

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СОЛОВЬЕВА Екатерина Александровна

**НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ПОДРОСТКОВ:
ФАКТОРЫ РИСКА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ**

3.1.21 – Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Захарова Ирина Николаевна,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Распространенность низкого статуса витамина D в детской популяции.....	9
1.2 Роль метаболизма витамина D в поддержании гомеостаза	11
1.3 Полиморфизм генов, связанных с метаболизмом витамина D	13
1.4 Факторы риска развития гиповитаминоза D у детей и подростков.....	16
1.5 Роль дефицита витамина D в развитии патологического процесса.....	23
1.6 Подходы к профилактике и коррекции недостаточной обеспеченности витамином D на современном этапе	28
1.7. Заключение	29
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1 Общая характеристика обследованных подростков	33
2.2 Методы статистической обработки полученных данных.....	37
Глава 3. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАТУСА ВИТАМИНА D У ПОДРОСТКОВ И АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА	43
3.1 Характеристика статуса витамина D у подростков.....	43
3.2. Исследование факторов риска низкой обеспеченности..... витамином D у подростков	47
Глава 4. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ПОДРОСТКОВ ВИТАМИНОМ D.....	59
4.1. Результаты плацебо-контролируемого исследования эффективности коррекции недостаточной обеспеченности витамином D	59
4.2. Изучение заболеваемости подростков в зависимости от проведения коррекции и профилактики недостаточности витамина D.....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	73
Выводы.....	82
Практические рекомендации	83
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	85

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Ключевая роль витамина D во многих биологических и физиологических процессах в организме определяет особую актуальность проблемы недостаточности витамина D в педиатрической практике [17, 56, 97, 201]. В последние десятилетия исследователи расценивают гиповитаминоз D как «тихую, но опасную пандемию». В настоящее время известно, что недостаточность витамина D наблюдается более чем у миллиарда населения во всем мире [12, 76, 122]. Витамин D – уникальное гормоноподобное вещество, ключевыми свойствами которого являются регуляция метаболизма костной ткани, участие в функционировании эндокринной системы, поддержании иммунного и метаболического статуса [97, 201, 211, 212]. Показано, что рецепторы к витамину D присутствуют практически во всех клетках организма, включая миоциты, нейроны, секреторные, иммунокомпетентные и другие клетки [120, 229].

В настоящее время признано, что недостаточность витамина D присутствует более чем у половины населения мира [119, 202]. Популяционные исследования последних лет свидетельствуют о высокой распространенности низкого статуса витамина D среди детского населения РФ [3, 4, 12, 15, 21, 31]. Значимость изучения статуса витамина D в детской популяции обусловлена способностью витамина оказывать влияние на функциональное состояние различных органов и систем в организме и предупреждать развитие целого ряда заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, патология сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, аутоиммунные заболевания, а также острые инфекционные заболевания верхних и нижних отделов респираторного тракта. Последние, как известно, составляют основную долю причин обращений к педиатру [7, 13, 17, 38, 96, 147, 205]. С позиций доказательной медицины в большинстве рекомендаций указано на необходимость нутритивной поддержки витамином D [26, 49, 50, 59, 69, 136, 186]. Проведенные исследования показали, что высокому риску дефицита витамина подвержены не

только дети младших возрастных групп, но и подростки [8, 11, 159, 206]. Ситуация усугубляется тем, что потребность в витамине D часто не учитывается не только самим подростком и его родителями, но и педиатром [4, 12, 21, 27].

Существенное влияние на эффективность эндогенного синтеза витамина оказывают климатические условия, географическая широта местности, уровень загрязненности воздуха, иными словами, место проживания, а также степень пигментации кожи [9, 20, 30]. Известно, что в г. Москве невозможен достаточный эндогенный синтез витамина, так как столица расположена в центре европейской части России на $55^{\circ}45'$ северной широты и $37^{\circ}37'$ восточной долготы. Однако исследование влияния проживания подростков в мегаполисе на уровень витамина D освещено лишь в единичных публикациях [3, 5, 19]. В связи с этим уточнение региональных особенностей проблемы недостаточности витамина D у подростков и разработка эффективных методов коррекции имеет чрезвычайно важное значение.

Немногочисленны сведения о степени выраженности сезонных изменений витамина D у подростков [29, 37, 54, 90, 149, 151, 159, 189]. Отсутствует единое мнение о профилактических и лечебных дозах витамина D. При этом предлагаются различные терапевтические схемы приема в зависимости от наличия заболевания и/или базовой концентрации витамина в сыворотке крови [78, 172].

Таким образом, до настоящего времени проблема обеспеченности витамином D и оптимальный способ коррекции дефицита у подростков относятся к разряду недостаточно изученных, что подтверждает необходимость и актуальность настоящего исследования.

Актуальность, практическая значимость и недостаточная теоретическая и практическая разработанность избранной проблемы послужили основанием для определения цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования – обоснование применения терапевтической коррекции недостаточной обеспеченности витамином D подростков, проживающих на территории города Москвы.

Задачи исследования

1. Исследовать обеспеченность витамином D подростков, проживающих в г. Москве.
2. Провести анализ факторов риска низкого статуса витамина D у подростков.
3. Исследовать взаимосвязи между недостаточной обеспеченностью витамином D и соматической патологией у подростков.
4. Оценить частоту острых респираторных заболеваний в зависимости от статуса витамина D.
5. Проанализировать эффективность корректирующих доз витамина D в зависимости от степени выраженности его недостаточной обеспеченности, возраста и индекса массы тела подростков.

Научная новизна. Впервые проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое проспективное исследование эффективности приема витамина D подростками, постоянно проживающими в г. Москве. Изучена динамика изменений содержания кальцидиола в зимне-весенний период у подростков, не принимающих витамин D. Оценена взаимосвязь степени выраженности недостаточности витамина D с частотой употребления в пищу отдельных продуктов, уровня физической активности. Выявлены выраженные сезонные отличия в статусе витамина D у подростков, постоянно проживающих в г. Москве, в том числе 99–100%-я распространенность недостаточности кальцидиола в весенние месяцы, более 86%-я – в летние месяцы, то есть в период максимальной инсоляции.

Теоретическая и практическая значимость работы. Оценена и доказана необходимость профилактики недостаточности витамина D у подростков, проживающих в городе Москве, в течение всего года. Выявлена корреляция сывороточного уровня 25(OH)D с патологией желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, а также хроническими воспалительными заболеваниями. Установлено, что наиболее выраженная связь уровня кальцидиола наблюдается с

частотой приема рыбы, с низкой физической активностью. В ходе анализа обнаружена отрицательная зависимость содержания 25(OH)D от среднегодового количества эпизодов ОРИ у участников исследования. Произведена оценка эффективности корректирующих доз в зависимости от исходного статуса витамина D.

Методология и методы исследования. Все подросткам, участвовавшим в исследовании, проведен клинический осмотр, проведен забор венозной крови, которая доставлялась в лабораторию, где методом хемилюминесцентного иммуноанализа проводилось определение уровня кальцидиола (25(OH)D). Проведен анализ медицинской документации, а также анкет-опросников, заполненных участниками исследования и их родителями (законными представителями). Полученные данные обработаны с помощью программы IBM SPSS Statistics 20.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что подростки, проживающие в городе Москве, нуждаются в круглогодичной дотации витамина D3 ввиду того, что более 86% обследованных в летнее время (период максимально возможной инсоляции) имели низкий статус витамина D.

2. Доказано существование статистически значимой взаимосвязи между уровнем витамина D и наличием заболеваний желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и хроническими воспалительными процессами.

3. Выявлены статистически значимые различия частоты заболеваемости респираторными инфекциями подростков с разной степенью недостаточности витамина D.

4. Доказана эффективность применения холекальциферола у подростков по сравнению с применением плацебо.

5. Установлено, что использованные в исследовании дифференцированные дозы холекальциферола (1200–2000 МЕ) в зависимости от степени недостаточной обеспеченности витамином D, способствуют нормализации уровня метаболита у подростков, однако дозы недостаточны

для полной нормализации уровня кальцидиола (> 30 нг/мл) при приеме в течение 6 месяцев.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования определялась научной постановкой цели и задач, достаточным числом наблюдений (578 человек). Для получения исходных данных применены современные, соответствующие цели и задачам, методы исследования.

Сбор и обработка исходной информации произведены с помощью пакета программ Microsoft Office Excel (2010), IBM-SPSS-22. Различия считались достоверными при вероятности 95% ($p < 0,05$). Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от 13.10.2015).

Выборка является репрезентативной, численность групп обследованных статистически значима и достаточна для формулирования обоснованных заключений. Для оценки уровня витамина D проведено определение сывороточной концентрации кальцидиола (25(OH)D) методом хемиллюминесцентного иммуноанализа с помощью анализатора LIAISON®. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 49-м съезде Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов ESPGHAN (г. Афины, 2015 г.); II научно-практическом форуме с международным участием «Междисциплинарный подход к фармакотерапии заболеваний головы, шеи и респираторного тракта» (г. Москва, 2018 г.); Научно-практической конференции «Ребенок и инфекции» (г. Москва, 2019 г.); Научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения–2020» (г. Москва, 2020 г.), XIX городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии»

(г. Москва, 2020 г.), VII Московском городском съезде педиатров «Трудный диагноз в педиатрии» с межрегиональным и международным участием (г. Москва, 2021 г.).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (РМАНПО) 24 июня 2021 года протокол № 13.

Достоверность подтверждается актами проверки первичного материала.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 112 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 21 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 241 источников, в том числе 43 отечественных и 198 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность низкого статуса витамина D в детской популяции

Исследование распространенности низкого статуса витамина D является предметом изучения в различных странах и регионах.

Общемировая оценка обеспеченности населения витамином D была произведена [170] в систематическом обзоре, в который включено 103 статьи из базы данных PubMed / Medline. В обзор были включены исследования с распространенностью низкого статуса витамина D у здоровых лиц. При анализе данных по распространенности низкого статуса витамина D в подростковом возрасте отмечено 15 исследований, проведенных в США, Азии, Океании и в 9 странах Европы (Франция, Бельгия, Германия, Испания, Швеция, Венгрия, Италия, Греция, Австрия). Наибольшая распространенность дефицита витамина D была обнаружена у девочек с Ближнего Востока: 81% обследуемых имели тяжелый дефицит витамина D [25(ОН)D менее 12 нг/мл]. Высокая распространенность дефицита витамина D наблюдалась в Корее (56–68%), Новой Зеландии (39–55%), США (31–33% подростков), Европе (42%), Китае (46%), Бразилии (36%), Канаде (26%). При этом недостаточность витамина D была выявлена у 81% подростков в Европе, 90% – в Китае, 91% – в Бразилии, 78–84% – в Новой Зеландии. Как видно из приведенных данных, масштабы проблемы низкого статуса витамина D у подростков велики [170].

В других исследованиях также подчеркивается, что одним из самых неблагоприятных регионов по недостаточности витамина D является Ближний Восток [48, 53]. В Саудовской Аравии уровни дефицита витамина D стабильно высокие: у детей и подростков от 6 до 15 лет ($n = 2110$) 95,4% испытуемых имели либо дефицит (45,5%), либо недостаточность витамина D (49,9%). Исследование распространенности низкого статуса витамина D по гендерному признаку показало, что частота у девочек выше (97,8%) по сравнению с мальчиками (92,8%; $p < 0,001$). Положительная корреляция наблюдалась между концентрацией 25(ОН)D и концентрацией кальция и неорганического фосфора в

сыворотке [48]. Среди 7883 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет в Арабских Эмиратах 58,1% девочек и 43,3% мальчиков имеют низкие уровни 25(OH)D в сыворотке [117]. Приблизительно такая же высокая распространенность у девочек дефицита витамина D, а также высокая частота рахита у детей в развивающихся странах Африки [174]. Еще более серьезная ситуация наблюдается в странах Азии: в высокогорных районах Индии частота дефицита витамина D достигает 80–81%, увеличивается с возрастом и составляет более 90% у подростков [59, 93].

Несколько более благополучная ситуация в развитых южных странах. Среди детей дошкольного и школьного возраста в Мексике (2–12 лет, $n = 1025$) средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке составляла $37,8 \pm 1,9$ нг/мл, а недостаточность витамина D наблюдалась у 30% детей в возрасте 2–5 лет и у 18% детей 5–12 лет. Распространенность тяжелого дефицита витамина D (25(OH)D менее 8 нг/мл) была крайне низкой (0,3%) [102].

По данным систематического обзора литературы (630093 испытуемых), проведенного Manios с соавторами [145] в солнечных южноевропейских странах (Южное и Восточное Средиземноморье), вопреки ожиданиям, выявлена высокая частота низкого статуса витамина D с большой вариабельностью данных и преобладанием дефицита витамина D у детей и подростков (недостаточность и дефицит витамина D₃ соответственно у 34% и 62,2% детей в возрасте 8–16 лет в Турции) [71]. Исследователи Беларуси отмечают снижение уровня кальцидиола более чем у 83% школьников [26].

Последние данные свидетельствуют о том, что частота встречаемости недостаточности и дефицита витамина D в мире не имеет тенденции к снижению. Так, различные исследования 2019–2020 годов показали, что частота встречаемости недостаточности витамина D ниже нормального среди детей дошкольного возраста в Китае составляет 48,1% [197], среди подростков в США – 35,9% среди мальчиков и 64,1% среди девочек [198], среди подростков в Бразилии – 46 % [182].

Распространенность недостаточности и дефицита витамина D в РФ стабильно высокая во всех регионах. Тем не менее, ввиду географических особенностей и большой территории государства, дети, проживающие в России, характеризуются вариабельностью статуса витамина D. Согласно исследованиям среди подростков Амурской области только 11,6% человек имеют нормальный уровень витамина D [4]. Около половины подростков (47%) Архангельска имеют дефицит витамина D, у 17% подростков выраженный дефицит, медиана метаболита составляет 16,6 (11,2–26,6) нг/мл, что соответствует дефициту [32]. Средние значения кальцидиола в выборках у школьников 13–16 лет Республики Коми и Пермского края также соответствуют дефициту [24], в Москве и других регионах средней полосы России по различным данным недостаточная обеспеченность витамином D наблюдается у 75–100% учащихся средних и старших классов школы, более 70% подростков, проживающих в Москве, имеют дефицит метаболита в зимний период [3, 5]. В период максимально возможной инсоляции в средней полосе России тем не менее у 38,6% школьников отмечается недостаточность витамина D, из них у 2,9% выявляется тяжелый дефицит витамина D [6].

1.2 Роль метаболизма витамина D в поддержании гомеостаза

Известно, что витамин D поступает в организм человека двумя способами. Под действием ультрафиолетовых В-лучей солнечного спектра в коже синтезируется превитамин D₃, который быстро преобразуется в витамин D₃. Второй путь поступления витамина D обусловлен присутствием в пище эргокальциферола (витамина D₂) и холекальциферола (витамина D₃) или приемом витамина D в составе лекарственных препаратов и биологических добавок. Среди продуктов питания источниками холекальциферола является говяжья печень, некоторые виды рыбы, яичные желтки, молочные продукты [4, 13, 39, 168]. По данным многочисленных исследований [5, 146, 156, 213] потребление

вышеуказанных продуктов детьми и подростками не достигает рекомендуемых норм, и, следовательно, не может адекватно восполнить потребность в витамине D₃. Синтез витамина D в коже осуществляется из 7-дегидрохолестерола (7-Dehydrocholesterol, 7-DHC). 7-DHC ферментом 7-дегидрохолестерол редуктазой (7-Dehydrocholesterol reductase, DHCR7) метаболизируется в холестерол [94]. Таким образом, полиморфизм гена DHCR7 может влиять на статус витамина D.

В печени обе формы, как и синтезируемый витамин D₃ в коже, так и поступающий из кишечника, метаболизируются до 25-гидроксиметаболитов (25(OH)D₃ и 25(OH)D₂), объединяемых в единую форму 25(OH)D. Эта форма является основной циркулирующей формой витамина D и считается маркером статуса витамина D [1, 137]. При помощи витамин D-связывающего белка 25(OH)D транспортируется в почки, где гидроксилируется в 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D), который является биологически активной формой витамина D [122, 137, 171]. Также обнаружено присутствие α-гидроксилазы и в других органах и тканях [39], таким образом осуществляется аутокринное действие кальцитриола [41].

Метаболизм витамина D в печени связан с активностью ферментов гидроксилаз. Исследования показали, что основным ферментом, отвечающим за образование 25(OH)D, является микросомальная гидроксилаза CYP2R1. Мутация в гене данного фермента приводит к нарушению образования фермента и нарушению процесса гидроксилирования [64, 65].

Метаболизм 25(OH)D в почках осуществляется ферментом CYP27B1. Мутации в гене данного фермента приводят к развитию одной из форм витамин-D зависимого рахита [166]. Важно отметить, что при данном состоянии необходима терапия кальцитриолом, а терапия витамином D оказывается неэффективной. Фермент CYP27B1 обнаружен также в различных экстраренальных тканях, включая эпидермис, костную ткань, клетки иммунной системы,

нервную ткань и др. Описан клинический случай обнаружения высокой активности данного фермента в клетках лимфомы, что привело к выраженной гиперкальциемии (до 16,6 мг/дл) и патологическим переломам [65].

Помимо описанного выше 25- и 1 α -гидроксилирования витамина D, возможно дополнительное гидроксилирование по различным позициям его активной формы ферментами, содержащимися в печени и кишечном эпителии [226]. Данные ферменты являются индуцибельными, и их активность может повышаться при приёме некоторых противосудорожных препаратов. Это приводит к уменьшению концентрации 1,25(OH)₂D и, впоследствии, к остеомалации и другим осложнениям недостаточности витамина D [138]. Длительный прием противосудорожных препаратов неблагоприятно сказывается на синтезе кальцитриола, что связано, главным образом, с их способностью блокировать синтез гидроксилаз, ответственных за метаболизм витамина D [103, 127, 138, 185, 238]. Ученые сравнивали варианты терапии различными противосудорожными препаратами между собой и не обнаружили при этом значительных различий в степени снижения 25(OH)D, только длительность терапии являлась фактором риска продолжающегося снижения уровня метаболита [236], также на активность ферментов отрицательно влияют такие препараты как кетоконазол, изониазид [113].

1.3 Полиморфизм генов, связанных с метаболизмом витамина D

Группа ученых [173] идентифицировала аллели генов CYP2R1 rs10500804, GC rs4588 и rs7041, которые были связаны с более низкими концентрациями 25(OH)D в сыворотке вне зависимости от сезона ($p < 0,01$), с различиями по уровню 25(OH)D от минус 5,8 до минус 10,6 нмоль/л по сравнению с испытуемыми, гомозиготными по основным и второстепенным аллелям. Напротив, у детей гомозиготность по минорным аллелям rs10741657 и rs1562902 в CYP2R1 связана с более высокими концентрациями 25(OH)D в сыворотке по сравнению с

гомозиготностью по основным аллелям (все $p < 0,001$) [173]. Кроме того, в другом исследовании аллель CYP24A1 SNP rs2248137 также ассоциировался с более низкими уровнями витамина D ($p = 0,006$). При этом обнаруживается связь данного полиморфизма с аллергическими заболеваниями (бронхиальной астмой) [98, 125, 176], что еще раз подчеркивает важную роль витамина D в патофизиологии заболеваний.

Таким образом, на статус витамина D могут влиять мутации генов ферментов, влияющих на различные звенья его метаболизма, а также активация некоторых ферментов при различных патологических состояниях или под воздействием лекарственных препаратов. Понимание данного аспекта необходимо для рациональной и своевременной коррекции уровня витамина D и его активной формы.

Рецептор витамина D (vitamin D receptor, VDR) относится к семейству ядерных рецепторов. Известно, что центральной структурой одного из доменов VDR (ДНК-связывающего) является цинк, который в комплексе с остатками аминокислоты (цистеином) образует так называемые «цинковые пальцы», определяющие структуру и функциональное состояние рецепторов витамина. Обусловленные дефицитом цинка изменения в структуре VDR, снижают их количество и активность, что нарушает регулирующее влияние витамина D на многообразные биологические процессы в организме [85]. Наибольшая концентрация этих рецепторов обнаруживается в органах, непосредственно связанных с кальциевым обменом: кишечнике, почках, костях, однако VDR был обнаружен и в других органах и тканях, включая поджелудочную железу, кожу, гипофиз и др. [217]. Мутация в гене данного рецептора приводит к развитию витамин D-резистентного рахита [217]. Поскольку VDR обнаружен также на клетках поджелудочной железы, развитие и прогрессирование метаболического синдрома и сахарного диабета также связывают с полиморфизмом гена VDR. На данный момент получены результаты, свидетельствующие о связи rs1544410 полиморфизма гена VDR и повышенной секреции ин-

сулина у женщин, перенёсших гестационный сахарный диабет [57]. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении для других групп населения, в том числе детей и подростков.

Научный интерес представляет также витамин D-связывающий белок (VDBP). Он синтезируется в печени, причём его синтез регулируется эстрогенами, глюкокортикоидами и провоспалительными цитокинами. Обычно у человека примерно 0,03% 25(OH)D является свободным; 85% связывается с витамином D-связывающим белком, 15% – с альбумином. Данный белок имеет свои собственные независимые от витамина D функции в организме, регулирует количество свободного и связанного 25(OH)D, при этом только свободная форма способна проникать в клетки и подвергаться дальнейшему метаболизму [66]. Исключением являются клетки, экспрессирующие мегалин/кубилиновый комплекс, они обладают способностью поглощать 25(OH)D, связанный с витамином D-связывающим протеином. Используемые в настоящее время анализы не различают три формы витамина D – связанный с VDBP витамин D, связанный с альбумином витамин D и свободный, биологически активный витамин D. Заболевания или состояния, влияющие на синтез VDBP или альбумина, таким образом, оказывают огромное влияние на количество циркулирующего общего витамина D. VDBP и альбумин синтезируются в печени, поэтому все пациенты с нарушением функции печени имеют изменения в их общей концентрации витамина D в крови, в то время как уровень свободного витамина D остается в основном постоянным. Половые стероиды, в частности эстрогены, стимулируют синтез VDBP. Это объясняет, почему общая концентрация витамина D выше во время беременности по сравнению с небеременными женщинами, в то время как концентрация свободного витамина D остается одинаковой в обеих группах женщин. Комплекс витамин D + VDBP, а также комплексы витамина D + альбумин фильтруются через клубочки и повторно поглощаются мегалином в проксимальном канальце. Поэтому все острые и хронические заболевания почек, характеризующиеся поражением канальцев, связаны с потерей комплексов витамин D+VDBP с мочой. связаны с потерей

комплексов витамин D+VDBP с мочой. Ген витамин D-связывающего белка обладает высоким полиморфизмом в различных расовых группах людей, следовательно, существуют различные варианты данного белка, обладающие разной витамин D-связывающей способностью. Таким образом, у разных людей при одинаковой общей концентрации 25(OH)D в сыворотке крови может отличаться концентрация свободного 25(OH)D [211, 218]. При низкой концентрации свободного 25(OH)D симптомы недостаточности витамина D могут наблюдаться даже у пациентов с нормальным статусом витамина D, измеренным по стандартной методике (определение общего 25(OH)D в сыворотке крови).

1.4 Факторы риска развития гиповитаминоза D у детей и подростков

При рассмотрении проблемы в общемировом масштабе становится ясно, что в целом недостаточность и дефицит витамина D у детей и подростков широко распространены вне зависимости от географической широты, экономического развития и уровня здравоохранения [87, 122]. В то же время степень нарушения статуса витамина D зависит от многих факторов, что будет рассмотрено далее.

При анализе распространенности низкого статуса витамина D логично отмечается взаимосвязь показателей с географическим расположением региона [46, 131, 133, 148, 164, 188]. Преимущественно это связано с особенностями климата, близостью к морю и уровнем инсоляции. В тех случаях, когда вышеперечисленные географические факторы благоприятны с точки зрения поступления витамина D в организм, недостаточность витамина D может быть обусловлена другими факторами, такими как продолжительность пребывания на открытом воздухе, в том числе продолжительность инсоляции, традиции в образе жизни и одежде, рацион, физическая активность, сезон, частота использования защитных солнцезащитных средств [63, 69, 115, 122, 123, 134, 161, 171, 194, 214].

Так, например, в солнечном Таиланде ($13,45^\circ$ северной широты): по данным перекрестного исследования ($n=159$), средний уровень (\pm стандартное отклонение) в плазме 25(OH)D составлял $25,6 \pm 6,04$ нг/мл, гиповитаминоз D (< 30 нг/мл) был представлен у 79,2% участников, из них распространенность недостаточности витамина D и дефицита витамина D составила 59,7% и 19,5% соответственно [188].

Популяционное исследование в Канаде (Квебек, $45-48^\circ$ северной широты) продемонстрировало очень высокую распространенность недостаточности витамина D среди подростков (до 93% в зимний период), что согласуется с географическим положением и уровнем инсоляции. Однако, ввиду отсутствия прочих факторов (небольшой процент ожирения, социально-экономическое благополучие), дефицит витамина D распространен меньше, чем в других, в том числе солнечных странах, не превышал 2% в возрасте 9 лет и увеличивался с возрастом, достигая 10–13% к 16 годам [146]. Такая же ситуация по распространенности низкого статуса витамина D наблюдается в российских регионах, расположенных приблизительно в аналогичных широтах, при этом уровни дефицита витамина D существенно выше [23].

Не вызывают сомнений значительные сезонные колебания статуса витамина D у детей любого возраста вне зависимости от региона проживания. Это связано не только с разными уровнями инсоляции, но и временем пребывания на солнце, площадью закрытых одеждой частей тела, использованием солнцезащитных средств [163]. В рамках исследования, проведенного во Франции (49° северной широты), статус витамина D определялся у подростков (13–17 лет) в разные периоды года (сентябрь–октябрь либо март–апрель). После лета концентрация 25(OH)D составляла $23,4 \pm 7,2$ нг/мл, а после зимы она опускалась до $8,2 \pm 2,4$ нг/мл ($p = 0,0001$) [111]. В Великобритании максимальные средние концентрации 25(OH)D регистрируются в период с июля по сентябрь, а минимальные – с января по март; подобная ситуация наблюдается в Дании (минимум в феврале, максимум в августе), Германии и Нидерландах [206].

Аналогичная сезонность уровней витамина D показана в других странах, в том числе с высоким уровнем инсоляции: в США, Канаде, на Ближнем Востоке, в странах Европы и Азии [48, 62, 69, 74, 93, 145, 146, 165, 214].

У российских подростков статус витамина D тесно связан со временем года [6, 37]. На Урале медианные значения 25(OH)D колеблются от 12 до 20 нг/мл с максимумом в конце лета. Обнаружена значимая корреляция уровней 25(OH)D с длительностью светового дня $r = 0,396$ ($p < 0,00001$) [24, 25]. Напротив, поздней осенью средняя концентрация 25(OH)D снижается на 18% (Ставропольский край) [23]. В средней полосе России также присутствует значимое снижение уровня 25(OH)D в осенне-зимний период [18].

Большое значение имеют государственные и региональные социально-экономические, а также национальные особенности. Кроме того, важную роль имеет общепринятый в регионе характер питания. В масштабном исследовании 16744 участников (возраст 6 месяцев – 12 лет), проведенном в странах Азии (SEANUTS), было выявлено, что принадлежность к женскому полу, проживание на территории города, регион внутри страны и религиозные обычаи значительно увеличивают вероятность развития недостаточности витамина D. Следует отметить, что уровень инсоляции в странах практически одинаковый [180].

Отсутствие дополнительной дотации витамина D, пол, регион происхождения и продолжительность пребывания на солнце в Канаде были значимыми предикторами низкого статуса витамина D [211].

В исследовании, проведенном в Мексике, была выявлена зависимость уровня недостаточности витамина D не только от возраста, но и от районов проживания. В городских районах 18% детей и подростков (2-12 лет) имели дефицит витамина D, а 25% имели недостаточность по сравнению с 10% и 16% жителей сельской местности соответственно ($p < 0,05$) [102].

Вывод о том, что большому риску дефицита витамина D подвергаются подростки, живущие в сельских общинах, подтвержден в исследовании

Science с соавторами [199], а также в работах многих других авторов [62, 187, 214].

Некоторые авторы отмечают, что благоприятным для статуса витамина D являются такие особенности регионов, как высокий уровень потребления рыбы (северно-европейские страны) и нутритивная поддержка витамином D на государственном уровне путем добавления раствора холекальциферола в молочные продукты (США и Канада) [46, 206, 211, 212].

Резюмируя приведенные выше данные, становится ясно, что показатели статуса витамина D отличаются вариабельностью и в большинстве случаев имеют сезонный характер. В то же время, полностью объяснить распространенность низкого статуса витамина D географическим положением, уровнем инсоляции и региональными особенностями не представляется возможным.

Кроме общепопуляционных факторов риска низкого статуса витамина D, к которым относятся географические, региональные особенности и сезонность, в развитии недостаточности витамина D имеют значение индивидуальные особенности детей, в частности, этническая принадлежность, возраст, пол, социально-экономический статус семьи, наличие ожирения и хронических заболеваний [129, 138, 202].

Канадские ученые выявили, что более низкий уровень 25(ОН)D чаще встречается у лиц с более темной пигментацией кожи, которые живут в северных районах Канады. Отсутствие дополнительного потребления витамина D, пол, регион происхождения и продолжительность пребывания на солнце в Канаде были значимыми предикторами низкого статуса витамина D в сыворотке [211].

В крупном описательном исследовании «Generation R» в многонациональной когорте детей и подростков в Нидерландах (всего 4167 человек) были определены социально-демографические и диетические детерминанты дефицита витамина D. Было показано, что значимо с дефицитом витамина D были связаны уровень дохода семьи, возраст, время просмотра телевизора детьми и

время, проведенное на улице. В подгруппе детей с проанализированными данными о питании ($n = 1915$) дефицит витамина D ассоциировался с более низким качеством питания, при этом не была выявлена связь с потреблением витамина D или дополнительным его назначением в раннем детстве. Это исследование отражает главные модифицируемые факторы риска низкого статуса витамина D [224].

Ряд исследований подтвердил влияние возраста и пола на статус витамина D [233]. В исследовании, включившем 14473 детей и подростков в Китае, по результатам лог-биномиального регрессионного анализа была выявлена значимая связь дефицита витамина D с женским полом ($p < 0,0001$), возрастом 12–14 лет ($p < 0,0001$) и 15–17 лет ($p < 0,0001$) [124]. Manios с соавторами [145] (2017) отмечают более высокую распространенность низкого статуса витамина D среди девочек (дефицит у 7,2% девочек против 3,2% у мальчиков, недостаточность у 57,0% против 48,0% у девочек и мальчиков соответственно, $p < 0,001$) [145]. Также женский пол является значимым фактором риска недостаточности витамина D среди детей и подростков Ближневосточного региона. Среди сопутствующих факторов исследователи отмечают низкое потребление молочных продуктов и низкую физическую активность [48, 52].

Влияние ИМТ на формирование статуса витамина D было показано в исследованиях в разных регионах [13, 188]. Аналогичные данные были получены в других исследованиях, причем высокий ИМТ был даже более важным фактором риска, чем цвет кожи, возраст (за исключением детей до 2 лет) и степень инсоляции [82, 184, 188, 214]. Vimalaswaran с соавторами [215] обнаружили, что увеличение ИМТ на единицу коррелирует с уменьшением уровня содержания 25(OH)D на 1,15%.

На данный момент проведено 2 крупных исследования: VitDmet и VitDbol с целью определения индивидуальной чувствительности к витамину D. Было введено понятие индекса ответа на витамин D: высокая чувствительность к витамину D обозначается как высокий индекс, а низкая чувствитель-

ность к витамину D – как низкий индекс. В качестве параметра, определяющего чувствительность, было выбрано изменение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови после болюсного введения витамина D, при постоянном пероральном приёме витамина D₃, при воздействии ультрафиолетового излучения в летний период. Определение индивидуальной чувствительности к витамину D важно для определения потребности в данном веществе для конкретного пациента. Так, пациенты с низкой чувствительностью к витамину D больше подвержены различным заболеваниям, ассоциированным с недостаточностью или дефицитом витамина D. Пациенты с высокой чувствительностью способны бессимптомно переносить более низкие концентрации витамина D в сыворотке крови [75].

Исследования VitDmet и VitDbol показали, что около 25% населения Земли имеют низкую чувствительность к витамину D, независимо от географического положения. Таким образом, проблема низкой чувствительности к витамину D и, соответственно, заболеваний, ассоциированных с недостаточностью витамина D, может быть актуальна в том числе для регионов, характеризующихся большой долей солнечных дней в году.

Серьезным фактором риска дефицита витамина являются коморбидные состояния. Важность ожирения в развитии недостаточности витамина D была доказана в нескольких крупных исследованиях [80, 161177, 193], и тесноту данной связи сложно переоценить. Витамин D депонируется в жировой ткани, с другой стороны, при дефиците витамина D происходит повышение секреции паратгормона, что провоцирует образование жировой ткани (липогенез). Также избыточное содержание лептина при ожирении снижает активность α -гидроксилазы, участвующей в метаболизме витамина D [34].

К другим факторам риска, связанным со снижением поступления витамина D в организм вследствие нарушения его всасывания и усвояемости, являются заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как целиакия, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), об-

струкция желчевыводящих путей и другие [17, 44, 104]. Наиболее часто встречающимися, и, соответственно, более изученными заболеваниями, влияющими на статус витамина D, являются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [204]. Luo с соавторами показали, что концентрация 25(OH)D в сыворотке пациентов с ВЗК составляла 22,9 (8,9–98,4) нг/мл, что было значительно ниже, чем в контрольной группе (26,9 (22,9–31,4) нг/мл). Одномерная логистическая регрессия показала, что факторами, повышающими риск дефицита витамина D, являются: возраст старше 10 лет, поражение тонкой кишки, высокий уровень С-реактивного белка и стероидная терапия [144]. Еще одной группой риска по недостаточности витамина D являются дети со злокачественными новообразованиями [11, 105].

Хронические заболевания почек играют важную роль в формировании низкого статуса витамина D. Снижение скорости клубочковой фильтрации, уровня кальция являются предикторами развития вторичного гиперпаратиреоза. Происходит компенсаторное повышение паратгормона ввиду снижения сывороточного кальция, снижение активности почечного фермента 1- α -гидроксилазы, что существенно влияет на концентрацию кальцитриола. Преимущественно у детей с хронической болезнью почек наблюдаются выраженное снижение уровня 25(OH)D, позволяющее диагностировать уже не недостаточность, а серьезный дефицит витамина D с соответствующими нарушениями минерального обмена [83, 136].

Существуют единичные исследования, посвященные изучению взаимосвязи употребления подростками алкоголя, курения и времени, проводимого за просмотром телевизора и за компьютером и иными электронными устройствами на их обеспеченность витамином D и кальциево-фосфорный обмен [155, 160].

1.5 Роль дефицита витамина D в развитии патологического процесса

Роль витамина D в организме многообразна, и недостаточность его активного метаболита – D-гормона может приводить к различным нарушениям гомеостаза. В настоящее время с высокой степенью доказательности (мета-анализ и систематический обзор продольных исследований и мета-анализов) показана связь уровней 25(OH)D с респираторными заболеваниями (в том числе инфекционными), метаболическим синдромом, резистентностью к инсулину, сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфекциями, аллергическими состояниями и даже аутоиммунными заболеваниями и новообразованиями в популяциях детского и подросткового возраста [9, 13, 76, 130, 138, 202].

Одной из наиболее важных функций витамина D является модуляция реакции иммунной системы, как врожденной, так и адаптивной. Рецепторы к витамину D обнаружены на различных клетках иммунной системы, относящихся как к врождённому (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы), так и к приобретённому (B- и T (CD4+, CD8+)-лимфоциты) иммунитету [153, 154].

Показано, что при респираторных инфекциях недостаточность витамина D может обуславливать снижение концентрации иммуноглобулинов IgG в крови [88]. Клетки эпителия дыхательных путей экспрессируют 1 α -гидроксилазу, участвующую в локальной трансформации неактивной формы витамина D в активный 1,25(OH)₂-витамин D₃ [157]. Активная форма 1,25(OH)₂D, взаимодействуя с рецепторами витамина D, стимулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги, а также приводит к активации синтеза моноцитами и макрофагами различных факторов врождённого иммунитета, в том числе, кателицидина. Увеличение экспрессии мРНК кателицидина в ответ на действие 1,25(OH)₂D₃ было продемонстрировано в исследованиях *in vitro* [210, 237]. Кателицидин LL-37 является единственным кателицидином, присутствующим у людей, он обладает противомикробной активностью против грамположительных, грамотрицательных бактерий, грибов и некоторых вирусов [92]. Таким

образом, уровни витамина D напрямую связаны с восприимчивостью к инфекционным заболеваниям [11, 10, 100]. Кроме того, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ приводит к увеличению синтеза $\text{IL}1\beta$ [79]. Интересно, что на более поздних стадиях развития инфекционного процесса, витамин D, наоборот выполняет противовоспалительную функцию путём активации дифференцировки макрофагов по противовоспалительному фенотипу M2, что приводит к снижению уровня провоспалительных медиаторов ($\text{IL}1\beta$, $\text{IL}6$, TNF , RANKL , NO) [240] и увеличению уровня противовоспалительного медиатора $\text{IL}10$ [162].

Другим компонентом врождённого иммунитета, который может подвергаться действию витамина D, являются дендритные клетки. Дендритные клетки в присутствии $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ остаются в незрелом состоянии, при этом наблюдается низкий уровень экспрессии таких провоспалительных факторов, как $\text{IL}12$, $\text{IL}23$, $\text{TNF}\alpha$, а также повышается экспрессия $\text{CD}31$, что приводит к снижению активации $\text{Th}1$ и $\text{Th}17$ – лимфоцитов [219]. Данные подтипы Т-хелперных клеток играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Кроме того, наблюдается повышение экспрессии таких противовоспалительных медиаторов, как $\text{IL}10$ и $\text{CCL}22$, что приводит к активации Treg - и $\text{Th}2$ -лимфоцитов [58]. Данные подтипы обладают противовоспалительным действием. Таким образом, при недостатке витамина D, возможно, повышается риск развития различных аутоиммунных реакций. Также роль витамина D в предупреждении развития аутоиммунных заболеваний может быть связана с непосредственным влиянием на В-лимфоциты. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ способен снижать пролиферацию В-клеток и индуцировать их апоптоз [128]. Несмотря на то, что имеется недостаточно данных, подтверждающих влияние витамина D на выработку антител, показано, что наличие антинуклеарных антител коррелирует со снижением уровня сывороточного витамина D. Кроме того, низкий уровень витамина D коррелирует с увеличением количества В-клеток памяти у пациентов с системной красной волчанкой [152].

Клетки эпителия дыхательных путей экспрессируют 1α -гидроксилазу, участвующую в локальной трансформации неактивной формы витамина D в

активный 1,25(OH)₂-витамин D₃ [115]. В многочисленных исследованиях доказана связь недостаточности и дефицита витамина D с респираторными инфекциями у детей, в том числе с пневмонией [73, 106, 135, 139, 141, 150, 228]. Более того, обнаружена обратная корреляция между уровнем 25(OH)D и тяжестью заболеваний легких [126]. Анализ данных крупного исследования-опроса NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) показал, что пациенты с дефицитом витамина D (25(OH)D < 10 нг/мл) имели более высокие показатели частоты обострения инфекций верхних дыхательных путей по сравнению с концентрациями 25(OH)D в сыворотке > 30 нг/мл (59 против 22%, p < 0,001) [73, 106]. Также выявлена связь статуса витамина D с хроническими заболеваниями легких, такими как кистозный фиброз, бронхоэктатическая болезнь, обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма [51, 73, 100, 106, 157, 167, 175]. Роль недостаточности витамина D в развитии острых респираторных инфекций у детей была подтверждена и в российских исследованиях [13].

Недостаточность витамина D играет роль в развитии нелегочных инфекций. Cusick с соавторами [84] выявили значимое снижение уровней 25(OH)D у детей с малярией, а логистическая регрессия показала, что увеличение концентрации 25(OH)D на каждые 1 нг/мл снижает вероятность тяжелого течения малярии на 9% [84]. Аналогичная связь продемонстрирована и при локальных нереспираторных инфекциях: экссудативных отитах [45, 86], инфекциях мочевых путей [200]. В последнем случае было доказано, что механизм влияния недостаточности витамина D на течение инфекции в том числе связан с нарушением экспрессии кателицидина в эпителиальных клетках, макрофагах, моноцитах и нейтрофилах [169].

Влияние статуса витамина D на состояние иммунной системы проявляется также при аллергических заболеваниях у детей. Несколько исследований последних лет было посвящено установлению связи уровней витамина D с атопическим дерматитом, пищевой аллергией, аллергическим ринитом [113, 131,

143, 181, 192, 207]. В другом исследовании ($n = 139$) было показано, что дефицит витамина D был выше у детей с тяжелым и среднетяжелым атопическим дерматитом, обнаружена отрицательная корреляция между уровнями 25(OH)D и тяжестью атопического дерматита [95]. С нарушениями иммунной функции при дефиците витамина D можно также связать развитие такого состояния, как гнездная алопеция. Восполнение витамина D предложено, как патогенетический метод лечения данного заболевания [22].

Было обнаружено, что дефицит витамина D увеличивает риск серьезного обострения бронхиальной астмы. Несколько поперечных исследований, проведенных у взрослых и детей, обнаружили, что дефицит витамина D связан с более низкой функцией легких, клиническими проявлениями и неудовлетворительным терапевтическим контролем астмы [51, 70, 73, 81].

Несомненна роль витамина D в минеральном обмене и костном метаболизме [43]. Недостаточность витамина D обычно протекает субклинически, но дефицит витамина D может приводить к повышению риска переломов в детском и подростковом возрасте [108].

Также опубликованы работы о влиянии обеспеченности витамином D на состояние скелетной мускулатуры. Существует мнение, что концентрация 25(OH)D и кальция может предотвращать мышечную усталость путем регуляции биосинтеза креатинкиназы, дегидрогеназы молочной кислоты, тропонина I и гидроксипролина [47]. Достаточная обеспеченность витамином D обеспечивает лучшее функционирование скелетной мускулатуры, в том числе увеличением мышечных волокон II типа [68].

Не менее важен факт, что низкий статус витамина D связан с повышением сердечно-сосудистых рисков [14]. При оценке ассоциации уровня витамина D с кардиометаболическими факторами риска было выявлено, что резистентность к инсулину была связана со статусом витамина D [137, 152, 229], так как 1,25-дигидроксивитамин D непосредственно активирует транскрипцию гена рецептора инсулина. Наличие рецептора витамина D (VDR) и 1α -

гидроксилазы в β -клетках поджелудочной железы доказывают физиологическую роль витамина D в развитии инсулинорезистентности. Витамин D регулирует метаболизм кальция, а кальций имеет решающее значение для синтеза и секреции инсулина, а также для физиологического метаболизма глюкозы, поэтому вполне возможно, что витамин D может влиять на секрецию и чувствительность инсулина [91]. Показано также, что недостаточность и дефицит витамина D в детстве может приводить к повышению риска развития сахарного диабета 2 типа впоследствии во взрослом возрасте [231]. Развитие ожирения и инсулинорезистентности связывают с дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами, который может возникать при дефиците витамина D. Таким образом, в жировой ткани развивается хроническое воспаление, что приводит к её избыточному росту и изменению различных характеристик адипоцитов, включая чувствительность к инсулину [183, 190].

Механизмы, приводящие к развитию ожирения, метаболического синдрома и повышению сердечно-сосудистых рисков при недостаточности витамина D, продолжают изучаться [196]. На моделях животных было показано, что витамин D₃ ингибирует ренин, таким образом, при его дефиците активируется ренин-ангиотензиновая система (РАС), что является одним из механизмов развития артериальной гипертензии [72, 142, 209]. В работе Gul с соавторами [112] было показано, что средние значения 25(OH)D у подростков с гипертензией составляли $11,92 \pm 5,48$ нг/мл, по сравнению с подростками с нормальным артериальным давлением ($14,50 \pm 8,24$ п < 0,05) [112]. Аналогичные данные были получены и другими авторами [77, 132].

Достаточно широк спектр расстройств функционирования центральной нервной системы, а также замедление темпов психомоторного развития на фоне дефицита витамина D (когнитивные нарушения, нарушения серотонинового обмена и другие), ввиду того, что кальцитриол оказывает нейротрофическое, нейропротективное действие [11].

Таким образом, при анализе литературных данных можно сделать вывод, что статус витамина D имеет большое значение в развитии и прогрессировании ряда патологических состояний у детей и подростков. Важной представляется оценка связи недостаточности витамина D с инфекционными заболеваниями, метаболическим синдромом и липидным профилем, иммунными и аллергическими нарушениями, состоянием минерального обмена и некоторыми другими нарушениями, наблюдающимися в детском возрасте.

1.6 Подходы к профилактике и коррекции недостаточной обеспеченности витамином D на современном этапе

По мере изучения влияния статуса витамина D на состояние здоровья детского и взрослого населения исследователи сошлись во мнении, что целевое содержание $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ нг/мл [9, 101, 121], однако согласно рекомендациям ведущих европейских экспертов [178] и отечественных авторов [36] к вопросу коррекции недостаточности кальциферола следует подходить в каждом отдельно взятом регионе с учетом ряда факторов.

Увеличение диагностики недостаточности витамина D у детей, а также рост доказательств роли витамина D в развитии множества заболеваний приводит к четкому пониманию необходимости коррекции низкого статуса витамина D у детей и подростков [60, 101].

Несмотря на понимание масштаба проблемы низкой обеспеченности витамином D населения разных стран мира [107, 122], рекомендации по дозированию препаратов холекальциферола до недавнего времени продолжали оставаться весьма осторожными, что ряду экспертов представляется неэффективной мерой профилактики гиповитаминоза D [121, 178, 191]. С 2010 г. многие научные сообщества установили приемлемые ежедневные дозы приема холекальциферола для достижения и поддержания необходимой концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в диапазоне 40–60 нг/мл, при этом в разных странах мира детям до

18 лет рекомендуется принимать от 400 до 1000 МЕ [179]. Лицам с диагностированным дефицитом витамина D требуются более высокие дозы витамина D, чем те, которые рекомендуются для населения в целом [121, 158, 178, 208]. В 2013 г. были опубликованы рекомендации экспертов Центральной Европы [178], в которых делается акцент на то, что к вопросу дозирования нужно подходить в каждом отдельно взятом регионе с учетом возраста, массы тела, этнической принадлежности (типа кожи) и широты места жительства [89]. Согласно рекомендациям, опубликованным в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [33], профилактическая доза холекальциферола для детей старше 3 лет составляет 1000 МЕ/сут. Лечебная доза при верифицированной недостаточности составляет 2000 МЕ/сут, длительность применения – 1 месяц, при верифицированном дефиците – 3000 МЕ в течение месяца, а при выраженном дефиците – 4000 МЕ в течение месяца. Корректировка дозы проводится на основании данных анализа крови на содержание 25(OH)D. Сведений о безопасности приема подобных дозировок у подростков в течение длительного периода времени в настоящее время нет.

Таким образом, профилактика и коррекция недостаточности витамина D должна отвечать главному принципу – не слишком мало, но и не слишком много, то есть необходим индивидуальный подбор дозировок препарата с учетом факторов риска и уровней 25(OH)D в крови [116].

1.7. Заключение

Витамин D, точнее его активная форма $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – важнейший регулятор множества физиологических процессов. Определение статуса витамина D в крови преимущественно основывается на анализе концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Недостаточность витамина D диагностируется при снижении уровня 25(OH)D ниже 30 нг/мл.

Распространенность недостаточности витамина D широка и зависит от географического положения, национальных особенностей, питания, времени пребывания на улице, главным образом, физической активности, использования солнцезащитных кремов и других факторов. Кроме того, в многочисленных исследованиях было показано, что недостаточность витамина D часто наблюдается в подростковом возрасте, у детей с ожирением, хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, почек, а также при длительном приеме некоторых лекарственных препаратов. Однако, исследование влияния проживания подростков в мегаполисе на уровень витамина D освещено недостаточно, отсутствует единое мнение о профилактических и корригирующих дозах витамина D. Таким образом, до настоящего времени проблема обеспеченности витамином D и оптимальный способ коррекции дефицита у подростков относятся к разряду недостаточно изученных, что подтверждает необходимость и актуальность настоящего исследования.

Несомненно, вопросы формирования статуса витамина D и возможности коррекции недостаточности витамина D являются перспективной темой дальнейших исследований.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на кафедре педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ. Обследование подростков выполнено в ГБУЗ ДГП № 133 ДЗМ и ФГКОУ Московском кадетском корпусе Пансионе воспитанниц Министерства обороны РФ (далее – Пансион).

Исследование было проведено два этапа. На первом этапе для выявления недостаточной обеспеченности и степени ее выраженности выполнено скринирующее исследование уровня кальцидиола у 578 подростков: 168 мальчиков и 410 девочек, средний возраст составил $14,62 \pm 1,7$ лет. Распределение обследуемых подростков по возрастным группам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение обследуемых подростков по возрастам (N = 578)

<i>Возраст, полных лет</i>	<i>Количество подростков</i>	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
11 лет	35	6,1
12 лет	39	6,7
13 лет	89	15,4
14 лет	114	19,8
15 лет	84	14,6
16 лет	106	18,4
17 лет	97	16,6
18 лет	14	2,4

Проведенный анализ не позволил выявить статистически значимые различия распределения исследуемых по возрастным группам в зависимости от пола ($p = 0,475$). Наибольшую долю как среди мальчиков, так и среди девочек составляли исследуемые в возрасте от 15 до 16 лет (44,9 и 37,7%, соответственно). На рисунке 1 сопоставлена структура исследуемых по возрастным группам в зависимости от пола.

Подбор участников проводился в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия родителей/законных представителей на участие в исследовании и обработку персональных данных, возраст от 11 до 17 лет, постоянное проживание на территории города Москва. Критерии исключения: наличие генетических синдромов, наличие жалоб, указывающих на течение острого заболевания/обострения хронического заболевания на момент начала исследования, прием лекарственных средств и биологических добавок, содержащих кальций и витамин D, пребывание в иных регионах в течение предшествующего месяца перед включением в исследование.

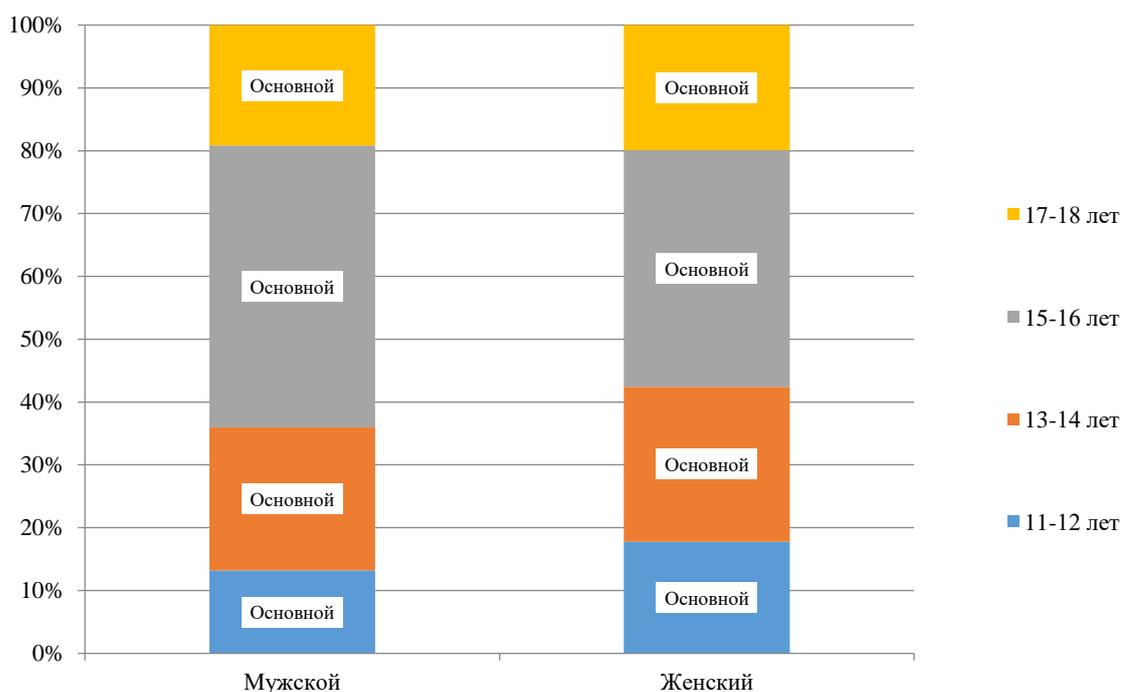


Рисунок 1 – Сравнение распределения исследуемых по возрасту в зависимости от пола

В ходе исследования были проведены:

- 1) клинический осмотр;
- 2) антропометрия (рост, масса тела), оценка физического развития по перцентильным таблицам [28], оценка индекса массы тела (ИМТ) согласно

критериям Всемирной организации здравоохранения, принятым и в РФ [35], оценка гармоничности физического развития;

3) анализ данных амбулаторной карты – форма №112/у о наличии соматической патологии и частоте острых респираторных инфекций;

4) анализ рациона питания (сведения из анкет-опросников, n=360);

5) анализ физической активности и пребывания на улице в дневное время суток (сведения из анкет-опросников, n=360);

6) определение уровня сывороточного 25(ОН)D методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью анализатора LIAISON®.

Критерием недостаточности витамина D, по мнению большинства исследователей, является снижение сывороточной концентрации 25(ОН)D ниже 30 нг/мл [62, 203]. Ранжирование обеспеченности метаболитом проводилось согласно критериям, разработанным научными сообществами и ведущими специалистами, занимающимися данной проблемой [67, 109, 117, 121, 176]: нормальное содержание > 30 нг/мл, недостаточность 20–29 нг/мл, дефицит – 10–19 нг/мл, выраженный дефицит < 10 нг/мл. Забор венозной крови осуществлялся в утреннее время с 8 до 9 часов, строго прежде приема пищи. После центрифугирования крови пробирки с сывороткой доставлялись в лабораторию «Научного Центра ЭФИС» в сумке-холодильнике с холодным элементом согласно требованиям лабораторной службы к биоматериалу, принимаемому для исследования.

2.1 Общая характеристика обследованных подростков

Анализ физического развития традиционно проводился согласно показателю роста. Оценка физического развития участников представлена на рисунке 2.

Гармоничность физического развития оценивалась по соотношению показателей роста и массы тела. Физическое развитие оценивалось как гармоничное в случае, если значения роста и массы находятся в одном или соседних

перцентильных интервалах. Гармоничное физическое развитие имели 77,1% участников, у 22,9% отмечена дисгармоничность.



Рисунок 2 – Оценка физического развития подростков

Оценка индекса массы тела проводилась согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, принятым и в РФ:

- 1) недостаточность питания: ИМТ < -2,0 SD;
- 2) избыточная масса тела: ИМТ от +1,0 SD до +2,0 SD;
- 3) ожирение: ИМТ > +2,0 SD [35].

По результатам анализа:

- 1) 73,9% имели средний ИМТ,
- 2) 3,7% – ИМТ ниже среднего,
- 3) 20,6% имели избыток массы тела, 1,8% школьников – ожирение.

Анализ физической активности проводился у 360 школьников, обращавшихся в городскую поликлинику, на основании сведений из анкеты-опросника, участники указывали привычное количество времени, проводимого на улице в движении (бег, ходьба, езда на велосипеде, занятия на тренажерах/турниках и т.д.). Результаты анкетирования отображены на рисунке 3.



Рисунок 3 – Распределение подростков по уровню физической активности

При анализе рациона питания участников исследования отмечено, что 2,8% подростков регулярно (2-3 раза в неделю) употребляют рыбу, 92% подростков ежедневно употребляют мясо, при этом у 100% школьников в каждый прием пищи включены продукты, богатые быстроусвояемыми углеводами, 48% человек 2-3 раза в неделю употребляют продукты быстрого приготовления («fast food»).

Анализ заболеваемости подростков позволил выявить:

- патологию желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, синдром Жильбера, функциональные нарушения билиарного тракта) у 15% подростков;
- эндокринные заболевания (ожирение и риск по развитию метаболического синдрома, аутоиммунный тиреоидит) у 10,3% подростков;
- хронические воспалительные заболевания (хронический пиелонефрит, хронический цистит, хронический тонзиллит, хронический синусит) у 15,3% человек;

- аллергические заболевания (атопический дерматит, пищевая аллергия, крапивница) у 3,3% человек;
- заболевания опорно-двигательного аппарата (нарушение осанки, сколиоз, плоскостопие) у 22,8% человек;
- острые респираторные инфекции в течение года наблюдались у всех участников исследования.

На втором этапе проведен анализ эффективности использования различных доз холекальциферола в зависимости от исходного уровня кальцидиола. Дизайн исследования - проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование у 218 девочек-подростков, обучающихся в Пансионе воспитанниц Министерства обороны. Девочки были рандомизированы случайным образом в основную и контрольную группы. В основной группе ($n = 111$) средний возраст $14,15 \pm 1,32$ лет, средний уровень ИМТ $21,9 \pm 5,1$ кг/м², в контрольной группе ($n = 107$) средний возраст $14,6 \pm 1,62$ лет, средний уровень ИМТ $20,85 \pm 2,69$ кг/м² ($p > 0,05$), то есть группы сопоставимы по возрасту и ИМТ. Девочки основной группы получали Витамин D₃ в течение 6 месяцев, ежедневная доза препарата зависела от исходного статуса 25(OH)D (таблица 2).

Таблица 2 – Дозирование холекальциферола для участниц основной группы

<i>Уровень 25(OH)D</i>	<i>Доза витамина D₃/сут</i>
< 10 нг/мл	2000 МЕ (5 таб.)
10–19 нг/мл	1600 МЕ (4 таб.)
20–29 нг/мл	1200 МЕ (3 таб.)
> 30 нг/мл	800 МЕ (2 таб.)

Подростки контрольной группы получали плацебо, количество принимаемых таблеток плацебо рассчитывалось аналогично основной группе.

Количество завершивших исследование участниц составило 192: 94 человека в контрольной группе и 98 человек в основной группе. Причиной для прекращения участия в исследовании было желание участников или нарушение комплаенса.

2.2 Методы статистической обработки полученных данных

Статистический анализ материалов исследования выполнялся в операционной системе Windows 7 с использованием статистических программ «Microsoft Office Excel 2013» и IBM SPSS Statistics 20.

При анализе количественных показателей, предварительно выполнялась оценка соответствия их распределения нормальному. При подтверждении нормального распределения проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (σ). Совокупности, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы и нижнего и верхнего квартилей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях рассчитывался t-критерий Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для сравнения независимых совокупностей количественных данных, распределение которых отличалось от нормального, использовался U-критерий Манна – Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применялся W-критерий Уилкоксона. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона.

При анализе четырехпольных таблиц, нами рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа, т.е. обнаружения различий там, где их нет.

С целью оценки связи между количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции ρ Спирмена.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии.

В качестве показателя тесноты связи использовался линейный коэффициент корреляции r_{xy} . Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался квадрат линейного коэффициента корреляции R^2 , называемый коэффициентом детерминации. Коэффициент детерминации соответствует доле учтенных в модели факторов.

В ходе исследования был проведен анализ зависимости прироста содержания витамина D при различных степенях недостаточности от следующих факторов: ИМТ, возраст, исходный уровень витамина D. Для этого был использован метод множественной линейной регрессии с отбором факторов путем исключения.

Исходя из значений коэффициентов регрессии, следует, что при увеличении исходного сывороточного уровня 25(OH)D, а также при увеличении ИМТ – величина прироста содержания витамина D в результате коррекции снижалась. При неизменных остальных факторах увеличение исходного уровня витамина D на 1 нг/мл сопровождалось снижением величины прироста его содержания на 1,063 нг/мл, а увеличение ИМТ девочки-подростка на 1 кг/м² – снижением прироста на 0,173 нг/мл.

Возраст демонстрировал прямую связь с величиной прироста содержания витамина D: увеличение возраста участницы на 1 год соответствовало увеличению прироста на 1,677 нг/мл.

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p = 0,036$) и характеризовалась коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,557$, что соответствовало заметной тесноте связи по шкале Чеддока.

При исходном дефиците 25(OH)D от 10 до 19,99 нг/мл была получена следующая регрессионная зависимость прироста содержания витамина D от различных факторов (1):

$$Y_{\Delta 2} = 28,015 - 0,549 \times X_{D_{\text{исх}}} - 0,509 \times X_{\text{ИМТ}}, \quad (1)$$

где $Y_{\Delta 2}$ – прирост содержания витамина D в сыворотке крови в результате коррекции у подростков с дефицитом (нг/мл);

$X_{D_{\text{исх}}}$ – исходное содержание витамина D в сыворотке крови (нг/мл);

$X_{\text{ИМТ}}$ – индекс массы тела (кг/м²).

Исходя из значений коэффициентов регрессии, следует, что при увеличении исходного сывороточного уровня 25(OH)D, а также при увеличении ИМТ – величина прироста содержания витамина D в результате коррекции снижалась. При неизменных остальных факторах увеличение исходного уровня витамина D на 1 нг/мл сопровождалось снижением величины прироста его содержания на 0,549 нг/мл, а увеличение ИМТ участницы на 1 кг/м² – снижением прироста на 0,509 нг/мл.

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p = 0,003$) и характеризовалась коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,468$, что соответствовало умеренной тесноте связи по шкале Чеддока.

С помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель, описывающая зависимость вероятности нормализации сывороточного содержания витамина D в результате приема витамина D₃ от исходного уровня 25(OH)D, ИМТ и возраста девочек. Полученная функция (2) представлена ниже.

$$P = \frac{1}{1 + \exp(-z)} \times 100\%, \quad (2)$$

$$z = -11,537 - 0,493 \times X_{\text{ИМТ}} + 0,254 \times X_{D_{\text{исх}}} + 1,038 \times X_{\text{ВОЗ}},$$

где P – вероятность достижения нормального уровня витамина D в сыворотке крови (30 нг/мл и выше) у девочек-подростков с недостаточностью или дефицитом 25(OH)D в результате проведенной коррекции (в %);

$X_{\text{ИМТ}}$ – индекс массы тела (кг/м²);

$X_{D_{\text{исх}}}$ – исходное содержание витамина D в сыворотке крови (нг/мл);

$X_{\text{ВОЗ}}$ – возраст (полных лет).

Согласно результатам проведенного анализа, увеличение ИМТ подростка на 1 кг/м² уменьшало шансы нормализации содержания витамина D в

сыворотке крови в 1,64 раза (ОШ = 0,61; 95%-й ДИ: 0,39–0,96). При увеличении исходного содержания витамина D на 1 нг/мл, шансы нормализации его уровня возрастали в 1,29 раза (95%-й ДИ: 1,07–1,56), а при увеличении возраста на 1 год – возрастали в 2,82 раза (95%-й ДИ: 1,2–6,66).

Прогностическая модель (2) была статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значений коэффициента R^2 Найджелкерка, в ней были учтены 42,3% факторов, определяющих вероятность нормализации содержания витамина D в сыворотке крови.

На основании прогностической формулы (2) разработан онлайн-калькулятор, который позволяет рассчитать вероятности нормализации уровня кальцидиола на основании исходных данных, доступен по ссылке <https://medstatistic.ru/calcs/vitamind.html> (рисунок 4).

Для определения предполагаемой вероятности нормализации уровня кальцидиола у детей и подростков в возрасте 11-17 лет в результате рекомендуемой коррекции Вам необходимо внести значения показателей из списка ниже. Результатом является степень вероятности достижения положительного эффекта от коррекции, заключающегося в увеличении содержания кальцидиола в сыворотке крови до референсных значений.

Укажите значения показателей:

Индекс массы тела (кг/м ²):	<input type="text" value="18.4"/>	В качестве разделителя используйте точку
Исходное содержание витамина D в сыворотке крови (нг/мл):	<input type="text" value="9.6"/>	В качестве разделителя используйте точку
Возраст (полных лет):	<input type="text" value="16"/>	

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Вероятность достижения нормальных значений сывороточного уровня витамина D - **высокая**
Значение прогностической функции - 20.1 ($\geq 12,5\%$)

Рисунок 4 – Скриншот online-калькулятора, разработанного на основании прогностической модели (2)

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью бинарной логистической регрессии,

применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать участников по степени вероятности исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Пороговое значение вероятности P , разделяющее выборку на категории низкой и высокой вероятности достижения нормальных значений содержания витамина D в сыворотке крови, было определено с помощью метода ROC-кривых (рисунок 5). Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95%-м доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости.

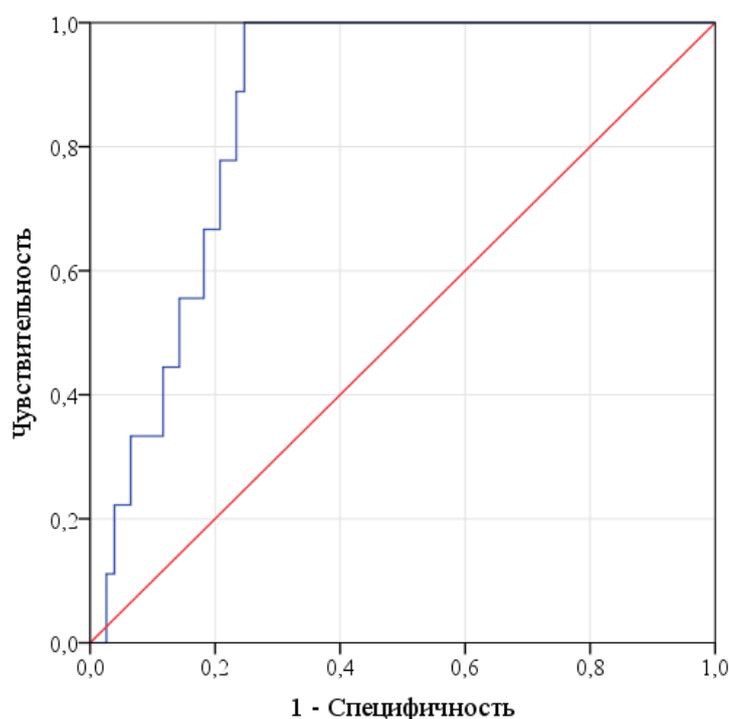


Рисунок 5 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности нормализации уровня витамина D от значений регрессионной функции (2)

Площадь под ROC-кривой составляла $0,86 \pm 0,042$ (95%-й ДИ: 0,779–0,941). Точке cut-off соответствовало значение функции (2), равное 12,5%. При $P \geq 12,5\%$ предсказывалась высокая вероятность достижения нормальных значений содержания витамина D в сыворотке крови, при значениях $P < 12,5\%$ –

низкая вероятность достижения нормальных значений сывороточного уровня витамина D.

При выбранном значении точки cut-off чувствительность прогностической модели (2) составляла 88,9% (8 правильно классифицированных исследуемых из 9 человек с нормализацией содержания витамина D), специфичность – 80,8% (59 правильно классифицированных исследуемых из 73 человек с сохраненной недостаточностью или дефицитом витамина D). Прогностическая модель выявила целый ряд особенностей в зависимости от исходного уровня 25(OH)D, возраста и ИМТ у подростков.

Глава 3. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАТУСА ВИТАМИНА D У ПОДРОСТКОВ И АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА

3.1 Характеристика статуса витамина D у подростков

На первом этапе исследования была изучена обеспеченность витамином D и взаимосвязь с факторами риска недостаточной обеспеченности у подростков. Проведён анализ уровня 25(OH)D у подростков в возрасте от 11 до 18 лет, средний возраст составлял $14,62 \pm 1,7$ лет.

При оценке уровня 25(OH)D у обследуемых, медиана показателя составляла 16,1 нг/мл с интерквартильным размахом от 10,9 до 20,8 нг/мл. По соответствию содержания витамина D в сыворотке крови нормальным значениям результаты распределились следующим образом (таблица 3).

Таблица 3 – Количественная характеристика обеспеченности витамином D среди обследуемых подростков (N = 578)

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови	Доля исследуемых		25(OH)D, нг/мл <i>M</i> ± <i>SD</i>
	абс.	%	
Норма (30 и более нг/мл)	37	6,4	34,74±1,29
Недостаточность (20–29,99 нг/мл)	143	24,7	24,3±2,91
Дефицит (10–19,99 нг/мл)	289	50	15,11±2,69
Выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	109	18,9	7,36±1,42

Согласно полученному распределению, нормальное содержание витамина D среди исследуемых отмечалось лишь у 37 человек (6,4%), причем среднее содержание метаболита не превышало 35 нг/мл, в то время как у 541 подростка (93,6%) выявлен недостаток витамина D. Отмечено, что преобладающим являлся дефицит и выраженный дефицит 25(OH)D, что наблюдалось у 398 подростков (68,9%), недостаточность наблюдалась у 143 человек (24,7%).

Обеспеченность 25(ОН)D у преобладающего большинства участников исследования не достигала даже уровня 20 нг/мл, необходимого для реализации кальциемических эффектов витамина D, а как известно, некальциемические эффекты витамина D реализуются при более высоких значениях.

При сравнении содержания витамина D в зависимости от пола исследуемых были получены следующие данные (таблица 4).

Таблица 4 – Количественный анализ распределения подростков по уровню 25(ОН)D в зависимости от пола

<i>Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови</i>	<i>Пол исследуемых</i>			
	<i>Мужской</i>		<i>Женский</i>	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>
Глубокий дефицит	44	26,2	65	15,9
Дефицит	79	47,0	210	51,2
Недостаточность	31	18,5	112	27,3
Норма	14	8,3	23	5,6
ИТОГО:	168	100,0	410	100,0

Исходя из представленной таблицы, различия по степени дефицита витамина D в зависимости от пола были статистически не значимы, однако приближались к критическому уровню ($p = 0,088$). Следует отметить несколько больший процент глубокого дефицита витамина D среди мальчиков, составивший 26,2%, тогда как среди девочек показатель составлял 15,9%. При этом среди девочек чаще встречалась недостаточность витамина D – в 27,3% (у мальчиков – 18,5%).

На рисунке 6 сопоставлены медианы уровня витамина D в сыворотке крови в зависимости от пола.

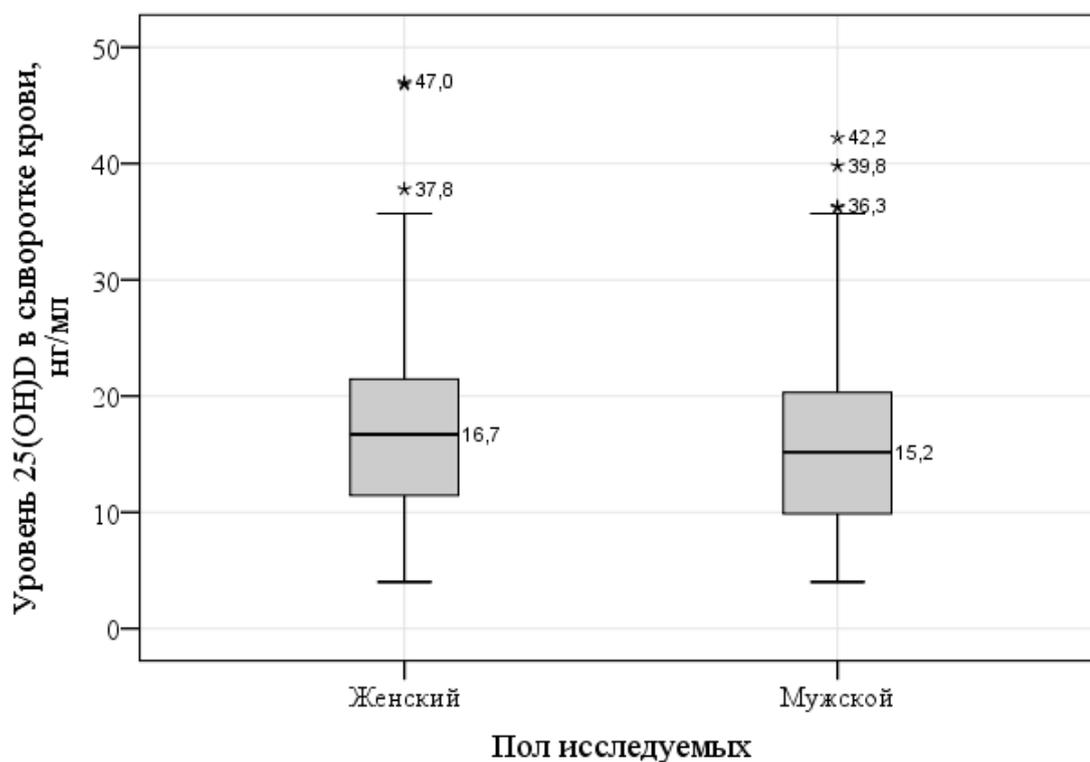


Рисунок 6 – Содержание витамина D в зависимости от пола

Медиана содержания 25(OH)D в сыворотке крови составила:

- 1) среди мальчиков 15,2 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 9,88–20,3 нг/мл);
- 2) среди девочек – 16,7 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 11,45–21,45 нг/мл).

Различия показателей были статистически не значимы ($p = 0,094$).

Результаты сравнения распределения подростков по уровню витамина D в зависимости от возраста приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительный анализ распределения подростков по уровню 25(OH)D в зависимости от возраста

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови	Возраст исследуемых, полных лет							
	11–12		13–14		15–16		17–18	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Глубокий дефицит	15	19,5	45	22,7	31	16	18	16,5
Дефицит	38	49,4	94	47,5	95	49	62	56,9
Недостаточность	16	20,8	52	26,3	53	27,3	22	20,2
Норма	8	10,3	7	3,5	15	7,7	7	6,4
ИТОГО:	77	100,0	198	100,0	194	100,0	109	100,0

Согласно проведенному анализу, различия распределения подростков, принадлежащих к различным возрастным категориям, по степени дефицита витамина D были статистически не значимыми ($p = 0,228$), при этом медианы уровня витамина D составляли в возрасте 11–12 лет – 13,35 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 11,05–19,15 нг/мл), в возрасте 13–14 лет – 14,7 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 8,83–20,8 нг/мл), в возрасте 15–16 лет – 16,8 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 11,25–21,3 нг/мл), в возрасте 17–18 лет – 17,0 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 12,6–21,4 нг/мл). Различия показателей были статистически не значимы ($p = 0,114$). На Рисунке 3 сопоставлены медианы уровня 25(OH)D в сыворотке крови в различных возрастных группах.

При исследовании корреляционной связи между наблюдаемым повышением значений медианы уровня 25(OH)D с увеличением возраста подростков отмечено наличие слабой, но статистически значимой прямой корреляционной связи ($r_s = 0,11$; $p = 0,038$). В таблице 6 отражен анализ значений содержания 25(OH)D в возрастных группах.

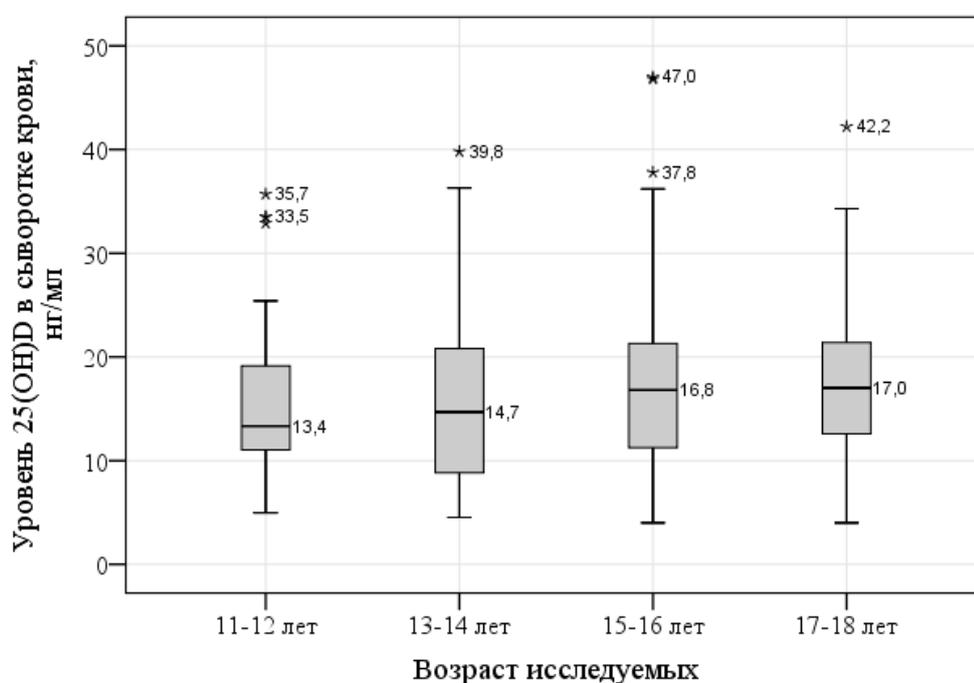


Рисунок 7 – Уровень витамина D в сыворотке крови у подростков в зависимости от возраста

Таблица 6 – Содержание 25(ОН)D в возрастных группах

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови, нг/мл, М±σ	Возраст исследуемых, полных лет			
	11–12	13–14	15–16	17–18
Глубокий дефицит	5,9±1,2	7,6±1,4	7,7±1,7	7,6±2,1
Дефицит	14,4±2,8	15,4±2,7	16,3±2,9	17,3±2,4
Недостаточность	23,4±2,7	23,9±3	23,3±2,8	23,3±2,7
Норма	33,2±5,2	33,85±3,7	35,4±5,4	36,5±4,9

Таким образом, низкая обеспеченность выявлена у 541 из 578 подростков (93,6%) при отсутствии различий по гендерному признаку. Наиболее низкие значения витамина наблюдались в возрасте 11–12 лет за счет преобладания глубокого дефицита и наиболее низких значений дефицита.

3.2. Исследование факторов риска низкой обеспеченности витамином D у подростков

При исследовании факторов риска формирования низкого статуса витамина D у подростков проведена оценка его содержания в зависимости от пищевого рациона, месяца года, продолжительности солнечного периода, от физического развития, физической активности, наличия респираторных инфекций и отдельных соматических заболеваний.

При анализе содержания кальцидиола у подростков с различиями в привычно употребляемых продуктах питания выявлено, что частота употребления яиц и молочных продуктов не повлияла на содержание 25(ОН)D, а при частом, регулярном употреблении говяжьей печени значения кальцидиола были более высокими, хотя различия не значимы. Существенное значение имеет регулярный прием жирных сортов рыбы. Результаты исследования показали статистически значимые различия уровня 25(ОН)D в зависимости от регулярности употребления рыбы ($p = 0,016$).

Результаты исследования 25(OH)D у подростков в зависимости от частоты потребления продуктов питания, содержащих витамин D, приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Содержание 25(OH)D в сыворотке крови у подростков в зависимости от пищевого рациона

Продукты	Частота употребления						p
	Не употребляет		Редко (1-2 р./нед.)		Часто, регулярно		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Рыба	15,45	9,17-20,2	16,85	12,0-21,05	24,05	16,1-27,2	0,016*
Печень	16,5	10,95-20,7	15,15	9,64-20,3	20,1	17,95-30,4	0,064
Яйца	16,0	9,28-20,5	15,8	11,0-20,3	16,1	11,23-22,2	0,605
Молочные продукты	15,55	11,08-19,95	14,25	9,5-20,5	17,1	11,6-21,5	0,133
Примечание. * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Рисунок 8 иллюстрирует более высокий уровень 25(OH)D при частом употреблении рыбы в пищевом рационе по сравнению с подростками, не употреблявшими ее регулярно (p = 0,016).

Отмечены также близкие к критическому уровню значимости различия в уровне 25(OH)D в зависимости от частоты употребления говяжьей печени (p = 0,064). На рисунке 9 приведены соответствующие значения медианы 25(OH)D.

Таким образом, дефицит в пищевом рационе продуктов, богатых витамином, может усугублять изменения в статусе витамина.

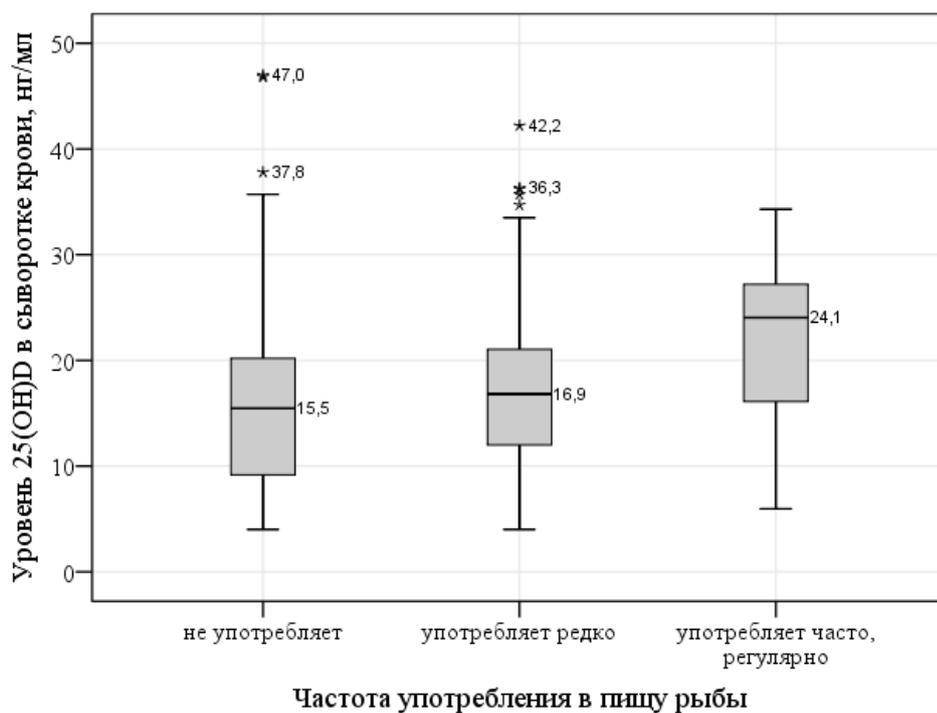


Рисунок 8 – Уровень 25(OH)D у подростков в зависимости от частоты употребления рыбы

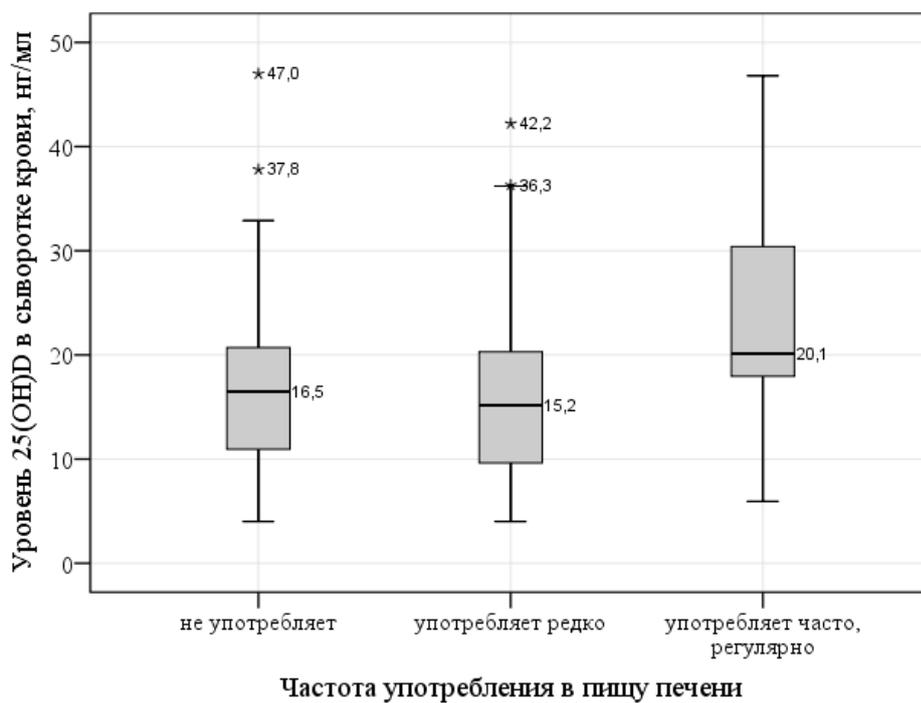


Рисунок 9 – Уровень 25(OH)D у подростков в зависимости от регулярного употребления в пищевом рационе печени

При сравнении содержания у подростков 25(OH)D в зависимости от физического развития получены следующие данные:

1) подростки со средним физическим развитием имели уровень витамина D $17,4 \pm 4,9$ нг/мл,

2) с физическим развитием выше среднего – $17,0 \pm 4,3$ нг/мл,

3) с физическим развитием ниже среднего – $16,4 \pm 4,8$ нг/мл.

Различия между обеспеченностью 25(OH)D в группах недостоверны ($p > 0,05$).

Следующим фактором, оцененным во взаимосвязи с сывороточным уровнем витамина D, явилась физическая активность. В соответствии с полученными данными, отмечались статистически значимые различия обеспеченности подростков витамином D в зависимости от уровня физической активности ($p < 0,05$). Большая часть школьников посещает уроки физической культуры, остальное время проводит малоподвижно. Количество времени, которое они посвящают физическим упражнениям, составляет не более 3 часов в неделю. Подростки, которые дополнительно занимаются бегом, активной ходьбой, занятиями на тренажерах, плаванием и другими физическими упражнениями, имели более высокий уровень 25(OH)D по сравнению с первой группой, при этом в данной группе отмечалось большее количество подростков с уровнем витамина выше 20 нг/мл. Соответствующее распределение обследуемых подростков по степени дефицита 25(OH)D представлено в таблице 8, на рисунке 10.

Таблица 8 – Сравнительный анализ содержания 25(OH)D в крови в зависимости от физической активности за месяц до исследования

Физическая активность	<i>25(OH)D < 20 нг/мл</i>	<i>25(OH)D > 20 нг/мл</i>
	<i>M±SD</i>	<i>M±SD</i>
< 3 часов в неделю	$12,4 \pm 3,4$	$24,2 \pm 5,5$
> 3 часов в неделю	$14,9 \pm 3,8$	$26,3 \pm 4,9$
P	< 0,05	< 0,05

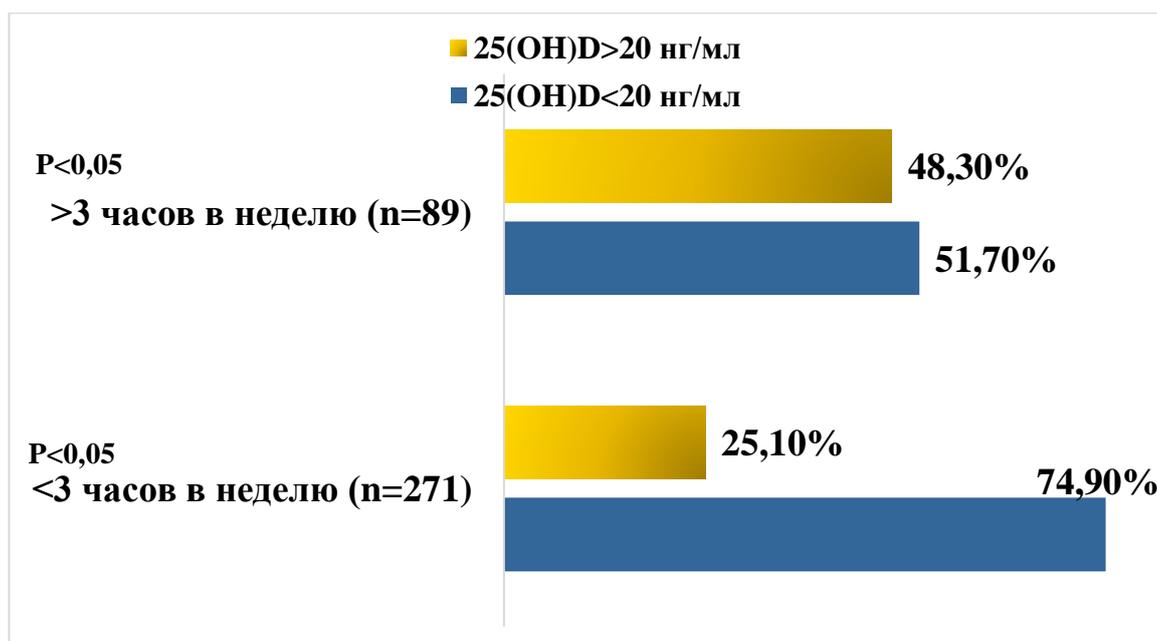


Рисунок 10 – Содержание 25(OH)D в крови в зависимости от физической активности подростков за месяц до исследования

Полученные нами данные согласуются с результатами зарубежных исследований, проведенных с участием детей и взрослых [99, 118, 133, 195].

Содержание 25(OH)D в сыворотке крови подростков было проанализировано в зависимости от месяца забора крови, что позволяло выявить период с наиболее низким содержанием витамина в организме подростка и расценить его как один из факторов риска развития либо усугубления низкого статуса витамина D.

Результаты исследования 25(OH)D в различные месяцы года показали, что отдельные месяцы в году действительно являются факторами риска. При этом, анализ 25(OH)D выявил, что наиболее низкий уровень витамина, соответствовавший дефициту, наблюдался в конце зимы и весной, в частности в феврале, марте, апреле, а глубокий дефицит – в мае. Кроме того, более низкий уровень 25(OH)D отмечен в сентябре (рисунок 11).

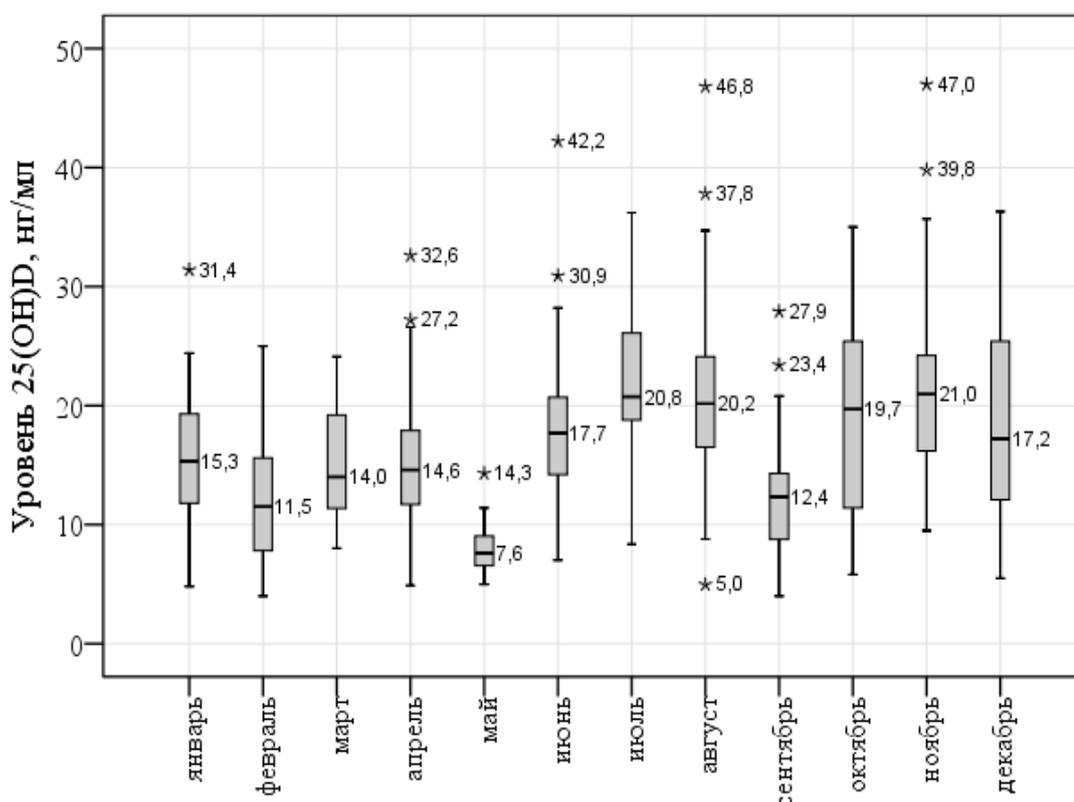


Рисунок 11 – Содержание уровня 25(OH)D в зависимости от месяца года

Полученные результаты позволяют полагать, что выявленный выраженный дефицит 25(OH)D находится вне зависимости от продолжительности солнечного дня, а определяется «истощением» депо витамина, гиподинамией, длительным пребыванием в помещении и повышенной психо-эмоциональной нагрузкой, обусловленной концом учебного года у школьников.

Сравнительный анализ 25(OH)D показал статистически значимые различия между медианными значениями февраля-мая и медианами других месяцев ($p < 0,001$).

При сопоставлении медианных значений 25(OH)D с продолжительностью инсоляции проанализировано количество «солнечных» часов в Москве ежемесячно, (данные взяты из архива метеорологической службы [241]). Результаты анализа приведены на рисунке 12.

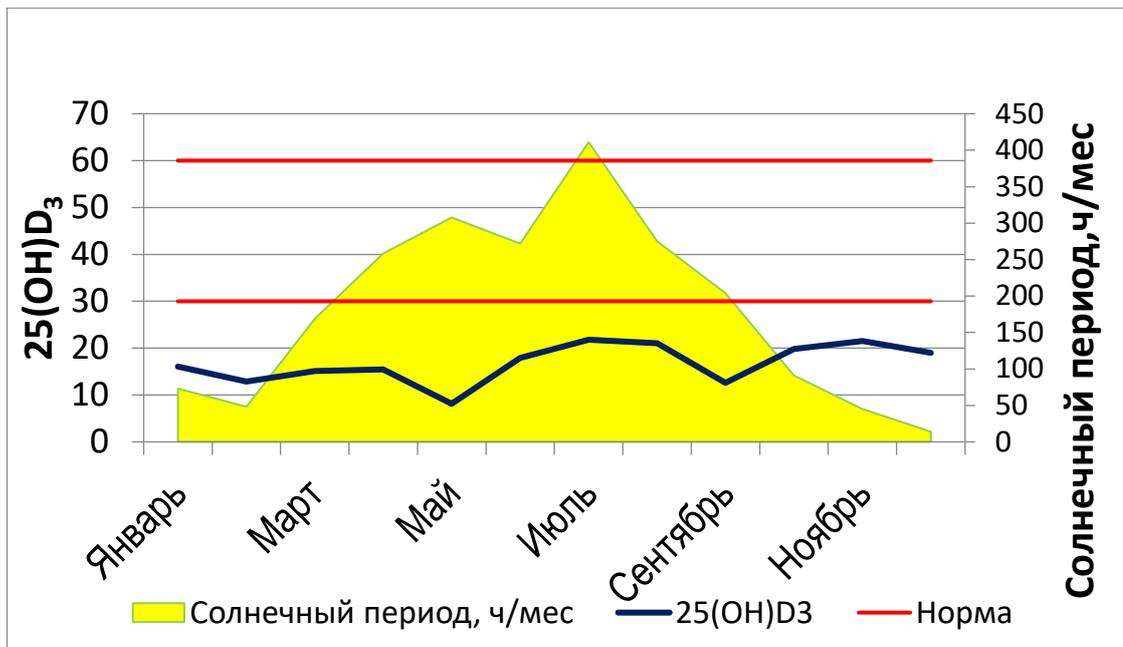


Рисунок 12 – Динамика сезонных изменений продолжительности солнечного периода и содержания 25(OH)D в сыворотке крови у подростков

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что у подростков медиана уровня 25(OH)D в течение года находилась ниже референсных значений. Не составили исключения и летние месяцы, что позволяет сделать вывод о том, что солнечное излучение не является способом компенсации дефицита витамина D у подростков, особенно в условиях проживания в мегаполисе.

Проведен анализ взаимосвязи заболеваемости подростков и статуса витамина D. Медианные значения 25(OH)D в зависимости от наличия различных заболеваний у подростков приведены в таблице 9. Нами выявлен более низкий уровень 25(OH)D при соматических заболеваниях в отличие от подростков с их отсутствием. Это касается заболеваний ЖКТ (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, синдром Жильбера, функциональные нарушения билиарного тракта) ($p < 0,001$), эндокринной патологии (ожирение и риск по развитию метаболического синдрома, аутоиммунный тиреоидит) ($p < 0,001$) и хронических воспалительных процессов (хронический пиелонефрит, хронический цистит, хронический тонзиллит, хронический синусит) ($p = 0,01$).

Таблица 9 – Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у подростков в зависимости от наличия патологического процесса

Патология	Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови			P в сравнении с группой без патологии
	Me, нг/мл	Q ₁ –Q ₃ , нг/мл	n	
Желудочно-кишечный тракт	13,05	8,25–18,9	87	< 0,01*
Опорно-двигательный аппарат	15,3	11,2–19,3	140	> 0,05
Хронические воспалительные заболевания	13,6	7,87–18,2	72	< 0,05*
Эндокринные заболевания	9,04	7,66–16,1	51	< 0,001*
Аллергические заболевания	14,8	9,07–17,8	21	> 0,05
Вегетативная дистония	14,9	10,02–17,32	128	> 0,05
Без патологии	18,9	11,2–22,5	79	
<i>Примечание.</i> * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Проведенный анализ показал, что патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, дисфункция билиарного тракта), нарушающая процессы всасывания витамина, является мощным фактором риска его низкой обеспеченности у подростков. При оценке силы влияния заболеваний ЖКТ на уровень 25(ОН)D отмечено, что шансы развития дефицита витамина в 2,36 раза выше, чем при отсутствии патологии (ОШ = 2,36; 95%-й ДИ: 1,3–4,29).

Следует отметить, что дефицитный статус витамина D и анализируемая патология представляют собой взаимосвязанный процесс. Так известно, что активная форма витамина (кальцитриол), связываясь с рецепторами клеток жировой ткани, ингибирует их пролиферацию и, тем самым, профилактует ожирение. Именно поэтому дефицит витамина D является одним из патогенетических факторов развития ожирения и формирования метаболического синдрома. Определение показателя отношения шансов показало, что у обследуемых подростков шансы развития ожирения при дефиците витамина в 3,58 раза выше, чем при нормальном или недостаточном его содержании (ОШ = 3,58;

95%-й ДИ: 0,97–6,89). В то же время ожирение, как патологический процесс, сопровождающийся метаболическими нарушениями и, прежде всего, жировой инфильтрацией печени, может способствовать углублению дефицита витамина, что обусловлено снижением ферментативной активности, замедлением процесса гидроксилирования витамина D и дефицитом 25(OH)D в крови.

Формирование хронических воспалительных заболеваний (хронический пиелонефрит, хронические очаги инфекции в носоглотке) во многом определяется дефицитом витамина D, так как в настоящее время стали хорошо известны пути его потенцирующего действия на антибактериальный и противовирусный иммунитет. Более того, доказано, что кальцитриол – это прямой индуктор экспрессии генов антимикробных пептидов (кателицидина, дефензина). Именно этим D-зависимым пептидам отводится исключительная приоритетная роль в противоинфекционном иммунитете [92, 237]. Проведенный анализ шансов развития хронических воспалительных заболеваний обнаружил, что шансы их развития у обследуемых подростков при дефиците 25(OH)D в 3,25 раза выше, чем при нормальном или недостаточном его содержании (ОШ = 3,25; 95%-й ДИ: 1,33–7,92). Следует отметить, что наличие интоксикации в условиях хронического очага инфекции оказывает негативное влияние на функциональное состояние различных органов, в т. ч. и почек, где, как известно, образуется активная форма витамина. Более того, воспалительный процесс в почках, обусловленный хроническим пиелонефритом с поражением канальцевого отдела (место синтеза 1α -гидроксилазы), приводит к снижению образования кальцитриола и, соответственно, дефициту активной формы витамина D в крови. Полученные результаты обусловлены тесной взаимосвязью между дефицитом витамина D и нарушениями как во врожденном (антибактериальном противовирусном), так и адаптивном иммунитете.

Исследование 25(OH) при патологии опорно-двигательного аппарата (нарушение осанки, сколиоз, плоскостопие) по сравнению с результатами при ее отсутствии достоверных различий не выявило ($p > 0,05$), однако шансы развития заболеваний опорно-двигательного аппарата при дефиците витамина D

в 2,03 раза выше по сравнению с его нормальным либо недостаточным уровнем (ОШ = 2,03; 95%-й ДИ: 1,13–3,66). В свою очередь гиподинамия в условиях нарушения функции сустава усугубляет дефицит витамина.

Таким образом, приведенные данные позволяют рассматривать недостаточную обеспеченность витамина D не только как один из факторов развития отдельных заболеваний, но и сам патологический процесс, его характер течения с функциональными нарушениями в отдельных органах как фактор риска формирования либо усугубления дефицита витамина.

При анализе содержания витамина D в зависимости от частоты острых респираторных заболеваний (ОРИ) в течение года получены убедительные данные о влиянии респираторных инфекций на концентрацию 25(OH)D (рисунок 13).

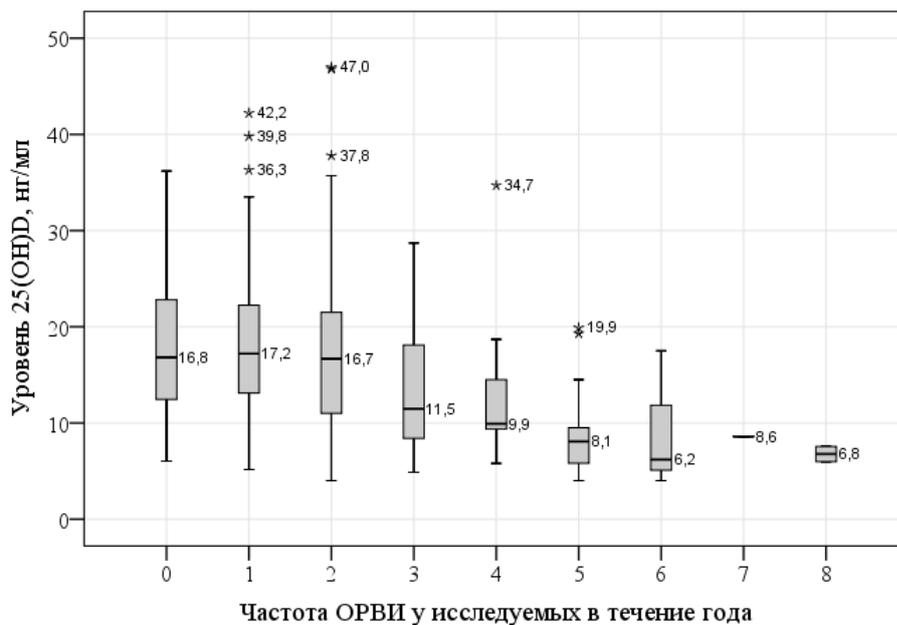


Рисунок 13 – Сравнительный анализ сывороточного уровня 25(OH)D в зависимости от частоты ОРВИ в течение года

Полученные данные иллюстрируют выраженную обратную зависимость содержания витамина D от частоты ОРИ в течение года. При частоте ОРВИ более 4 раз в год медиана уровня витамина D не поднималась выше 8,6 нг/мл.

В зависимости от частоты ОРИ подростки распределены на три категории: с низкой частотой ОРИ (1-2 раза в год), в которую вошло 283 человека

(78,6%); средней частотой (3-4 раза в год) – 57 человек (15,8%); высокой частотой (более 4 раз в год) – 20 человек (5,6%).

Медианные значения 25(OH)D в рамках указанных категорий приведены на рисунке 14.

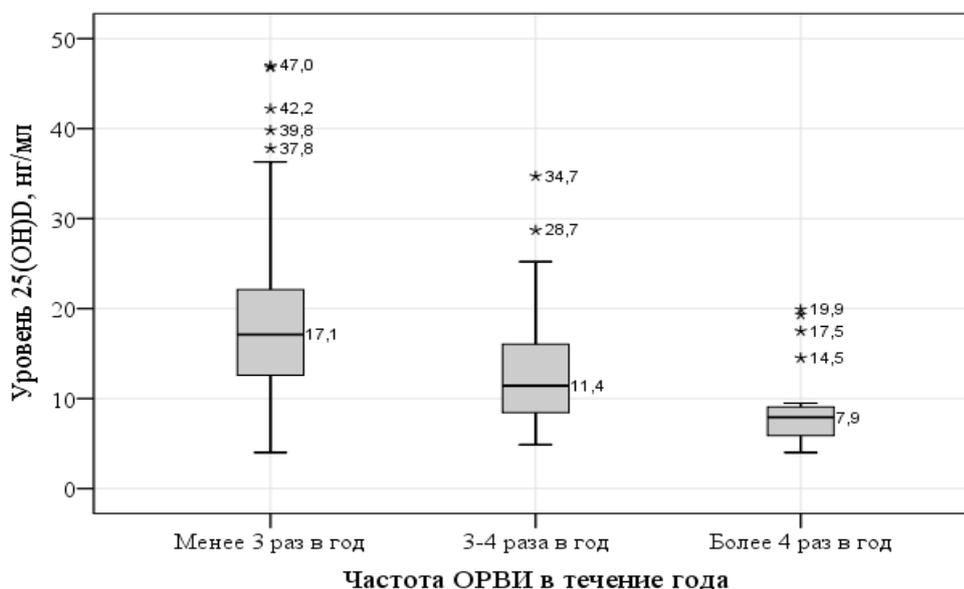


Рисунок 14 – Уровень 25(OH)D в зависимости от частоты ОРВИ в течение года у подростков

Сравнительные результаты медианного уровня 25(OH)D в зависимости от частоты ОРВИ у подростков приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты исследования 25(OH)D у подростков при различной частоте ОРВИ

Степень недостаточности витамина D	Частота ОРВИ в течение года					
	Низкая (до 2 раз в год)		Средняя (3-4 раза в год)		Высокая (5 раз в год и чаще)	
	Me [25Q–75Q]	N (%)	Me [25Q–75Q]	N (%)	Me [25Q–75Q]	N (%)
Норма	34,2 [32,6–37,4]	22 (7,8%)	34,7	1 (1,7%)	0	0
Недостаточность	23,2 [21,2–25,4]	77 (27,2%)	21,8 [20,8–24,2]	9 (15,8%)	0	0
Дефицит	18,4 [16,8–19,8]	144 (50,9%)	14,3 [11,8–16,1]	20 (35,1%)	15,2 [12,7–17,3]	4 (20%)
Глубокий дефицит	7,4 [6,4–8,8]	40 (14,1%)	8,4 [6,5–9,2]	27 (47,4%)	7,3 [5,6–8,1]	16 (80%)

Согласно полученным данным, содержание витамина D у подростков с низкой частотой респираторных инфекций в течение года выше, чем у подростков с высокой ($p=0,014$) и средней ($p=0,026$) частотой эпизодов ОРИ.

Таким образом, в ходе анализа скринингового исследования выявлена широкая распространенность недостаточности витамина D у московских подростков, в том числе в летний период. Определены факторы риска развития дефицитного статуса витамина, наиболее типичные для подростков, проведен анализ заболеваемости, выявлена достоверность взаимосвязей между уровнем 25(OH) и заболеваемостью подростков.

Глава 4. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ПОДРОСТКОВ ВИТАМИНОМ D

4.1. Результаты плацебо-контролируемого исследования эффективности коррекции недостаточной обеспеченности витамином D

На втором этапе исследования была проведена оценка результатов коррекции недостаточности витамина D у подростков. Методом простой рандомизации девочки-подростки, учащиеся ФГКОУ Московского кадетского корпуса «Пансион воспитанниц Министерства обороны РФ», были разделены на две группы. Первую группу (основную) составили 111 человек, получавшие различные дозы витамина D₃ в зависимости от степени выраженности его дефицита. Во вторую группу (контрольную) вошло 107 человек, получавшие плацебо.

Возраст исследуемых в основной группе составлял от 11 до 17 лет, в группе контроля – от 12 до 17 лет. Различия сравниваемых групп по возрасту, ИМТ, уровню физической активности, заболеваемости респираторными инфекциями, а также исходному уровню 25(ОН)D были статистически не значимыми (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительная характеристика девочек - подростков в группах

Параметры сравнения	Основная группа (n = 111)	Контрольная группа (n=107)	p
Возраст, лет (M±SD)	14,15±1,32	14,6±1,62	0,122*
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	21,9±5,1	20,85±2,69	0,1*
Исходный уровень 25(ОН)D, нг/мл (Ме [25Q–75Q])	16,25 [13,2–20,4]	17,9 [13,4–21,3]	0,83*
Физическая активность, час/нед (M±SD)	5,8±1,1	5,7±1,0	0,44*
Количество ОРИ/год (M±SD)	3,4±1,2	3,8±1,0	0,35*

Примечание: p* - различия статистически не значимы, соответственно, группы сопоставимы по указанным параметрам

При оценке исходного статуса витамина D выявлено, что из 218 девочек-подростков у 211 человек (у 96,4%) наблюдалось снижение 25(OH)D различной степени выраженности и лишь у 7 человек уровень витамина соответствовал нормальным значениям. Дозировка витамина D₃ зависела только от степени недостаточности. Максимальная доза – 5 таблеток (2000 МЕ) – назначалась девочкам с глубоким дефицитом 25(OH)D, 4 таблетки (1600 МЕ) – участницам с дефицитом не ниже 10 нг/мл, 3 таблетки (1200 МЕ) – девочкам с недостаточностью витамина D. Девочки контрольной группы получали плацебо, количество принимаемых таблеток плацебо рассчитывалось аналогично основной группе.

Анализ содержания 25(OH) после коррекции низкой обеспеченности витамином по средним данным выявил позитивную динамику (таблица 12).

Таблица 12 – Динамика содержания 25(OH) по средним данным в основной группе после курса приема витамина D и в контрольной группе (плацебо).

Этап наблюдения	Исследуемые группы				p
	Основная		Контрольная		
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
До коррекции	16,25	12,5–19,4	17,9	13,8–21,7	0,052
После коррекции	24,1	21,0–26,3	11,4	9,1–15,0	< 0,001*
p	< 0,001*		< 0,001*		–
<i>Примечание.</i> * – различия (изменения) статистически значимы (p < 0,05)					

Из приведенных данных следует, что в основной группе, получавшей витамин D₃, отмечалась статистически значимая положительная динамика содержания 25(OH)D по сравнению с контрольной группой (p<0,001). Увеличение 25(OH)D отмечено у 93 девочек-подростков (94,9%), при этом медиана 25(OH)D увеличилась с 16,25±5,39 нг/мл до 24,1±4,63 нг/мл и стала соответствовать недостаточности вместо исходного дефицита витамина D.

В контрольной группе у 82 обследуемых (87,2%) определялась статистически значимая отрицательная динамика содержания 25(ОН)D по сравнению с исходными данными (рисунок 15).

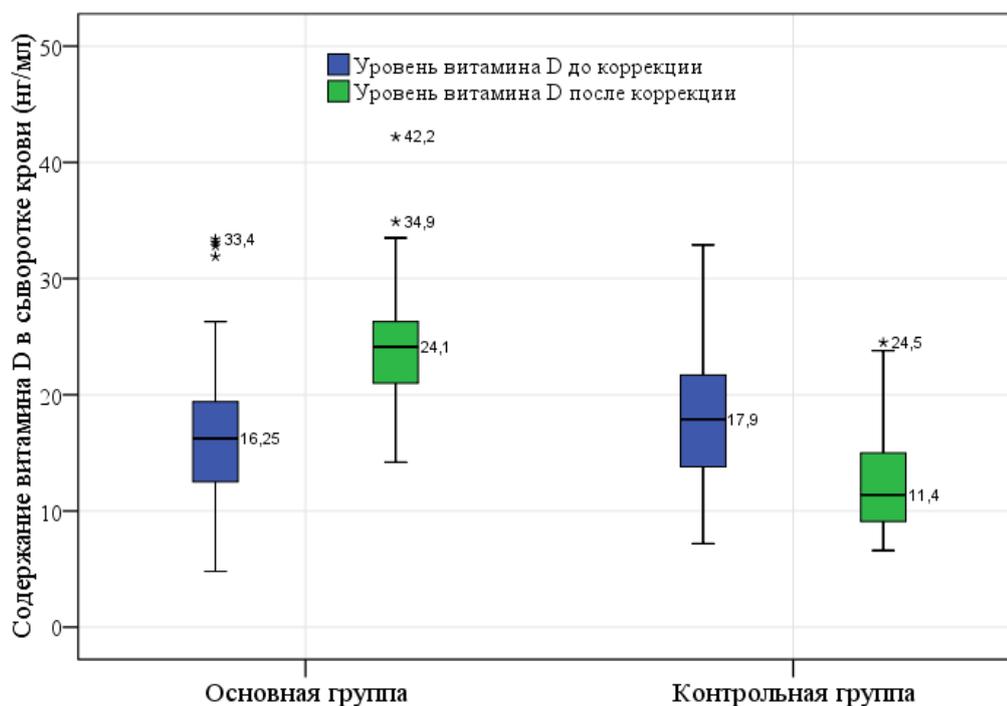


Рисунок 15 – Сравнительный анализ динамики уровня 25(ОН)D в исследуемых группах

В контрольной группе снижение показателя наблюдалось у 82 исследуемых (у 87,2%), увеличение – у 10 человек (10,6%), в 2 случаях изменений показателя не было (2,1%). Содержание 25(ОН)D существенно снизилось: с $17,9 \pm 5,85$ нг/мл до $11,4 \pm 4,2$ нг/мл.

Следует отметить, что на исходном этапе наблюдения в основной группе по сравнению с контрольной был существенно выше процент исследуемых с глубоким дефицитом (18,4 и 5,3%, соответственно) и, напротив, ниже процент исследуемых с недостаточностью витамина D (20,4 и 33,0%, соответственно).

Динамика по средним данным показала, что в основной группе у подростков с исходным глубоким дефицитом и дефицитом 25(ОН)D стала наблюдаться недостаточность, а исходная недостаточность приобрела отчетливую тенденцию к нормализации. В контрольной группе определялась выраженная отрицательная динамика с преобладанием дефицита и сохраняющегося глубокого дефицита (таблица 13). Более того, исходный нормальный уровень 25(ОН)D $32,8 \pm 2,3$ нг/мл, наблюдавшийся у единичных подростков, снизился до дефицитных значений – $15,8 \pm 2,9$ нг/мл.

Таблица 13 – Динамика 25(ОН)D в основной и контрольной группах на фоне корригирующих доз витамина D

Статус витамина D	Исследуемые группы						P (M _{I2} - M _{II2})
	основная			контрольная			
	п исх	M _{I1} ±SD	M _{I2} ±SD	п исх	M _{II1} ±SD	M _{II2} ±SD	
Недостаточность	20	22,6±1,5	27,2±0,8	31	23,8±2,6	15,0±2,7	< 0,01*
Дефицит	56	15,6±1,3	23,9±2,6	55	15,3±1,8	11,4±2,4	< 0,01*
Глубокий дефицит	18	7,8±2,4	21,9±1,1	5	8,4±2,4	8,4±2,5	< 0,01*

Примечание. * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05). M_{I1} – среднее значение кальцидиола в основной группе до коррекции. M_{I2} – среднее значение кальцидиола в основной группе после коррекции. M_{II1} – среднее значение кальцидиола в контрольной группе до плацебо. M_{II2} – среднее значение кальцидиола в контрольной группе после плацебо. SD – стандартное отклонение

После коррекции в основной группе отмечалась существенно более высокая доля исследуемых с нормальным содержанием и недостаточностью витамина D. Глубокий дефицит витамина D после проведенной коррекции в основной группе отсутствовал.

Согласно полученным данным, в основной группе в результате коррекции отмечались статистически значимые изменения степени выраженности недостаточной обеспеченности витамина D (p < 0,001). На рисунке 16 сопоставлено распределение исследуемых подростков по степени недостаточности витамина D до и после коррекции в основной группе.



Рисунок 16 – Количественное распределение подростков по уровню 25(OH)D в сыворотке крови в основной группе до и после коррекции

На рисунке 17 сопоставлена структура распределения обеспеченности в динамике наблюдения в контрольной группе.

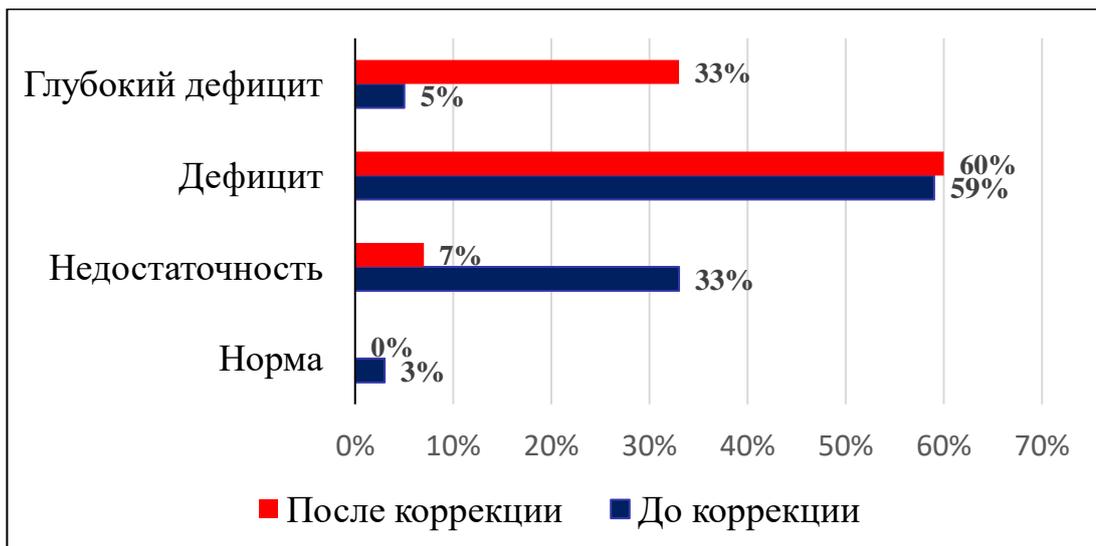


Рисунок 17 – Количественное распределение подростков по степени недостаточности 25(OH)D в сыворотке крови в контрольной группе до и после приема плацебо

В контрольной группе изменения распределения девочек по степени недостаточности витамина D также были статистически значимыми ($p < 0,001$). Однако в данной группе отмечался значительный процент случаев увеличения степени тяжести недостаточности витамина D – у 52 (55,3%) участниц. В 2 случаях (2,1%) степень недостаточности снижалась, а в 40 случаях (42,6%) – оставалась прежней.

Особую значимость приобретало исследование динамики 25(OH)D у девочек-подростков основной группы в зависимости от применения корригирующих доз витамина D₃. Количественное распределение девочек-подростков после курсового приема различных доз витамина D₃ показало позитивную динамику, так как уровень 25(OH)D у абсолютного большинства подростков повысился, однако не достиг нормальных значений, а стал соответствовать недостаточности.

Глубокий дефицит 25(OH)D при приеме витамина в дозе 2000 МЕ был полностью нивелирован (рисунок 18, таблица 14), при этом у большинства подростков стала наблюдаться недостаточность.

Таблица 14 – Динамика содержания 25(OH)D при различной степени выраженности нарушений в статусе витамина в зависимости от величины корригирующей дозы витамина D у девочек-подростков

<i>До приема</i>	<i>После приема</i>			
	Глубокий дефицит	Дефицит	Недостаточность	Норма
Глубокий дефицит 7,8±1,77 (n = 18)	abs	17,8±1,49 n = 6	23,58±2,86 n = 11	32,9 n = 1
Дефицит 15,6±2,34 (n = 56)	–	18,28±1,61 n = 9	24,26±2,33 n = 44	35,7±3,8 n = 3
Недостаточность 22,6±2,48 (n = 20)	–	–	26,38±2,78 n = 14	31,42±3,43 n = 6

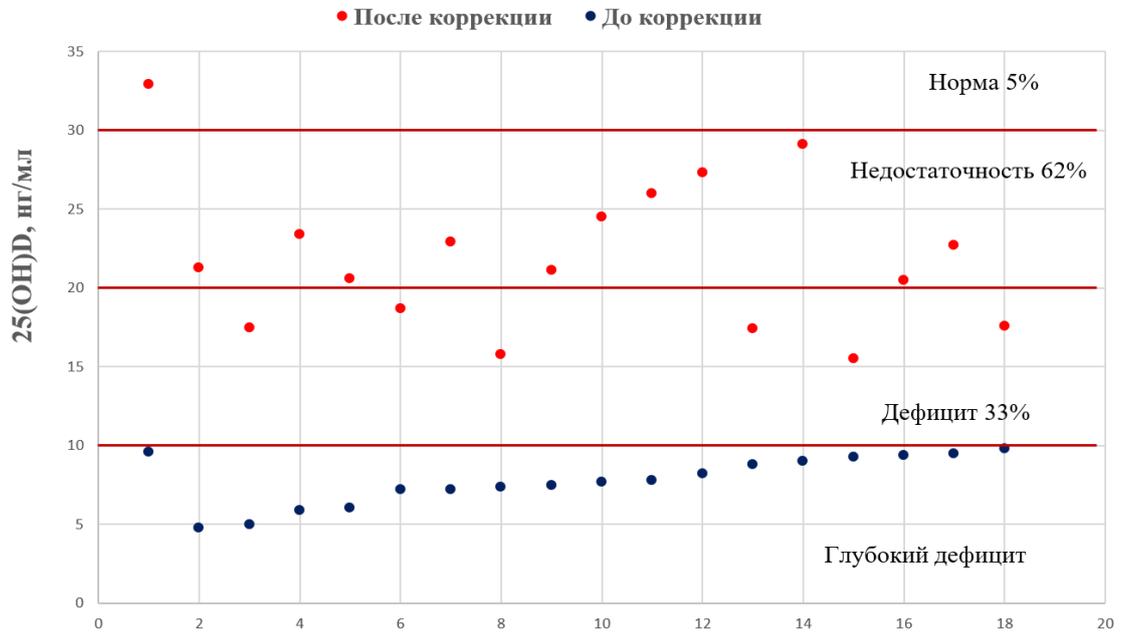


Рисунок 18 – Динамика индивидуальных показателей уровня витамина D у подростков с исходным глубоким дефицитом (<10 нг/мл) в результате коррекции.

После приема витамина в дозе 1600 МЕ уровень 25(OH)D стал соответствовать недостаточному его содержанию, а у 3 человек – нормальным значениям. У отдельных подростков при сохранившемся дефиците отмечено повышение уровня 25(OH)D ($p < 0,01$), который приблизился к нижней границе референсных значений 25(OH)D, характерных для недостаточности (рисунок 19, таблица 14). Исходная недостаточность 25(OH)D, корригированная дозой витамина 1200 МЕ, трансформировалась в норму, а сохранившаяся недостаточность имела достоверное увеличение 25(OH)D в диапазоне референсных значений недостаточности (от $21,99 \pm 0,47$ до $26,38 \pm 0,68$ нг/мл, $p < 0,05$) (рисунок 20, таблица 14).

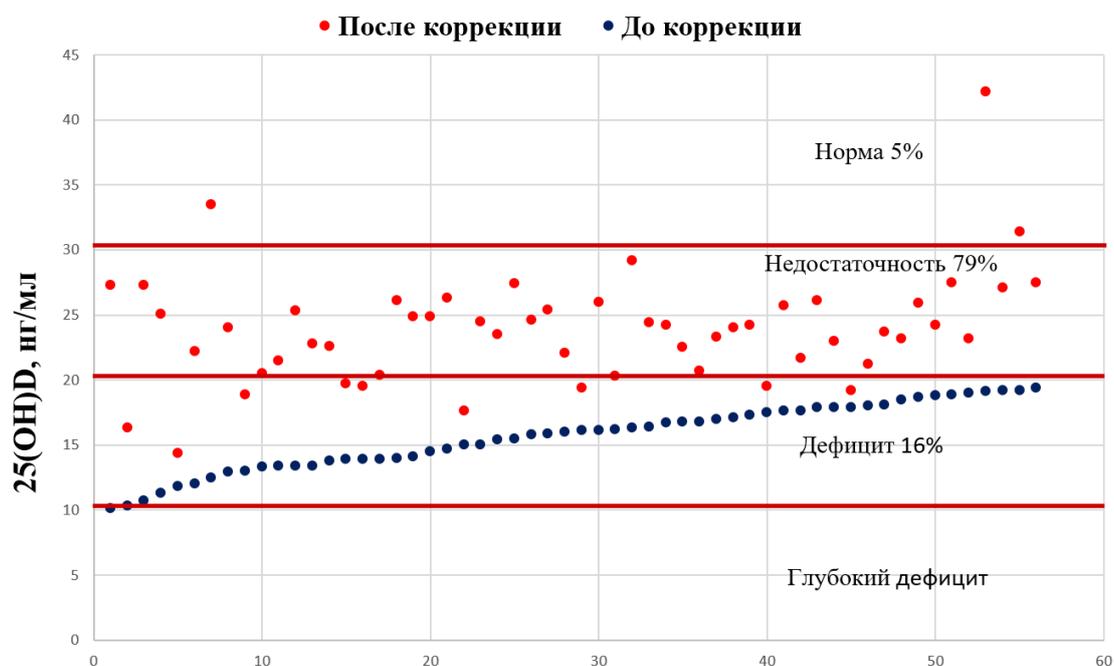


Рисунок 19 – Динамика индивидуальных показателей уровня витамина D у подростков с исходным дефицитом (10-19 нг/мл) в результате коррекции

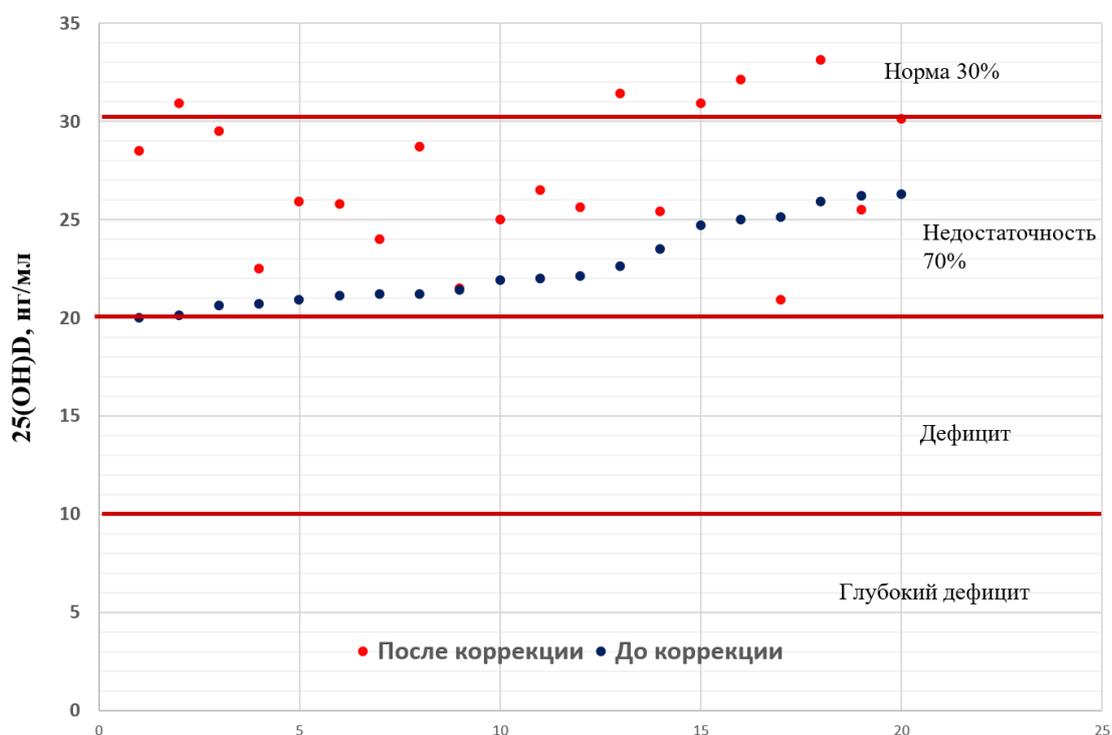


Рисунок 20 – Динамика индивидуальных показателей уровня витамина D у подростков с исходной недостаточностью (20-29 нг/мл) в результате коррекции

Из полученных результатов следует, что примененные корригирующие дозы витамина способствовали неполному восполнению дефицита и явились

недостаточными для нормализации статуса витамина у большинства подростков при применении их в течение 6 месяцев.

Среди 107 девочек, принимавших витамин D₃, ни у кого не наблюдалось побочных реакций, только у одного подростка (0,93%) зарегистрирована аллергическая реакция, которая купировалась после отмены препарата.

Исследования вероятности полной нормализации уровня 25(ОН)D на основании разработанной нами прогностической модели (2) показали, что повышение исходного содержания витамина D на 1 нг/мл, увеличивает шансы нормализации его уровня в 1,29 раза (95% ДИ: 1,07-1,56).

Существенное влияние на вероятность нормализации уровня 25(ОН)D оказывали масса тела и возраст. Так, при увеличении индекса массы тела (ИМТ) у девочки-подростка на 1 кг/м² шансы нормализации содержания витамина D в сыворотке крови уменьшались в 1,64 раза (отношение шансов (ОШ) = 0,61; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,39-0,96), а при увеличении возраста на 1 год – возрастали в 2,82 раза (95% ДИ: 1,2-6,66).

Пример расчета вероятности полной нормализации статуса витамина D у девочек-25(ОН)D подростков в зависимости от примененных корректирующих доз холекальциферола, возраста и ИМТ продемонстрирован в таблице 15.

Таблица 15 – Расчет вероятности достижения нормализации уровня 25(ОН)D (в %) у девочек-подростков при применении дифференцированных доз холекальциферола в зависимости от исходного статуса витамина, ИМТ и возраста

Возраст	ИМТ кг/м ²	Р (вероятность нормализ. в %)	ИМТ кг/м ²	Р (вероятность нормализ. в %)
Глубокий дефицит 25(ОН)D (8 нг/мл) доза 2000 МЕ				
11	от +1,0 SD до +2,0 SD	0.1	> 2,0 SD	0.0
12		0.4		0.0
13		1.1		0.1
14		3.0		0.2
15		8.1		0.6
16		19.9		1.5

Продолжение таблицы 15

17		41.2		4.2
Дефицит 25(OH)D (15 нг/мл), доза 1600 МЕ				
11	от +1,0 SD до +2,0 SD	0.8	> 2,0 SD	0.1
12		2.3		0.1
13		6.1		0.4
14		15.6		1.2
15		34.2		3.2
16		59.5		8.5
17		80.6		20.8
Недостаточность 25(OH)D (25 нг/мл), доза 1200 МЕ				
11	от +1,0 SD до +2,0 SD	9.4	> 2,0 SD	0.7
12		22.7		1.8
13		45.3		5.0
14		70.0		12.9
15		86.8		29.4
16		94.9		54.1
17		98.1		76.9

Из приведенных данных следует, что при глубоком дефиците нормализовать статус витамина D дозой 2000 МЕ даже при длительности приема более 6 месяцев не представляется возможным вне зависимости от возраста и массы тела, так как при нормальных (средних) значениях ИМТ (от -1,0 SD до +1,0 SD) вероятность нормализации составляла всего лишь от 0,1 до 41%% и практически отсутствовала при избыточной массе (ИМТ от +1,0 SD до +2,0 SD; > 2,0 SD).

При наличии дефицита корригирующая доза (1600 МЕ) может привести к желаемому результату у подростков 16-17 лет при средних значениях ИМТ, так как вероятность нормализации статуса витамина была достаточно высока и составляла соответственно 59,5; 80,6%%, в то время как для подростков 11-15 лет шанс нормализации сводился к минимуму. Для подростков 11-17 лет с избыточной массой вероятность нормализации статуса витамина практически отсутствовала (0,1 – 20,8%%).

При недостаточности 25(OH)D доза витамина (1200 МЕ) оказалась эффективной у подростков 14-17 лет, так как вероятность нормализации была

высокой и находилась в диапазоне от 70% и выше, причем в возрасте 16-17 лет приближалась к 100% (94,9 и 98%% соответственно). Более того, подростки 16 - 17 лет с избыточной массой также имели достаточно высокий шанс достичь нормальных значений 25(OH)D (54; 76,9%% соответственно). В то же время у девочек-подростков в возрасте 11 – 13 лет как с избыточной, так и нормальной массой тела доза 1200 МЕ оказалась неэффективной.

Проведенный анализ позволил определить, что у подростков с глубоким дефицитом доза холекальциферола 2000 МЕ недостаточна для нормализации статуса витамина и находилась вне зависимости от возраста, ИМТ и продолжительности приема.

Оценка вероятности нормализации статуса витамина при его дефиците у подростков 16–17 лет с нормальной массой тела показала, что доза 1600 МЕ может быть достаточна, так как вероятность нормализации высокая, однако возможно требуется увеличение продолжительности приема более 6 месяцев. В то же время для подростков в возрасте 11–15 лет очевидно необходима более высокая корректирующая доза независимо от ИМТ и продолжительности приема, шансы нормализовать статус дозой 1600 МЕ минимальны.

При коррекции недостаточности витамина у подростков 14–17 лет с нормальной тела доза 1200 МЕ оказалась адекватной с высокой вероятностью нормализации статуса витамина, наиболее рельефной для возраста 16–17 лет. Для подростков 11–13 лет целесообразно назначение более высоких доз холекальциферола, независимо от ИМТ. При избыточной массе тела также показаны более высокие дозы, за исключением подростков 16–17 лет, для которых доза 1200 МЕ эффективна, но требует продолжительности приема более 6 месяцев.

Таким образом, вероятность нормализации статуса витамина D при долгосрочном применении 1200–2000 МЕ холекальциферола у подростков во многом определяется возрастом и массой тела, при этом, назначая подростку дозу витамина целесообразно ориентироваться на полученные результаты.

Использование прогностической модели (2) для предсказания результатов коррекции подростков с недостаточностью или дефицитом витамина D иллюстрируют следующие примеры:

1) у девочки-подростка А., 16 лет, при обследовании в поликлинике выявлен глубокий дефицит витамина D. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови составлял 9,6 нг/мл. ИМТ был равен 18,4 кг/м². Был назначен прием витамина D₃ в суточной дозировке 2000 МЕ.

С помощью прогностической формулы (2) была рассчитана вероятность нормализации содержания витамина D:

$$P_1 = \frac{1}{1 + \exp \{-(-11,357 - 0,493 \times 18,4 + 0,254 \times 9,6 + 1,038 \times 16)\}} \times 100\% \quad (3)$$

= 20,1%.

Полученное значение P_1 превышало 12,5%, в связи с чем было сделано предположение о высокой вероятности нормализации уровня витамина D благодаря лечению препаратом в назначенной дозе. После проведенного курса содержание 25(ОН)D увеличилось до 32,9 нг/мл, что свидетельствовало о достижении полного эффекта и подтверждало сделанное предположение.

2) У девочки-подростка Б., 13 лет, при обследовании в поликлинике выявлен дефицит витамина D. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови составлял 18,8 нг/мл. ИМТ был равен 18,5 кг/м². Был назначен прием витамина D₃ в суточной дозировке 1600 МЕ.

С помощью прогностической формулы (2) была рассчитана вероятность нормализации содержания витамина D:

$$P_2 = \frac{1}{1 + \exp \{-(-11,357 - 0,493 \times 18,5 + 0,254 \times 18,8 + 1,038 \times 13)\}} \times 100\% \quad (4)$$

= 9,9%.

Полученное значение P_2 было меньше порогового значения 12,5%, в связи с чем было сделано предположение о низкой вероятности нормализации уровня витамина D вследствие приема препарата в назначенной дозе. После

проведенного курса содержание 25(ОН)D увеличилось только до 24,2 нг/мл, что подтверждало сделанное предположение о недостаточном эффекте.

Исходя из представленных примеров, следует считать целесообразным увеличение суточной дозы препарата, назначаемого для коррекции низкого статуса витамина D, в случаях прогнозируемой с помощью модели (2) низкой вероятности достижения нормального уровня 25(ОН)D и продолжение исследований в данной области.

4.2. Изучение заболеваемости подростков в зависимости от проведения коррекции и профилактики недостаточности витамина D

Учитывая ранее выявленную взаимосвязь частоты различных заболеваний со степенью недостаточности витамина D, нами было проведено сравнение заболеваемости подростков острыми респираторными инфекциями (ОРИ) за период наблюдения в разных группах.

Результаты сравнения частоты ОРИ в течение периода наблюдения девочек с уровнем витамина D между исследуемыми группами представлены на рисунке 21.

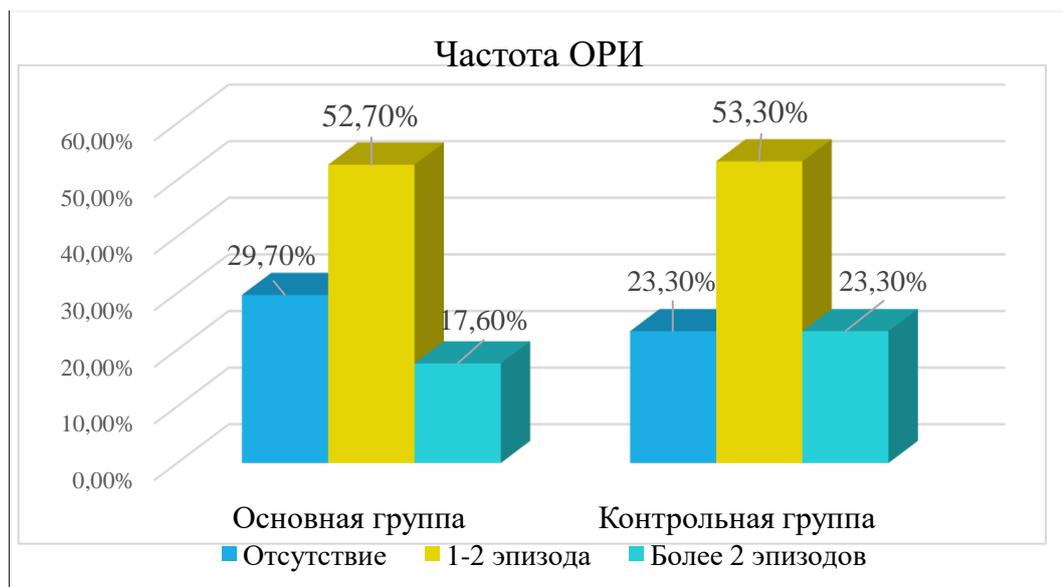


Рисунок 21 – Результаты сравнения частоты ОРИ у девочек в изучаемых группах

В соответствии с полученными результатами, статистически значимые различия частоты ОРИ между исследуемыми группами отсутствовали ($p = 0,59$). При этом следует отметить, что в основной группе была несколько снижена доля девочек с частотой ОРИ более 2 раз за исследуемый период, а также повышена доля случаев отсутствия ОРИ.

Таким образом, при сравнении заболеваемости подростков, было установлено, что во время проведения курса коррекции статуса витамина D не выявлено различий в заболеваемости респираторными инфекциями между участницами основной и контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос обеспеченности подростков витамином D является актуальным для педиатров, эндокринологов, ортопедов, неврологов и врачей других специальностей. В мировой клинической практике в последние годы отводится большое значение добавлению витамина D₃ в схемы комплексного лечения различных заболеваний: бронхиальной астмы, острой патологии верхних дыхательных путей, ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника [16, 17, 61, 110] и т. д. Эксперты в области изучения роли и функций кальцитриола заключили, что к профилактике и коррекции низкого уровня витамина D следует подходить индивидуально в каждом регионе исходя из его культурно-социальных, географических, экономических особенностей [178]. Распространенность недостаточности и дефицита витамина D в РФ стабильно высокая во всех регионах. Тем не менее, ввиду географических особенностей и большой территории государства, дети и подростки, проживающие в России, характеризуются вариабельностью статуса витамина D [4, 15, 24, 32]. Среди подростков в средней полосе России недостаточность витамина D наблюдается у 38,6%, из них у 2,9% выявляется тяжелый дефицит витамина D (в период максимальной инсоляции) [6].

Известно, что в г. Москве невозможен достаточный эндогенный синтез витамина, однако, исследование влияния проживания подростков в мегаполисе на уровень витамина D освещено лишь в единичных публикациях [3, 5, 19]. В связи с этим уточнение региональных особенностей проблемы недостаточности витамина D у подростков и разработка эффективных методов коррекции имеет чрезвычайно важное значение. Отсутствует единое мнение о профилактических и лечебных дозах витамина D. При этом предлагаются различные терапевтические схемы приема в зависимости от наличия заболевания и/или базовой концентрации витамина в сыворотке крови. Таким образом, до настоящего времени проблема обеспеченности витамином D и оптимальный способ коррекции дефицита у подростков относятся к разряду недостаточно

изученных, что подтверждает необходимость и актуальность настоящего исследования.

В настоящей работе отражено определение обеспеченности витамином D подростков, проживающих в городе Москве. Для этого проведено исследование, в ходе которого определен уровень витамина D у подростков, проведен анализ полученных данных в совокупности с анализом возможных факторов влияния, а также оценена эффективность дифференцированного способа коррекции статуса витамина D у девочек подростков.

В первой части исследования проведен скрининг сывороточного уровня витамина D у 578 подростков (168 мальчиков и 409 девочек, средний возраст составил $14,62 \pm 1,8$ лет), постоянно проживающих в городе Москве, соответствующих критериям включения в исследование и проанализированы возможные факторы риска, оказывающие влияние на концентрацию кальцидиола. Для этого произведен забор крови с последующим определением концентрации 25(OH)D, физикальный осмотр подростков, анализ их амбулаторных карт и анкет-опросников. При оценке уровня 25(OH)D у обследуемых, медиана показателя составляла 16,1 нг/мл с интерквартильным размахом от 10,9 до 20,8 нг/мл, данный показатель соответствует дефициту витамина D [67, 109, 117, 121, 176]. Согласно полученному распределению, нормальное содержание витамина D среди исследуемых отмечалось лишь у 37 человек (6,4%), причем среднее содержание метаболита не превышало 35 нг/мл, в то время как у 541 школьника (93,6%) выявлен недостаток витамина D. Отмечено, что преобладающим являлся дефицит и выраженный дефицит 25(OH)D, что наблюдалось у 398 школьников (68,9%), недостаточность наблюдалась у 143 человек (24,7%). Не установлено различий в обеспеченности витамином D мальчиков и девочек ($p=0,094$), что также отразили в своих работах зарубежные авторы [193, 214], хотя существуют исследования, в которых достоверно чаще встречается недостаточность витамина D у девочек по сравнению с мальчиками [48, 55, 117, 124, 145, 180]. Отмечено отсутствие возрастных различий в статусе

витамина D, но определена слабая положительная корреляция уровня витамина D с возрастом участников исследования, объяснить данную связь не представляется возможным, но, вероятно, преобладание глубокого дефицита в возрасте 11–12 лет может быть обусловлено «скачком роста» в этом возрастном периоде, когда потребности в витамине особенно высоки. По данным прочих исследований, уровень обеспеченности витамином D находится в обратной зависимости от возраста детей [55, 102, 117, 146, 177, 180, 193, 199].

При сравнении содержания у подростков 25(OH)D в зависимости от физического развития, различия между обеспеченностью 25(OH)D в группах недостоверны ($p > 0,05$). Также нами проведен анализ обеспеченности подростков витамином D в связи с уровнем их физической активности, и установлены статистически значимые взаимосвязи содержания витамина D в сыворотке крови с уровнем физической активности подростков ($p < 0,05$). Выявлен более низкий статус витамина D у тех подростков, которые ведут малоподвижный образ жизни – уделяют физическим упражнениям не более 3 часов в неделю, при этом в данной группе отмечалось меньшее количество школьников с уровнем витамина выше 20 нг/мл, чем в группе подростков, регулярно занимающихся спортом.

Существует мнение, что концентрация 25(OH)D и кальция может предотвращать мышечную усталость путем регуляции биосинтеза креатинкиназы, дегидрогеназы молочной кислоты, тропонина I и гидроксипролина [47]. Достаточная обеспеченность витамином D обеспечивает лучшее функционирование скелетной мускулатуры, в том числе посредством увеличения мышечных волокон II типа [68], таким образом, можно рассматривать двустороннее влияние физической активности и статуса витамина. Для выявления сезонных отличий ежемесячно в течение календарного года проводилось обследование 30 подростков ($n = 360$), в результате чего выявлено значительное снижение медианы значений в мае и сентябре. Возможно предположить, что в конце учебного года подростки много времени проводят в помещении ввиду занято-

сти учебным процессом, также известно, что в зимне-весенний период истощается содержание кальцидиола, синтезированного летом предыдущего года, которое демонстрируют и результаты других исследований [54, 107, 189], а в сентябре вероятно ввиду течения адаптации к начавшемуся учебному периоду, возрастанию числа респираторных заболеваний. При изучении рациона питания московских школьников с учетом частоты употребления пищевых источников холекальциферола нами выявлены статистически значимые ($p = 0,016$) различия медиан значений кальцидиола в зависимости от частоты употребления рыбы (различные сорта рыбы содержат 200–1000 МЕ витамина D / 100 г) и от употребления говяжьей печени ($p = 0,036$).

Оценена взаимосвязь уровня кальцитриола в крови подростков и наличия/отсутствия соматической патологии. Проведенный анализ показал, что патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, дисфункция билиарного тракта), нарушающая процессы всасывания витамина, является мощным фактором риска его низкой обеспеченности у подростков. При оценке силы влияния заболеваний ЖКТ на уровень 25(OH)D отмечено, что шансы развития дефицита витамина в 2,36 раза выше, чем при отсутствии патологии (ОШ=2,36; 95% ДИ: 1,3 – 4,29). Следует отметить, что дефицитный статус витамина D и анализируемая патология представляют собой взаимосвязанный процесс. Так известно, что дефицит витамина D является одним из патогенетических факторов развития ожирения и формирования метаболического синдрома. Определение показателя отношения шансов показало, что у обследуемых нами подростков шансы развития ожирения при дефиците витамина в 3,58 раза выше, чем при нормальном или недостаточном его содержании (ОШ=2,58; 95% ДИ: 0,97 – 6,89). В то же время само ожирение может способствовать углублению дефицита витамина D.

Формирование хронических воспалительных заболеваний (хронический пиелонефрит, хронические очаги инфекции в носоглотке) во многом опреде-

ляется дефицитом витамина D. Проведенный анализ шансов развития хронических воспалительных заболеваний обнаружил, что шансы их развития у обследуемых подростков при дефиците 25(ОН)D в 3,25 раза выше, чем при нормальном или недостаточном его содержании (ОШ=3,25; 95% ДИ: 1,33 – 7,92). Полученные результаты обусловлены тесной взаимосвязью между дефицитом витамина D и нарушениями как во врожденном (антибактериальном противовирусном), так и адаптивном иммунитете.

Продемонстрирована выраженная отрицательная зависимость сывороточного уровня 25(ОН)D от частоты эпизодов острых респираторных инфекций в течение года. В группе подростков, болеющих ОРВИ более 4 раз год, медиана уровня кальцидиола составила 7,94 нг/мл, в группе детей, болеющих ОРВИ менее 2 раз в год – 17,1 нг/мл.

Таким образом, у подростков доминирующими факторами риска дефицита витамина D явились избыточная масса тела и ожирение, низкая физическая активность, низкое содержание в рационе питания пищевых источников холекальциферола, а также частые респираторные инфекции и соматические заболевания (патология ЖКТ, хронические очаги инфекции).

Вторая часть исследования посвящена коррекции недостаточной обеспеченности витамином D девочек подростков, учащихся «Московского кадетского корпуса «Пансиона воспитанниц Министерства обороны Российской Федерации». Проведено проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Исследуемую совокупность составили 192 девочки-подростка, разделенные на две группы. В основную группу вошли 98 человек, получавшие витамин D₃, контрольную группу составили 94 человека, получавшие плацебо.

Медианы значений кальцидиола до начала коррекции в обеих группах были сопоставимы и соответствовали дефициту (10–19 нг/мл). Дозировка препарата зависела от степени недостаточности витамина D (1200 МЕ-2000 МЕ). После шестимесячного курса коррекции, который проводился в течение зимне-весенних месяцев, периода наиболее выраженной недостаточности

кальцидиола, медиана значений метаболита у подростков основной группы увеличилась с 16,25 до 24,1 нг/мл. В группе контроля отмечалось снижение медианы с 17,9 до 11,4 нг/мл. Следует отметить, что в 72,4% случаев отмечалось снижение степени недостаточности показателя 25(OH)D у девочек основной группы, у девочек контрольной группы – в 55,3% случаев происходило усугубление степени недостаточности кальцидиола.

Нами проведен анализ динамики 25(OH)D у девочек-подростков основной группы в зависимости от применения корректирующих доз витамина D₃. Количественное распределение девочек-подростков после курсового приема различных доз витамина D₃ показало позитивную динамику, так как уровень 25(OH)D у абсолютного большинства подростков (69 человек, 70,4%) повысился, однако не достиг нормальных значений, а стал соответствовать недостаточности. Исходный глубокий дефицит метаболита (у 18 человек, 18,4%) полностью ликвидирован. Исходный дефицит (у 56 человек, 57,1%) трансформировался в недостаточность у большинства подростков (у 44 человек, 78,6%), у троих человек достигнута нормализация концентрации кальцидиола. При исходной недостаточности наблюдалась нормализация уровня 25(OH)D у 6 человек (30%).

В ходе исследования был проведен анализ зависимости прироста содержания витамина D при различных степенях недостаточности от следующих факторов: ИМТ, возраст, исходный уровень витамина D. Для этого был использован метод множественной линейной регрессии с отбором факторов путем исключения.

Исходя из значений коэффициентов регрессии, следует, что при увеличении исходного сывороточного уровня 25(OH)D, а также при увеличении ИМТ – величина прироста содержания витамина D в результате коррекции снижалась. Возраст демонстрировал прямую связь с величиной прироста содержания витамина D: увеличение возраста участницы соответствовало увеличению прироста уровня метаболита.

Также с помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель, описывающая зависимость вероятности нормализации сывороточного содержания витамина D в результате приема витамина D₃ от исходного уровня 25(OH)D, ИМТ и возраста девочек. Согласно результатам проведенного анализа, увеличение ИМТ подростка на 1 кг/м² уменьшало шансы нормализации содержания витамина D в сыворотке крови в 1,64 раза (ОШ = 0,61; 95% ДИ: 0,39-0,96). При увеличении исходного содержания витамина D на 1 нг/мл, шансы нормализации его уровня возрастали в 1,29 раза (95% ДИ: 1,07-1,56), а при увеличении возраста на 1 год – возрастали в 2,82 раза (95% ДИ: 1,2-6,66). Прогностическая модель выявила целый ряд особенностей в зависимости от исходного уровня 25(OH)D, возраста и ИМТ у подростков. При глубоком дефиците нормализовать статус витамина D дозой 2000 МЕ даже при длительности приема более 6 месяцев практически невозможно вне зависимости от возраста и массы тела. При наличии дефицита корректирующая доза (1600 МЕ) может привести к желаемому результату у подростков 16 -17 лет при средних значениях ИМТ, в то время как для подростков 11-15 лет шанс нормализации сводился к минимуму. Для подростков 11-17 лет с избыточной массой вероятность нормализации статуса витамина практически отсутствовала. При недостаточности 25(OH)D доза витамина (1200 МЕ) оказалась эффективной у подростков 14 -17 лет. Более того, подростки 16-17 лет с избыточной массой также имели достаточно высокий шанс достичь нормальных значений 25(OH)D. В то же время у девочек-подростков в возрасте 11 – 13 лет как с избыточной, так и нормальной массой тела доза 1200 МЕ оказалась неэффективной.

В литературных источниках отсутствует единый подход к коррекции низкого статуса витамина у подростков. Так, в зарубежном научном обзоре 2020 года с анализом 32 материалов, посвященных рекомендациям по профилактике и лечению дефицита витамина D, отмечено, что до настоящего времени для подростков нет единого мнения о профилактических и лечебных дозах

витамина D. Рекомендуемые ежедневные профилактические дозы варьируются от 400 до 4000 МЕ в зависимости от сезона, пигментации кожи, пребывания на солнце, потребления продуктов, обогащенных витамином D, индекса массы тела и наличия определенных заболеваний. В случае дефицита предлагаются различные терапевтические схемы приема витамина D внутрь в зависимости от наличия заболевания и/или исходных концентраций 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Продолжительность коррекции варьируется от 4 недель до 3 месяцев [172]. Выбор примененных нами корректирующих доз холекальциферола основывался на наличии их эффективности по литературным данным, а также возможности их применения без строго регулярного динамического контроля 25(OH)D.

Кроме того, одним из факторов назначения невысоких доз холекальциферола явилась значительная частота остеопении у подростков. Согласно существующей точке зрения высокие дозы холекальциферола (4000 МЕ и более) могут активизировать клетки резорбции, негативно влиять на минеральную плотность костной ткани и, соответственно, способствовать формированию остеопороза. По современным представлениям кальцитриол оказывает стимулирующее влияние не только на процессы костеобразования, но и на резорбцию костной ткани, что доказано как *in vitro*, так и *in vivo*. Кальцитриол способствует образованию зрелых остеокластов, причем этот эффект реализуется при участии трансформирующего фактора роста, интерлейкинов и простагландинов [2].

Немаловажным является факт существования так называемого индивидуального индекса ответа на прием витамина D₃ [75]. Согласно данной концепции витамин D₃ через свой активный метаболит - кальцитриол активирует рецептор фактора транскрипции витамина D и оказывает прямое влияние на эпигеном различных типов клеток в организме человека. Каждый человек, принимающий витамина D₃, может давать высокий, средний или низкий ответ на прием витамина D₃, на это влияют изменения в эпигенетическом статусе и

соответствующей транскрипции генов в клетках-мишенях для витамина, а также уровни белков – рецепторов и активных метаболитов в сыворотке крови.

Таким образом, вероятность нормализации статуса витамина D при долгосрочном применении 1200 – 2000 МЕ холекальциферола у подростков во многом определяется возрастом и массой тела, однако, данный вопрос требует дальнейших исследований. Полученные результаты позволяют расширить представление о необходимости круглогодичной профилактики недостаточности витамина D у детей старшей возрастной группы, привлечь внимание специалистов к распространенности дефицита витамина D, важности своевременной диагностики и коррекции данного состояния.

Результаты работы используются в практической деятельности ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ», медицинского пункта «Московского кадетского корпуса «Пансиона воспитанниц Министерства обороны Российской Федерации», что подтверждено актами внедрения в практику лечебно-профилактических учреждений.

Выводы

1. Лабораторно верифицированный гиповитаминоз D (< 30 нг/мл) выявлен более чем у 93% подростков, проживающих в городе Москве, при этом большую часть (68,9%) составляют подростки с дефицитом витамина D (< 20 нг/мл).

2. Среди факторов риска недостаточной обеспеченности витамином D доминирующими для подростков являлись низкая физическая активность, отдельные месяцы года (май, сентябрь), заболевания ЖКТ, ожирение, хронические очаги инфекции в носоглотке и мочевых путях.

3. Частота острых респираторных заболеваний у подростков находится в обратной зависимости от уровня витамина D. Подростки (5,6%), болеющие ОРИ 4 раза в году и чаще, имели дефицит или глубокий дефицит витамина D.

4. Оценка эффективности примененных доз холекальциферола (1200 – 2000 МЕ) выявила позитивную динамику медианных значений 25(OH) D у подростков с различной степенью недостаточной обеспеченности витамином D, однако полная нормализация 25(OH)D наблюдалась лишь у 11% подростков.

5. Проведенный анализ вероятности нормализации статуса витамина D при применении корригирующих доз витамина D₃ (1200–2000 МЕ) показал, что нормализация уровня витамина возможна при продолжительности приема более 6 месяцев у подростков и зависит от возраста, массы тела и степени выраженности дефицита. Высокие шансы нормализации статуса имеют подростки с дефицитом 25(OH) D в возрасте 16–17 лет с нормальной массой тела, а также подростки с недостаточностью 25(OH) D в возрасте 14–17 лет с нормальной массой тела и подростки 16–17 лет с избыточной массой тела. Проведенный анализ результатов обосновывает возможность дифференцированного подхода к выбору дозы холекальциферола.

Практические рекомендации

1. Выраженные нарушения в статусе витамина D у подростков диктуют необходимость внедрения в работу лечебно-профилактических учреждений рекомендаций по круглогодичной профилактике гиповитаминоза D и своевременной коррекции низкого статуса витамина у подростков. При этом следует базироваться на знаниях о возможных многообразных нарушениях в состоянии здоровья подростков в условиях недостаточной обеспеченности витамином.

2. Подростков с низкой физической активностью, имеющих хроническую патологию (заболевания ЖКТ, ожирение и метаболический синдром, хронические очаги инфекции), частые ОРИ следует относить к группе риска по развитию гиповитаминоза D. Таким подросткам необходимо проведение мониторинга уровня 25(OH)D в сыворотке крови для своевременного назначения профилактических либо корригирующих доз холекальциферола.

3. Выбор корригирующей дозы холекальциферола для подростков следует проводить дифференцировано с учетом возраста, массы тела, уровня 25(OH)D в сыворотке крови и длительности приема рекомендованной дозы. При назначении доз 1200–2000 МЕ для продолжительного приема (более 6 месяцев) целесообразен расчет вероятности нормализации статуса витамина. Использование для расчета онлайн-калькулятора быстро и результативно поможет практическому врачу выбрать индивидуальную дозу холекальциферола для подростка и, соответственно, повысить эффективность корригирующей терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

25(OH)D – кальцидиол

1,25(OH)₂D – кальцитриол

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

МВС – мочевыводящая система

МЕ – международная единица

ОДА – опорно-двигательный аппарат

ОЗ – орган зрения

ССС – сердечно-сосудистая система

ХВП – хронический воспалительный процесс

ЭС – эндокринная система

Me – медиана

VDBP – витамин D-связывающий белок

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белая, Ж. Е. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 38. – С. 14–29.
2. Беневоленская Л.И. (ред.). Руководство по остеопорозу. М.: «Бином»; 2003. 91, 430-441.
3. Берестовская, В. С. Внесезонная недостаточность витамина D₃ у детей и подростков Москвы / В. С. Берестовская, Е. С. Ларичева, Ю. В. Хлехлина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 12. – С. 5–7.
4. Борисенко, Е. П. Обеспеченность витамином D детей Амурской области: автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Борисенко Елена Павловна. – Хабаровск, 2016. – 23 с.
5. Васильева, С.В. Обеспеченность витамином D девочек-подростков города Москвы в зимнее время года: автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Васильева Светлана Васильевна. – М., 2015. – 24 с.
6. Витебская, А. В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции / А. В. Витебская, Г. Е. Смирнова, В. А. Ильин // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 2. – С. 2–6.
7. Власова, А. Н. Эффективность применения витамина D у детей в период адаптации к школе / А. Н. Власова, И. Н. Гаймоленко, О. А. Тихоненко [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 156–160.
8. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
9. Громова, О. А. Физиологическая модель взаимосвязи витамина D₃ с онкологическими заболеваниями: данные доказательной медицины / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Terra Medica. – 2009. – № 2. – С. 41–48.

10. Громова, О. А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противоинфекционного иммунитета / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, В. Ф. Учайкин [и др.] // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 65–74.

11. Громова, О. А. Витамин D – смена парадигмы / О. А. Громова, И. Ю. Торшин ; под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой – М. : ТОРУС ПРЕСС, 2015. – 464 с.

12. Громова, О. А. Нейростероидные эффекты витамина D, роль в педиатрии / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. В. Пронин [и др.] // Фарматека. – 2015. – Т. 304, № 11. – С. 78–87.

13. Дроздов, В. Н. Дефицит витамина D как фактор полиморбидности / В. Н. Дроздов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 118, № 6. – С. 82–88.

14. Дудинская, Е. Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии / Е. Н. Дудинская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 77–81.

15. Евсеева, Г. П. Обеспеченность витамином D детей и подростков Приамурья / Г. П. Евсеева, О. Ю. Цех, Н. С. Токарева, Р. В. Учакина, М. В. Ефименко, К. К. Вьюшков, Н. В. Белова, Е. Д. Целых, С. В. Супрун, В. К. Козлов // Здоровье семьи – 21 век. – 2014. – № 3. – С. 23–35.

16. Захарова, И. Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D / И. Н. Захарова, С. В. Яблочкова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – № 12 (2). – С. 20–25.

17. Захарова, И. Н. Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, С. В. Яблочкова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 134–140.

18. Захарова, И. Н. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве / И. Н. Захарова, Т. М. Творогова, О. А. Громова и др. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 28–31.

19. Захарова, И. Н. Дисплазия соединительной ткани: фактор риска остеопении у детей и подростков / И. Н. Захарова, Т. М. Творогова, Е. А. Соловьева, Л. Л. Степурина, А. С. Воробьева // Медицинский совет. – 2020. – № 1. – С. 30–40.

20. Зюзева, Н. А. Распространенность недостаточности и дефицита витамина D у детей раннего возраста в городе Екатеринбурге / Н. А. Зюзева, И. В. Вахлова, Л. А. Андросова [и др.] // Уральский Медицинский Журнал. – 2015. – № 4 (127). – С. 59–64.

21. Каронова, Т. Л. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска / Т. Л. Каронова, Е. Н. Гринева, И. Л. Никитина [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – № 3. – С. 3–7.

22. Калинин, С. Ю. Гнёздная алопеция как клиническое проявление аутоиммунного воспаления на фоне дефицита витамина D / С. Ю. Калинин, Л. О. Ворслов, Р. О. Терушкин // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 99–105.

23. Климов, Л. Я. Статус витамина D у детей юга России в осенне-зимнем периоде года / Л. Я. Климов, И. Н. Захарова, В. А. Курьянинова [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 14. – С. 14–19.

24. Козлов, А. И. Содержание витамина D у детей школьного возраста Приуралья и Северо-Запада РФ / А. И. Козлов, Ю. А. Атеева, Г. Г. Вершубская [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 144–148.

25. Козлов, А. И. Сывороточный 25-гидроксивитамин D у населения Пермского края / А. И. Козлов, Г. Г. Вершубская [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 4 (39). – С. 219–222.

26. Козловский, А. А. Обеспеченность витамином D детского населения и взрослых, проживающих в Гомеле. / А. А. Козловский, Т. И. Солодкая, О. А. Зимелихин, К. В. Пальцева, Д. А. Козловский // Медицинские новости. – 2017. – № 11. – С. 70–74.

27. Лашкова, Ю. С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему / Ю. С. Лашкова // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 46–51.

28. Мазурин, А. В. Пропедевтика детских болезней. Учебник для студентов мед. вузов / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. – СПб. : Фолиант, 2001 – 926 с.

29. Мальцев, С. В. К дискуссии о рахите / С. В. Мальцев // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 23.

30. Мальцев, С. В. Особенности фосфатно-кальциевого обмена у новорожденных и недоношенных детей / С. В. Мальцев, Н. Н. Архипова, Э. М. Шакирова, Т. В. Колесниченко // Практическая медицина. – 2009. – № 7. – С. 9–12.

31. Мальцев, С. В. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков / С. В. Мальцев // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 32–38.

32. Малявская, С. И. Обеспеченность витамином D школьников города Архангельска / С. И. Малявская, Г. Н. Кострова, А. В. Лебедев // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 5. – С. 56–59.

33. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». – М. : Педиатр, 2018. – 98 с.

34. Никитина, И. Л. Метаболические риски у детей с ожирением и недостаточностью витамина D / И. Л. Никитина, А. М. Тодиева, Т. Л. Каронова // Практическая медицина. – 2017. – № 5. – С. 48–52.

35. Петеркова В. А. Оценка физического развития детей и подростков: методические рекомендации // В. А. Петеркова, Е. В. Нагаева, Т. Ю. Ширяева. – М. : Российская ассоциация эндокринологов, 2017. – 98 с.

36. Потрохова, Е. А. Недостаточность витамина D / Е. А. Потрохова, Н. В. Сobotюк, С. В. Бочанцев [и др.] // Педиатрическая фармакология – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 30–33.

37. Сайгитов, Р. Т. Дифференцированный («сезонный») подход при профилактике недостаточности витамина D₃ у детей / Р. Т. Сайгитов // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 70–79.
38. Салухов, В. В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита / В. В. Салухов, Е. А. Ковалевская, В. В. Курбанова // Медицинский совет. – 2018. – №4. – С. 90–99.
39. Спиричев, В. Б. Витамин D и его синергисты / В. Б. Спиричев, О. А. Громова // Земский врач. – 2012. – № 2. – С. 33–38.
40. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – 3-е изд. – М. : Медиасфера, 2004. – 347 с.
41. Хенеган, К. Доказательная медицина / К. Хенеган, Д. Баденоч ; пер. с англ. под ред. В. И. Петрова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 144 с.
42. Шамансурова, Э. А. Частые респираторные заболевания у детей и дефицит витамина D / Э. А. Шамансурова Н. Х. Исаханова // Частые респираторные заболевания у детей и дефицит витамина D. – 2019. – Т. 4, № 6. – С. 606–608.
43. Щеплягина, Л. А. Программирование развития скелета у детей: роль витамина D / Л. А. Щеплягина // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – № 3. – С. 31.
44. Ahlawat R., Weinstein T., Pettei M.J. Vitamin D in pediatric gastrointestinal disease // Curr Opin Pediatr. – 2017. – №1. P.122-127.
45. Akcan, F. A. Clinical role of vitamin D in prognosis of otitis media with effusion / F. A. Akcan, Y. Dündar, H. B. Akcan // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2018. – Vol. 105. – P. 1–5.
46. Åkeson, P. K. Serum Vitamin D Depends Less on Latitude Than on Skin Dietary Intake During Early Winter in Northern Europe / P. K. Åkeson, T. Lind, O. Hernell // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2016. – Vol. 62, № 4. – P. 643–649.
47. Al-Eisa E.S., Alghadir A.H., Gabr S.A. Correlation between vitamin D

levels and muscle fatigue risk factors based on physical activity in healthy older adults // *Clin Interv Aging*. – 2016. – №11. – P. 513-22.

48. Al Shaikh, A. M. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Calcium Homeostasis in Saudi Children / A. M. Al Shaikh, B. Abaalkhail, A. Soliman [et al.] // *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 461–467.

49. Al-Daghri, N. M. Efficacy of Vitamin D interventional strategies in Saudi children and adults / N. M. Al-Daghri, S. H. Abd-Alrahman, A. Panigrahy [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2018 Jun. – № 180. – P. 29–34.

50. Al-Daghri, N. M. Efficacy of different modes of vitamin D supplementation strategies in Saudi adolescents / N. M. Al-Daghri, M. G. A. Ansari, S. Sabico [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2018 Jun. – № 180. – P. 23–28.

51. Ali, N. S. A Review on the Role of Vitamin D in Asthma / N. S. Ali, K. Nanji // *Cureus*. – 2017. – Vol. 9, № 5. – P. e1288.

52. Al-Raddadi, R. Prevalence of lifestyle practices that might affect bone health in relation to vitamin D status among female Saudi adolescents / R. Al-Raddadi, S. Bahijri, A. Borai [et al.] // *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. – 2018. – Vol. 45. – P. 108–113.

53. Alyahya, K. O. Vitamin D levels in schoolchildren: a cross-sectional study in Kuwait / K. O. Alyahya // *BMC pediatrics*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 213.

54. Andersen, R. Seasonal changes in vitamin D status among Danish adolescent girls and elderly women: the influence of sun exposure and vitamin D intake / R. Andersen // *European journal of clinical nutrition*. – 2013. – Vol. 67, № 3. – P. 270–274.

55. Andıran, N. Vitamin D deficiency in children and adolescents / N. Andıran, N. Çelik, H. Akça, G. Doğan // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 4 (1). – P. 25–29.

56. Antonucci, R. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges / R. Antonucci, C. Locci, M. G. Clemente // *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. – 2018. Mar 28. – № 31 (3). – P. 247–260.

57. Association between the rs1544410 polymorphism in the vitamin D receptor (VDR) gene and insulin secretion after gestational diabetes mellitus / N. Shaat [et al.] // *PloS one*. – 2020. – Vol. 15, № 5. – C. e0232297.

58. Barragan, M. Regulation of Dendritic Cell Function by Vitamin D / M. Barragan, M. Good, J. K. Kolls // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7, № 9. – P. 8127–8151.

59. Balasubramanian, S. Vitamin D deficiency in childhood-a review of current guidelines on diagnosis and management / S. Balasubramanian, K. Dhana-lakshmi, S. Amperayani [et al.] // *Indian Pediatrics*. – 2013. – Vol. 50, № 7. – P. 669–675.

60. Basatemur, E. Costs of vitamin D testing and prescribing among children in primary care / E. Basatemur, R. Hunter, L. Horsfall // *European Journal of Pediatrics*. – 2017. – Vol. 176, № 10. – P. 1405–1409.

61. Battault, S. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims / S. Battault, S. J. Whiting, S. L. Peltier, S. Sadrin, G. Gerber, J. M. Maixent // *European Journal of Nutrition*. – 2013. – № 52. – P. 429–441.

62. Beck-Nielsen, S. [Vitamin D deficiency among children and adolescents living in Denmark] / S. Beck-Nielsen, C. Mølgaard // *Ugeskrift. for Laeger*. – 2014 Mar 24. – № 176 (13).

63. Bener, A. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors / A. Bener, M. Al-Ali, G. F. Hoffmann. – DOI 10.1080/09637480802400487. – PMID: 18946796 // *Int. J. Food Sci. Nutr*. – 2009. – № 60, suppl. 5. – P. 60–70.

64. Bikle, D. New aspects of vitamin D metabolism and action – addressing the skin as source and target / D. Bikle, S. Christakos // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2020. – Vol. 16, № 4. – P. 234–252.

65. Bikle, D. D. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review / D. D. Bikle, S. Patzek, Y. Wang // *Bone Reports*. – 2018. – Vol. 8. – P. 255–267.

66. Bikle, D. D. Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions / D. D. Bikle, J. Schwartz // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 317.

67. Bischoff-Ferrari, H. A. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population / H. A. Bischoff-Ferrari, P. Burckhardt, K. Quack-Loetscher [et al.] // Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN).

68. Borges, N., Vitamina D'atleta / N. Borges, V. H. Teixeira // *Rev. Med. Desp.* – 2011. – № 2 (4). – P. 6–8.

69. Braegger, C. Vitamin D in the healthy European paediatric population / C. Braegger, C. Campoy, V. Colomb [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2013. – Vol. 56, № 6. – P. 692–701.

70. Brehm, J. M. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica / J. M. Brehm, J. C. Celedón, M. E. Soto-Quiros // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 179, № 9. – P. 765–771.

71. Buyukinan, M. The relation of vitamin D deficiency with puberty and insulin resistance in obese children and adolescents / M. Buyukinan, S. Ozen, S. Kokkun [et al.] // *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. – 2012. – Vol. 25, – № 1–2. – P. 83–87.

72. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice / C. Zhou [et al.] // *Kidney international*. – 2008. – Vol. 74, № 2. – P. 170–179.

73. Camargo, C. A. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma / C. A. Camargo, T. Ingham, K. Wickens [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127, № 1. – P. e180–e187.

74. Cashman, K. D. Recommended dietary intakes for vitamin D: Where do they come from, what do they achieve and how can we meet them? / K. D. Cashman, M. Kiely // *Journal of Human Nutrition and Dietetics: The Official Journal of the British Dietetic Association*. – 2014. – Vol. 27, № 5. – P. 434–442.

75. Carlberg, C. The concept of the personal vitamin D response index / C. Carlberg, A. Haq // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2018. – Vol. 175. – P. 12–17.

76. Cediél G. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice / G. Cediél, J. Pacheco-Acosta, C. CastiUo-Durdn // *Archivos Argentinos De Pediatría*. – 2018. – Vol. 116, № 1. – P. e75–e81.

77. Censani, M. Vitamin D Deficiency Associated With Markers of Cardiovascular Disease in Children With Obesity / M. Censani, H. T. Hammad, P. J. Christos [et al.] // *Global Pediatric Health*. – 2018. – Vol. 5. – P. 2333794X17751773.

78. Chauhan K., Shahrokhi M., Huecker M.R. Vitamin D // In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2021. PMID: 28722941.

79. Chen, L. Vitamin D both facilitates and attenuates the cellular response to lipopolysaccharide / L. Chen, M. S. Eapen, G. R. Zosky // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 45172.

80. Cheng, L. The Convergence of Two Epidemics: Vitamin D Deficiency in Obese School-aged Children / L. Cheng // *Journal of Pediatric Nursing*. – 2018. – Vol. 38. – P. 20–26.

81. Chinellato, I. Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma / I. Chinellato, M. Piazza, M. Sandri [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2011. – Vol. 37, № 6. – P. 1366–1370.

82. Chung, I. H. Vitamin D deficiency in Korean children: prevalence, risk factors, and the relationship with parathyroid hormone levels / I. H. Chung, H. J. Kim, S. Chung et al. // *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – Vol. 19, № 2. – P. 86–90.

83. Coccia P. High prevalence of vitamin D deficiency among children with chronic kidney disease and kidney transplant / P. Coccia, J. Blazquez, M. Contreras [et al.] // *Archivos Argentinos De Pediatría*. – 2017. – Vol. 115, № 3. – P. 220–226.

84. Cusick, S. E. Vitamin D insufficiency is common in Ugandan children and is associated with severe malaria / S. E. Cusick, R. O. Opoka, T. C. Lund [et al.] // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e113185.

85. Craig, T. A. Modulation effects of zinc on the formation of vitamin D receptor and retinoid X receptor alpha-DNA transcription complexes: analysis by microelectrospray mass spectrometry / T. A. Craig, L. M. Benson, S. Naylor, R. Kumar. – DOI: 10.1002/rcm.332 // *Rapid Commun. Mass. Spectrom.* – 2001. – № 15 (12). – P. 1011–1016.

86. Clinical role of vitamin D in prognosis of otitis media with effusion / F. A. Akcan [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2018. – Vol. 105. – P. 1–5

87. Clinical utility of vitamin d testing: an evidence-based analysis / Health Quality Ontario // *Ontario Health Technology Assessment Series*. – 2010. – Vol. 10, № 2. – P. 1–93.

88. Dąbrowska-Leonik, N. Vitamin D deficiency in children with recurrent respiratory infections, with or without immunoglobulin deficiency / N. Dąbrowska-Leonik, E. Bernatowska, M. Pac [et al.] // *Advances in Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 173–178.

89. Darji, K. Vitamin D Deficiency and Atopic Dermatitis: Consider Disease, Race, and Body Mass / K. Darji, C. Tobin, Z. T. Bryan [et al.] // *Skinmed*. – 2017. – Vol. 15, № 6. – P. 415–420.

90. Davies, P. S. Vitamin D: seasonal and regional differences in preschool children in Great Britain / P. S. Davies, C. J. Bates, T. J. Cole [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 1999. – Vol. 53, № 3. – P. 195–198.

91. Denova-Gutiérrez E. Low Serum Vitamin D Concentrations Are Associated with Insulin Resistance in Mexican Children and Adolescents / Denova-Gutiérrez E., Muñoz-Aguirre P., López D., Flores M., Medeiros M., Tamborrel N., Clark P. // *Nutrients*. – 2019. – № 11(9). – P. 2109.

92. De Smet, K. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins / K. De Smet, R. Contreras // *Biotechnology Letters*. – 2005. – Vol. 27, № 18. – P. 1337–1347.

93. Dhore, R. Vitamin D status of apparently healthy early adolescents in Amravati City of Maharashtra, India / R. Dhore, V. Wasnik // *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health*. – 2013. – Vol. 5, № 9. – P. 608–618.

94. DHCR7: A vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production / A. V. Prabhu [и др.] // *Progress in Lipid Research*. – 2016. – Vol. 64. – P. 138–151.

95. Dogru M. Is vitamin D level associated with the natural course of atopic dermatitis? / M. Dogru // *Allergologia Et Immunopathologia*. – 2018 Nov-Dec. – № 46 (6). – P. 546–551.

96. El Amrousy D., Hassan S., El Ashry H., Yousef M., Hodeib H. Vitamin D supplementation in adolescents with irritable bowel syndrome: Is it useful? A randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol*. – 2018 – №24(2). – P.109-114.

97. Emmerson, A. J. B. Vitamin D status of White pregnant women and infants at birth and 4 months in North West England: A cohort study / A. J. B. Emmerson, K. E. Dockery, M. Z. Mughal [et al.] // *Maternal & Child Nutrition*. – 2018. – Vol. 14 (1).

98. Fang, W.-L. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in chinese population with asthma / W.-L. Fang, L.-B. Gao, W.-B. Liang [et al.] // *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*. – 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 141–147.

99. Fernandes, M. R. Junior. Association between physical activity and vitamin D: A narrative literature review / M. R. Fernandes, W. D. R. Barreto // *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). – 2017 Jun. – № 63 (6). – P. 550–556.

100. Finklea, J. D. Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies / J. D. Finklea, R. E. Grossmann, V. Tangpricha [et al.] // *Advances in Nutrition* (Bethesda, Md.). – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 244–253.

101. Fiscaletti, M. The importance of vitamin D in maternal and child health: a global perspective / M. Fiscaletti, P. Stewart, C.F. Munns // *Public Health Reviews*. – 2017. – Vol. 38. – P. 19.

102. Flores, M. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among Mexican children ages 2 y to 12 y: a national survey / M. Flores, N. Macias, A. Lozada [et al.] // *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.). – 2013. – Vol. 29, № 5. – P. 802–804.

103. Fong, C. Y. Vitamin D deficiency and its risk factors in Malaysian children with epilepsy / C. Y. Fong, A. N. Kong, B. K. Poh [et al.] // *Epilepsia*. – 2016. – Vol. 57, № 8. – P. 1271–1279.

104. Fouda, M. A. Celiac disease-related osteopathy among Saudi celiac patients: Are we adherent to recommendations? / M. A. Fouda // *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*. – 2017. – Vol. 23, № 5. – P. 291–295.

105. Genc, D. B. The Incidence of and Factors Associated with Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Children with Cancer / D. B. Genc, S. Vural, G. Yagar [et al.] // *Nutrition and Cancer*. – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 756–761.

106. Ginde, A. A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / A. A. Ginde, J. M. Mansbach, C. A. Camargo [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2009. – Vol. 169, № 4. – P. 384–390.

107. Gordon, C. M. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents / C. M. Gordon, K. C. DePeter, H. A. Feldman [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2004. – V. 158, № 6. – P. 531–537.

108. Gorter, E. A. Vitamin D Deficiency in Pediatric Fracture Patients: Prevalence, Risk Factors, and Vitamin D Supplementation / E. A. Gorter, W. Oostdijk, A. Felius [et al.] // *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 445–451.

109. Gomez de Tejada Romero, M. J. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D / M. J. Gomez de Tejada Romero, M. Sosa Henriquez, J. Del Pino Montes [et al.] // *Rev. Osteoporos Metab. Miner.* – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 53–64,

110. Greene-Finestone, L. S. Overweight and obesity are associated with lower vitamin D status in Canadian children and adolescents / L. S. Greene-Finestone, D. Garriguet, S. Brooks [et al.] // *Paediatr. Child. Health*. – 2017. – № 22 (8). – P. 438–444.

111. Guillemant, J. Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents / J. Guillemant, P. Taupin, H. T. Le [et al.] // *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. – 1999. – Vol. 10, № 3. – P. 222–225.

112. Gul, A. Association between vitamin D levels and cardiovascular risk factors in obese children and adolescents / A. Gul, S. Ozer, R. Yılmaz [et al.] // *Nutricion Hospitalaria*. – 2017. – Vol. 34, № 2. – P. 323–329.

113. Guo, H. Correlation between serum vitamin D status and immunological changes in children affected by gastrointestinal food allergy / H. Guo, Y. Zheng, X. Cai [et al.] // *Allergologia Et Immunopathologia*. – 2018. – Vol. 46, № 1. – P. 39–44.

114. Gupta, R. P. CYP3A4-это микросомальный витамин D 25-гидроксилаза человека / R. P. Gupta, B. W. Hollis, S. B. Patel [et al.]. – DOI 10.1359/JBMR.0301257. – PMID: 15005856 // *J. Bone Miner. Res.* – 2004 Apr. – № 19 (4). – P. 680–688.

115. Haimi, M. Vitamin D deficiency/insufficiency from childhood to adulthood: Insights from a sunny country / M. Haimi, R. Kremer // *World Journal of Clinical Pediatrics*. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 1–9.

116. Hamo, S. Vitamin D supplementation: not too much, not too little! / S. Hamo, C. Freychet, A. Bertholet-Thomas [et al.] // *Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie*. – 2015. – Vol. 22, № 8. – P. 868–871.

117. Haq, A. Vitamin D status among the juvenile population: A retrospective study / A. Haq, J. Svobodová, N. Y. Sofi [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 175. – P. 49–54.

118. Heuvel, E. Cross-sectional study on different characteristics of physical activity as determinants of vitamin D status; inadequate in half of the population / E. Heuvel, N. Schoor, R. Jongh et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2013. – № 67. – P. 360–365.

119. Holick, M. F. Vitamin d status: measurement, interpretation, and clinical application / M. F. Holick // *Ann. epidemiol.* – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 73–78.

120. Holick, M. F. The Vitamin D Deficiency Pandemic: a Forgotten Hormone Important for Health / M. F. Holick // *Public Health Reviews*. – 2010. – Vol. 32, № 1. – P. 267–283.

121. Holick, M. F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911–1930.

122. Holick, M. F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention / M. F. Holick // *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 153–165.

123. 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). – P.1385.

124. Hu, Y. Vitamin D Nutritional Status and its Related Factors for Chinese Children and Adolescents in 2010–2012 / Y. Hu, J. Chen, R. Wang // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, № 9. – P. 1024.

125. Hutchinson, K. Vitamin D receptor variants and uncontrolled asthma / K. Hutchinson, C. P. Kerley, J. Faul [et al.] // *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018 May. – № 50 (3). – P. 108–116.

126. Inamo, Y. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children / Y. Inamo, M. Hasegawa, K. Saito [et al.] // *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*. – 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 199–201.

127. Intestinal and hepatic CYP3A4 catalyze hydroxylation of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3): implications for drug-induced osteomalacia. / Y. Xu [et al.] // *Molecular pharmacology*. – 2006. – Vol. 69, № 1. – P. 56–65.

128. Illuminating vitamin D effects on B cells – the multiple sclerosis perspective. / L. Rolf [et al.] // *Immunology*. – 2016. – Vol. 147, № 3. – P. 275–284.

129. Iqbal, A. M. Vitamin D Deficiency: A Potential Modifiable Risk Factor for Cardiovascular Disease in Children with Severe Obesity / A. M. Iqbal, A. R. Dahl, A. Lteif [et al.] // *Children (Basel, Switzerland)*. – 2017. – Vol. 4, № 9. – P. 80.

130. Jerzyńska, J. Clinical and immunological effects of vitamin D supplementation during the pollen season in children with allergic rhinitis / J. Jerzyńska, W. Stelmach, B. Rychlik [et al.] // *Archives of medical science: AMS*. – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 122–131.

131. Julian, C. 25-hydroxyvitamin D is differentially associated with calcium intakes of Northern, Central, and Southern European adolescents: Results from the HELENA study / C. Julian, M. González-Gross, C. Breidenassel [et al.] // *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. – 2017. – Vol. 36. – P. 22–25.

132. Kao, K.-T. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity / K.-T. Kao, N. Abidi, S. Ranasinha [et al.] // *Journal of Paediatrics and Child Health*. – 2015. – Vol. 51, № 12. – P. 1207–1213.

133. Kapil, U. Prevalence of Vitamin D deficiency and associated risk factors among children residing at high altitude in Shimla district, Himachal Pradesh, India / U. Kapil, R. M. Pandey, R. Goswami [et al.] // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 178–183.

134. Kim, J. S. Factors Associated with Vitamin D Status Among Korean Female Adolescents / J. S. Kim. – DOI 10.1016/j.pedn.2018.11.005. – PMID: 30503251 // J. Pediatr. Nurs. – 2019 Jan–Feb. – № 44. – P. e79–e83.

135. Khakshour, A. The association between 25-dehydroxy vitamin D and lower respiratory infection in children aged less than «5» years in Imam Reza hospital, Bojnurd, Iran / A. Khakshour, A. S. Farhat, A. Mohammadzadeh [et al.] // JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association. – 2015. – Vol. 65, № 11. – P. 1153–1155.

136. Kumar, J. Prevalence and correlates of 25-hydroxyvitamin D deficiency in the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort / J. Kumar, K. McDermott, A. G. Abraham [et al.] // Pediatric Nephrology (Berlin, Germany). – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 121–129.

137. Lanham-New, S. A. Proceedings of the Rank Forum on Vitamin D / S. A. Lanham-New, M. Brustad, H. Meyer [et al.] // The British Journal of Nutrition. – 2011. – Vol. 105, № 1. – P. 144–156.

138. Lee, S. H. Risk factors of vitamin D deficiency in children with epilepsy taking anticonvulsants at initial and during follow-up / S. H. Lee, J. Yu // Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. – 2015. – Vol. 20, № 4. – P. 198–205.

139. Leis, K. S. Vitamin D intake in young children with acute lower respiratory infection / K. S. Leis, J. D. McNally, M. R. Montgomery [et al.] // Translational Pediatrics. – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 6–14.

140. Lerch, C. Effects of nutritional vitamin D supplementation on markers of bone and mineral metabolism in children with chronic kidney disease / C. Lerch, R. Shroff, M. Wan [et al.] // Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association. – 2018. – № 33 (12). – P. 2208–2217.

141. Li, W. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and pulmonary infection in children / W. Li, X. Cheng, L. Guo // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, № 1. – P. e9060.

142. Li, Y. C., Discovery of Vitamin D Hormone as a Negative Regulator of the Renin-Angiotensin System / Y. C. Li // *Clinical Chemistry*. – 2014 Mar 1. – Vol. 60, iss. 3. – P. 561–562.

143. Lipińska-Opałka, A. Evaluation of Immune Indices and Serum Vitamin D Content in Children with Atopic Dermatitis / A. Lipińska-Opałka, A. Wawrzyniak, S. Lewicki [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 1020. – P. 81–89.

144. Luo, Y. Vitamin D deficiency and risk factors in children with Crohn's disease / Y. Luo, J. Chen // *Zhonghua Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Pediatrics*. – 2015. – Vol. 53, № 7. – P. 516–521.

145. Manios, Y. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among schoolchildren in Greece: the role of sex, degree of urbanisation and seasonality / Y. Manios, G. Moschonis, T. Hulshof [et al.] // *The British Journal of Nutrition*. – 2017. – Vol. 118, № 7. – P. 550–558.

146. Mark, S. Low Vitamin D Status in a Representative Sample of Youth From Québec, Canada / S. Mark, K. Gray-Donald, E. E. Delvin [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2008. – Vol. 54, № 8. – P. 1283–1289.

147. Martineau A.R. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis / Martineau A.R., Jolliffe D.A., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. // *Health Technol Assess*. – 2019. – №23(2). – P.1-44.

148. Marwaha, R. K. Regional and seasonal variations in ultraviolet B irradiation and vitamin D synthesis in India / R. K. Marwaha, V. K. Yenamandra, V. Sreenivas [et al.] // *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. – 2016. – Vol. 27, № 4. – P. 1611–1617.

149. Maxwell, J. D. Seasonal variation in vitamin D / J. D. Maxwell // Proceedings of the Nutrition Society. – 1994. – Vol. 53, №. 03. – P. 533–543.

150. McNally, J. D. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection / J. D. McNally, K. Leis, L. A. Matheson [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2009. – Vol. 44, № 10. – P. 981–988.

151. Meier, C. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial / C. Meier [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2004. – Vol. 19, №. 8. – P. 1221–1230.

152. Milagres, L. C. Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution / L. C. Milagres, N. P. Rocha, M. de S. Filgueiras [et al.] // Public Health Nutrition. – 2017. – Vol. 20, № 16. – P. 2878–2886.

153. Miraglia Del Giudice, M. The Role of Vitamin D in Allergic Diseases in Children / M. Miraglia Del Giudice, A. Allegorico // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2016. – Vol. 50, suppl. 2 [Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13–15, 2015]. – P. S133–S135.

154. Miraglia Del Giudice, M. Vitamin D: Immunomodulatory Aspects. / M. Miraglia Del Giudice, C. Indolfi, C. Strisciuglio // Journal of clinical gastroenterology. – 2018. – Vol. 52, suppl. 1 [Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition&Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017]. – P. S86–S88.

155. Milani, G. P. Seasonal variability of the vitamin D effect on physical fitness in adolescents / G. P. Milani, G. D. Simonetti, V. Edefonti [et al.]/ – DOI 10.1038/s41598-020-80511-x. – PMID: 33420273/ – PMCID: PMC7794427 // Sci. Rep. – 2021 Jan 8. – № 11 (1). – P. 182.

156. Moore, C. Vitamin D intake in the United States / C. Moore, M. M. Murphy, D. R. Keast [et al.] // J. Am. Diet Assoc. – 2004. – Vol. 104. – P. 980–983.

157. Moustaki, M. Role of vitamin D in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis / M. Moustaki, I. Loukou, K. N. Priftis [et al.] // *World Journal of Clinical Pediatrics*. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 132–142.

158. Munns, C. F. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets / C. F. Munns, N. Shaw, M. Kiely [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – № 101 (2). – P. 394–415.

159. Mustafa A., Shekhar C. Concentration levels of serum 25-Hydroxyvitamin-D and vitamin D deficiency among children and adolescents of India: a descriptive cross-sectional study // *BMC Pediatr.* – 2021. – №21(1). – P.334.

160. Naude, C. E. Vitamin D and calcium status in South African adolescents with alcohol use disorders / C. E. Naude, P. D. Carey, R. Laubscher [at al.]. – DOI 10.3390/nu4081076. – PMID: 23016133. – PMCID: PMC3448088 // *Nutrients*. – 2012 Aug. – № 4 (8). – P. 1076–1094.

161. Nälsén C. Vitamin D status in children and adults in Sweden: dietary intake and 25-hydroxyvitamin D concentrations in children aged 10-12 years and adults aged 18-80 years / Nälsén C., Becker W., Pearson M., Ridefelt P., Lindroos A.K., Kotova N., Mattisson I. // *J Nutr Sci.* – 2020. – №9. – P. 47.

162. Neve, A. Immunomodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis. / A. Neve, A. Corrado, F. P. Cantatore // *Clinical and experimental medicine*. – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 275–283.

163. Nikooyeh, B. Healthy changes in some cardiometabolic risk factors accompany the higher summertime serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in Iranian children: National Food and Nutrition Surveillance / B. Nikooyeh, Z. Abdollahi, M. Hajifaraji [et al.] // *Public Health Nutrition*. – 2018. – № 21. – P. 2013–2021.

164. Norval, M. Vitamin D Status and Its Consequences for Health in South Africa / M. Norval, A. K. Coussens, R. J. Wilkinson [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2016. – Vol. 13, № 10. – P. 1019.

165. Nouri Saeidlou, S. Seasonal variations of vitamin D and its relation to lipid profile in Iranian children and adults / S. Nouri Saeidlou, D. Vahabzadeh, F. Babaei et al. // *Journal of Health, Population, and Nutrition*. – 2017. – Vol. 36, № 1. – P. 21.

166. Novel CYP27B1 Gene Mutations in Patients with Vitamin D-Dependent Rickets Type 1A / K. Demir [и др.] // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. e0131376–e0131376.

167. Nwaru, B. I. Vitamin D intake during the first 4 years and onset of asthma by age 5: A nested case-control study / B. I. Nwaru, K. Hadkhale, N. Hämäläinen [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. – 2017. – Vol. 28, № 7. – P. 641–648.

168. Ovesen L. Food contents and biological activity of 25– hydroxyvitamin D: a vitamin D metabolite to be reckoned with? / L. Ovesen, C. Brot, J. Jakobsen // *Ann. Nutr. Metab.* – 2003. – Vol. 47. – P. 107–113.

169. Övünç Hacıhamdioğlu D. The Association between Serum 25-Hydroxy Vitamin D Level and Urine Cathelicidin in Children with a Urinary Tract Infection / D. Övünç Hacıhamdioğlu, D. Altun, B. Hacıhamdioğlu [et al.] // *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 325–329.

170. Palacios, C. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? / C. Palacios, L. Gonzalez // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2014. – Vol. 144 (Pt A.). – P. 138–145.

171. Palermo, N. E. Vitamin D, bone health, and other health benefits in pediatric patients / N. E. Palermo, M. F. Holick // *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*. – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 179–192.

172. Patseadou, M. Vitamin D in Adolescents: A Systematic Review and Narrative Synthesis of Available Recommendations / M. Patseadou, D. M. Haller. – DOI 10.1016/j. jadohealth.2019.08.025. – PMID: 31685374 // *J. Adolesc. Health*. – 2020 Apr. – № 66 (4). – P. 388–407.

173. Petersen, R. A. Common genetic variants are associated with lower serum 25-hydroxyvitamin D concentrations across the year among children at northern latitudes / R. A. Petersen, L. H. Larsen, C. T. Damsgaard [et al.] // *The British Journal of Nutrition*. – 2017. – Vol. 117, № 6. – P. 829–838.

174. Pettifor, J. M. Calcium and vitamin D metabolism in children in developing countries / J. M. Pettifor // *Annals of Nutrition & Metabolism*. – 2014. – Vol. 64, suppl. 2. – P. 15–22.

175. Pfeffer, P. E. Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials / P. E. Pfeffer, C. M. Hawrylowicz // *Chest*. – 2018 May. – № 153 (5). – P. 1229–1239.

176. Pillai, D. K. Associations between genetic variants in vitamin D metabolism and asthma characteristics in young African Americans: a pilot study / D. K. Pillai, S. F. Iqbal, A. S. Benton [et al.] // *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*. – 2011. – Vol. 59, № 6. – P. 938–946.

177. Plesner, J. L. Obesity is associated with vitamin D deficiency in Danish children and adolescents / J. L. Plesner, M. Dahl, C. E. Fonvig // *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. – 2018. – Vol. 31, № 1. – P. 53–61.

178. Pludowski, P. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Pludowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer [et al.] // *Endokrynologia Polska*. – 2013. – № 64 (4). – P. 319–327.

179. Pludowski, P. Vitamin D supplementation guidelines. / P. Pludowski, M. F. Holick, W. B. Grant [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2017 Feb 12.

180. Poh, B. K. 25-hydroxy-vitamin D demography and the risk of vitamin D insufficiency in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS) / B. K. Poh, N. Rojroongwasinkul, B. K. L. Nguyen // *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. – 2016. – Vol. 25, № 3. – P. 538–548.

181. Poole, A. Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy / A. Poole, Y. Song, H. Brown // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2018. – № 22 (7). – P. 3270–3277.

182. Prevalence and factors associated with hypovitaminosis D in adolescents from a sunny country: Findings from the ERICA survey / C. L. de Oliveira [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2020. – Vol. 199. – P. 105609.

183. Relationships between Vitamin D₃ and Metabolic Syndrome / S. Wieder-Huszla [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2019. – Vol. 16, № 2. – P. 175.

184. Radhakishun, N. High prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in Dutch multi-ethnic obese children / N. Radhakishun, M. van Vliet, I. von Rosentiel [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2015. – Vol. 174, № 2. – P. 183–190.

185. Ramya, S. A study of vitamin – D status in epileptic children in age group of 2–15 years / S. Ramya, C. Anitha, M. Ravi [et al.] // *International Journal of Advances in Medicine*. – 2017. – Vol. 3, № 2. – P. 319–323.

186. Randev, S. Vitamin D Supplementation in Childhood – A Review of Guidelines / S. Randev, P. Kumar, V. Guglani [et al.] // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2018. – Vol. 85, № 3. – P. 194–201.

187. Razzaghy-Azar, M. Assessment of vitamin D status in healthy children and adolescents living in Tehran and its relation to iPTH, gender, weight and height / M. Razzaghy-Azar, M. Shakiba // *Annals of Human Biology*. – 2010. – Vol. 37, № 5. – P. 692–701.

188. Reesukumal, K. Hypovitaminosis D in healthy children in Central Thailand: prevalence and risk factors / K. Reesukumal, K. Manonukul, O. Jirapongsananuruk [et al.] // *BMC public health*. – 2015. – Vol. 15. – P. 248.

189. Rockell, J. E. [et al.] Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5–14 y / J. E. Rockell [et al.] // *The Journal of nutrition*. – 2005. – V. 135, № 11. – P. 2602–2608.

190. Rojas L.Z., Quintero-Lesmes D.C., Gamboa-Delgado E.M., Guio E., Serrano N.C. Prevalence of vitamin D status and its association with overweight or obesity in a population of Colombian children and adolescents. // *J Nutr Sci.* – 2020. №9. – P.55.

191. Ross, A. C. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know / A. C. Ross, J. E. Manson, S. A. Abrams [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – № 96 (1). – P. 53–58.

192. Saad K. Vitamin D Status in Egyptian Children With Allergic Rhinitis / Saad K., Abdelmoghny A., Aboul-Khair M.D., Abdel-Raheem Y.F., Gad E.F., Hammour A.E. et al. // *Ear Nose Throat J.* – 2020. – №99(8). – P. 508-512.

193. Saki, F. Vitamin D deficiency and its associated risk factors in children and adolescents in southern Iran / F. Saki, M. H. Dabbaghmanesh, G. R. Omrani // *Public Health Nutrition.* – 2017. – Vol. 20, № 10. – P. 1851–1856.

194. Samson, K. L. I. Prevalence of Vitamin D Deficiency Varies Widely by Season in Canadian Children and Adolescents with Sickle Cell Disease / K. L. I. Samson, H. McCartney, J. K. Wu [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 14.

195. Scragg, R. Serum 25-hydroxyvitamin D3 is related to physical activity and ethnicity but not obesity in a multicultural workforce / R. Scragg, I. Holdaway, V. Singh [et al.] // *Aust. N. Z. J. Med.* – 1995 Jun. – № 25 (3). – P. 218–223.

196. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with obesity and metabolic parameters in US children / Z. Fu [et al.] // *Public health nutrition.* – 2020. – Vol. 23, № 7. – P. 1214–1222.

197. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children / Y. Inamo [et al.] // *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society.* – 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 199–201.

198. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with obesity and metabolic parameters in US children / Z. Fu [et al.] // *Public health nutrition*. – 2020. – Vol. 23, – № 7. – P. 1214–1222.

199. Science, M. Prevalence and predictors of low serum 25-hydroxyvitamin D levels in rural Canadian children / M. Science, J. L. Maguire, M. L. Russell [et al.] // *Paediatrics & Child Health*. – 2017. – Vol. 22, № 3. – P. 125–129.

200. Shalaby, S. A. Vitamin D deficiency is associated with urinary tract infection in children / S. A. Shalaby, N. M. Handoka, R. E. Amin [et al.] // *Archives of medical science: AMS*. – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 115–121.

201. Shaw, N. J. Vitamin D and child health part 1 (skeletal aspects) / N. J. Shaw, M. Z. Mughal // *Archives of Disease in Childhood*. – 2013. – Vol. 98, № 5. – P. 363–367.

202. Shin, Y. H. Vitamin D status and childhood health / Y. H. Shin, H. J. Shin, Y.-J. Lee [et al.] // *Korean Journal of Pediatrics*. – 2013. – Vol. 56, № 10. – P. 417–423.

203. Simoneau, T. Vitamin D: Recent Recommendations and Discoveries / T. Simoneau, C. M. Gordon // *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews*. – 2014. – Vol. 25, № 2. – P. 239–250.

204. Sohn, J. Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Children with Inflammatory Bowel Disease Compared to Those with Functional Abdominal Pain / J. Sohn, E. J. Chang, H. R. Yang [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2017. – Vol. 32, № 6. – P. 961–967.

205. Somnath, S. H. Therapeutic effect of vitamin D in acute lower respiratory infection: A randomized controlled trial / S. H. Somnath, N. Biswal, V. Chandrasekaran [et al.] // *Clinical nutrition ESPEN*. – 2017. – Vol. 20. – P. 24–28.

206. Spiro, A. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe / A. Spiro, J. L. Buttriss // *Nutrition Bulletin*. – 2014. – Vol. 39, № 4. – P. 322–350.

207. Su, O. The relationship between severity of disease and vitamin D levels in children with atopic dermatitis / O. Su, A. G. Bahalı, A. D. Demir [et al.] // *Postepy Dermatologii I Alergologii*. – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 224–227.

208. Thacher, T. D. Nutritional rickets – global guidelines for prevention and treatment / T. D. Thacher, P. Pludowski, M. Kiely // *Standardy Medyczne pediatria*. – 2015. – № 12 (5). – P. 769–773.

209. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial / C. J. McMullan [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. 822–829.

210. Tsotra, K. The impact of vitamin D supplementation on serum cathelicidin levels and the clinical course of atopic dermatitis in children / K. Tsotra, A. Garoufi, L. Kossiva [et al.] // *Minerva Pediatrica*. – 2017 Jun 22.

211. Tsuprykov, O. Why should we measure free 25(OH) vitamin D? / O. Tsuprykov, X. Chen, C. F. Hoher [et al.]. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2017.11.014. – PMID: 29217467 // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2018 Jun. – № 180. – P. 87–104.

212. Vidailhet, M. Vitamin D in childhood / M. Vidailhet, E. Mallet // *Presse Medicale (Paris, France, 1983)*. – 2013. – Vol. 42, № 10. – P. 1383–1390.

213. Vieth, R. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective / R. Vieth, H. Bischoff-Ferrari, B. J. Boucher [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P. 649–60.

214. Vierucci, F. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents / F Vierucci, M Del Pistoia, M Fanos [et al.] – DOI 10.1186/1824-7288-40-54. – PMID: 24902694. – PMCID: PMC4064504 // *Ital. J. Pediatr.* – 2014 Jun 5. – № 40. – P. 54.

215. Vimalleswaran, K. S. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts / K. S. Vimalleswaran, D. J. Berry, C. Lu [et al.] // *PLoS medicine*. – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. e1001383.

216. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects / S. Christakos [et al.] // *Physiological Reviews*. – 2015. – Vol. 96, № 1. – P. 365–408.

217. Vitamin D receptor mutations in patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets / P. J. Malloy [и др.] // *Molecular genetics and metabolism*. – 2014. – Vol. 111, № 1. – P. 33–40.

218. Vitamin D binding protein polymorphisms significantly impact vitamin D status in children / D. A. Newton [и др.] // *Pediatric Research*. – 2019. – Vol. 86, № 5. – P. 662–669.

219. Vitamin D controls the capacity of human dendritic cells to induce functional regulatory T cells by regulation of glucose metabolism / A.-S. Vanherwegen [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2019. – Vol. 187. – P. 134–145.

220. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus / L. L. Ritterhouse [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2011. – Vol. 70, № 9. – P. 1569–1574.

221. Vitamin D deficiency in children with recurrent respiratory infections, with or without immunoglobulin deficiency / N. Dąbrowska-Leonik [et al.] // *Advances in Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 173–178.

222. Vitamin D levels are associated with metabolic syndrome in adolescents and young adults: The BCAMS study / J. Fu [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2019. – Vol. 38, № 5. – P. 2161–2167.

223. Vitamin D Supplements for Prevention of Tuberculosis Infection and Disease / D. Ganmaa [и др.] // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 4. – P. 359–368.

224. Voortman, T. Vitamin D deficiency in school-age children is associated with sociodemographic and lifestyle factors / T. Voortman, E. H. van den Hooven, A. C. Heijboer [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 2015. – Vol. 145, № 4. – P. 791–798.

225. Wadia, U. Randomised Controlled Trial Comparing Daily Versus Depot Vitamin D3 Therapy in 0-16-Year-Old Newly Settled Refugees in Western Australia Over a Period of 40 Weeks / U. Wadia, W. Soon, P. Chivers [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 348.

226. Wang, Z. An inducible cytochrome P450 3A4-dependent vitamin D catabolic pathway. / Z. Wang // *Molecular pharmacology*. – 2012. – Vol. 81, № 4. – P. 498–509.

227. Wang, L. Vitamin D status among infants, children, and adolescents in southeastern China / L. Wang, H. Wang, H. Wen [et al.] // *Journal of Zhejiang University Science B*. – 2016. – № 17 (7). – P. 545–552.

228. Wayse, V. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y / V. Wayse, A. Yousafzai, K. Mogale et al. // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2004. – Vol. 58, № 4. – P. 563–567.

229. Wimalawansa, S.J. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D / S.J. Wimalawansa // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 175. – P. 60–81.

230. Winzenberg T. Does vitamin D supplementation improve bone density in vitamin D-deficient children? Protocol for an individual patient data meta-analysis / T. Winzenberg, C. Lamberg-Allardt, G. El-Hajj Fuleihan [et al.] // *BMJ open*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. e019584.

231. Wu, F. Both youth and long-term vitamin D status is associated with risk of type 2 diabetes mellitus in adulthood: a cohort study / F. Wu, M. Juonala, N. Pitkänen [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2018. – Vol. 50, № 1. – P. 74–82.

232. Yakoob, M. Y. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age / M. Y. Yakoob, R. A. Salam, F. R. Khan [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 11. – P. CD008824.

233. 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). – P. 22463.

234. Yepes-Nuñez, J.J. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: Systematic review of randomized and non-randomized studies / J. J. Yepes-Nuñez, J. L. Brožek, A. Fiocchi [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, № 1. – P. 37–49.

235. Yepes-Nuñez, J. J. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Vitamin D / J. J. Yepes-Nuñez, A. Fiocchi, R. Pawankar [et al.] // *The World Allergy Organization Journal*. – 2016. – Vol. 9. – P. 17.

236. Yildiz, E.P. Potential risk factors for vitamin D levels in medium- and long-term use of antiepileptic drugs in childhood / E.P. Yildiz, Ş. Poyrazoglu, G. Bektas [et al.] // *Acta Neurologica Belgica*. – 2017. – Vol. 117, № 2. – P. 447–453.

237. Yim, S. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) / S. Yim, P. Dhawan, C. Rangunath [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*. – 2007. – Vol. 6, № 6. – P. 403–410.

238. Yu, R.-Q. [Vitamin D level at birth and influencing factors in preterm infants] / R.-Q. Yu, X. Zhao, D.-Z. Chen [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. – 2017. – Vol. 19, № 7. – P. 800–805.

239. Zhang, W. Does an increase in vitamin D concentrations have a clear positive significance in reducing the SCORing atopic dermatitis scores in children with atopic dermatitis? / W. Zhang, L. Lian, L. Qin [et al.] // *Minerva Pediatrica*. – 2018 Jan 29.

240. 25(OH)D3 and 1.25(OH)2D3 inhibits TNF- α expression in human monocyte derived macrophages / A. Rafique [и др.] // *PloS one*. – 2019. – Vol. 14, № 4. – P. e0215383.

241. URL: <http://meteoweb.ru/2014/pss2014.php>.