

И.Н. Захарова, С.В. Яблочкова, Ю.А. Дмитриева

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

Известные и неизвестные эффекты витамина D

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, главный педиатр Центрального федерального округа России, заслуженный врач Российской Федерации

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

Статья поступила: 27.03.2013 г., принята к печати: 25.04.2013 г.

Проблема дефицита витамина D в настоящее время приобретает особое значение, поскольку, по данным многочисленных исследований, гиповитаминоз D имеется почти у 1/2 населения мира. В статье представлены эпидемиологические данные, касающиеся обеспеченности холекальциферолом детей различных возрастных групп, и определены современные подходы к оценке содержания витамина D в организме. Особое внимание уделено представлениям о метаболизме и биологических функциях витамина D, заключающихся не только в положительном его воздействии на состояние костной ткани, но и во многих внекостных биологических эффектах.

Ключевые слова: витамин D, костный метаболизм, внекостные эффекты витамина D, недостаточность витамина D.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (2): 20–25)

20

Доказано, что значение витамина D для организма человека заключается не только в его влиянии на процессы формирования костной системы, но и во многих внекостных эффектах холекальциферола. Согласно современным представлениям, дефицит витамина D связан с повышенным риском развития сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий, острого инфаркта миокарда, различных форм рака, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, снижением иммунной защиты организма и повышением уровня смертности. Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира. Именно поэтому растет интерес к количественной оценке и пониманию механизмов обмена витамина D в организме человека [1].

Во время пребывания на солнце 7-дегидрохолестерол (7-DHC) в коже человека превращается в прови-

тамин D₃ (PRED3). В результате теплового воздействия провитамин преобразуется в витамин D₃ (холекальциферол). Витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм с пищей. Холекальциферол также может поступать с едой, если им обогащены продукты, или если он входит в состав биологически активных пищевых добавок. Оба витамина (D₃ и D₂) незначительно отличаются по химической структуре и имеют сходные этапы метаболизма. Витамин D не считается биологически активным, пока он не претерпевает 2 ферментативные реакции гидроксирования (рис. 1). Первая происходит в печени при участии фермента 25-гидроксилазы (цитохрома P450 2R1, CYP2R1), способствующего образованию 25-гидроксивитамина D — 25(OH)D. Второй этап активации витамина D происходит в почках. В условиях дефицита кальция и фосфора под воздействием 1 α -гидроксилазы (CYP27B1), 25(OH)D превращается в биологически активный гормон кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D, 1,25(OH)2D). 1,25(OH)2D взаимодействует с рецептором витамина D (VDR) в тон-

I.N. Zakharova, S.V. Yablochkova, Yu.A. Dmitrieva

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russian Federation

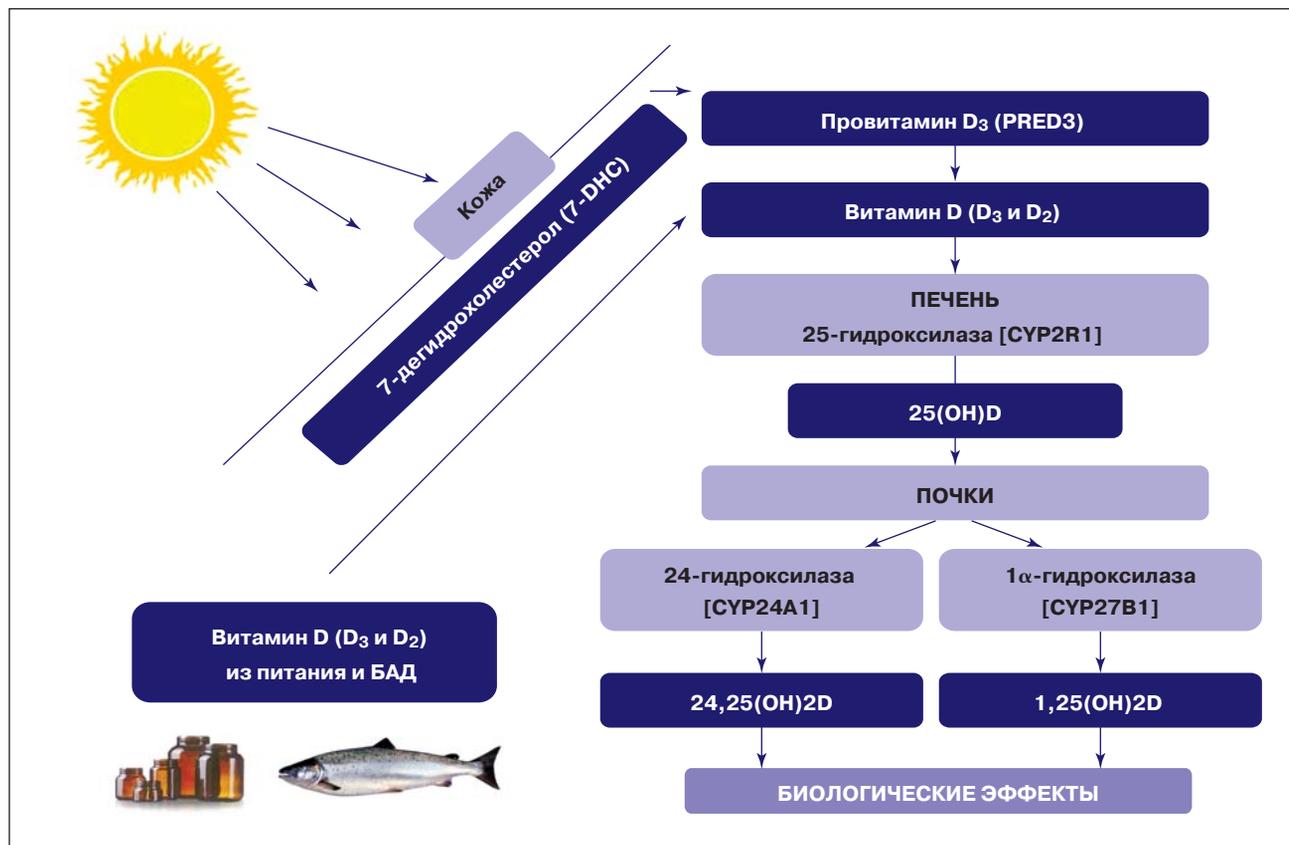
Well-known and Indeterminate Effects of Vitamin D

The problem of vitamin D deficiency has a special importance nowadays, as, according to the data received in numerous studies, almost 1/2 of the world population suffer from hypovitaminosis D. Epidemiological data on provision of children of different age groups with cholecalciferol are shown in this article, as well as various modern approaches to assessment of vitamin D concentration in organism are determined. A special attention is devoted to conceptions of metabolism and biological functions of vitamin D, which consist not only in its positive influence on the osseous tissue condition, but also in numerous extraosseous effects.

Key words: vitamin D, osseous metabolism, extraosseous effects of vitamin D, vitamin D deficiency.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (2): 20–25)

Рис. 1. Этапы метаболизма витамина D в организме



Примечание. БАД — биологически активные добавки.

кой кишке, усиливая кишечную абсорбцию кальция, и рецепторами остеобластов, регулируя фосфорно-кальциевый метаболизм. При нормальной или повышенной концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови возрастает активность фермента 24-гидроксилазы (CYP24A1), под действием которой образуется альтернативный метаболит 25(OH)D — 24,25(OH)2D, обеспечивающий фиксацию кальция и фосфора в костной ткани [2–4].

Биологические эффекты 1,25(OH)2D классифицируют на классические, регулирующие фосфорно-кальциевый гомеостаз в организме, и неклассические, которые включают в себя функции, не связанные с метаболизмом кальция [4, 5]. Основным эффектом витамина D заключается в его влиянии на баланс сывороточного кальция и фосфатов. Это имеет первостепенное значение для нормальной минерализации костной ткани, мышечного сокращения, осуществления нервной проводимости и многих других клеточных функций. Главными регуляторами обмена кальция и фосфора, наряду с активным метаболитом витамина D, являются паратиреоидный гормон (ПТГ) и кальцитонин, мишенями для которых служат костная ткань, почки и кишечник.

Сигналом для повышения интенсивности секреции ПТГ является снижение концентрации ионизированного кальция в плазме крови и интерстициальной жидкости, связанное с дефицитом витамина D, ограниченным поступлением или потерями ионов кальция через почки. Изменения внеклеточной концентрации ионизированного кальция регистрируются мембранными Ca^{++} -

рецепторами, которые присутствуют во всех клетках, но особенно плотно локализованы в паращитовидных железах и почках, в восходящем отделе петли Генле. Стимуляция этих рецепторов сопровождается повышением уровня секреции ПТГ, который в течение 30–60 мин усиливает поступление кальция в кровоток благодаря трем эффектам:

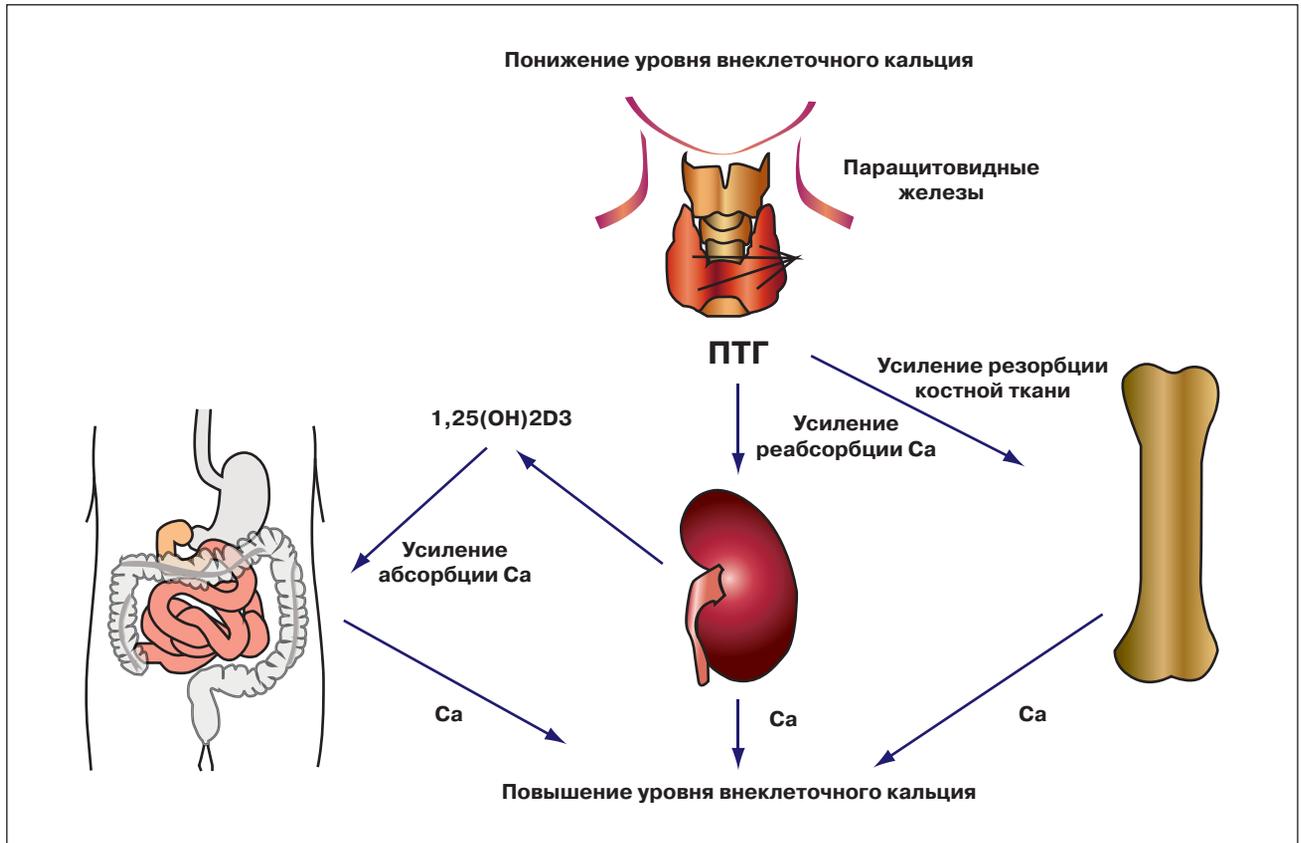
- усилению резорбции костной ткани;
- замедлению экскреции кальция с мочой (путем прямой активации реабсорбции в дистальных канальцах нефрона);
- увеличению всасывания кальция в тонкой кишке (опосредовано кальцитриолом, синтез которого в почках возрастает под влиянием ПТГ в условиях гипокальциемии) (рис. 2).

ПТГ оказывает обратное действие на содержание фосфатов в крови: подавляя канальцевую реабсорбцию, он увеличивает экскрецию фосфатов с мочой, тем самым снижая их уровень в крови.

Следует отметить, что ПТГ обеспечивает быструю (экстренную) регуляцию гомеостаза кальция, в то время как постоянная регуляция происходит при помощи метаболитов витамина D.

Антагонистом ПТГ является кальцитонин, секретруемый С клетками щитовидной железы и каротидных телец. Под его влиянием снижается реабсорбция кальция в почечных канальцах и усиливаются процессы минерализации костной ткани. Значение кальцитонина резко возрастает в периоды повышенной потребности в кальции (во время интенсивного роста, беременности,

Рис. 2. Механизм действия паратиреоидного гормона



Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон.

лактации), когда он в значительной мере тормозит костную резорбцию. Эти состояния характеризуются одновременно повышением уровня 1,25(OH)2D3 (кальцитриола) в сыворотке крови и усилением всасывания кальция в кишечнике. Кальцитриол при этом повышает резорбцию кальция из скелета, приводя к остеомалации и остеопении. Однако кальцитонин тормозит этот процесс через действие 1,25(OH)2D3, главным образом на клетки кишечника, где усиливается продукция кальцийсвязывающих белков [4].

В то время как поддержание гомеостаза кальция и нормальной структуры костной ткани, как правило, рассматривается в качестве основного биологического эффекта 1,25(OH)2D, современные исследования показали, что витамин D выполняет множество других важных функций в организме человека. Рецепторы, чувствительные к воздействию 1,25(OH)2D, обнаружены в большинстве клеток организма, что подтверждает наличие у витамина D большого числа биологических функций. Изученные эффекты включают в себя участие в регуляции процессов клеточной пролиферации и дифференцировки, влияние на секрецию гормонов. Также установлено, что 1,25(OH)2D может быть синтезирован не только в почках, но и в клетках поджелудочной железы, сосудистого эндотелия, желудка, эпидермиса, толстой кишки, иммунной системы, а также макрофагами и плацентой, что свидетельствует о наличии пара- и аутокринной функции у холекальциферола [5–7].

25(OH)D является единственным метаболитом витамина D, который используют для определения его содер-

жания в организме. Несмотря на то, что 1,25(OH)2D — это биологически активная форма витамина D, он не может быть рассмотрен как идеальная мера для определения статуса витамина D, учитывая сложные механизмы регуляции синтеза данного метаболита в организме [2, 8]. Как только в организме развивается дефицит витамина D, происходит снижение кишечной абсорбции кальция, что приводит к временному снижению его уровня в сыворотке крови. Это является сигналом для увеличения секреции ПТГ. ПТГ регулирует метаболизм кальция за счет увеличения его канальцевой реабсорбции, увеличения мобилизации минерала из костей скелета и увеличения почечного синтеза 1,25(OH)2D. Таким образом, за счет повышения концентрации ПТГ уровень 1,25(OH)2D будет нормальным или повышенным и неинформативным для достоверного определения статуса витамина D в организме. Кроме того, период полураспада 1,25(OH)2D составляет всего 4–6 ч, а число циркулирующих молекул данного метаболита — в 1000 раз меньше, чем 25(OH)D [9]. Определение количества 1,25(OH)2D имеет смысл лишь для диагностики ряда наследственных и приобретенных нарушений метаболизма кальция, являющихся результатом патологии почечного этапа синтеза кальцитриола [10].

Большинство экспертов в настоящее время сходятся во мнении, что о дефиците витамина D можно говорить при его концентрации 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл, о недостаточном его содержании — при содержании метаболита в пределах 21–29 нг/мл. Целевая концентрация витамина D в сыворотке крови

для адекватного обеспечения всех биологических функций в организме человека должна соответствовать уровню более 30 нг/мл. Избыточной считается концентрация витамина D в крови выше 150–200 нг/мл. Интоксикация характеризуется развитием гиперкальциемии, гиперкальциурии и часто — гиперфосфатемии [11–15].

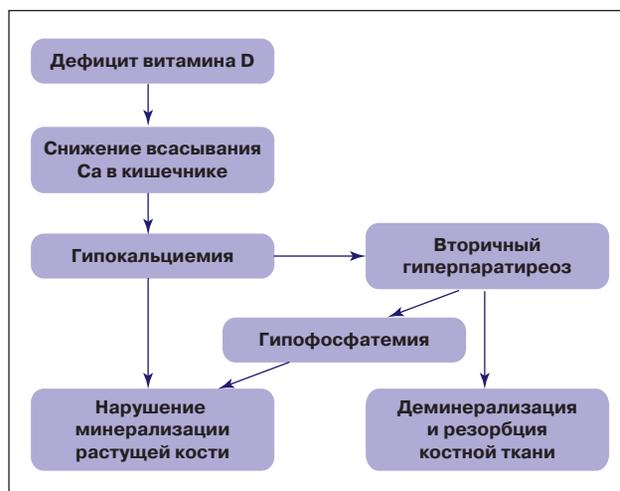
Дефицит витамина D в организме может иметь различные клинические признаки. У детей раннего возраста экзо- или эндогенный дефицит холекальциферола проявляется развитием рахита.

С учетом двух основных путей поступления витамина D в организм его дефицит может возникнуть либо в условиях неадекватно низкого синтеза в коже под влиянием солнечных лучей, либо при недостаточном поступлении с продуктами питания или витаминными препаратами. Единственным дополнительным источником витамина D у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, служит молоко матери. Однако содержание холекальциферола в женском молоке составляет от 15 до 100 МЕ/л, что не может удовлетворить потребность в нем растущего ребенка. Кроме того, содержание витамина D в грудном молоке зависит от обеспеченности им женщины во время беременности. Так, эпидемиологические исследования, выполненные на территории стран Европы и Северной Америки, показали, что проведение активной витаминизации продуктов питания привело к значительному снижению частоты встречаемости рахита у детей. Однако заболевание продолжают регистрировать среди детей-эмигрантов из стран Ближнего Востока, Индии, Пакистана, а также у афроамериканских младенцев. Основными факторами, определяющими высокую частоту рахита в данных популяционных группах, являются пигментация кожи, недостаточное пребывание матерей на солнце в виду национальных особенностей одежды и поведения, а также продолжительное естественное вскармливание, при котором ребенок испытывает дефицит витамина D в силу его низкого содержания в молоке матери [16].

В условиях дефицита витамина D уменьшается синтез кальцитриола, следствием чего оказывается снижение абсорбции кальция в кишечнике. Развивающаяся при этом гипокальциемия активизирует синтез ПТГ. В условиях вторичного гиперпаратиреоза усиливается резорбция костной ткани с целью поддержания нормокальциемии, а также увеличивается реабсорбция кальция в почках и экскреция фосфатов (рис. 3). Усиление всасывания кальция в кишечнике носит временный характер, поскольку этот процесс осуществляется посредством активации паратгормоном синтеза 1,25(OH)2D3 в почках, однако в условиях дефицита исходного субстрата (25(OH)D3) процесс образования кальцитриола будет также нарушаться [3, 4].

Дефицит кальция, фосфатов и повышенная резорбция костной ткани в условиях вторичного гиперпаратиреозидизма являются ключевыми патогенетическими факторами формирования типичных для рахита костных изменений. В дистальных отделах зон роста при рахите отмечаются значительные изменения, выражающиеся в неспособности новообразованного остеоида адекватно минерализоваться. Пролиферация и гипертрофия хрящевых клеток приводят к разрастанию метафизарных пластинок, что характеризуется типичными для рахита деформациями костей черепа, появлением «рахитических четок».

Рис. 3. Патогенез витамин-D-дефицитного рахита



Таким образом, в условиях гиповитаминоза D в структуре костного метаболизма имеет место преобладание процессов резорбции над новообразованием костной ткани, приводящее к отложению остеоида при отсутствии его адекватной минерализации. При сохраняющемся дефиците витамина D кости скелета теряют свою прочность и подвергаются деформации за счет сокращения мышц и тяжести собственного тела.

Недостаточная обеспеченность витамином D отрицательно сказывается на состоянии костей у подростков. Нарушение накопления пиковой костной массы в детстве является важным фактором риска развития остеопороза в последующем [17, 18].

В настоящее время все большее число исследований свидетельствует о роли дефицита витамина D в развитии хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, диабета, онкопатологии. Однако большая часть доказательной базы основана на эпидемиологических исследованиях у взрослых. Гораздо меньше известно о влиянии недостатка витамина D на развитие хронической патологии у детей и подростков.

Дефицит витамина D повышает риск развития аутоиммунных болезней. Известно, что большее время пребывания на солнце в детстве и раннем подростковом возрасте связано со снижением риска развития рассеянного склероза [19].

По результатам обследования 129 детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа, проведенного в Швейцарии, у 87% из них уровень 25(OH)D был ниже 75 нмоль/л (30 нг/мл), в то время как у 60,5% он оказался ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл) [20]. Распространенность дефицита витамина D у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа, по результатам исследований, выполненных в различных странах, составила: 43% в Австралии [21], около 25% в Италии [22], 15–25% в США [23]. Добавки витамина D могут оказать протективную роль в отношении развития сахарного диабета 1-го типа. Доказательством этого послужили наблюдательные исследования, в которых выявлено почти 30% снижение риска данной патологии у детей, которые получали витамин D в раннем детстве [24].

Большое внимание уделяют роли витамина D в снижении риска развития психических нарушений, в част-

ности шизофрении и аффективных расстройств [25]. В исследовании, проведенном с участием 197 студенток из Объединенных Арабских Эмиратов, установили, что достаточный уровень витамина D в крови способствовал укреплению психического здоровья и профилактике депрессии [26]. В другом исследовании обнаружено, что более высокие концентрации 25(OH)D3 снижали частоту выявления депрессивных симптомов у подростков [27].

Известно, что противосудорожные препараты, являясь мощными индукторами ферментов печени, ускооряют метаболизм витамина D и нарушают нормальный процесс минерализации костной ткани. Как было показано в одном исследовании с участием 78 детей 3–17 лет, страдающих эпилепсией, прием противосудорожных препаратов был сопряжен с высоким риском развития дефицита 25(OH)D. Только 25% детей имели уровень витамина D, принятый исследователями за нормальный (> 32 нг/мл). У 25% детей обнаружено снижение содержания витамина D ниже 20 нг/мл [28]. Высокая распространенность недостаточности витамина D у детей, страдающих эпилепсией, служит дополнительным риском получения костной травмы из-за наличия у них припадков.

Одной из основных причин заболеваемости и смертности детей во всех странах мира остаются инфекционные заболевания [29]. В настоящее время существуют доказательства того, что 1,25(OH)2D регулирует эффективность иммунного ответа и обладает противовоспалительным действием. В нескольких недавних эпидемиологических исследованиях установлена связь между недостаточным содержанием витамина D в организме и заболеваемостью респираторными инфекциями среди детей. Muhe и соавт. проанализировали риск развития пневмонии у детей из Эфиопии, страдающих рахитом, и показали сильную положительную корреляцию между дефицитом витамина D и степенью выраженности нарушения дыхания при пневмонии [30]. Najada и соавт. обнаружили, что дети, госпитализированные с заболеваниями органов дыхания, имели более высокую частоту рахита [31]. Wayse и соавт. изучали частоту острых инфекций нижних дыхательных путей у детей, поступивших в больницы Индии [32]. Их исследование показало наличие связи между субклиническим дефицитом витамина D и повышенным риском тяжелых инфекций нижних дыхательных путей. Karatekin и соавт. из Турции обнаружили, что сывороточная концентрация 25(OH)D у новорожденных с острыми инфекциями дыхательных путей была ниже, чем у здоровых детей из контрольной группы, а риск развития заболеваний значительно увеличивался при содержании 25(OH)D менее 10 нг/мл [33].

Хотя пик заболеваемости вирусными инфекциям, особенно в детской популяции, как правило, приходится на зимние месяцы, когда кожный синтез витамина D недостаточен, существуют данные, что лица с уровнем 25(OH)D ниже 10 нг/мл имеют более высокий риск заболеть инфекцией верхних дыхательных путей вне зависимости от сезона года [34]. В одном из исследований показано, что уровень 25(OH)D был ниже у детей с бронхолитом или пневмонией, поступивших в педиатрическое отделение интенсивной терапии, чем у здоровых детей группы контроля или у детей с пневмонией, не нуждающихся в терапии в условиях реанимации [35]. В рандомизированном плацебоконтролируемом

исследовании, продолжавшемся с декабря 2008 по март 2009 г., было показано, что дополнительное назначение витамина D в дозе 1200 МЕ/сут снижает заболеваемость гриппом А у школьников по сравнению с плацебо [36]. В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 744 монгольских школьников выявлено, что у тех детей, которые получали дополнительно с питанием в течение 7 нед (январь–март) 300 МЕ витамина D в сутки, заболеваемость острыми респираторными инфекциями снизилась в течение зимних месяцев примерно на 50% по сравнению с контрольной группой. За 7 нед в основной группе наблюдения было отмечено значительное увеличение сывороточного содержания 25(OH)D по сравнению с контролем, хотя уровень метаболита все же соответствовал дефицитным значениям [37].

Имеются данные о том, что низкое содержание 25(OH)D в пуповинной крови имеет сильную обратную корреляцию с числом острых респираторных инфекций в первые 3 мес жизни ребенка, а также с заболеваемостью респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией в первый год жизни [38].

Физиологическая потребность в витамине D для детей и взрослых в Российской Федерации составляет 10 мкг/сут (400 МЕ/сут), для лиц старше 60 лет — 15 мкг/сут (600 МЕ/сут) [39].

Очень немногие продукты содержат витамин D. Один из наиболее богатых его источников — жирная рыба (лосось, тунец, скумбрия). Небольшое количество витамина D присутствует в говяжьей печени, сыре и яичных желтках. Витамин D в этих продуктах представлен в форме метаболита 25(OH)D3. В переменных количествах витамин D₂ имеется в грибах. На рынке также существуют продукты питания, обогащенные витамином D (молоко, йогурты, детское питание). Существуют 2 формы биологически активных добавок витамина D в продуктах — D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол), которые отличаются по химической структуре. Витамин D₂ производится при помощи УФ-облучения эргостерина в дрожжевых грибах, а витамин D₃ — при облучении 7-дегидрохолестерина из ланолина [1]. Витамины D₂ и D₃ традиционно считают эквивалентными, поскольку основные этапы их метаболизма и терапевтическая эффективность во многом сходны.

Гарантированным способом обеспечения витамином D детей раннего возраста в условиях недостаточной инсоляции и трудности коррекции рациона за счет богатых холекальциферолом продуктов является дополнительное назначение им препаратов витамина D в суточной дозе 500–1000 МЕ в зависимости от характера вскармливания, состояния здоровья и наличия факторов риска развития рахита и остеопении.

В настоящее время для профилактики и лечения рахита используют водный раствор витамина D Аквадетрим. Следует отметить, что водные формы, в отличие от масляных, лучше всасываются при наличии у ребенка сопутствующей патологии:

- нарушенного кишечного всасывания в тонкой кишке (пищевая аллергия, экссудативная энтеропатия, целиакия);
- синдрома холестаза;
- экзокринной недостаточности поджелудочной железы (относительная — реактивный панкреатит, синдром избыточного роста микробной флоры в тонкой кишке;

абсолютная — муковисцидоз, синдром Швахмана–Даймонда);

- болезни Крона, язвенного колита и др.

Настоящие и будущие исследования в области изучения эффектов витамина D будут способствовать лучшему

пониманию его роли в обеспечении оптимальной жизнедеятельности организма человека. Скрининг и ликвидация дефицита витамина D у детей и подростков смогут не только улучшить состояние костной системы, но и снизить риск развития многих хронических заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
- Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19 (2): 73–78.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей. *Педиатрия.* 2008; 87 (4): 124–129.
- 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.
- Holick M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1678–1688.
- Bouillon R., Carmeliet G., Daci E., Segaert S., Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporosis Int.* 1998; 519: 8513–8519.
- Plum L.A., DeLuca H.F. The functional metabolism and molecular biology of vitamin D action. In: M.F. Holick, ed. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications.* 2nd edn. N.-Y: Humana Press. 2010. P. 61–97.
- Захарова И.Н., Коровина Н.А., Дмитриева Ю.А. Роль метаболитов витамина D при рахите у детей. *Педиатрия.* 2010; 89 (3): 68–73.
- Dawson-Hughes B., Heaney R.P., Holick M.F., Lips P., Meunier P.J., Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int. (Editorial).* 2005; 16: 713–716.
- Brown E.M., Gamba G., Riccardi D., Lombardi M., Butters R., Kifor O., Sun A., Hediger M.A., Lytton J., Hebert S.C. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993; 366: 575–580.
- Holick M. F., Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: M.J. Favus (ed.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 6th edn. Ch. 17. *American Society for Bone and Mineral Research. Washington, DC.* 2006. P. 129–137.
- 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.
- Vieth R., Bischoff-Ferrari H., Boucher B.J., Dawson-Hughes B., Garland C.F., Heaney R.P., Holick M.F., Hollis B.W., Lamber-Allardt C., McGrath J.J., Norman A.W., Scragg R., Whiting S.J., Willett W.C., Zittermann A. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 649–650.
- Need A.G. Bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Clin. Chim. Acta.* 2006; 368: 48–52.
- Koutkia P., Chen T.C., Holick M.F. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (1): 66–67.
- Pettifor J.M. Vitamin D and/or calcium deficiency rickets in infants and children: a global perspective. *Indian J. Med. Res.* 2008; 127: 245–249.
- NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA.* 2000; 287: 785–795.
- Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П., Захарова И.Н., Тупикина Н.В. Остеопороз у детей. *Уч. пос. для врачей. М.* 2002. 52 с.
- van der Mei I.A., Ponsonby A.L., Dwyer T. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ.* 2003; 327: 316.
- Janner M., Ballinari P., Mullis P.E., Fluck Ch.E. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med. Wkly.* 2010; 140: 13091.
- Greer R.M., Rogers M.A., Bowling F.G., Buntain H.M., Harris M., Leong G.M., Cotterill A.M. Australian children and adolescents with type 1 diabetes have low vitamin D levels. *Med. J. Aust.* 2007; 187: 59–60.
- Pozzilli P., Manfrini S., Crino A., Picardi A., Leomanni C., Cherubini V., Valente L., Khazrai M., Visalli N., Pozzilli P., Manfrini S., Crino A., Picardi A., Leomanni C., Cherubini V., Valente L., Khazrai M., Visalli N. IMDIAB group. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm. Metab. Res.* 2005; 37: 680–683.
- Svoren B.M., Volkening L.K., Wood J.R., Laffel L.M. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr.* 2009; 154: 132–134.
- Zipitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* 2008; 93 (6): 512–517.
- Berk M. Vitamin D: is it relevant to psychiatry? *Acta Neuropsychiatrica.* 2009; 21 (21): 205–206.
- Thomas J., Al-Anouti F., Al-Hasani S., Abdel-Wareth L., Haq A. Sunshine, Sadness and Seasonality: 25 Hydroxyvitamin D and depressive symptoms in United Arab Emirates (UAE). *Int. J. Ment. Health Promotion.* 2011; 13: 23–26.
- Tolppanen A.-M., Sayers A., Fraser W.D., Lewis G., Zammit S., Lawlor D.A. The association of serum 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with depressive symptoms in childhood — a prospective cohort study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2012 Jul; 53 (7): 757–66.
- Shellhaas R.A., Barks A.K., Joshi S.M. Prevalence and risk factors for vitamin D insufficiency among children with epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 2010; 42 (6): 422–426.
- Bryce J., Boschi-Pinto C., Shibuya K., Black R.E. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet.* 2005; 365: 1147–1152.
- Muhe L., Lulseged S., Mason K.E., Simoes E.A. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet.* 1997; 349: 1801–1804.
- Najada A.S., Habashneh M.S., Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J. Trop. Pediatr.* 2004; 50: 364–368.
- Wayse V., Yousafzai A., Mogale K., Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58: 563–567.
- Karatekin G., Kaya A., Salihoglu O., Balci H., Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009; 63: 473–477.
- Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A., Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169 (4): 384–390.
- McNally J.D., Leis K., Matheson L.A., Karuananyake C., Sankaran K., Rosenberg A.M. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44 (10): 981–988.
- 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.
- Camargo C.A., Jr., Ganmaa D., Frazier A.L., Kirchberg F.F., Stuart J.J., Kleinman K., Sumberzul N., Rich-Edwards J.W. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory tract infection in Mongolia. *Pediatrics.* 2012; 130 (3): 561–567.
- Belderbos M.E., Houben M.L., Wilbrink B., Lentjes E., Bloemen E.M., Kimpfen J.L., Rovers M., Bont L. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics.* 2011; 127 (6): 1513–1520.
- 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.). 41 с.