

Л.Я. КЛИМОВ^{1,2}, к.м.н., И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., проф., В.А. КУРЬЯНИНОВА^{2,4}, к.м.н., С.В. ДОЛБНЯ², Т.М. АРУТЮНЯН², А.Н. КАСЬЯНОВА², Г.С. АНИСИМОВ³, к.т.н., Л.М. АБРАМСКАЯ², Ю.В. БОРИСОВА², И.Д. МАЙКОВА¹

¹ Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

² Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России

³ Северо-Кавказский Федеральный университет

⁴ Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, Ставрополь

СТАТУС ВИТАМИНА D

У ДЕТЕЙ ЮГА РОССИИ В ОСЕННЕ-ЗИМНЕМ ПЕРИОДЕ ГОДА

Последние десятилетия стали этапом бурного роста интереса к витамину D в связи с расширяющимся пониманием его роли в организме [1]. В настоящее время специалисты, занимающиеся изучением метаболизма и физиологических эффектов витамина D, убеждены, что биологически активные вещества этой группы являются прогормонами, т. е. предшественниками гормона кальцитриола [2–8].

Ключевые слова:

витамин D

статус витамина D

обеспеченность, метаболизм

кальцитриол

прогормон, 25(OH)D

Витамин D из пищи или вследствие индуцированной ультрафиолетом конверсии соединяется с витамин D-связывающим протеином (VDBP), встраивается в структуру хиломикрон и циркулирует в крови. Высвобождение от VDBP происходит в печени. Под воздействием рестриктивной 25-гидроксилазы (цитохрома P450 2R1 [CYP2R1]) витамин D метаболизируется в 25-гидроксивитамин D [кальцидиол или 25(OH)D]. В последующем превращение молекулы кальцидиола происходит по двум путям. В классическом эндокринном пути 25(OH)D далее гидроксилируется в почках в 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)₂D или кальцитриол], который является активной гормональной формой витамина D, регулирующей гомеостаз кальция и фосфора [2, 9].

Второй путь превращения 25(OH)D – аутокринный. Его открытие сопряжено с обнаружением рецепторов к витамину D (VDR) в различных органах и тканях и 1-альфа-гидроксилазной активности в них (CYP27B1). Помимо клеток кальций-регуляторной системы (скелет, почки, кишечник, паращитовидные железы), VDR присутствуют в головном мозге, поджелудочной железе, гладкомышечной и поперечно-полосатой мускулатуре, миокарде, эндотелии капилляров, плаценте, головном мозге, иммунокомпетентных клетках и т. д. [1, 2, 10]. В этих тканях 25-гидроксивитамин-D конвертируется внутриклеточно в 1,25(OH)₂D, связывается с VDR и взаимодействует с различными факторами транскрипции и белками-переносчиками, модулируя экспрессию генов и активность мессенджерских систем. Каждая ткань контролирует активность процессов самостоятельно, но зависит от адекватного уровня циркулирующего 25(OH)D. В аутокринных реакциях также участвует фермент витамин D-24-гидроксилаза (CYP24A1), разрушающий избыток 1,25(OH)₂D, что предотвращает гиперкальциемию [2, 5, 9, 11].

Пациенты с недостаточностью витамина D составляют группу риска по развитию не только метаболических костных нарушений, но и аутоиммунных, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [2, 11, 12]. Мета-анализ 18 контролируемых рандомизированных исследований демонстрирует, что прием холекальциферола значительно снижает общую смертность [13].

Большое внимание уделяют роли витамина D в снижении риска развития психических нарушений [14]. Существуют доказательства того, что 1,25(OH)₂D регулирует эффективность иммунного ответа, обладает противовоспалительным, антипролиферативным действием [2, 11]. В нескольких недавних эпидемиологических исследованиях установлена связь между недостаточным содержанием витамина D в организме и заболеваемостью гриппом, респираторными инфекциями среди детей [15].

Пациенты с недостаточностью витамина D составляют группу риска по развитию не только метаболических костных нарушений, но и аутоиммунных, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Метаанализ 18 контролируемых рандомизированных исследований демонстрирует, что прием холекальциферола значительно снижает общую смертность

Тяжесть симптомов и внешние проявления недостаточности витамина D могут варьировать. При отсутствии метаболических костных заболеваний (рахит, остеопороз) большинство практикующих врачей считает течение дефицита витамина D бессимптомным. По мнению ряда экспертов, традиционными проявлениями гиповитаминоза D являются мышечная слабость, чувство тяжести в ногах, хроническая скелетно-мышечная боль и быстрая утомляемость, низкий вес, замедление прибавок, а также, напротив, высокие темпы прибавки массы тела, ожирение [9, 16, 17].

Важно отметить, что для реализации некальциемических функций холекальциферола необходим более высокий уровень витамина D [5, 18]. Повсеместно в мире

ведется дискуссия о необходимости увеличения рекомендуемой ежедневной дозы поступления витамина D с целью снижения риска инфекционных и неинфекционных (эндокринных, аутоиммунных, онкологических) заболеваний [2, 5, 19].

Доказано, что для выявления состояний, ассоциированных с недостаточностью витамина D, наиболее информативным функциональным показателем является содержание 25(OH)D, поскольку на уровень кальцидиола крови не оказывает влияния повышение паратиреоидного гормона, и данный метаболит имеет относительно длительный период полувыведения (2–3 нед.) [2, 3, 9, 12].

Дефицит витамина D является пока непризнанной эпидемией во всем мире [2, 20]. В последние годы появляется все больше исследований относительно распространенности дефицита витамина D в педиатрической практике. Так, например, 70% американских детей имеют недостаточный уровень 25(OH)D (менее 30 нг/мл), из них у 9% содержание кальцидиола составило менее 15 нг/мл [21].

Проведенные в США исследования показали, что с ноября по март в коже жителей регионов, лежащих выше 35° северной широты, витамин D практически не синтезируется. Тем не менее даже в очень солнечных зонах недостаточность витамина D – отнюдь не редкое явление. Так, в Саудовской Аравии, Австралии, Индии, Объединенных Арабских Эмиратах, Бразилии, Китае и других странах от 30 до 50% населения имеют уровень кальцидиола ниже 30 нг/мл [4, 19].

«Сезонное» снижение концентрации ключевого метаболита витамина D происходит как у детей, так и у взрослых. При снижении продолжительности солнечного сияния уровень 25(OH)D падает на 24–42%, в зависимости от степени сокращения инсоляции. Для населения северного полушария минимальные значения типичны для зимне-весенних месяцев, а максимальные выявляются летом, с июля по сентябрь [6, 16, 23].

Одним из путей решения этой проблемы является фортификация продуктов питания, причем как для детей, так и для взрослых. В развитых странах, в частности в США, молочные продукты, соки, хлеб, каши быстрого приготовления, хлопья для завтрака и детское питание обогащаются витамином D [5, 10, 19].

В России к настоящему моменту, к сожалению, сложилась прямо противоположная ситуация. Число фортифицированных продуктов, содержащих эргокальциферол, весьма ограничено. Лишь адаптированные смеси для детского питания, единичные молочные продукты и «сухие» завтраки обогащены витамином D в сочетании с кальцием [6].

Работы отечественных авторов, изучающих дефицит витамина D у детей, подтверждают высокую актуальность данной проблемы в нашей стране. Распространенность недостаточности кальцидиола (ниже 20 нг/мл) колеблется от 39% среди здорового детского населения средней полосы России в летний период до 98% детей Республики Коми, обследованных ранней весной [16, 22]. Наличие и выраженность «сезонных» изменений уровня 25(OH)D в

России, в том числе и у детей, до настоящего времени исследовалось недостаточно [6, 24].

Региональные особенности обеспеченности витамином D и частоты его дефицита на Юге России до настоящего времени не анализировались.

Цель работы – изучение уровня витамина D, сывороточных концентраций фосфора, кальция и щелочной фосфатазы у детей первых трех лет жизни, постоянно проживающих на Юге России в период минимальной инсоляции.

Дефицит витамина D является пока непризнанной эпидемией во всем мире. В последние годы появляется все больше исследований относительно распространенности дефицита витамина D в педиатрической практике

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании анализировалась обеспеченность витамином D детей раннего возраста, постоянно проживающих в Ставрополе (45-я широта северного полушария) в период минимальной инсоляции. Параллельно исследовались традиционные показатели фосфорно-кальциевого обмена.

Работа проводилась на базе ДГКБ им. Г.К. Филиппского в осенне-зимний период. Когорту наблюдаемых детей составили пациенты с острыми инфекционными заболеваниями в первые два дня от начала заболевания.

Критериями включения были: возраст детей от 1 мес. до 3 лет, присутствие добровольного информированного согласия родителей. Критериями исключения явились наличие хронических заболеваний, врожденных пороков развития, наследственных синдромов, синдрома мальабсорбции.

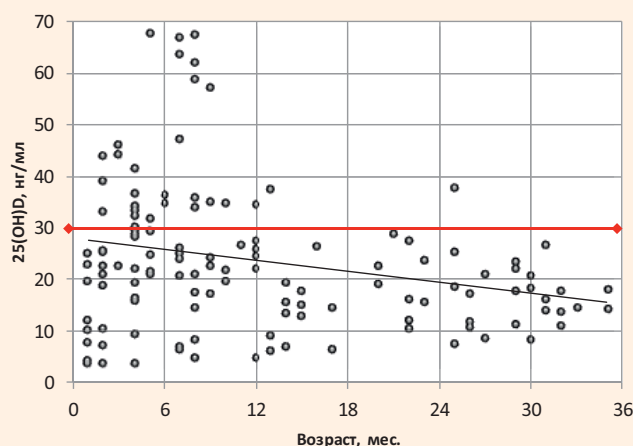
В течение периода с ноября 2013 г. по март 2014 г. у 131 пациента был проведен забор крови для исследования уровней 25(OH)D, общего кальция, неорганического фосфора и щелочной фосфатазы (ЩФ).

Лабораторные исследования выполнены на анализаторе Cobas Integra 400 Plus, Roche, Hitachi. Достаточность обеспеченности организма витамином D проводили путем определения содержания 25(OH)D в плазме крови иммунофлюоресцентным методом на анализаторе Liason DiaSorin Pleutschland GmbH, Germany.

Оценку результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011): дефицит витамина D – 25(OH)D менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л); недостаточность витамина D – 21–29 нг/мл (51–75 нмоль/л); нормальное содержание витамина D – 30–100 нг/мл (76–250 нмоль/л). Концентрация ниже 10 нг/мл (менее 25 нмоль/л) интерпретируется как тяжелый дефицит витамина D. Уровень более 100 нг/мл (более 250 нмоль/л) расценивают как избыток витамина D [4, 18, 25].

Референтные значения содержания кальция, фосфора и ЩФ соответствовали общепринятым нормам.

Рисунок 1. Частотное распределение содержания 25(OH)D у детей раннего возраста, проживающих на Юге России



В ходе исследования из общей когорты больных исключен 1 пациент, принимавший препарат витамина D и продемонстрировавший уровень 25(OH)D, резко отличающийся от основной выборки (91,1 нг/мл).

Математическая обработка материалов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 и AtteStat с использованием параметрических и непараметрических методов. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Для выяснения типа распределения данных использовали тест Шапиро – Уилка.

Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных данных определяли медиану, а также 25-й и 75-й квартили.

Для оценки межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента для парных и непарных групп, в группах с количественными непараметрическими данными – U-тест Вилкоксона – Манна – Уитни с поправками для малых выборок: если один из показателей был менее 4, то вводилась поправка Йейтса, а в том случае, если

один из показателей был менее 4, а общее число показателей менее 30, использовался критерий Фишера.

Для выявления связей между количественными параметрическими данными использовали коэффициент парной корреляции Пирсона (r), при анализе корреляционных связей в группах с непараметрическими данными – ранговую корреляцию Спирмена – Кендалла. Различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Медиана уровня 25-гидроксикальциферола у пациентов до одного года составила 25,0 (17,7–34,7) нг/мл. Детальный анализ обеспеченности витамином D детей раннего возраста показал, что если на первом году жизни достаточный уровень витамина D имеют 27 (36,5%) детей, то на втором-третьем годах жизни нормальная обеспеченность выявлена лишь у 3 (5,4%) пациентов ($p < 0,001$)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемую группу в количестве 130 человек составили 78 (60,0%) мальчиков и 52 (40,0%) девочки.

По возрасту пациенты распределены следующим образом: 74 (56,9%) – дети первого года жизни, 29 (22,3%) – в возрасте от 1 до 2 лет, 27 (20,8%) – дети третьего года жизни. Медиана возраста пациентов (Me, 25Q–75Q) в общей группе составила 8,5 (4–22) мес.

Анализ общей обеспеченности витамином D показал, что медиана содержания 25(OH)D сыворотки составляет 23,4 (14,4–28,9) нг/мл. Как видно из приведенных на рисунке 1 данных, только лишь у 30 (23,1%) детей обнаружена хорошая обеспеченность витамином D.

Средний уровень витамина D коррелировал с возрастом пациентов ($r = -0,23$, $p = 0,01$). Наиболее низкую обеспеченность продемонстрировала возрастная группа от двух до трех лет – $17,3 \pm 1,2$ нг/мл; практически на том же дефицитном уровне находится показатель концентрации 25(OH)D у детей второго года жизни – $18,9 \pm 1,6$ нг/мл.

Медиана уровня 25-гидроксикальциферола у пациентов до одного года составила 25,0 (17,7–34,7) нг/мл. Детальный анализ обеспеченности витамином D детей раннего возраста показал (рис. 1), что если на первом году жизни достаточный уровень витамина D имеют 27 (36,5%) детей, то на втором-третьем годах жизни нормальная обеспеченность выявлена лишь у 3 (5,4%) пациентов ($p < 0,001$).

Традиционные показатели фосфорно-кальциевого обмена, в отличие от показателя кальцидиола, у большинства исследуемых больных варьировали в референтных значениях: гипокальциемия выявлена лишь у 4 (3,1%) больных, гипофосфатемия – у 7 (5,4%) пациентов, повышение активности ЩФ отмечено у 3 (2,3%) детей. Корреляционный анализ взаимосвязи между сывороточной концентрацией 25(OH)D и показателями общего

Таблица. Сравнительная характеристика пациентов с нормальным уровнем и недостаточностью витамина D

	Пациенты с недостаточностью витамина D	Пациенты с нормальным уровнем витамина D	P
N, человек (%)	100 (76,9%)	30 (23,1%)	-
Пол, мужской/женский	60 / 40	18 / 12	$p > 0,05$
Возраст, мес.	$14,5 \pm 1,1$	$6,7 \pm 0,8$	$p = 0,002$
25(OH)D, нг/мл, Me (25Q–75Q)	18,1 (11,9–23,0)	37,1 (34,2–47,0)	-
Кальций общий, ммоль/л	$2,6 \pm 0,02$	$2,6 \pm 0,04$	$p = 0,250$
Фосфор, ммоль/л	$2,1 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$	$p = 0,150$
ЩФ, МЕ/л	$239,5 \pm 16,4$	$258,1 \pm 19,6$	$p = 0,200$

кальция, фосфора и ЩФ не выявил значимой связи ни с одним из них.

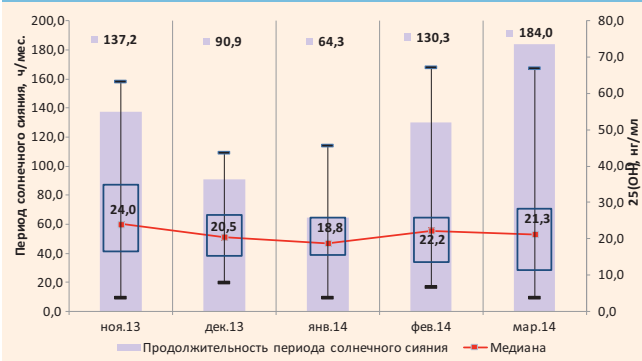
В нашем исследовании дети с недостаточностью витамина D были достоверно старше пациентов с нормальным уровнем 25(OH)D. Статистически значимых различий по полу и показателям кальций-фосфорного обмена между пациентами этих двух групп выявлено не было (табл.).

В группе пациентов с недостаточной обеспеченностью витамином D у 19 (14,6%) больных выявлен тяжелый дефицит (25(OH)D менее 10 нг/мл). Достоверных различий по возрасту и уровню общего кальция, фосфора и ЩФ между детьми с тяжелым гиповитаминозом D и остальными участниками исследования не было установлено.

Согласно данным, полученным из регионального центра гидрометеорологической службы, суммарная продолжительность солнечного сияния за период наблюдения с ноября 2013 г. по март 2014 г. в г. Ставрополе составила 606,7 ч, что составляет 39,6% от возможного, при этом в течение пяти исследуемых месяцев зафиксирован 41 день без солнца.

На рисунке 2 продемонстрирована месячная динамика длительности солнечного сияния и медианы концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, однако при этом статистически значимой корреляции нами не выявлено ($r = 0,06$, $p = 0,3$). Отчетливо заметно тем не менее, что в период с ноября по январь средняя концентрация витамина D в сыворотке крови у детей г. Ставрополя снижается на 18%.

Рисунок 2. Помесячная динамика продолжительности солнечного сияния и концентрации 25(OH)D у детей раннего возраста в г. Ставрополе



Анализ доли детей в зависимости от обеспеченности витамином D продемонстрировал ряд закономерностей. В ноябре и декабре 2013 г. у 5 (19,2%) и 3 (12,5%) больных наблюдался тяжелый дефицит витамина D, у 13 (50,0%) и 17 (70,8%) – выявлен уровень от 10 до 30 нг/мл, 8 (30,8%) и 4 (16,7%) детей продемонстрировали хорошую обеспеченность.

В январе 2014 г. у 3 (10,7%) пациентов содержание витамина D было менее 10 нг/мл, у 20 (75,0%) – 10–30 нг/мл, а у 5 (14,3%) – более 30 нг/мл. В феврале и марте 2014 г. пациенты распределились следующим образом: у 2 (8,7%) и 6 (20,7%) больных выявлен тяжелый дефицит,





АкваДетрим®

ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ
ВОДНЫЙ РАСТВОР
ВИТАМИНА D₃¹

Водный раствор вит. D₃ всасывается в ЖКТ ребенка независимо от степени его зрелости и сопутствующей патологии^{2,3}

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ АО «АКРИХИН» 142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПЛАВНА, УЛ. КИРОВА, 29. ТЕЛ./ФАКС: (495) 702-95-03



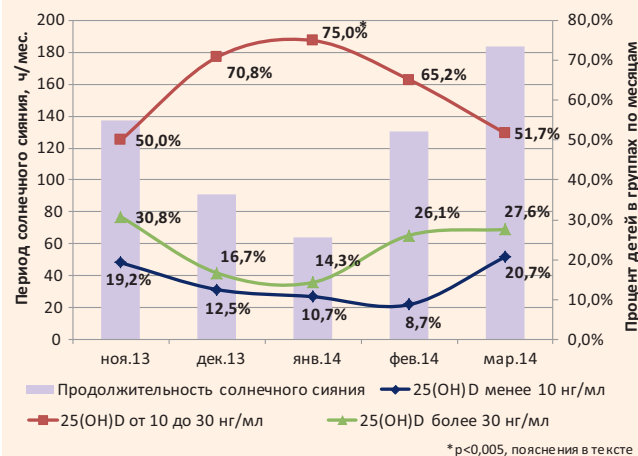
1 <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на сентябрь 2015

2 Инструкция по медицинскому применению АкваДетрим

3 Стенина О.И. «Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни» //Практика педиатра, февраль 2013

Реклама

Рисунок 3. Взаимосвязь между уровнем инсоляции и распределением пациентов по уровню обеспеченности витамином D



у 15 (65,2%) и 15 (51,7%) – содержание 25(OH)D составило от 10 до 30 нг/мл, у 6 (26,1%) и 8 (27,6%) определена нормальная обеспеченность.

Максимальное число детей с недостаточной обеспеченностью витамином D выявлено в январе 2014 г., и оно достоверно превосходит таковое по сравнению с ноябрем 2013 г. ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Доказательства, что дополнительно к классической функции, регулирующей гомеостаз кальция и фосфора, витамин D имеет широкий спектр биологической активности, привели к пониманию его важности для здоровья в целом.

Данные об общем содержании витамина D в настоящем исследовании (медиана 23,4 нг/мл) сравнимы с результатами североамериканских и европейских коллег [21, 23, 26]. Так, например, в канадском исследовании, географическая широта проведения которого (51°) и белый цвет кожи пациентов позволяют проводить сравнение с российскими данными, средний зимний уровень 25(OH)D составил $23,04 \pm 8,5$ нг/мл [23].

Анализ показывает, что в целом у детей раннего возраста, проживающих на Юге России, отмечается низкая обеспеченность витамином D, достаточный уровень 25(OH)D определен только у четверти исследуемых пациентов (23,1%). Показанная высокая распространенность недостаточности витамина D заслуживает разработки эффективных методов коррекции. Для уточнения масштаба требуемой профилактики необходимо проведение аналогичных исследований в летнее время – период максимальной инсоляции.

В исследовании продемонстрировано, что максимально низкая обеспеченность витамином D наблюдается среди детей второго и третьего года жизни. В работах С.В. Мальцева и В.С. Берестовской отмечена лучшая обеспеченность витамином D детей раннего возраста отно-

сительно подростков [5, 24]. Более высокое содержание сывороточного кальцидиола у грудных детей отражает особенности питания, большую настороженность педиатров к дефициту витамина D среди детей первого года жизни и своевременную коррекцию данного состояния, что требует подтверждения в соответствующих исследованиях.

Нами не выявлено половых различий в уровнях общего кальция, фосфора, ЩФ и кальцидиола, что также согласуется с ранее опубликованными данными [26].

По данным анализа литературы, проведенного M.F. Holick, одной из причин, почему врачи игнорируют недостаточность витамина D, является переоценка диагностической значимости концентрации кальция в сыворотке крови. Им же отмечено, что содержание фосфора у этих пациентов понижено или находится на нижней границе нормы, сходные результаты получены в исследовании А.В. Витебской и соавт. [12, 16].

Полученные нами результаты доказывают, что не только параметры общего кальция и ЩФ недостаточно информативны для диагностики гиповитаминоза D, но и содержание фосфора не коррелирует с дефицитом витамина D.

Полученные нами данные о максимальном содержании 25(OH)D в ноябре – 24,0 (16,5–35,0) нг/мл и минимальном значении в январе – 19,6 (15,6–23,0) нг/мл подтверждают, что уровень витамина D подвержен сезонным колебаниям в зависимости от степени инсоляции в регионе [6, 23]. Закономерно, что при уменьшении продолжительности солнечной инсоляции с ноября 2013 г. по январь 2014 г. достоверно увеличивается число больных с низким уровнем 25(OH)D в крови. Прирост инсоляции с февраля по март численность пациентов с недостаточным уровнем кальцидиола плазмы не сокращает. Одинаково низкий уровень 25(OH)D сыворотки крови, представленный во все месяцы периода минимальной инсоляции, диктует необходимость назначения витамина D всем детям Юга России как минимум с ноября по март.

Тяжелый дефицит витамина D, как правило, обусловлен не только продолжительностью солнечного сияния, а связан с нутритивными и эндогенными факторами, поэтому количество пациентов с содержанием 25(OH)D менее 10 нг/мл относительно стабильно на протяжении всех месяцев наблюдения

На рисунке 3 видно, что укорочение периода солнечного сияния оказывает большее влияние на увеличение доли детей с уровнем 25(OH)D от 10 до 30 нг/л. Тяжелый дефицит витамина D, как правило, обусловлен не только продолжительностью солнечного сияния, а связан с нутритивными и эндогенными факторами, поэтому количество пациентов с содержанием 25(OH)D менее 10 нг/мл относительно стабильно на протяжении всех месяцев наблюдения.

Радикальное увеличение обеспеченности витамином D детей в возрасте старше 1 года возможно, с одной стороны, за счет лекарственной профилактики с использованием водного раствора витамина D (АКВАДЕТРИМ®), а с другой стороны, за счет разработки и широкого внедрения отечественных фортифицированных продуктов детского питания

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточное содержание витамина D в период минимальной инсоляции выявлено у большинства (76,9%) обследованных детей раннего возраста, постоянно проживающих на Юге России. В период с ноября по январь концентрация витамина D у детей г. Ставрополя снижает-

ся на 18%. Полученные результаты согласуются с данными о высокой распространенности гиповитаминоза D в других регионах мира с аналогичными географическими данными.

Наиболее уязвимой группой по гиповитаминозу D являются дети второго и третьего года жизни – недостаточная обеспеченность среди них выявлена в 94,6% случаев.

Тяжелый дефицит витамина D встречается на Юге России в осенне-весеннем периоде одинаково часто во всех возрастных группах, а его частота составила 14,6%.

Радикальное увеличение обеспеченности витамином D детей в возрасте старше 1 года возможно, с одной стороны, за счет лекарственной профилактики с использованием водного раствора витамина D (АКВАДЕТРИМ®), а с другой стороны, за счет разработки и широкого внедрения отечественных фортифицированных продуктов детского питания.



ЛИТЕРАТУРА

1. Шилин Д.Е. Витамин-гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*, 2010, 12: 17–23.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, 357(3): 266–81.
3. Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные эффекты витамина D. *Вопросы современной педиатрии*, 2013, 12 (2): 20–25.
4. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Яблочкова С.В., Евсеева Е.А. Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? *Вопросы современной педиатрии*, 2014, 13(1): 134–140.
5. Мальцев С.В., Шакирова Э.М., Сафина Л.З., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2014, 93(5): 32–38.
6. Сайгилов Р.Т. Дифференцированный («сезонный») подход при профилактике недостаточности витамина D₃ у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2009, 8 (5): 70–79.
7. Спиричев В.Б. О витамине D. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*, 2011, 90(6): 78–85.
8. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 88 (2): 491–499.
9. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev*, 2008, 13(1): 6–20.
10. Kienreich K, Grubler M, Tomaschitz A, Schmid J, Verheyen N, Rutters F et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J. Med. Res.*, 2013, 137: 669–679.
11. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(9): 1137–1142.
12. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 6 (80): 1678–1688.
13. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2007, 167(16): 1730–1737.
14. Berk M, Dodd S, Williams L, Jacka F, Pasco J. Vitamin D: is it relevant to psychiatry? *Acta Neuropsychiatrica*, 2009, 21: 205–206.
15. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*, 2007, 135(7): 1095–1098.
16. Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии*, 2010, 2: 2–6.
17. Torun E, Genç H, Gönüllü E, Akovalı B, Ozgen IT. The clinical and biochemical presentation of vitamin D deficiency and insufficiency in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 26(5–6): 469–475.
18. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP 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.
19. Потрохова Е.А., Соболюк Н.Б., Бочанцев С.В., Голочалова С.А., Шлыкова Е.Э., Мажукина Н.Г. Недостаточность витамина D. *Педиатрическая фармакология*, 2014, 11 (2): 30–33.
20. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*, 2009, 19(2): 73–78.
21. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics*, 2009, 124: 362–370.
22. Козлов А.И., Атеева Ю.А., Вершубская Г.Г., Рыжаенков В.Г. Содержание витамина D у детей школьного возраста Приуралья и Северо-Запада РФ. *Педиатрия*, 2012, 1: 144–148.
23. Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *Canadian Medical Association Journal*, 2002, 166 (12): 1517–1524.
24. Берестовская В.С., Ларищева Е.С., Хлехлина Ю.В. Внесезонная недостаточность витамина D₃ у детей и подростков Москвы. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2012, 12: 5–7.
25. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Гринев Е.Н. К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем витамина D и ожирением. *Лечащий врач*, 2014, 3: 10–17.
26. Van der Sluis IM, Hop W, van Leeuwen J, Pols H, de Muinck Keizer-Schrama S. A cross-sectional study on biochemical parameters of bone turnover and vitamin D metabolites in healthy Dutch children and young adults. *Horm Res*, 2002, 57(5–6): 170–179.