола и холекальциферола (более 100 000 МЕ) – весьма распространенное явление во взрослой практике. Болюсное употребление мегадоз увеличивает концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови; однако результаты научных исследований ясно показывают, что мегадозы витамина D имеют эффект, противоположный ожидаемому, а именно увеличивают риск падений и переломов у взрослых. Этот эффект, вероятно, является следствием токсического действия на центральную нервную систему, особенно на нейроны мозжечка, которые содержат высокую плотность рецепторов витамина D. Очевидно, что и в детском, и во взрослом возрасте ежедневный прием в соответствии с потребностями каждого пациента является гораздо более безопасной и эффективной тактикой профилактики гиповитаминоза D [65].

В систематическом обзоре 2020 г. Кокрановской базы данных выявлено, что у детей первых 5 лет жизни добавление витамина D в низких и высоких дозах практически не влияет на линейный рост по сравнению с плацебо или отсутствием вмешательства. Что касается побочных эффектов, добавление витамина D в низких дозах (от 100 до 1000 МЕ в день) практически не приводит к разнице в

развитии гиперкальциемии по сравнению с плацебо (ОР 2,03, 95% ДИ 0,28–14,67; 2 исследования, 68 участников; доказательство с высокой достоверностью). Неясно, влияет ли добавка витамина D на развитие гиперкальциемии, поскольку достоверность доказательств была очень низкой (ОР 0,82, 95% ДИ от 0,35 до 1,90; 2 исследования, 367 участников) [66].

Информация, изложенная в *табл. 4*, касается только здорового детского населения. Пациентам с лабораторно подтвержденным дефицитом витамина D, с рахитом, остеопорозом, хроническими заболеваниями почек, печеночной недостаточностью, синдромом мальабсорбции (муковисцидоз, воспалительные заболевания кишечника и т. п.), гиперпаратиреозом, туберкулезом, при приеме противосудорожных, противогрибковых средств, глюкокортикостероидов, а также афроамериканцам и латиноамериканцам современные консенсусы рекомендуют использовать увеличенные дозы холекальциферола [45].

Для восполнения суточной потребности в витамине D у детей используются различные формы выпуска холекальциферола: масляный и водный раствор, таблетки, капсулы. На российском фармацевтическом рынке они могут быть зарегистрированы в качестве лекарственных средств и биологических активных добавок к пище (БАД). Удобную форму выпуска холекальциферола представляет собой БАД Детримакс® Бэби.

Детримакс® Бэби – это чистый масляный раствор (среднецепочечные триглицериды из кокосового масла), содержащий в одной капле 200 МЕ (5 мкг) холекальциферола. Особенностью Детримакс® Бэби является специальный помповый дозатор, позволяющий точно и быстро отмерить необходимую дозу витамина D. При дозировании нет необходимости переворачивать флакон, что снижает возможность проливания его содержимого. Помпа-дозатор минимизирует случайное увеличение дозы, что особенно важно у детей младшего возраста.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Подводя итоги, следует отметить, что гиповитаминоз D – широко распространенное в мире явление у детей в возрасте от 3 до 7 лет. В Российской Федерации его распространенность в мультицентровых исследованиях изучена недостаточно, однако, исходя из географического расположения, особенностей пищевого рациона и минимального использования фортифицированных продуктов, следует предположить, что частота дефицита и недостаточности витамина D в этой возрастной когорте в нашей стране весьма значительна. Очевидна необходимость проведения полномасштабного исследования обеспеченности и факторов, влияющих на статус витамина D у детей в различных регионах России.

Роль витамина D в противоинфекционном иммунитете, подтвержденная в большинстве стран и регионов мира, позволяет рассматривать саплементацию рациона препаратами холекальциферола вполне обоснованной страте-



гией профилактики острых инфекций респираторного тракта, которые в дошкольном возрасте составляют существенную долю общей заболеваемости. Для определения адекватной, эффективной и безопасной профилактической дозы витамина D для дошкольников необходимо надлежащим образом спланированные интервенционные клинические исследования в возрастной группе от 3 до 7 лет. Также крайне важным является разработка методики коррекции гиповитаминоза D у детей дошкольного возраста.

Дальнейшая детализация Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков

Российской Федерации» в когорте детей дошкольного возраста с определением сезонного или внесезонного назначения препаратов холекальциферола, суточной или курсовой дозы витамина D, лабораторных критериев достижения физиологически оптимального уровня обеспеченности должна, с нашей точки зрения, рассматриваться на ближайшее время в качестве приоритетной задачи российской педиатрической и нутрициологической школы. 

Поступила / Received 15.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 28.01.2021

Принята в печать / Accepted 28.01.2021

## Список литературы

- Kimball S.M., Holick M.F. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11):1514–1518. doi: 10.1038/s41430-020-00706-3.
- Gracia-Marco L. Calcium, vitamin D, and health. *Nutrients.* 2020;12(2):416. doi: 10.3390/nu12020416.
- Marino R., Misra M. Extra-skeletal effects of vitamin D. *Nutrients.* 2019;11(7):1460. doi: 10.3390/nu11071460.
- Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K. et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394–415. doi: 10.1210/nc.2015-2175.
- Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chelbna-Sokol D., Czech-Kowalska J. et al. 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. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319–327. doi: 10.5603/EP.2013.0012.
- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Вахлова И.В., Горелов А.В., Гуменок О.И., Гусев Е.И. и др. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34881251>.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В., Малявская С.И., Громова О.А., Курьянинова В.А. и др. Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности. *Педиатрия.* 2017;96(5):66–73. Режим доступа: <https://cloud.mail.ru/public/69Y2/8Ex6YvBPn>.
- Малявская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., Голышева Е.В., Карамян В.Г. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска. *Экология человека.* 2018;1(1):60–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32232399>.
- Наумов А.В. Гормон D3 как витамин для коморбидных состояний: кому, когда и как? *Трудный пациент.* 2018;16(3):20–27. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gormon-d3-kak-vitamin-dlya-komorbidnyh-sostoyaniy-komu-kogda-i-kak/viewer>.
- Watkins J. Preventing a COVID-19 pandemic. *BMJ.* 2020;368:m810. doi: 10.1136/bmj.m810.
- Mercola J., Grant W.B., Wagner C.L. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients.* 2020;12(11):3361. doi: 10.3390/nu12113361.
- Mohan M., Cherian J.J., Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog.* 2020;16(9):e1008874. doi: 10.1371/journal.ppat.1008874.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Иванова А.В. и др. Современные представления об иммунотропных эффектах витамина D. *Вопросы практической педиатрии.* 2019;14(1):7–17. doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-7-17.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е., Лапочкина Н.П., Лиманова О.А. О противовирусных эффектах витамина D. *Медицинский совет.* 2020;3(3):152–158. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Горелов А.В. и др. Взаимосвязь инфекционной заболеваемости и недостаточности витамина D: современное состояние проблемы. *Инфекционные болезни.* 2018;16(3):69–78. Режим доступа: <https://phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infeksionnye-bolezni/2018/tom-16-nomer-3/34784>.
- Hyyponen E., Laara E., Reunanen A., Jarvelin M.R., Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358(9292):1500–1503. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1.
- Kim Y.R., Seo S.C., Yoo Y., Choung J.T. Are children with asthma in South Korea also associated with vitamin D deficiency? *Environ Anal Health Toxicol.* 2017;32(1):e2017005. doi: 10.5620/eht.e2017005.
- Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2062–2072. doi: 10.1172/JCI29449.
- Lai J.K., Lucas R.M., Clements M.S., Roddam A.W., Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Public Health.* 2010;10:331. doi: 10.1186/1471-2458-10-331.
- Bolland M.J., Grey A., Gamble G.D., Reid I.R. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(4):307–320. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70212-2.
- Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B. et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109–1151. doi: 10.1210/er.2018-00126.
- Winzenberg T.M., Powell S., Shaw K.A., Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD006944. doi: 10.1002/14651858.CD006944.pub2.
- Harjuotalo V., Sund R., Knip M., Groop P.H. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA.* 2013;310(4):427–428. doi: 10.1001/jama.2013.8399.
- Zipitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008;93(6):512–517. doi: 10.1136/adc.2007.128579.
- Yakoob M.Y., Salam R.A., Khan F.R., Bhutta Z.A. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(11):CD008824. doi: 10.1002/14651858.CD008824.pub2.
- Meyer T., Becker A., Sundermann J., Rothenberger A., Herrmann-Lingen C. Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with reduced blood pressure and serum vitamin D levels: results from the nationwide German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017;26(2):165–175. doi: 10.1007/s00787-016-0852-3.
- Avcil S., Uysal P., Yilmaz M., Erge D., Demirkaya S.K., Eren E. Vitamin D. Deficiency and a blunted parathyroid hormone response in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Lab.* 2017;63(3):435–443. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160629.
- Mäkinen M., Mykkänen J., Koskinen M., Simell V., Veijola R., Hyöty H. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in children progressing to autoimmunity and clinical type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):723–729. doi: 10.1210/nc.2015-3504.
- Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;15(356):i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
- Vuichard Gysin D., Dao D., Gysin C.M., Lytvyn L., Loeb M. Effect of vitamin D3 supplementation on respiratory tract infections in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162996. doi: 10.1371/journal.pone.0162996.
- Aglipay M., Birken C.S., Parkin P.C., Loeb M.B., Thorpe K., Chen Y. et al. Effect of high-dose vs standard-dose wintertime vitamin D supplementation on viral upper respiratory tract infections in young healthy children. *JAMA.* 2017;318(3):245–254. doi: 10.1001/jama.2017.8708.
- Giustina A., Bouillon R., Binkley N., Sempos C., Adler R.A., Bollerslev J. et al. Controversies in vitamin D: a statement from the Third International Conference. *JBM R Plus.* 2020;4(12):e10417. doi: 10.1002/jbm4.10417.
- Khaw K.T., Stewart A.W., Waayer D., Lawes C.M.M., Toop L., Camargo C.A. Jr., Scragg R. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):438–447. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30103-1.

34. Manson J.E., Bassuk S.S., Lee I.M., Cook N.R., Albert M.A., Gordon D. et al. The Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(1):159–171. doi: 10.1016/j.cct.2011.09.009.
35. Scragg R., Waayer D., Stewart A.W., Lawes C.M.M., Toop L., Murphy J. et al. The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:318–325. doi: 10.1016/j.jsmb.2015.09.010.
36. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Sheehan P.R., Rosen C.J., Ware J.H., Knowler W.C., Staten M.A. Rationale and design of the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) study: a diabetes prevention trial. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3227–3234. doi: 10.2337/dc14-1005.
37. Rejnmark L., Bislev L.S., Cashman K.D., Eiriksdottir G., Gaksch M., Grüber M. et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180512. doi: 10.1371/journal.pone.0180512.
38. Sempos C.T., Heijboer A.C., Bikle D.D., Bollerslev J., Bouillon R., Brannon P.M. et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the first international conference on controversies in vitamin D. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2194–2207. doi: 10.1111/bcp.13652.
39. Bouillon R. Free or total 25(OH)D as marker for vitamin D status? *J Bone Miner Res*. 2016;31(6):1124–1127. doi: 10.1002/jbmr.2871.
40. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
41. Vidali M., Mallet E., Bocquet A., Bresson J.L., Briand A., Chouraqui J.P. et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr*. 2012;19(3):316–328. doi: 10.1016/j.arcped.2011.12.015.
42. Cribb V.L., Northstone K., Hopkins D., Emmett P.M. Sources of vitamin D and calcium in the diets of preschool children in the UK and the theoretical effect of food fortification. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28(6):583–592. doi: 10.1111/jhn.12277.
43. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53–58. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
44. Wagner C.L., Greer F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–1152. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
45. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
46. Jorde R., Grimnes G. Serum PTH is not a good marker for defining a threshold for vitamin D deficiency. *Endocr Connect*. 2020;9(5):396–404. doi: 10.1530/EC-20-0067.
47. Saliba W., Barnett O., Rennert H.S., Lavi I., Rennert G. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med*. 2011;124(12):1165–1170. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.07.009.
48. Braegger C., Campoy C., Colomb V., Decsi T., Domellof M., Fewtrell M. et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):692–701. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05.
49. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Обеспеченность детей витамином D. Сравнительный анализ способов коррекции. *Лечащий врач*. 2020;(2):35–43. Режим доступа: <https://lvrach.ru/2020/02/15437496>.
50. Mazzoleni S., Magni G., Toderini D. Effect of vitamin D3 seasonal supplementation with 1500 IU/day in north Italian children (DINOS study). *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):18. doi: 10.1186/s13052-018-0590-x.
51. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
52. Holten-Andersen M.N., Haugen J., Oma I., Strand T.A. Vitamin D status and its determinants in a paediatric population in Norway. *Nutrients*. 2020;12(5):1385. doi: 10.3390/nu12051385.
53. Stellinga-Boelen A.A., Wieggersma P.A., Storm H., Bijleveld C.M., Verkade H.J. Vitamin D levels in children of asylum seekers in The Netherlands in relation to season and dietary intake. *Eur J Pediatr*. 2007;166(3):201–206. doi: 10.1007/s00431-006-0221-1.
54. Kondratyeva E.I., Zakharova I.N., Ilenkova N.A., Klimov L.Y., Petrova N.V., Zdobinova A.E. et al. Vitamin D status in Russian children and adolescents: contribution of genetic and exogenous factors. *Front Pediatr*. 2020;8:583206. doi: 10.3389/fped.2020.583206.
55. Kurth B.M., Kamtsiuris P., Hölling H., Schlaud M., Dölle R., Ellert U. et al. The challenge of comprehensively mapping children's health in a nationwide health survey: design of the German KiGGS-Study. *BMC Public Health*. 2008;8:196. doi: 10.1186/1471-2458-8-196.
56. Akman A.O., Tümer L., Hasanoglu A., İlhan M., Cayci B. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int*. 2011;53(6):968–973. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03486.x.
57. Lippi G., Montagnana M., Targher G. Vitamin D deficiency among Italian children. *CMAJ*. 2007;177(12):1529–1530. doi: 10.1503/cmaj.1070102.
58. Lapatsanis D., Moulas A., Cholevas V., Soukagos P., Papadopoulou Z.L., Challa A. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int*. 2005;77(6):348–355. doi: 10.1007/s00223-004-0096-y.
59. Yang C., Mao M., Ping L., Yu D. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among 460,537 children in 825 hospitals from 18 provinces in mainland China. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(44):e22463. doi: 10.1097/MD.00000000000022463.
60. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(8):466–479. doi: 10.1038/nrendo.2017.31.
61. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal*. 2016;14(10):45–47. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547.
62. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(4):241–246. doi: 10.1159/000337547.
63. Laing E.M., Lewis R.D. New concepts in vitamin D requirements for children and adolescents: a controversy revisited. *Front Horm Res*. 2018;50:42–65. doi: 10.1159/000486065.
64. Brett N.R., Parks C.A., Lavery P., Agellon S., Vanstone C.A., Kaufmann M. et al. Vitamin D status and functional health outcomes in children aged 2–8 y: a 6-mo vitamin D randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(3):355–364. doi: 10.1093/ajcn/nqx062.
65. Narvaez J., Maldonado G., Guerrero G., Messina O.D., Rios C. Vitamin D megadose: definition, efficacy in bone metabolism, risk of falls and fractures. *Open Access Rheumatol*. 2020;12:105–115. doi: 10.2147/OARRR.S252245.
66. Huey S.L., Acharya N., Silver A., Shen R., Yu E.A., Peña-Rosas J.P., Mehta S. Effects of oral vitamin D supplementation on linear growth and other health outcomes among children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD012875. doi: 10.1002/14651858.CD012875.pub2.

## References

1. Kimball S.M., Holick M.F. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1514–1518. doi: 10.1038/s41430-020-00706-3.
2. Gracia-Marco L. Calcium, vitamin D, and health. *Nutrients*. 2020;12(2):416. doi: 10.3390/nu12020416.
3. Marino R., Misra M. Extra-skeletal effects of vitamin D. *Nutrients*. 2019;11(7):1460. doi: 10.3390/nu11071460.
4. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K. et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
5. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chelbna-Sokol D., Czech-Kowalska J. et al. 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. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319–327. doi: 10.5603/EP.2013.0012.
6. Zakharova I.N., Borovik T.E., Vakhlova I.V., Gorelov A.V., Gumennyuk O.I., Gusev E.I. et al. *Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction*. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34881251>.
7. Zakharova I.N., Klimov L.Y., Maltsev S.V., Malyskaya S.I., Gromova O.A., Kuryaninova V.A. et al. Prophylaxis and Correction of Vitamin D Deficiency in Early Childhood: Efficiency and Safety Balance. *Pediatriya = Pediatrics*. 2017;96(5):66–73. (In Russ.) Available at: <https://cloud.mail.ru/public/69Y2/8Ex6YvBPN>.
8. Malyskaya S.I., Kostrova G.N., Lebedev A.V., Golysheva E.V., Karamyan V.G. 25(OH)D levels in the population of Arkhangelsk city in different age groups. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2018;(1):60–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32232399>.
9. Naumov A.V. Hormone D3 as a vitamin for comorbid conditions: for whom, when, and how? *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2018;16(3):20–27. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gormon-d3-kak-vitamin-dlya-komorbidnyh-sostoyaniy-komu-kogda-i-kak/viewer>.
10. Watkins J. Preventing a COVID-19 pandemic. *BMJ*. 2020;368:m810. doi: 10.1136/bmj.m810.

11. Mercola J, Grant W.B., Wagner C.L. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020;12(11):3361. doi: 10.3390/nu12113361.
12. Mohan M., Cherian J.J., Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog*. 2020;16(9):e1008874. doi: 10.1371/journal.ppat.1008874.
13. Zakhharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnaya S.V., Ivanova A.V. et al. Modern conception about vitamin D immunotropic effects. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;14(1):7–17. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-7-17.
14. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Frolova D.E., Lapochkina N.P., Limanova O.A. About antiviral effects of vitamin D. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):152–158. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.
15. Zakhharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnaya S.V., Gorelov A.V. et al. Interrelationships between the incidence of infectious diseases and vitamin D deficiency: the current state of the problem. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2018;16(3):69–78. (In Russ.) Available at: <https://phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni-2018/tom-16-nomer-3/34784>.
16. Hypponen E., Laara E., Reunanen A., Jarvelin M.R., Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500–1503. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1.
17. Kim Y.R., Seo S.C., Yoo Y., Choung J.T. Are children with asthma in South Korea also associated with vitamin D deficiency? *Environ Anal Health Toxicol*. 2017;32(1):e2017005. doi: 10.5620/eht.e2017005.
18. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062–2072. doi: 10.1172/JCI29449.
19. Lai J.K., Lucas R.M., Clements M.S., Roddam A.W., Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Public Health*. 2010;10:331. doi: 10.1186/1471-2458-10-331.
20. Bolland M.J., Grey A., Gamble G.D., Reid I.R. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):307–320. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70212-2.
21. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B. et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1109–1151. doi: 10.1210/er.2018-00126.
22. Winzenberg T.M., Powell S., Shaw K.A., Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD006944. doi: 10.1002/14651858.CD006944.pub2.
23. Harjutsalo V., Sund R., Knip M., Groop P.H. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA*. 2013;310(4):427–428. doi: 10.1001/jama.2013.8599.
24. Zipitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008;93(6):512–517. doi: 10.1136/adc.2007.128579.
25. Yakoob M.Y., Salam R.A., Khan F.R., Bhutta Z.A. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(11):CD008824. doi: 10.1002/14651858.CD008824.pub2.
26. Meyer T., Becker A., Sundermann J., Rothenberger A., Herrmann-Lingen C. Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with reduced blood pressure and serum vitamin D levels: results from the nationwide German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KIGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(2):165–175. doi: 10.1007/s00787-016-0852-3.
27. Avcil S., Uysal P., Yilmaz M., Erge D., Demirkaya S.K., Eren E. Vitamin D. Deficiency and a blunted parathyroid hormone response in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Lab*. 2017;63(3):435–443. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160629.
28. Mäkinen M., Mykkänen J., Koskinen M., Simell V., Veijola R., Hyöty H. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in children progressing to autoimmunity and clinical type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):723–729. doi: 10.1210/jc.2015-3504.
29. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;355(8006):i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
30. Vuichard Gysin D., Dao D., Gysin C.M., Lytvyln L., Loeb M. Effect of vitamin D3 supplementation on respiratory tract infections in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162996. doi: 10.1371/journal.pone.0162996.
31. Aglipay M., Birken C.S., Parkin P.C., Loeb M.B., Thorpe K., Chen Y. et al. Effect of high-dose vs standard-dose wintertime vitamin D supplementation on viral upper respiratory tract infections in young healthy children. *JAMA*. 2017;318(3):245–254. doi: 10.1001/jama.2017.8708.
32. Giustina A., Bouillon R., Binkley N., Sempos C., Adler R.A., Bollerslev J. et al. Controversies in vitamin D: a statement from the Third International Conference. *JBM R Plus*. 2020;4(12):e10417. doi: 10.1002/jbm4.10417.
33. Khaw K.T., Stewart A.W., Waayer D., Lawes C.M.M., Toop L., Camargo C.A. Jr., Scragg R. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):438–447. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30103-1.
34. Manson J.E., Bassuk S.S., Lee I.M., Cook N.R., Albert M.A., Gordon D. et al. The ViTAMin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(1):159–171. doi: 10.1016/j.cct.2011.09.009.
35. Scragg R., Waayer D., Stewart A.W., Lawes C.M.M., Toop L., Murphy J. et al. The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:318–325. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.010.
36. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Sheehan P.R., Rosen C.J., Ware J.H., Knowler W.C., Staten M.A. Rationale and design of the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) study: a diabetes prevention trial. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3227–3234. doi: 10.2337/dc14-1005.
37. Rejnmark L., Bislev L.S., Cashman K.D., Eiriksdoottir G., Gaksch M., Grübler M. et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180512. doi: 10.1371/journal.pone.0180512.
38. Sempos C.T., Heijboer A.C., Bikle D.D., Bollerslev J., Bouillon R., Brannon P.M. et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the first international conference on controversies in vitamin D. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2194–2207. doi: 10.1111/bcp.13652.
39. Bouillon R. Free or total 25(OH)D as marker for vitamin D status? *J Bone Miner Res*. 2016;31(6):1124–1127. doi: 10.1002/jbmr.2871.
40. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
41. Vidailhet M., Mallet E., Bocquet A., Bresson J.L., Briand A., Chouraqui J.P. et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr*. 2012;19(3):316–328. doi: 10.1016/j.arcped.2011.12.015.
42. Cribb V.L., Northstone K., Hopkins D., Emmett P.M. Sources of vitamin D and calcium in the diets of preschool children in the UK and the theoretical effect of food fortification. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28(6):583–592. doi: 10.1111/jhn.12277.
43. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53–58. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
44. Wagner C.L., Greer F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–1152. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
45. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0585.
46. Jorde R., Grimnes G. Serum PTH is not a good marker for defining a threshold for vitamin D deficiency. *Endocr Connect*. 2020;9(5):396–404. doi: 10.1530/EC-20-0067.
47. Saliba W., Barnett O., Rennert H.S., Lavi I., Rennert G. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med*. 2011;124(12):1165–1170. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.07.009.
48. Braegger C., Campoy C., Colomb V., Decsi T., Domellof M., Fewtrell M. et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):692–701. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828f3c05.
49. Kodontsova V.M., Risnik D.V. Provision of children with vitamin D. Comparative analysis of correction methods. *Lechaschi Vrach Journal*. 2020;(2):35–43. (In Russ.) Available at: <https://lvrach.ru/2020/02/15437496>.
50. Mazzoleni S., Magni G., Toderini D. Effect of vitamin D3 seasonal supplementation with 1500 IU/day in north Italian children (DINOS study). *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):18. doi: 10.1186/s13052-018-0590-x.
51. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
52. Holtén-Andersen M.N., Haugen J., Oma I., Strand T.A. Vitamin D status and its determinants in a paediatric population in Norway. *Nutrients*. 2020;12(5):1385. doi: 10.3390/nu12051385.
53. Stellingma-Boelen A.A., Wieggersma P.A., Storm H., Bijleveld C.M., Verkade H.J. Vitamin D levels in children of asylum seekers in The Netherlands in relation to season and dietary intake. *Eur J Pediatr*. 2007;166(3):201–206. doi: 10.1007/s00431-006-0221-1.
54. Kondratyeva E.I., Zakhharova I.N., Ilenkova N.A., Klimov L.Y., Petrova N.V., Zdobinova A.E. et al. Vitamin D status in Russian children and adolescents: contribution of genetic and exogenous factors. *Front Pediatr*. 2020;8:583206. doi: 10.3389/fped.2020.583206.
55. Kurth B.M., Kamtsiuris P., Hölling H., Schlaud M., Dötle R., Ellert U. et al. The challenge of comprehensively mapping children's health in a nationwide health survey: design of the German KIGGS-Study. *BMC Public Health*. 2008;8:196. doi: 10.1186/1471-2458-8-196.
56. Akman A.O., Tümer L., Hasanoglu A., İlhan M., Cayci B. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age

- in Turkey. *Pediatr Int.* 2011;53(6):968–973. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03486.x.
57. Lippi G., Montagnana M., Targher G. Vitamin D deficiency among Italian children. *CMAJ.* 2007;177(12):1529–1530. doi: 10.1503/cmaj.1070102.
  58. Lapatsanis D., Moulas A., Cholevas V., Soukakos P., Papadopoulou Z.L., Challa A. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int.* 2005;77(6):348–355. doi: 10.1007/s00223-004-0096-y.
  59. Yang C., Mao M., Ping L., Yu D. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among 460,537 children in 825 hospitals from 18 provinces in mainland China. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(44):e22463. doi: 10.1097/MD.00000000000022463.
  60. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(8):466–479. doi: 10.1038/nrendo.2017.31.
  61. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal.* 2016;14(10):45–47. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547.
  62. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(4):241–246. doi: 10.1159/000337547.
  63. Laing E.M., Lewis R.D. New concepts in vitamin D requirements for children and adolescents: a controversy revisited. *Front Horm Res.* 2018;50:42–65. doi: 10.1159/000486065.
  64. Brett N.R., Parks C.A., Lavery P., Agellon S., Vanstone C.A., Kaufmann M. et al. Vitamin D status and functional health outcomes in children aged 2–8 y: a 6-mo vitamin D randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(3):355–364. doi: 10.1093/ajcn/nqy062.
  65. Narvaez J., Maldonado G., Guerrero R., Messina O.D., Rios C. Vitamin D megadose: definition, efficacy in bone metabolism, risk of falls and fractures. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:105–115. doi: 10.2147/OARRR.S252245.
  66. Huey S.L., Acharya N., Silver A., Shen R., Yu E.A., Peña-Rosas J.P., Mehta S. Effects of oral vitamin D supplementation on linear growth and other health outcomes among children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12:CD012875. doi: 10.1002/14651858.CD012875.pub2.

### Информация об авторах:

**Захарова Ирина Николаевна**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

**Долбня Светлана Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-2056-153X; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

**Курьянинова Виктория Александровна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-0731-7153; e-mail: vichkak@mail.ru

**Климов Леонид Яковлевич**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov\_leo@mail.ru

**Кипкеев Шамиль Османович**, ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-7865-3509; e-mail: Shamil.Kipkeev@gmail.com

**Цуцаева Анна Николаевна**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-нефролог отделения дневного стационара диализа, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; ORCID: 0000-0002-9524-8724; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

**Ягупова Анастасия Валерьевна**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: yagupova.anastasya@yandex.com

**Енина Елена Александровна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая пульмонологическим отделением, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; ORCID: 0000-0002-5306-8223; e-mail: enina\_ea@rambler.ru

**Автандилян Лиана Леноровна**, заведующая инфекционным отделением, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; ORCID: 0000-0001-9549-9016; e-mail: avtliana@yandex.ru

**Атанесян Роза Артуровна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-5811-0024; e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru

**Дятлова Анна Александровна**, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-6983-0967; e-mail: anndiatlova@mail.ru

**Пономарёва Мария Евгеньевна**, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0003-2724-9124; e-mail: pushkina\_mariya@bk.ru

**Карасёва Алиса Андреевна**, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-5797-9369; e-mail: alicek230199@gmail.com

### Information about the authors:

**Irina N. Zakharova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

**Svetlana V. Dolbnya**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-2056-153X; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

**Victoriya A. Kuryaninova**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-0731-7153; e-mail: vichkak@mail.ru

**Leonid Ya. Klimov**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the department of pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov\_leo@mail.ru

**Shamil O. Kipkeev**, pediatrician, applicant of the department of faculty pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-7865-3509; e-mail: Shamil.Kipkeev@gmail.com

**Anna N. Tsutsaeva**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; Nephrologist of the Day Inpatient Dialysis Department, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ORCID: 0000-0002-9524-8724; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

**Anastasia V. Yagupova**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: yagupova.anastasya@yandex.com

**Elena A. Enina**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; Head of Regional Children's Pulmonology Department, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ORCID: 0000-0002-5306-8223; e-mail: enina\_ea@rambler.ru

**Liana L. Avtandilyan**, Head of the Department of Infectious Diseases, Territorial Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ORCID: 0000-0001-9549-9016; e-mail: avtliana@yandex.ru

**Roza A. Atanesyan**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology and Child Endocrinology, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-5811-0024; e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru

**Anna A. Dyatlova**, Student of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-6983-0967; e-mail: anndiatlova@mail.ru

**Mariya E. Ponomareva**, Student of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0003-2724-9124; e-mail: pushkina\_mariya@bk.ru

**Alisa A. Karaseva**, Student of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-5797-9369; e-mail: alicek230199@gmail.com