

И.Н. Захарова¹, С.В. Мальцев², Т.Э. Боровик^{3,4}, Г.В. Яцык³, С.И. Малявская⁵, И.В. Вахлова⁶, Т.А. Шуматова⁷, Е.Б. Романцова⁸, Ф.П. Романюк⁹, Л.Я. Климов¹⁰, Н.И. Пирожкова¹¹, С.М. Колесникова¹², В.А. Курьянинова¹⁰, Т.М. Творогова¹, С.В. Васильева¹, М.В. Мозжухина¹, Е.А. Евсева¹

¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

² Казанская государственная медицинская академия, Российская Федерация

³ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

⁵ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

⁶ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

⁷ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

⁸ Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Российская Федерация

⁹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰ Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

¹¹ Новосибирский государственный медицинский университет, Российская Федерация

¹² Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Российская Федерация

Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.)

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии РМАПО, главный педиатр Центрального федерального округа России, заслуженный врач Российской Федерации

Адрес: 123480, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, тел.: +7 (495) 495-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 25.11.2014 г., принята к печати: 26.12.2014 г.

Недостаточность витамина D — широко распространенное явление, оказывающее неблагоприятное воздействие на состояние здоровья человека. Проблема актуальна и в России, большая часть территории которой расположена выше 42-й географической широты и находится в зоне риска по недостаточности витамина D. **Цель исследования:** оценить обеспеченность витамином D детского населения младшей возрастной группы и адекватность фармакотерапии/профилактики недостаточности витамина D в различных регионах Российской Федерации. **Методы:** обследовали детей первых 3 лет жизни, поступивших на стационарное лечение в лечебно-профилактические учреждения России. При включении в исследование осуществляли взятие крови для определения плазменной концентрации 25(OH)D. Период проведения исследования: ноябрь 2013–октябрь 2014 г. **Результаты:** обследовано 1230 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет. Недостаточность витамина D (концентрация 25(OH)D в плазме крови 21–29 нг/мл) обнаружена у 300 (24,4%), дефицит (25(OH)D ≤ 20 нг/мл) — у 513 (41,7%) детей. Распространенность недостаточности и дефицита витамина D не зависела от географического положения и уровня инсоляции регионов, в которых проживали обследуемые. **Заключение:** в исследованной выборке более чем у 2/3 детей младшей возрастной группы обнаруживаются недостаточность или дефицит витамина D. В связи с этим целесообразно пересмотреть текущие методические рекомендации с учетом современных подходов к профилактике и лечению недостаточности витамина D, внести соответствующие изменения и внедрить их в клиническую практику.

Ключевые слова: дети раннего возраста, витамин D, недостаточность, дефицит, рахит, исследование РОДНИЧОК.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (6): 30–34)

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время в научной литературе возрос интерес к витамину D. За последние 50 лет опубликовано более 60 тыс. статей по этой теме. Основной фокус современных научных исследований — внекостные эффекты витамина D [1, 2]. Так, к примеру, установлено, что при дефиците витамина D повышается риск развития онкологических заболеваний (тонкой, толстой кишки, поджелудочной и предстательной, молочных желез) [3], сахарного диабета [4], артериальной гипертензии [5], сердечной недостаточности [6–8], заболеваний периферических артерий [9], инфаркта миокарда [10], аутоиммунных и воспалительных заболеваний, дисфункций иммунной системы [11, 12]. В некоторых исследованиях продемонстрирова-

на связь между количеством потребляемого витамина D и снижением уровня смертности [13]. Признано, что для обеспечения всех внекостных эффектов витамина D на организм человека необходимо поддержание концентрации его основного метаболита — 25(OH)D — выше 30 нг/мл [14–18].

В настоящее время известно, что 30–50% населения, проживающего как в Европе, так и в США, находится в состоянии недостаточности витамина D [19]. Это состояние широко распространено у детей, поскольку в современных условиях велико число факторов риска его развития. К основным факторам, определяющим развитие недостаточности витамина D у детей и подростков, можно отнести следующие [16].

- Снижение потребления или синтеза витамина D:
 - рождение от матери с дефицитным статусом витамина D;
 - недоношенность;
 - длительное исключительно грудное вскармливание;
 - темный цвет кожи;
 - уменьшение солнечной инсоляции;
 - хронические болезни или частые госпитализации;
 - низкое потребление продуктов, содержащих витамин D.
- Нарушение переваривания и всасывания компонентов пищи и поступления витамина D в организм ребенка:
 - целиакия;
 - недостаточность поджелудочной железы (например, при муковисцидозе);
 - билиарная обструкция (например, при желчной атрезии).
- Снижение интенсивности синтеза либо повышенное разрушение 25(OH)D или 1,25(OH)D:
 - хронические заболевания печени или почек;
 - прием некоторых лекарственных средств (рифампицин, изониазид, противосудорожные препараты и др.).

Важной задачей российских педиатров является изучение распространенности недостаточности витамина D у детей с целью разработки современных рекомендаций для врачей по его предупреждению и лечению с учетом особенностей Российской Федерации. Территория России имеет зоны сниженной инсоляции и закономерно относится к регионам мира, в которых риск формирования дефицита и недостаточности витамина D достаточно высок. Между южными и северными регионами нашей страны имеются значительные различия по продолжительности светового дня и холодного периода года, в котором про-

гулки на свежем воздухе для детей раннего возраста могут быть ограничены, а иногда и невозможны.

Другим важным фактором, отражающимся на обеспеченности витамином D в грудном возрасте, является характер вскармливания детей. Общеизвестно, что материнское молоко содержит незначительное количество витамина D, тогда как одним из важных принципов адаптации заменителей женского молока является их обогащение этим витамином. Очевидно, что вид вскармливания (естественное или искусственное) на первом году жизни определяет обеспеченность витамином D [20], а наши усилия по увеличению числа детей, находящихся на грудном вскармливании при отсутствии саплементации рациона питания препаратами витамина D, могут повышать риск формирования его недостаточности или дефицита.

Актуальной остается проблема обеспеченности витамином D детей 2–3-го года жизни, рацион которых может не содержать его в достаточном количестве, а эндогенный синтез витамина под влиянием инсоляции недостаточен. К сожалению, в России, в отличие, например, от стран Европы и США, практически отсутствует технология обогащения витамином D продуктов для детей и взрослых [16]. Перевод ребенка на т. н. общий стол, как правило, снижает его обеспеченность витамином D.

Методические рекомендации Минздрава СССР «Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста» были выпущены еще в 1991 г. Согласно этим рекомендациям, оптимальным методом предупреждения формирования низкого статуса витамина D у доношенных детей раннего возраста являлось его ежедневное назначение в дозе 400–500 МЕ/сут. Эта доза в условиях средней полосы рекомендовалась в осенний, зимний и весенний период, начиная с 3–4-недельного возраста. С июня по сентябрь проведе-

I.N. Zakharova¹, S.V. Mal'tsev², T.E. Borovik^{3, 4}, G.V. Yatsyk³, S.I. Malyavskaya⁵, I.V. Vakhlova⁶, T.A. Shumatova⁷, Ye.B. Romantsova⁸, F.P. Romanyuk⁹, L.Ya. Klimov¹⁰, N.I. Pirozhkova¹¹, S.M. Kolesnikova¹², V.A. Kur'yaninova¹⁰, T.M. Tvorogova¹, S.V. Vasil'yeva¹, M.V. Mozhukhina¹, Ye.A. Yevseeva¹

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

² Kazan State Medical Academy, Russian Federation

³ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

⁵ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

⁶ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

⁷ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

⁸ Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russian Federation

⁹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁰ Stavropol State Medical University, Russian Federation

¹¹ Novosibirsk State Medical University, Russian Federation

¹² Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russian Federation

Vitamin D Insufficiency in Children of Tender Years in Russia: the Results of a Multi-Centre Cohort Study RODNICHOK (2013–2014)

Background: Vitamin D insufficiency is a widespread phenomenon, having an adverse effect on human health. This problem is also actual in Russia, which most part of the territory is located above the 42nd latitude and is at risk for vitamin D insufficiency. **Objective:** Our aim was to evaluate the vitamin D sufficiency of the child population of a junior age group and the adequacy of a drug treatment/prevention of vitamin D insufficiency in various regions of the Russian Federation. **Methods:** Children of the first 3 years of life, who received in-patient treatment in medical institutions of Russia, were examined. When they were involved in the study, they took a blood test to determine a plasma 25(OH)D concentration. The study period: November, 2013 – October, 2014. **Results:** 1,230 children aged from 1 month to 3 years were examined. Vitamin D insufficiency (25(OH)D concentration in the blood plasma 21–29 ng/ml) is found in 300 (24.4%), deficiency (25(OH)D \leq 20 ng/ml) — in 513 (41.7%) children. The prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency did not depend on a geographical location and level of insolation of regions, where the surveyed lived. **Conclusion:** In the studied selection more than 2/3 of children of a junior age group have a vitamin D insufficiency or deficiency. In this regard, it is expedient to revise the current guidelines taking into account modern approaches to the prevention and treatment of a vitamin D insufficiency, to make the appropriate changes and to implement them in a clinical practice.

Key words: children of tender years, vitamin D, insufficiency, deficiency, rickets, RODNICHOK study.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (6): 30–34)

ние специфической профилактики рахита не рекомендовалось ввиду «достаточной» инсоляции в этот период года. Пасмурное лето, особенно в северных регионах страны, могло стать показанием к проведению специфической профилактики и в летние месяцы. При наличии факторов риска (дети, родившиеся от женщин с акушерской и хронической экстрагенитальной патологией, с синдромом мальабсорбции, врожденной патологией гепатобилиарной системы, часто болеющие, из двоен, от повторных родов с малыми промежутками между ними, на раннем искусственном несбалансированном вскармливании, получающие противосудорожную терапию) суточную дозу витамина D рекомендовано было увеличить до 1000–1500 МЕ в те же сроки и сезоны года (осень, зима и весна, с 3–4-й нед жизни). Для лечения рахита предлагали использовать лечебные дозы витамина D, которые в 4–10 раз превышали профилактические: 2000–5000 МЕ/сут в течение 30–45 сут. После достижения терапевтического эффекта лечебную дозу витамина D заменяли профилактической, которую ребенок должен был получать ежедневно, в течение первых 2 лет и в зимний период на 3-м году жизни. Однако в настоящее время пасмурное лето, проживание в экологически неблагоприятном регионе, северных областях России и недостаточное пребывание на солнце могут стать показанием к отказу от летнего перерыва и назначения профилактической дозы витамина D (500 МЕ) и в летние месяцы.

Как на самом деле обстоит дело с профилактическим назначением витамина D у детей в России, точно оценить невозможно. Работы, посвященные изучению статуса витамина D у российских детей в зависимости от региона проживания и времени года, возраста и вида вскармливания на первом году жизни, отсутствуют. Назрела необходимость создания новых национальных рекомендаций, отражающих современные подходы к профилактике и лечению недостаточности витамина D у детей.

Кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (Москва) в 2013 г. было организовано и проведено фармакоэпидемиологическое исследование РОДНИЧОК (исследование по оценке обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в Российской Федерации и анализ фармакотерапии недостаточности витамина D в широкой клинической практике), целью которого было изучить обеспеченность витамином D детского населения младшей возрастной группы и адекватность фармакотерапии/профилактики недостаточности витамина D в различных регионах Российской Федерации.

МЕТОДЫ

План (дизайн) исследования

Мультицентровое проспективное когортное исследование.

Критерии соответствия

Отбор детей осуществлялся по очередности поступления в лечебно-профилактические учреждения на основании следующих критериев включения:

- возраст от 1 мес до 3 лет;
- дети без органической патологии и генетических синдромов;
- постоянные жители регионов, участвующих в проекте.

В исследование не включали детей с установленным диагнозом рахита, нарушением печеночной и почечной функции (желтуха, диарея), нарушением психического развития.

Условия проведения

Для формирования репрезентативной выборки в исследование были включены 7 ведущих региональных исследовательских центров, охватывающих терри-

тории Северо-Запада, Центра, Юга, Приволжья, Урала, Сибири и Дальнего Востока Российской Федерации. Города расположены на разных широтах и, соответственно, различаются по числу солнечных дней в году. Среди них города-участники: Нарьян-Мар, Архангельск (город с самой низкой годовой инсоляцией в стране), Санкт-Петербург, Москва, Казань, Ставрополь, Екатеринбург, Владивосток, Благовещенск, Хабаровск, Новосибирск.

Методы регистрации исходов

Для оценки обеспеченности детей витамином D выполняли количественное определение 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и других гидроксированных метаболитов витамина D в сыворотке и плазме крови с ЭДТА и гепарином лития методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью анализатора LIAISON. Наличие дефицита витамина D устанавливали при концентрации 25(OH)D в плазме крови ≤ 20 нг/мл, недостаточности — при содержании 25(OH)D 21–29 нг/мл. За норму 25(OH)D в сыворотке крови принимали значения выше 30 нг/мл.

Продолжительность исследования

Сроки проведения лабораторного обследования детей: ноябрь 2013–октябрь 2014 г.

Статистический анализ

При определении необходимого объема выборки учитывали число детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, проживающих на территории России (5,3 млн по состоянию на 17.01.2013 г.), и ожидаемую распространенность дефицита и недостаточности витамина D (которая, по нашим оценкам, могла достигать 40–50%). Расчет выполнен с помощью онлайн-калькулятора, размещенного на http://openepi.com/v37/Menu/OE_Menu.htm (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, v. 3.01, updated 2013/04/06). На основании результатов расчетов установлено, что в эпидемиологическое исследование должно было быть включено от 664 до 1083 детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследовании участвовали 1230 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет; от 56 до 205 детей в каждом городе-участнике проекта.

Основные результаты исследования

В проанализированной выборке только у каждого третьего ребенка был определен нормальный уровень 25(OH)D (> 30 нг/мл). У 300 (24,4%) детей содержание 25(OH)D в плазме крови указывало на недостаточность витамина D, у 513 (41,7%) — на его дефицит. Распространенность недостаточности и дефицита витамина D не зависела от географического положения и уровня инсоляции региона, места постоянного проживания детей (табл.). Наиболее высокая частота дефицита витамина D (25(OH)D ≤ 20 нг/мл) выявлена во Владивостоке — почти у 75% детей, Казани — у 67%, Новосибирске — у 65%, Ставрополе — более чем у 45% детей. Самая низкая частота дефицита витамина D зарегистрирована в Москве (27%), Екатеринбурге (29%) и Архангельске (30%). Недостаточность витамина D имела место почти у каждого третьего ребенка, проживающего в Москве, Ставрополе, Хабаровске и Санкт-Петербурге. Несколько реже (примерно у 1 из 5 обследованных) недостаточность витамина D отмечалась в Екатеринбурге и Архангельске.>

Дополнительные результаты исследования

Анализ обеспеченности витамином D детей разного возраста показал, что нормальный уровень 25(OH)D

Таблица. Уровень обеспеченности витамином D детей раннего возраста в различных регионах Российской Федерации

Город (федеральный округ, ФО)	Обеспеченность витамином D*, абс. (%)		
	Дефицит	Недостаточность	Норма
Москва (Центральный ФО), n = 205	55 (26,8)	63 (30,7)	87 (42,4)
Екатеринбург (Уральский ФО), n = 130	37 (28,5)	31 (23,8)	62 (47,7)
Архангельск (Северо-Западный ФО), n = 155	47 (30,3)	38 (24,5)	70 (45,2)
Нарьян-Мар (Северо-Западный ФО), n = 59	20 (33,9)	16 (27,1)	23 (39,0)
Санкт-Петербург (Северо-Западный ФО), n = 101	35 (34,7)	28 (27,7)	38 (37,6)
Благовещенск (Дальневосточный ФО), n = 129	55 (42,6)	26 (20,2)	48 (37,2)
Хабаровск (Дальневосточный ФО), n = 56	24 (42,9)	17 (30,4)	15 (26,8)
Ставрополь (Северо-Кавказский ФО), n = 131	60 (45,8)	40 (30,5)	31 (23,7)
Новосибирск (Сибирский ФО), n = 60	39 (65,0)	9 (15,0)	12 (20,0)
Казань (Приволжский ФО), n = 138	93 (67,4)	22 (15,9)	23 (16,7)
Владивосток (Дальневосточный ФО), n = 66	48 (72,7)	10 (15,2)	8 (12,1)
Итого (n = 1230)	513 (41,7)	300 (24,4)	417 (33,9)

Примечание. * Здесь и на рис. 1: обеспеченность витамином D оценивали по содержанию 25(OH)D в плазме крови. При этом дефицитом обеспеченности витамином D считали состояние, при котором концентрация метаболита составляла ≤ 20 нг/мл, недостаточностью — при 21–29 нг/мл, нормальным уровнем — > 30 нг/мл.

(≥ 30 нг/мл) имел место у 60% детей в возрасте 6–12 мес, менее чем у 30% детей 2-го и лишь у 13% детей 3-го года жизни (рис. 1).

На рис. 2 представлено распределение детей с нормальным содержанием витамина D в зависимости от месяца года, в котором проводилось взятие крови для лабораторного исследования. Наибольшее число детей с достаточной концентрацией 25(OH)D (44%) было зафиксировано среди тех, кто был включен в исследование в июле, наименьшее (28–29%) — в октябре, декабре и апреле.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной работы более чем у 2/3 детей младшей возрастной группы выявлено распространение дефицитной и недостаточной обеспеченности витамином D во всех исследованных регионах Российской Федерации. Наиболее высокая распространенность дефицита витамина D зафиксирована среди детей, проживающих во Владивостоке, Казани и Новосибирске, самая низкая — у детей, проживающих в Москве, Екатеринбурге и Архангельске.

Несмотря на популярность в России мероприятий по предупреждению формирования низкой обеспеченности витамином D и рахита у детей до года, низкий статус витамина D присутствовал у 61% детей в возрасте 1–6 мес и у 40% детей в возрасте 6–12 мес. Эти данные могут свидетельствовать о недостаточной адекватности профилактических мероприятий, проводимых в современных условиях. В аналогичном канадском исследовании продемонстрирована наибольшая встречаемость дефицита витамина D у детей 2-го года жизни [21]. Следовательно, данный факт позволяет предполагать, что родители уделяют большее внимание профилактике рахита среди детей грудного возраста, а по достижении возраста 1 года рекомендации выполняются нерегулярно.

Вдобавок к вышесказанному, ААР рекомендует начинать профилактику гиповитаминоза D с первых дней, а не со второго месяца жизни, независимо от вида вскармливания младенца [22]. Этого, однако, может быть недостаточно. Zeghoud et al. показали, что только 1000,

а не 500 МЕ/день эргокальциферола в течение месяца может нормализовать уровни ПТГ у детей с субклинической формой дефицита витамина D [23].

Рис. 1. Уровень обеспеченности детей витамином D в зависимости от возраста

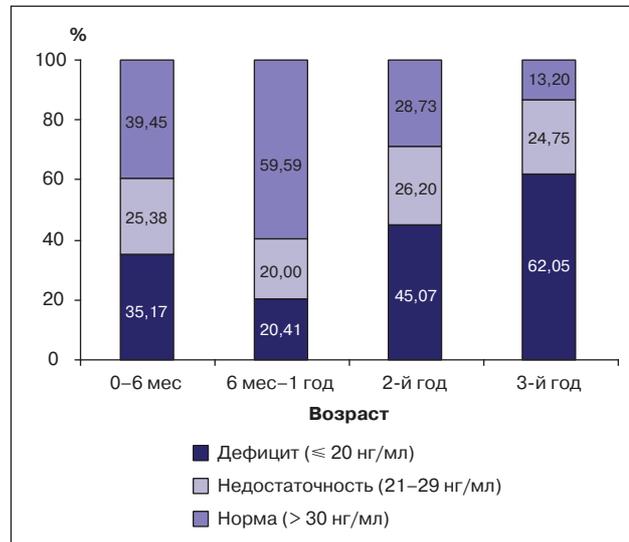
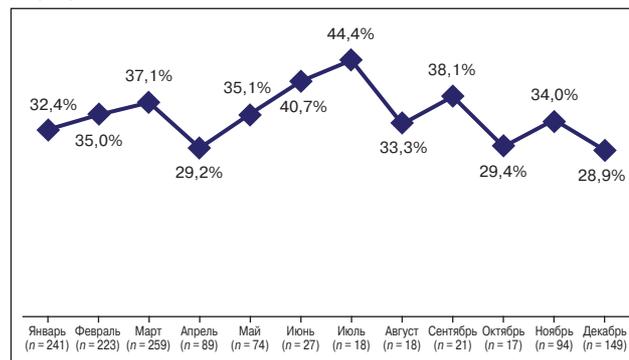


Рис. 2. Число детей с нормальным (> 30 нг/мл) содержанием 25(OH)D в зависимости от месяца года



Исследование сезонных колебаний 25 (ОН)D в сыворотке крови показало наличие широкой распространенности низкого статуса витамина D во все времена года. Даже в летние месяцы года нормальная концентрация витамина D был определена лишь у 33–44% обследованных детей.

Ограничения исследования

В исследовании принимали участие дети, поступавшие на стационарное лечение, следовательно, не была охвачена группа детей, не нуждавшихся в терапии какого-либо заболевания. Таким образом, невозможно оценить влияние острого заболевания или обострения хронического заболевания на обеспеченность пациентов витамином D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с широкой распространенностью низкого статуса витамина D у детей младшего возраста в современных условиях необходима медикаментозная дотация витамина D. В соответствии с действующими

Методическими рекомендациями (1991), в России физиологическая суточная потребность в витамине D для детей составляет 400 МЕ [24]. Учитывая результаты проведенного нами исследования, необходимо пересмотреть устаревшие дозировки и создать Национальные рекомендации по профилактике недостаточности витамина D у детей в России, основанные на научных исследованиях. Необходимо рекомендовать детям раннего возраста, проживающим в различных регионах Российской Федерации, профилактический прием витамина D в летний период года, а также увеличить дозировки витамина D, назначаемые в осенне-зимне-весенний период с учетом региональных особенностей. Неадекватность профилактических мероприятий, проводимых в современных условиях по профилактике недостаточности витамина D у детей раннего возраста, диктует необходимость пересмотра текущих методических рекомендаций с учетом новых подходов к профилактике и лечению недостаточности витамина D с внесением соответствующих изменений и внедрением их в клиническую практику.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают благодарность компании ОАО «АКРИХИН», которая организовала обследование детей в единой сертифицированной лаборатории, обеспечила доставку исследуемых образцов с соблюдением правил холодной цепи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
- Quesada J.M. Insuficiencia de calcifediol. Implicaciones para la salud. *Drugs of Today.* 2009; 45: 1–31.
- Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Garland F.C. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19: 468–483.
- Danescu L.G., Levy S., Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine.* 2009; 35: 11–17.
- Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D., Bischoff-Ferrari H.A., Tworoger S.S., Willett W.C. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007; 49: 1063–1069.
- Pilz S., Marz W., Wellnitz B., Seelhorst U., Fahrleitner-Pammer A., Dimai H.P. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3927–3935.
- Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H., Renner W., Seelhorst U., Wellnitz B. et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1340–1349.
- Ginde A.A., Scragg R., Schwartz R.S., Camargo C.A., Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. *Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57: 1595–1603.
- Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M. 25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2009; 205: 255–260.
- Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1174–1180.
- Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006; 311: 1770–1773.
- Arnson Y., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 1137–1142.
- Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1730–1737.
- Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (3): 353–373.
- Sahota O., Munde M.K., San P., Godber I.M., Lawson N., Hosking D.J., The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone.* 2004; 35: 312–319.
- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Творогова Т.М., Дмитриева Ю.А., Васильева С.В., Звонкова Н.Г. Витамин D: новый взгляд на роль в организме: уч. пос. М.: РМАПО. 2014. 96 с.
- Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokol D., Czech-Kowalska J. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska.* 2013; 4: 319–327.
- Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C., Dietrich T., Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84: 18–28.
- Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19 (2): 73–78.
- Захарова И.Н., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Дмитриева Ю.А. Рахит и гиповитаминоз D — новый взгляд на давно существующую проблему. *Пос. для врачей. М.* 2010. 96 с.
- Ward L.M., Gaboury I., Ladhani M., Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ.* 2007; 177: 161–166.
- Wagner C.L., Greer F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008; 122: 1142–1152.
- Zeghoud F., Vervel C., Guillozo H., Walrant-Debray O., Boutignon H., Garabedian M. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 65: 771–778.
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Метод. рекомендац. МР 2.3.1.2432-08 (от 18 декабря 2008 г.).