

О.А. Громова¹, И.Ю. Торшин², И.Н. Захарова³, В.Б. Спиричев⁴, О.А. Лиманова¹, Т.Э. Боровик^{5, 6}, Г.В. Яцык⁵

¹ Ивановская государственная медицинская академия, Российская Федерация

² Московский физико-технический институт, Российская Федерация

³ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ питания, Москва, Российская Федерация

⁵ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

О дозировании витамина D у детей и подростков

Контактная информация:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ИвГМА, научный консультант Российского сотрудничающего центра «Нейробиология» института микроэлементов ЮНЕСКО

Адрес: 153000, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8, тел.: +7 (4932) 41-65-25, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Статья поступила: 19.01.2015 г., принята к печати: 06.02.2015 г.

Данные современных фундаментальных и клинических исследований демонстрируют, что повсеместно используемые нормы рекомендованного суточного потребления витамина D для детей (400–500 МЕ/сут) существенно занижены. В статье представлены результаты обзорных и клинических исследований ($n = 21$), в которых зафиксирована положительная динамика концентрации 25(OH)D в плазме крови на фоне применения витамина D у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет. Продолжительность приема витамина D в проанализированных исследованиях составила от 1 до 12 мес, доза — от 800 до 4000 МЕ/сут. По результатам повозрастного анализа предложена ступенчатая схема назначения витамина D: для детей в возрасте до 4 мес рекомендуется ежедневный прием 500 МЕ/сут (для недоношенных — 800–1000 МЕ/сут), от 4 мес до 4 лет — 1000 МЕ/сут, 4–10 лет — 1500 МЕ/сут, 10–16 лет — 2000 МЕ/сут витамина в течение года. При этом достигается эффективная компенсация дефицита витамина D (концентрация 25(OH)D >20 нг/мл), а также, по некоторым данным, снижение риска развития инфекционных и аллергических заболеваний. Показана безопасность рекомендуемого режима приема витамина D.

Ключевые слова: дети, витамин D, 25(OH)D, норма, потребление, безопасность.

(Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 38–47)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время повсеместно используемые нормы рекомендованного суточного потребления витамина D для детей составляют 400–500 МЕ/сут и только в осенне-зимний период [1, 2]. Вместе с тем данные

современных фундаментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что эти дозы витамина D недостаточны для компенсации его дефицита в организме ребенка и профилактики связанной с ним коморбидной патологии [2–5].

О.А. Gromova¹, I.Yu. Torshin², I.N. Zakharova³, V.B. Spirichev⁴, O.A. Limanova¹, T.E. Borovik^{5, 6}, G.V. Yatsyk⁵

¹ Ivanovo State Medical Academy, Russian Federation

² Moscow Institute of Physics and Technology, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Nutrition, Moscow, Russian Federation

⁵ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Dosage of Vitamin D in Children and Adolescents

The data of modern basic and clinical studies demonstrate that commonly used rates of the recommended daily intake of vitamin D for children (400–500 IU/day) are significantly underestimated. The article presents the results of survey and clinical studies ($n = 21$), in which the positive dynamics of 25(OH)D concentration in the blood plasma during intake of vitamin D is noted in children and adolescents aged from 0 to 18 years. The duration of vitamin D intake in the analysed studies was from 1 to 12 months, the dose — from 800 to 4000 IU/day. According to the results of the age-specific analysis, the staircase scheme of vitamin D prescription is offered: for children aged under 4 months the daily intake of 500 IU/day of the vitamin is recommended during a year (for premature — 800–1000 IU/day), aged from 4 months to 4 years — 1000 IU/day, 4–10 years — 1500 IU/day, 10–16 years — 2000 IU/day. Therewith, this achieves the effective compensation of vitamin D deficiency (25(OH)D concentration > 20 ng/ml), and also, according to some reports, the reduction of risks of infectious and allergic diseases. Safety of the recommended vitamin D intake mode is shown.

Key words: children, vitamin D, 25(OH)D, rate, intake, safety.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (1): 38–47)

Важно подчеркнуть, что в силу крайне недостаточно пребывания на солнце и длительного — в помещении значительно сокращен вклад от синтеза витамина D в коже под действием солнечных лучей. Даже если ребенок гуляет в солнечную погоду, этот вклад уменьшается при использовании солнцезащитных кремов и одежды, а также в атмосфере городского смога или пыли. Сейчас повсеместно, и особенно в странах, в которых естественная инсоляция солнечными лучами спектра В очень мала [6, 7], идет ориентация не только на формирование «солнцеулавливающего» поведения (если выдался солнечный день — прогулка обязательна), но и на «рыбулавливающую» и «витамин D-улавливающую» диету [4, 8]. Роль витамин D-ориентированного питания в компенсации дефицита витамина значительно повысилась. Действительно, при достаточном облучении открытой поверхности кожи ультрафиолетовым излучением спектра В (УФ-В, длина волны 290–315 нм) в мальпигиевом и базальном слоях эпидермиса происходит синтез витамина D₃ (холекальциферола) из 7-дегидрохолестерола (превитамин D). Синтез осуществляется в результате неферментативной реакции за счет фотолиза и термической изомеризации 7-дегидрохолестерола. Образовавшийся в эпидермисе холекальциферол взаимодействует с витамин D-связывающим белком и поступает в кровоток. Этот общеизвестный факт подтверждается данными биохимических и клинических исследований [3]. Однако на практике в климатогеографических условиях Российской Федерации невозможно компенсировать дефицит витамина D у детей без диетической компоненты [3, 4]. При сочетании неблагоприятных факторов (недостаточная интенсивность излучения УФ-В [9, 10], темный цвет кожи [11], высокая облачность, смог [6], использование солнцезащитных кремов [12], гиподинамия [13] и т.д.) количество витамина D, синтезируемого в коже под действием солнечного излучения, значительно снижается.

Рассмотрим соответствующие аргументы более подробно. Для синтеза витамина D необходим не просто солнечный свет, а излучение УФ-В [1–3]. Территория России расположена севернее 40° широты, т.е. в зоне низкой инсоляции [6]. При этом важно учитывать, что для выработки витамина D важен не просто буквальный подсчет солнечных дней, но и интенсивность инсоляции УФ-В открытой поверхности кожи человека. К примеру, в Москве оптимальные условия для синтеза витамина D создаются в период с середины июня до середины августа (на протяжении 26–35 дней). Именно в этот период при приеме солнечных ванн в интервале с 11 до 14 ч отмечается пик выработки витамина D на открытой поверхности кожи [10]. В целом на земле число солнечных дней колеблется от 4–8 в год в Исландии до 350–355 в Сахаре [6]. В России, по данным исследования «РОДНИЧОК», многим детям в возрасте от 0 до 3 лет, проживающих в регионах с наибольшим числом солнечных дней (Ставрополь, Владивосток) [14], не проводят целевую коррекцию дефицита витамина D путем повышения его содержания в диете и приема препаратов витамина D в надежде на естественную инсоляцию. В этих регионах ситуация с обеспеченностью витами-

ном была наиболее критичной, т.к. проживание в солнечном регионе само по себе не улучшает ситуацию с преодолением дефицита витамина D. Так, например, в Архангельске, где число солнечных дней не только мало, но и угол для достаточной инсоляции УФ-В не достигается даже в летние месяцы, дефицит витамина D встречается в 2 раза реже, чем в Ставрополе, за счет поголовной профилактической витаминизации детей не только до возраста 2–3 лет, но и у школьников [14]. Высокая распространенность недостаточности витамина D у пациентов с туберкулезом в южных регионах объясняется недостаточностью синтеза эндогенного витамина D по причине гиповитаминоза ряда других витаминов (витамин С, В₁, В₂, А, Е и т.д.) и крайней недостаточности диетарного потребления витамина D [10].

При приеме солнечных ванн в условиях повышенной облачности, тумана, загрязненности воздуха и прочих препятствующих обстоятельствах интенсивность синтеза витамина D₃ в коже падает более чем в 2 раза [3, 7]. Кроме того, солнечный свет спектра УФ-В не проникает через стекло [10], одежду и солнцезащитные кремы, которые повсеместно используют для защиты кожи ребенка в летнее время [2, 3]. Активность синтеза витамина D₃ в коже находится в обратной зависимости и от степени пигментации кожи [7–9]. Этот хорошо известный факт далеко не всегда полностью осознается врачами и родителями. Например, у ребенка с исходно светлой кожей интенсивность синтеза витамина D постепенно падает по мере усиления загара [11]. Все дети с темным цветом кожи составляют особую группу пациентов, у которых синтез витамина D₃ в коже минимален, и ввиду этого повышен риск развития дефицита витамина D [7]. Важно учитывать, что переход синтезированного витамина D из эпидермиса в кровоток усиливается при активной физической нагрузке [13]. Гиподинамия существенно снижает поступление синтезируемого в коже холекальциферола в кровеносное русло. Кроме того, на фоне гиподинамии снижаются эффекты воздействия витамина D на обмен кальция [13].

Так, исследование содержания 25(ОН)D в образцах пуповинной плазмы крови от здоровых доношенных новорожденных и их матерей, проживающих на Гавайях, показало, что уровни метаболита в ней были выше в летний период по сравнению с зимой. Тем не менее в 28% летних проб уровень 25(ОН)D в плазме крови был < 20 нг/мл, а в 50% проб он находился в диапазоне 21–29 нг/мл. Более низкие концентрации 25(ОН)D определялись именно у темнокожих участников исследования [8].

Таким образом, компенсация витамина D должна осуществляться прежде всего за счет приема специальных препаратов витамина D на фоне принятия мер по оптимизации режима питания и прогулок на свежем воздухе в светлое время суток. Исследования эффективности различных режимов приема препаратов были проведены в группах детей и в когортах взрослых пациентов. У взрослых результаты рандомизированных исследований показали отчетливый дозозависимый эффект повышения содержания 25(ОН)D в плазме кро-

ви при приеме витамина D в дозах 1640–4000 МЕ/сут [9]. Была продемонстрирована высокая эффективность доз 2000–4000 МЕ/сут [9]. Применение витамина D в дозе 1640 МЕ/сут приводило к повышению концентрации 25(OH)D > 20 нг/мл у 98% участников исследований. Доза 4000 МЕ/сут оказалась достаточной для достижения концентрации > 33 нг/мл у 80% пациентов участников. При приеме витамина D в этих дозах в течение 3 мес никаких побочных эффектов обнаружено не было [9].

Ниже представлены результаты анализа клинических исследований, в которых была зафиксирована положительная связь применения витамина D в группах детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет с содержанием 25(OH)D в плазме крови.

ПОИСК ЛИТЕРАТУРЫ

Поиск клинических исследований осуществлялся в базах данных PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и Embase (<http://www.elsevier.com/online-tools/embase>) по ключевым словам, указывающим на применение витамина D (vitamin D, VITD,

hydroxyvitamin D, cholecalciferol) у педиатрических пациентов (children, pediatric) с описанием используемых дозировок (intake, dose, dosage). В результате поиска было выделено 2780 публикаций. Из данного массива статей с использованием разработанных нами ранее алгоритмов компьютерного анализа текстов [5, 6] были отобраны 380 релевантных публикаций (т. е. публикаций по теме).

Отобранные релевантные публикации были проанализированы двумя экспертами на соответствие следующим критериям:

- участие в исследовании детей и/или подростков в возрасте 0–18 лет;
- факт назначения прегормона холекальциферола (витамин D₃) в форме монопрепарата витамина D;
- в исследовании был получен клинически значимый результат (компенсация дефицита витамина D, зафиксированная по уровню 25(OH)D в плазме крови и/или снижение риска развития той или иной патологии), подтвержденный статистически [14].

В обзор литературы не включали исследования, в которых изучалась эффективность медленно метабо-

Таблица 1. Результаты исследований, в которых было подтверждено влияние дотации витамина D на содержание 25(OH)D в плазме крови

Исследования (целевая группа)	Возраст	Средняя доза, МЕ/сут	Курс, мес
Цель: частичная компенсация дефицита витамина D (25(OH)D > 20 нг/мл)			
Дети с ожирением (нагрузочная доза 25 000 МЕ/нед 2 мес, затем поддерживающая доза) [17]	11 ± 3 года	3570	2
Подростки с ожирением [18]	12–18 лет	2000	3
Дети раннего возраста [19]	1–2 мес	600–800	9
Недоношенные дети (28–34 нед гестации) [20]	1–10 мес	800	10
Дети и подростки с болезнью Крона [21]	8–18 лет	2000	6
Дети раннего возраста [22], при этом их матери получали 2000 МЕ/сут	1 мес	800*	6
Дети и подростки [23]	13 ± 2 года	2000	12
Дети и подростки [24]	10–14 лет	1000	3
Дети с аномально высоким уровнем паратгормона [25]	4–8 лет	1000	2
Дети и подростки [26]	10–17 лет	2000	12
Цель: полная компенсация дефицита витамина D (25(OH)D > 30 нг/мл)			
Дети и подростки [27] (метаанализ)	5–14 лет	1000–4000	1–3
Цель: профилактика/лечение различных заболеваний			
Снижение риска обострения бронхиальной астмы [28] (систематический обзор)	5–18 лет	500–2000	1–12
Снижение риска развития ОРВИ у детей раннего возраста [29]	1 мес	800	6
Снижение риска развития атопического дерматита в зимний период [30]	9 ± 5 лет	1000	1
Снижение риска заболеваемости и осложнений острого среднего отита [31]	5–14 лет	1000	4
Профилактика инфицирования туберкулезом [32]	7–14 лет	800	6
Профилактика гриппа и приступов бронхиальной астмы [33]	7–14 лет	1200	6
Повышение минеральной плотности кости при приеме противосудорожных препаратов [34]	10–18 лет	2000	12
Повышение содержания адипонектина у детей с ожирением [35]	5–18 лет	3000	12

Примечание. Исходный уровень 25(OH)D у детей, включенных в перечисленные выше исследования, варьировал от 4 до 19,5 нг/мл.

* — группа сравнения получала плацебо; после 6 мес применения статистически значимых различий концентрации витамина D в сравниваемых группах не обнаружено.

лизируемого эргокальциферола (витамин D₂) и высокоактивных форм витамина D (25-гидроксивитамин-D, 1,25-дигидроксивитамин-D и др.). Также не рассматривались результаты исследований, в которых витамин D назначали короткими курсами (< 4 мес) в неэффективных дозировках (30–180 МЕ/сут). Концентрацию 25(OH)D в плазме крови 21–29 нг/мл рассматривали как признак недостаточности витамина D, а уровни > 30 нг/мл — нормального его содержания [3, 7]. Концентрацию 25(OH)D в плазме крови в диапазоне 10–20 нг/мл считали дефицитом, а < 10 нг/мл — тяжелым гиповитаминозом/авитаминозом D [15, 16].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проанализированы данные 21 клинического исследования, в которых оценивали эффективность: 1) компенсации дефицита витамина D при различных состояниях; 2) профилактики/лечения витамин D-зависимых патологий у детей (табл.). Большинство исследований первой группы было нацелено на частичную компенсацию дефицита витамина D (25(OH)D > 20 нг/мл) [17, 19, 24, 29–32, 34–37] и только одно исследование — на компенсацию дефицита витамина D до нижней границы нормы (25(OH)D > 30 нг/мл) [27]. Ориентированность большинства исследователей на достижение относительно низкого значения 25(OH)D в 20 нг/мл, вероятно, связана с тем, что достижение этой концентрации позволяет эффективно предупреждать изменения костной ткани, наблюдаемые при дефиците витамина D [17, 18, 28]. Однако развитие внескостной симптоматики дефицита витамина D (ожирение, сниженная резистентность к инфекции, бронхолегочные заболевания и др.) наиболее эффективно предупреждается при достижении уровня 25(OH)D ≥ 30 нг/мл [30, 31, 33].

В большинстве клинических исследований профилактический прием витамина D был долговременным и непрерывным: длительность курса варьировала от 1 до 12 (в среднем 6) мес. При этом прием препаратов витамина D осуществлялся в дозах от 800 до 4000 (в среднем 1200; 95% ДИ 800–3000) МЕ/сут.

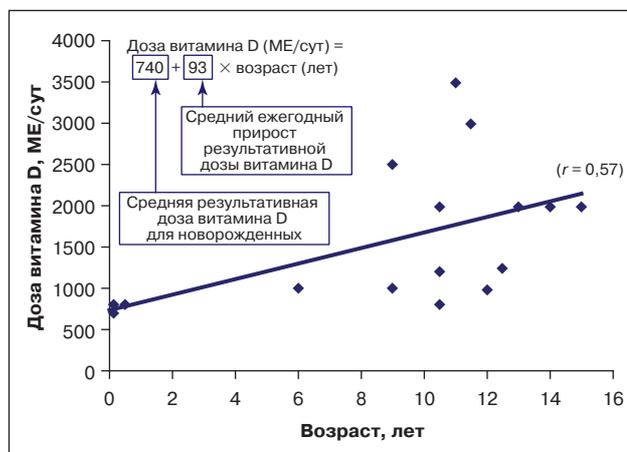
Сопоставление данных по дозированию витамина D в разных возрастных группах показало, что усредненной эффективной дозой витамина D для детей в возрасте 0–1 мес является 740 МЕ/сут (рис. 1). С каждым годом жизни результирующая профилактическая доза в среднем повышается на 93 МЕ/сут (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,57$).

Полученная в результате регрессионного анализа формула отражает усредненную результирующую профилактическую дозу витамина D в форме холекальциферола для детей разного возраста, достаточную для достижения концентрации 25(OH)D > 20 нг/мл:

$$740 + (\text{Возраст [годы]} \times 93 \text{ [МЕ/сут]}).$$

Вместе с тем применение формулы может быть затруднительно с практической точки зрения. В частности, осуществить дозирование витамина D в 740 МЕ/сут детям в возрасте до 1 года, 833 МЕ/сут — детям в возрасте 1–2 лет и так далее не представляется технически

Рис. 1. Корреляция между величиной профилактической дозы витамина D и возрастом детей-участников клинических исследований



возможным (препараты витамина D дозируются каплями по ~500 МЕ/кап). В связи с этим для практического применения этой формулы предлагается ступенчатая схема профилактического дозирования витамина D для детей разного возраста. В соответствии с этой схемой, детям в возрасте до 4 мес для ежедневного приема необходимо рекомендовать витамин D в дозе 500 МЕ/сут (для недоношенных — 800–1000 МЕ/сут), от 4 мес до 4 лет — 1000 МЕ/сут; 4–10 лет — 1500 МЕ/сут, 10–16 лет — 2000 МЕ/сут.

Следует подчеркнуть, что эти дозировки, сформулированные на основе данных анализа результирующих исследований, относятся только к препаратам, которые представлены моноформами витамина D, поэтому предлагаемые диапазоны, ориентированные на долговременный и непрерывный прием, заведомо не могут быть использованы для препаратов, которые помимо витамина D содержат, например, кальций. Избыток кальция, особенно в форме карбоната, оказывает многочисленные неблагоприятные воздействия на здоровье ребенка, включая замедление роста, нарушения функции желудочно-кишечного тракта и др. [38].

КОМПЕНСАЦИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

В клинических исследованиях показано, что все новорожденные в течение первого года жизни должны принимать не менее 400 МЕ витамина D в сутки, а увеличение его потребления до 1000 МЕ/сут обеспечивает дополнительные преимущества для поддержания здоровья ребенка. Дети старше 1 года должны принимать не менее 400 МЕ/сут. Однако максимальная польза для сохранения здоровья ребенка при приеме витамина D достигается с увеличением суточного потребления до 2000 МЕ/сут [3, 7].

По результатам рандомизированного исследования выявили дозозависимый характер компенсации дефицита витамина D в группе грудных младенцев в возрасте 1 мес. Участники исследования были рандомизированы на получение 200, 400, 600 или 800 МЕ/сут витамина D в течение 9 мес. Установлено, что содержание 25(OH)D

в плазме крови повышалось пропорционально принимаемой дозе витамина D, причем более высокие дозы были более эффективны в устранении недостаточности витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл) у детей раннего возраста [19].

Рандомизированное исследование по компенсации дефицита витамина D (исходная концентрация $25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл) у недоношенных детей (28–34 нед гестации) показало предпочтительность использования дозы 800 МЕ/сут. Младенцы были рандомизированы для получения 400 или 800 МЕ/сут в возрасте до 40 нед. На 40-й нед жизни встречаемость дефицита витамина D в группе, принимавшей по 800 МЕ/сут, была значительно ниже (38%), чем в группе детей, получавших по 400 МЕ/сут (67%). Таким образом, применение витамина D в дозе 800 МЕ/сут недоношенными детьми снижало риск его дефицита на 43% по сравнению с использованием стандартной дозы (400 МЕ/сут) [20]. При использовании дозы 800 МЕ/сут только у одного ребенка было зафиксировано содержание $25(\text{OH})\text{D}$ в плазме крови в диапазоне 100–150 нг/мл.

ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНА D ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

При компенсации дефицита витамина D во время беременности дозы витамина D 2000 и 4000 МЕ/сут демонстрируют схожие эффекты. Женщины (на 12–16-й нед беременности) сначала получали 2000 МЕ/сут в течение 30 сут, затем были рандомизированы для получения 2000 или 4000 МЕ/сут до начала родов. В начале исследования содержание $25(\text{OH})\text{D}$ в плазме крови у беременных составило $22,7 \pm 9,7$ нг/мл, а в конце исследования — $36,2 \pm 15,0$ нг/мл в группе 2000 МЕ/сут и $37,9 \pm 13,5$ нг/мл в группе 4000 МЕ/сут. Влияние различных доз витамина было более выраженным при исследовании пуповинной крови: уровень $25(\text{OH})\text{D}$ составил $22,1 \pm 10,3$ нг/мл в группе принимавших 2000 МЕ/сут и $27,0 \pm 13,3$ нг/мл в группе, получавшей 4000 МЕ/сут ($p = 0,024$). Риск преждевременных родов был обратно пропорционален концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови беременных перед родами. У беременных, принимавших как 2000, так и 4000 МЕ витамина D в сутки, не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, связанных с его приемом [39].

Важные результаты были получены при осуществлении программ по комплексной нутриционной поддержке витамином D беременной/плода, в которых витамин D назначали сначала беременной, а затем новорожденному. Такой комплексный подход обеспечивал весьма эффективную компенсацию дефицита витамина D и у матери, и у ребенка. Например, в одном из рандомизированных исследований показано, что прием более высоких доз витамина D беременными (2000 МЕ/сут), а затем новорожденными до возраста 6 мес (800 МЕ/сут) является более эффективным для поддержания уровня $25(\text{OH})\text{D} > 20$ нг/мл, чем более низкие его дозы (1000 МЕ/сут — беременные, 400 МЕ/сут — новорожденные). Беременные были рандомизированы на получение плацебо, 1000 МЕ/сут витамина D₃ или 2000 МЕ/сут витамина D₃, начиная с 27-й нед беременности и до родов. Затем новорожденные получали

плацебо, 400 или 800 МЕ/сут витамина D₃ от рождения до возраста 6 мес. На момент начала исследования концентрация $25(\text{OH})\text{D} > 20$ нг/мл была зафиксирована у 54% пациенток в группе плацебо, у 64% — в группе 1000 МЕ/сут, у 55% — в группе 2000 МЕ/сут. На 36-й нед беременности концентрация $25(\text{OH})\text{D} > 20$ нг/мл встречалась существенно чаще у беременных, получавших витамин D (91 и 89%, соответственно), чем в группе плацебо (50%; $p < 0,001$). Концентрация $25(\text{OH})\text{D} \geq 20$ нг/мл в пуповинной крови также встречалась чаще в группах детей, получавших витамин D (72 и 71%), чем в группе плацебо (22%; $p < 0,001$). Важно отметить, что в возрасте 6 мес уровень $25(\text{OH})\text{D} \geq 20$ нг/мл был зафиксирован у 74% детей в группе плацебо, у 82% — в группе, получавшей 400 МЕ/сут (в сравнении с плацебо $p = 0,21$), 89% — в группе 800 МЕ/сут (в сравнении с плацебо $p = 0,03$) [22].

В другом рандомизированном контролируемом исследовании прием витамина D в дозе 5000 МЕ/сут кормящими матерями оказался эффективным и безопасным для компенсации дефицита витамина D у детей. Матери, осуществляющие исключительно грудное вскармливание, были рандомизированы на получение холекальциферола в дозе 5000 МЕ/сут в течение 28 сут или однократной дозы 150 000 МЕ. У принимавших однократную дозу содержание $25(\text{OH})\text{D}$ достигало пика в плазме крови (в среднем 160 нг/мл) и грудном молоке (в среднем 40 нг/мл) уже в первые сутки, после чего быстро снижалось. Напротив, при ежедневном приеме витамина D (5000 МЕ/сут) достигалась стабильная концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ как в плазме крови (18 нг/мл), так и в грудном молоке (8 нг/мл). У грудных детей концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ увеличилась с 16 ± 12 до 39 ± 12 нг/мл при условии именно ежедневного приема витамина кормящей матерью. Причем у всех младенцев этой группы были достигнуты уровни $25(\text{OH})\text{D} > 20$ нг/мл [40].

Прием матерью после родов витамина D в дозе 2000 МЕ/сут в зимний период нормализует уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в крови ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Здоровые матери, родившие в январе, принимали витамин D в дозе 2000 или 1000 МЕ/сут, либо плацебо. Дети во всех группах находились исключительно на грудном вскармливании; дети в группе матерей с плацебо получали 400 МЕ/сут витамина D. После 8 нед лактации концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в крови детей были сходными в группах 2000 МЕ/сут и плацебо, но были значительно ниже в группе детей, матери которых получали 1000 МЕ/сут, а ребенку витамин D не назначали [41]. Таким образом, доза витамина D 2000 МЕ/сут эффективна для профилактики его дефицита в организме ребенка, находящегося на грудном вскармливании. И в то же время доза витамина D 1000 МЕ/сут, получаемая только матерью, по данным проведенного исследования, не является эффективной для компенсации дефицита витамина у ребенка.

Более высокое потребление витамина D во время беременности снижает у ребенка риск т.н. свистящего дыхания, т.е. бронхообструкции. Так, анализ когорты пар мать–ребенок в одном из исследований показал, что

среднее потребление витамина D во время беременности составило 548 ± 167 МЕ/сут. К возрасту 3 лет у 186 (16%) детей имело место появление свистящего дыхания. По сравнению с подгруппой беременных в нижней четверти суточного потребления витамина D (в среднем 350 МЕ/сут) для беременных с самым высоким потреблением витамина D (в среднем 720 МЕ/сут) был характерен более низкий риск рождения ребенка со свистящим дыханием: отношение рисков (OR) составило 0,39 (95% ДИ 0,25–0,62). Увеличение потребления беременной витамина D на каждые 100 МЕ/сут было достоверно ассоциировано со снижением риска свистящего дыхания на 19% [41].

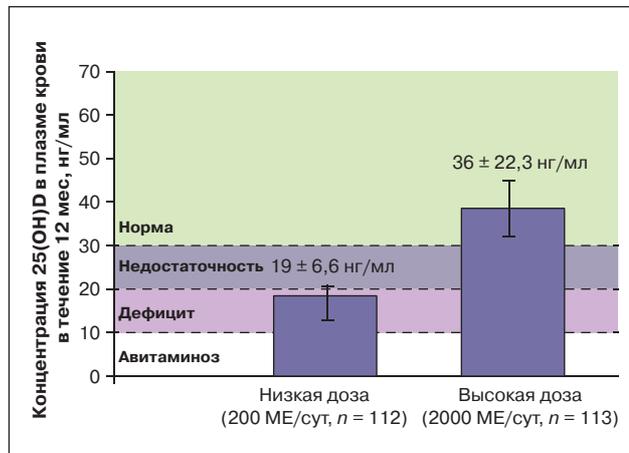
Еще в одном рандомизированном исследовании установили, что достаточная обеспеченность витамином D матери в период беременности (2000 МЕ/сут) и ребенка в первые 6 мес жизни (800 МЕ/сут) достоверно снижает риск развития острой респираторной инфекции в последующие годы жизни. Здоровые беременные получали плацебо или витамин D, начиная с 27-й нед беременности и до родов, а дети получали плацебо или дотации витамина D от рождения до возраста 6 мес. Беременные и рожденные от них дети были рандомизированы на прием плацебо, плацебо и меньшей дозы витамина D (1000 МЕ/сут — беременным, 400 МЕ/сут — новорожденным) или большей дозы витамина (2000 МЕ/сут — беременным, 800 МЕ/сут — новорожденным). Доля детей, посещавших врача в связи с острой респираторной инфекцией, была наиболее высока в группах плацебо (99%) и с более низкой дозой витамина D (95%; при сравнении с группой плацебо $p = 0,17$). В то же время прием витамина D беременной в дозе 2000 МЕ/сут и новорожденным в дозе 800 МЕ/сут в течение 6 мес приводил к достоверному уменьшению числа детей (на 12%), нуждавшихся в медицинской помощи по поводу острой респираторной инфекции (87%; $p = 0,004$). При этом среднее число посещений врача ребенком в возрасте 6–18 мес было статистически значимо ниже только при использовании дозы 2000 (для беременной) и 800 МЕ/сут (для ребенка): в группе плацебо — в среднем 4 визита, в группе низкой дозы витамина — 3 визита, более высокой дозы витамина — 2,5 визита ($p = 0,048$) [42].

КОМПЕНСАЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Результаты клинических исследований и метаанализов демонстрируют, что увеличение потребления витамина D на каждые 100 МЕ/сут коррелирует с повышением содержания 25(OH)D в плазме крови на 1 нг/мл. Таким образом, для достижения оптимального уровня 25(OH)D в крови у детей (> 30 нг/мл) требуется прием 1000–3000 МЕ витамина D в сутки [7].

Так, в рандомизированном контролируемом исследовании подростков (средний возраст 13 ± 2 года) доза витамина D 2000 МЕ/сут была необходима для повышения 25(OH)D не менее чем до 20 нг/мл и выше. Подростки были рандомизированы в группы на прием витамина D в дозе 200 (низкая доза) или 2000 МЕ/сут (высокая доза) в течение 12 мес. В начале исследования концентрация 25(OH)D ≥ 20 нг/мл в плазме крови

Рис. 2. Содержание 25(OH)D в крови подростков (возраст 13 ± 2 года) после приема низкой (200 МЕ/сут) и высокой (2000 МЕ/сут) дозы витамина D в течение 12 мес (адаптировано из [23])



Примечание. Концентрация 25(OH)D в плазме крови < 10 нг/мл расценивается как признак глубокого дефицита и авитаминоза, 10–20 нг/мл — как дефицита витамина D. Данные представлены в виде средних арифметических и стандартных отклонений.

была установлена у 18%, а ≥ 30 нг/мл — у 5% участников. В течение первого года концентрация 25(OH)D увеличилась до 20 нг/мл и выше только у 34% детей при приеме 200 МЕ витамина в сутки и у 96% — при приеме 2000 МЕ/сут. Уровни ≥ 30 нг/мл установлены только у 4% детей, принимавших по 200 МЕ/сут, и у 64% — по 2000 МЕ/сут (рис. 2) [23].

В другом исследовании сравнивали содержание 25(OH)D в плазме крови в начале исследования и через 12 мес приема очень низкой (200 МЕ/сут) и более высокой (2000 МЕ/сут) дозы витамина D у подростков в возрасте 11–15 (средний возраст 13) лет. В начале исследования и через 12 мес приема очень низкой и более высокой дозы витамина в обеих группах оценивали преодоление концентрации 25(OH)D порога 20 и более 30 нг/мл. Из группы получавших 200 МЕ/сут только четверо детей через 1 год преодолели концентрацию 25(OH)D в 30 нг/мл, тогда как в группе 2000 МЕ/сут в норму вошли 64 подростка [23].

Известно, что с дефицитом витамина D ассоциировано детское и подростковое ожирение. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании было установлено, что витамин D в дозе 2000 МЕ/сут способствовал эффективной компенсации дефицита витамина D у подростков в возрасте 12–18 лет с ожирением. Участники получали витамин D или плацебо в течение 12 нед. В конце 12-й нед содержание 25(OH)D в плазме в среднем увеличилось на 6 нг/мл в группе подростков, получавших 2000 МЕ/сут витамина D. Меньшие дозы витамина не имели статистически значимого эффекта у подростков с ожирением [23].

Еще в одном исследовании оценивали эффективность и переносимость нагрузочной дозы витамина D (25000 МЕ/нед, соответствует 3570 МЕ/сут) для компенсации его дефицита у детей с ожирением (средний возраст $11,1 \pm 3,0$ года). Прием витамина D в течение 9 нед

приводил к повышению уровня 25(OH)D > 20 нг/мл у 84% наблюдаемых с недостаточностью витамина (исходная концентрация 25(OH)D < 20 нг/мл). У большинства детей, которые не достигли рекомендованного уровня 25(OH)D, установлены грубые нарушения режима приема витамина D (пропущено 80% назначенных доз витамина D) [18].

Протеомный анализ позволил установить, что адипонектин является связующим звеном между ожирением и дефицитом витамина D в группе детей и подростков в возрасте 5–18 лет. У пациентов с дефицитом витамина зафиксировано сниженное содержание адипонектина. Прием витамина D (3000 МЕ/нед) в течение 12 мес приводил к статистически значимому повышению концентрации адипонектина [17].

У детей и подростков 8–18 лет с болезнью Крона доза витамина D 2000 МЕ/сут оказалась более эффективной для компенсации его дефицита по сравнению с дозой 400 МЕ/сут. Участники исследования были рандомизированы на получение препарата витамина в течение 6 мес. Исходно в обеих группах средние уровни 25(OH)D составили 24 ± 8 нг/мл, у 79% — менее 30 нг/мл. После 6 мес приема витамина только у 35% детей в группе 400 МЕ/сут отмечена концентрация 25(OH)D > 30 нг/мл по сравнению с 74% детей в группе принимавших по 2000 МЕ/сут ($p < 0,001$). Средние значения 25(OH)D были на 9,6 нг/мл выше в группе 2000 МЕ/сут, чем в группе 400 МЕ/сут (95% ДИ 6,0–13,2; $p < 0,001$). Процент пациентов, у которых 25(OH)D был выше верхней границы нормы, в сравниваемых группах не различался [35].

Прием витамина D в дозе 1000 МЕ/сут является более эффективной мерой по компенсации дефицита витамина D у здоровых детей в возрасте 10–14 лет, чем использование дозы 600 МЕ/сут. Участники исследования были рандомизированы для получения в течение 3 мес плацебо (200 мл/сут молока) или витамина D в дозах 600 или 1000 МЕ/сут. Исходно дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) был зафиксирован у 92% детей. Через 3 мес средний процентный прирост содержания 25(OH)D в плазме крови был значительно выше в группе получавших 600 (+138%) и 1000 МЕ/сут (+177%) витамина D по сравнению с контрольной группой, где концентрация 25(OH)D снизилась (-5%). Процент детей с содержанием 25(OH)D > 20 нг/мл составил 5,9% в контрольной группе, 70% — в группе принимавших 600 и 81% — 1000 МЕ витамина в сутки [21].

Другое рандомизированное контролируемое исследование показало, что прием витамина D в дозе 1000 МЕ/сут приводит к снижению аномально высоких уровней паратгормона у детей 4–8 лет. Дети были рандомизированы на прием 1000 МЕ/сут витамина D (группа 1) или плацебо (группа 2) в течение 2 мес. Спустя назначенный срок концентрация 25(OH)D в группе 1 повысилась с $27,7 \pm 7,4$ до $36,0 \pm 10,3$ нг/мл ($p < 0,001$), а повышенное содержание паратгормона снизилось с $21,4 \pm 10,4$ до $12,9 \pm 7,1$ пг/мл ($p < 0,001$). Никаких нежелательных явлений, ассоциированных с приемом витамина D в дозе 1000 МЕ/сут, отмечено не было. В группе плацебо положительной динамики концентрации 25(OH)D и паратгормона не зарегистрировано [24].

Еще одно рандомизированное исследование с участием детей и подростков в возрасте 10–17 лет показало безопасность долгосрочного приема витамина D в дозе 2000 МЕ/сут. Выборка пациентов была рандомизирована на получение плацебо или витамина D в дозах 1400 или 14000 МЕ/нед в течение 1 года. Среднее содержание кальция и 25(OH)D в плазме крови не изменялось в обеих группах. Средняя концентрация 25(OH)D увеличилась с 15 ± 8 до 19 ± 7 ($p < 0,001$) у пациентов, получавших 1400, и с 15 ± 7 до 36 ± 22 нг/мл ($p < 0,001$) — у тех, кто принимал 14000 МЕ витамина в неделю. В результате употребления 2000 МЕ/сут витамина D ни у одного из пациентов не было отмечено гиперкальциемии; уровни общего кальция в крови не превышали 2,53 ммоль/л. Таким образом, еженедельное употребление витамина D детьми и подростками в возрасте 10–17 лет в течение 1 года в дозах, эквивалентных 2000 МЕ/сут, безопасно и приводит к нормализации содержания 25(OH)D в крови [25].

Метаанализ клинических исследований по использованию препаратов витамина D для компенсации дефицита витамина у детей указал на быструю нормализацию концентрации 25(OH)D при суточном потреблении холекальциферола и в более широком диапазоне — 1000–4000 МЕ/сут. При приеме 3000–4000 МЕ витамина в сутки концентрация 25(OH)D 30 нг/мл в корортах детей с дефицитом витамина достигалась в течение 1 мес. Метаанализ позволяет утверждать, что неблагоприятные последствия приема витамина (прежде всего, гиперкальциемия) наблюдаются при однократном приеме исключительно высоких доз витамина D (более 400000 МЕ). При нагрузочных тестах с дозами витамина D < 400000 МЕ (что соответствует в среднем 10000 МЕ/кг) у детей не наблюдали ни гиперкальциемии, ни гиперкальциурии [36].

ПРОФИЛАКТИКА/ЛЕЧЕНИЕ ВИТАМИН D-ЗАВИСИМЫХ ПАТОЛОГИЙ

Метаанализ 5 рандомизированных исследований продемонстрировал эффективность и безопасность использования холекальциферола в дозах 500–2000 МЕ/сут у детей с бронхиальной астмой. Установлено статистически значимое снижение риска обострения астмы (на 59%) при терапии витамином D по сравнению с контролем [28].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании авторами было показано, что потребление витамина D в дозе 800 МЕ/сут детьми школьного возраста в течение 6 мес компенсирует дефицит витамина D и способствует профилактике инфицированности микобактерией туберкулеза. Исследованная выборка (Монголия) характеризовалась тяжелой формой недостаточности витамина D: концентрация 25(OH)D в плазме крови составляла у них в среднем 7 ± 4 нг/мл (у всех обследованных 25(OH)D был < 20 нг/мл). Прием витамина D приводил к увеличению содержания 25(OH)D на 13 нг/мл по сравнению с плацебо. Через 6 мес туберкулиновая проба была положительной только у 5 (11%) детей из группы получавших витамин D по сравнению с 11 (27%) детьми из группы плацебо

(OR 0,41; 95% ДИ 0,16–1,09; $p = 0,06$). Только 1 случай положительного теста на туберкулин был установлен у пациентов с $25(\text{OH})\text{D} > 20$ нг/мл, в то время как у пациентов с $25(\text{OH})\text{D} < 10$ нг/мл было зафиксировано 8 случаев положительного теста на туберкулин ($p = 0,05$) [32].

Заметим, что в настоящее время пересматривается догматическая точка зрения, что «туберкулез — болезнь подземелий». Солнечные регионы, в которых не проводится плановое профилактическое применение витамина D, весьма уязвимы для туберкулезной агрессии. Например, при обследовании группы пациентов с туберкулезом в таком солнечном регионе, как Грузия, концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ в плазме крови составила 14 ± 7 нг/мл, причем недостаточность витамина D (< 30 нг/мл) диагностирована у 97% обследованных. При этом ежедневное потребление витамина с пищей (основные источники — рыба, яйца и масло) составило всего 172–196 МЕ/сут.

Взаимосвязь между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и риском активного туберкулеза была подтверждена в метаанализе 7 исследований. Установлено, что у пациентов с туберкулезом содержание витамина D было на 70% ниже стандартного отклонения (95% ДИ 0,43–0,93). Иначе говоря, установлена 70% вероятность того, что у любого здорового человека концентрация витамина D в плазме крови будет выше, чем у пациента с туберкулезом, независимо от пола, возраста, этнической принадлежности, диеты и географического расположения [31]. Здесь важно подчеркнуть, что для более эффективной компенсации дефицита витамина D в организме ребенка важно поддерживать обеспеченность такими синергистами витамина D, как витамин C, цинк, рибофлавин, витамин E и др. [11].

Прием витамина D в дозе 1000 МЕ/сут в течение 4 мес снижал риск развития острого среднего отита у детей. Дети с рецидивирующим средним отитом (≥ 3 эпизодов в предшествующие 6 мес или ≥ 4 эпизодов в течение предшествующих 12 мес) были рандомизированы для получения витамина D в дозе 1000 МЕ/сут или плацебо. В результате отмечено снижение риска развития острого среднего отита у пациентов с концентрацией $25(\text{OH})\text{D}$ в плазме ≥ 30 нг/мл. Число детей, у которых зарегистрировано более 1 рецидива среднего отита в течение периода исследования, было значительно ниже в группе принимавших витамин D по сравнению с группой плацебо ($p = 0,03$). Прием витамина D также снижал риск развития у детей осложнений острого среднего отита [31].

В рандомизированном исследовании по применению витамина D в дозе 1000 МЕ/сут [30] указали на снижение риска развития атопического дерматита у детей и подростков (средний возраст 9 ± 5 лет) в зимний период. У всех участников было установлено наличие атопического дерматита (10–72 балла по шкале EASI, отражающей размер экземы и индекс тяжести дерматита). Участники были рандомизированы на пероральный прием холекальциферола (1000 МЕ/сут) или плацебо в течение 1 мес. По сравнению с плацебо витамин D приводил к статистически значимому улучшению состояния больных (снижение оценки по шкале EASI на 6,5 баллов, в группе плацебо — на 3,3 балла; $p = 0,04$). Не было

зарегистрировано никаких нежелательных явлений, связанных с приемом витамина D.

Результаты другого рандомизированного исследования показали, что применение 1200 МЕ/сут витамина D детьми школьного возраста способствует профилактике сезонной инфекции гриппа. Группа детей в возрасте 7–14 лет была рандомизирована на прием в течение 4 мес 1200 МЕ/сут витамина D или плацебо (с декабря по март). Гриппом заболели 18 из 167 (10,8%) детей, принимавших витамин D, и 31 (18,6%) в группе плацебо. Таким образом, прием витамина D в дозе 1200 МЕ/сут приводил к снижению риска заболевания гриппом на 42% [33].

Рандомизированное исследование детей и подростков в возрасте 10–18 лет, находившихся на долгосрочной противосудорожной терапии, показало, что витамин D в дозе 2000 МЕ/сут в течение 12 мес оказывает положительное влияние на минеральную плотность кости, измеряемую с помощью рентгеновской абсорбциометрии. Через 1 год от начала приема витамина D было установлено значительное увеличение минеральной плотности на всех обследованных участках скелета. Эти изменения были зарегистрированы только при использовании дозы витамина D 2000 МЕ/сут, но не в случае использования более низкой дозы (400 МЕ/сут) [34].

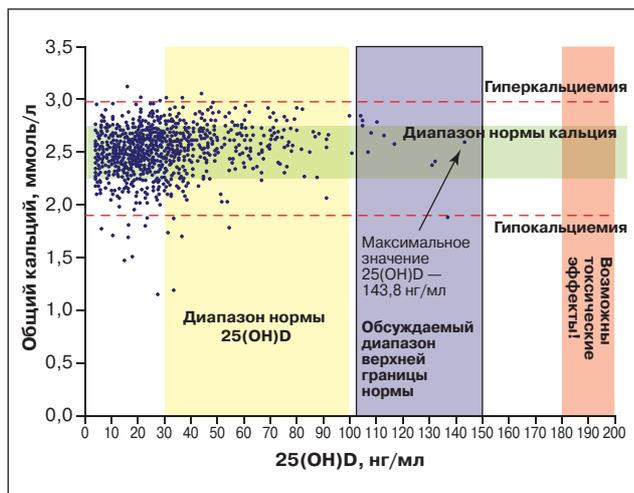
Для профилактики дефицита витамина D можно использовать препарат Аквадетрим (ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН», Россия), обладающий высокой биосвоемостью в различных группах детей. Препарат является водорастворимой фармацевтической формой холекальциферола (витамин D₃). В состав 1 мл раствора (30 капель) входит 15 000 МЕ активного вещества (т.е. 500 МЕ в 1 капле). В составе препарата витамин D₃ переводится в водную фазу именно за счет мицеллообразования с использованием полиэтиленгликолевого эмульгатора (субстанция Cremophor EL). Препарат обеспечивает хорошую степень всасывания с минимальной зависимостью от состава диеты, приема других лекарственных средств, состояния печени и биосинтеза желчных кислот [43]. Для повышения активности витамина D следует оптимизировать диету [44], обеспечить достаточную двигательную нагрузку [12] и режим прогулок в светлое время суток [7].

БЕЗОПАСНОСТЬ ДОТАЦИИ ВИТАМИНА D НА ПРИМЕРЕ ГИПЕРКАЛЬЦЕМИИ

В целом при использовании приведенных в табл. режимов приема препаратов витамина D не наблюдалось побочных эффектов. Вместе с тем следует отметить, что в отличие от нижней границы нормы (30 нг/мл) ее верхняя граница четко не установлена [14–16, 36, 37]. За верхнюю границу диапазона нормы условно принимают, например, концентрацию 80 [14], 90 [15], 100 нг/мл [36]. Имеющиеся данные клинических исследований показывают, что гиперкальциемия отмечается у единичных пациентов только при приближении уровня $25(\text{OH})\text{D}$ к значениям 180–200 нг/мл [15, 37].

В соответствии с данными, полученными в ходе проведения исследования «РОДНИЧОК» [14], у детей в возрасте до 3 лет концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ в диапазоне 100–150 нг/мл не была ассоциирована с гиперкальциемией.

Рис. 3. Корреляция между содержанием общего кальция и 25(OH)D у детей в возрасте до 3 лет (по данным исследования «РОДНИЧОК»)



Примечание. Данные предоставлены И.Н. Захаровой, главным исследователем многоцентрового исследования «РОДНИЧОК».

Действительно, в соответствии с данными, представленными на рис. 3, гиперкальциемия (концентрация Ca > 3,0 ммоль/л) имела место только у 5 пациентов. Уровень 25(OH)D у этих 5 пациентов составил 16,2; 21,2; 21,6; 30,8 и 43,8 нг/мл. Несмотря на то, что концентрация 25(OH)D > 50 нг/мл была зарегистрирована у 132 обследуемых, среди них не встретилось ни одного случая гиперкальциемии. При оценке разных пороговых значений 25(OH)D (в диапазоне 50–100 нг/мл) также не было установлено значимых связей между более высокими уровнями витамина D и гиперкальциемией.

Таким образом, результаты клинических исследований позволяют предполагать, что до появления каких-либо токсических эффектов (например, гиперкальциемии) уровень 25(OH)D в плазме крови должен превысить 150 нг/мл. Для более точного определения

верхней границы нормы требуется проведения дополнительных исследований. С учетом имеющихся данных за верхнюю границу нормы 25(OH)D в плазме крови может быть принято значение 100 нг/мл. Данные показатели укладываются в некоторую «полосу безопасности» в обсуждаемом диапазоне 100–150 нг/мл. При содержании 25(OH)D в плазме крови < 100 нг/мл не отмечается повышения риска развития гиперкальциемии, и вместе с тем достигаются позитивные клинические эффекты, связанные с использованием препаратов витамина D [16, 36, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результативных исследований по профилактическим дозам витамина D у детей и подростков показал, что действительно эффективные и вместе с тем безопасные дозы витамина D лежат в диапазоне 800–4000 МЕ/сут. При использовании таких доз в течение в среднем 6 мес у детей и подростков достигается частичная компенсация дефицита витамина D (т.е. увеличение концентрации 25(OH)D в плазме крови > 20 нг/мл) и не наблюдается гиперкальциемии. Достижение значений 25(OH)D 20 нг/мл и выше необходимо для эффективной профилактики костных проявлений дефицита витамина D. Достижение значений 25(OH)D в диапазоне 30–100 нг/мл позволяет предупреждать внекостные проявления дефицита витамина D у детей (сниженная резистентность к инфекциям, бронхолегочные заболевания, ожирение и др.). Анализ результативных доз витамина D позволил предложить ступенчатую схему профилактического дозирования витамина D в форме холекальциферола: дети до 4 мес нуждаются в ежедневном приеме 500 МЕ/сут (для недоношенных — 800–1000 МЕ/сут), дети в возрасте от 4 мес до 4 лет — 1000 МЕ/сут, 4–10 лет — 1500 МЕ/сут, старше 10 лет — 2000 МЕ/сут. При этом дети должны получать витамин D непрерывно, с сентября по июнь, с использованием 50% дозы витамина для каждого возраста в летние месяцы (июль, август).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при технической поддержке ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН». Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432 от 18 декабря 2008. М. 76 с.
2. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Яблочкова С.В., Евсеева Е.А. Недостаточность и дефицит витамина D — что нового? *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (1): 134–140.
3. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1911–1930.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой. Под ред. Е.И. Гусева, В.Б. Спиричева. М.: МЦНМО. 2013. 693 с.
5. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО. 2013. 684 с.
6. Шмакин А.Б. Развитие климатологических исследований в Институте географии Российской Академии Наук. *Известия РАН*. 2008; 5: 95–105.
7. Holick M.F. Vitamin D: extraskelletal health. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2012; 38 (1): 141–160.
8. Halm B.M., Lai J.F., Pagano I., Cooney W., Soon R.A., Franke A.A. Vitamin D deficiency in cord plasma from multiethnic subjects living in the tropics. *J. Am. Coll. Nutr.* 2013; 32 (4): 215–223.
9. Ng K., Scott J.B., Drake B.F., Chan A.T., Hollis B.W., Chandler P.D., Bennett G.G., Giovannucci E.L. Dose response to vitamin D supplementation in African Americans: results of a 4-arm, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99 (3): 587–598.

10. Desai N.S., Tukvadze N., Frediani J.K., Kipiani M., Sanikidze E., Nichols M.M., Hebban G., Kempker R.R., Mirtskhulava V., Kalandadze I., Seydafkan S., Sutaria N., Chen T.C., Blumberg H.M., Ziegler T.R., Tangpricha V. Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary tuberculosis patients in Tbilisi, Georgia. *Nutrition*. 2012; 28 (4): 362–366.
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Учайкин В.Ф., Лиманова О.А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противои инфекционного иммунитета. *Инфекционные болезни*. 2014; 12: 65–74.
12. Faurschou A., Beyer D.M., Schmedes A., Bogh M.K., Philip sen P.A., Wulf H.C. The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: a randomized clinical trial. *Brit. J. Dermatol.* 2012; 167 (2): 391–395. DOI: 10.1111/j.1365–2133.
13. Макаров Г.А. Механизм расстройств синтетических процессов в тканях на фоне пролонгированной гиподинамии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1974; 4: 41–45.
14. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Г.В., Яцык Т.Э., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Т.Н. Ёлкина, Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 1: 62–70.
15. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books. 2007.
16. Тиц Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов. М. 2012. 452 с.
17. Nader N.S., Aguirre Castaneda R., Wallace J., Singh R., Weaver A., Kumar S. Effect of vitamin D3 supplementation on serum 25(OH)D, lipids and markers of insulin resistance in obese adolescents: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Horm. Res. Paediatr.* 2014; 82 (2): 107–112.
18. Al-Shaar L., Mneimneh R., Nabulsi M., Maalouf J., Fuleihan Gel-H. Vitamin D3 dose requirement to raise 25-hydroxyvitamin D to desirable levels in adolescents: results from a randomized controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29 (4): 944–951.
19. El-Hajj Fuleihan G., Nabulsi M., Tamim H., Maalouf J., Salamoun M., Khalife H., Choucair M., Arabi A., Vieth R. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 405–412.
20. Ziegler E.E., Nelson S.E., Jeter J.M. Vitamin D supplementation of breastfed infants: a randomized dose-response trial. *Pediatr. Res.* 2014; 76 (2): 177–183.
21. Walker G.E., Ricotti R., Roccio M., Moia S., Bellone S., Prodam F., Bona G. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. *PLoS One*. 2014; 9 (1): 83685.
22. Wagner C.L., McNeil R., Hamilton S.A., Winkler J., Rodriguez Cook C., Warner G. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 208 (2): 137e1–13.
23. Grant C.C., Kaur S., Waymouth E., Mitchell E.A., Scragg R., Ekeroma A., Stewart A., Crane J., Trenholme A., Camargo C.A., Jr. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr.* 2014; 11–19.
24. Wingate K.E., Jacobson K., Issenman R., Carroll M., Barker C., Israel D., Brill H., Weiler H., Barr S.I., Li W., Lyon M.R., Green T.J. 25-Hydroxyvitamin D concentrations in children with Crohn's disease supplemented with either 2000 or 400 IU daily for 6 months: a randomized controlled study. *J. Pediatr.* 2014; 164 (4): 860–865.
25. Khadgawat R., Marwaha R.K., Garg M.K., Ramot R., Oberoi A.K., Sreenivas V., Gahlot M., Mehan N., Mathur P., Gupta N. Impact of vitamin D fortified milk supplementation on vitamin D status of healthy school children aged 10–14 years. *Osteoporos Int.* 2013; 24 (8): 2335–2343.
26. Abrams S.A., Hawthorne K.M., Chen Z. Supplementation with 1000 IU vitamin D/d leads to parathyroid hormone suppression, but not increased fractional calcium absorption, in 4–8-y-old children: a double-blind randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 97 (1): 217–223.
27. Maalouf J., Nabulsi M., Vieth R., Kimball S., El-Rassi R., Mahfoud Z., El-Hajj Fuleihan G. Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (7): 2693–2701.
28. McNally J.D., Iliriani K., Pojsupap S., Sampson M., O'Hearn K., McIntyre L., Fergusson D., Menon K. Rapid Normalization of Vitamin D Levels: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015; 135 (1): 152–166.
29. Camargo C.A., Jr, Rifas-Shiman S.L., Litonjua A.A., Rich-Edwards J.W., Weiss S.T., Gold D.R., Kleinman K., Gillman M.W. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (3): 788–795.
30. Marchisio P., Consonni D., Baggi E., Zampiero A., Bianchini S., Terranova L., Tirelli S., Esposito S., Principi N. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32 (10): 1055–1060.
31. Ganmaa D., Giovannucci E., Bloom B.R., Fawzi W., Burr W., Batbaatar D., Sumberzul N., Holick M.F., Willett W.C. Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 96 (2): 391–396.
32. Pojsupap S., Iliriani K., Sampaio T.Z., O'Hearn K., Kovesi T., Menon K., McNally J.D. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *J. Asthma*. 2014; 21: P.1–9.
33. Camargo C.A., Jr, Ganmaa D., Sidbury R., Erdenedelger Kh., Radnaakhand N., Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (4): 831–835.
34. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91 (5): 1255–1260.
35. Radhakishun N.N., van Vliet M., Poland D.C., Weijer O., Beijnen J.H., Brandjes D.P., Diamant M., von Rosenstiel I.A. Efficacy and tolerability of a high loading dose (25,000 IU weekly) vitamin D3 supplementation in obese children with vitamin D insufficiency/deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* 2014; 82 (2): 103–106.
36. Heaney R.P. Assessing vitamin D status. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2011; 14 (5): 440–444.
37. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
38. Mikati M.A., Dib L., Yamout B., Sawaya R., Rahi A.C., Fuleihan Gel-H. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants: impact on bone. *Neurology*. 2006; 67 (11): 2005–2014.
39. Natarajan C.K., Sankar M.J., Agarwal R., Pratap O.T., Jain V., Gupta N., Gupta A.K., Deorari A.K., Paul V.K., Sreenivas V. Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants. *Pediatrics*. 2014; 133 (3): 628–634.
40. Grant C.C., Stewart A.W., Scragg R., Milne T., Rowden J., Ekeroma A., Wall C., Mitchell E.A., Crengle S., Trenholme A., Crane J., Camargo C.A., Jr. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics*. 2014; 133 (1): 143–153.
41. Oberhelman S.S., Meekins M.E., Fischer P.R., Lee B.R. Maternal vitamin D supplementation to improve the vitamin D status of breast-fed infants: a randomized controlled trial. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88 (12): 1378–1387.
42. Ala-Houhala M., Koskinen T., Terho A., Koivula T., Visakorpi J. Maternal compared with infant vitamin D supplementation. *Arch. Dis. Child.* 1986; 61 (12): 1159–1163.
43. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. *Фарматека*. 2015; 1: 46–49.
44. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*. 2012; 2: 16–19.