



# Коррекция недостаточности витамина D

И.Н. Захарова, С.В. Васильева, Ю.А. Дмитриева, М.В. Мозжухина,  
Е.А. Евсеева

Адрес для переписки: Ирина Николаевна Захарова, zakharova-rmapo@yandex.ru

*Статья посвящена чрезвычайно актуальной в детской популяции проблеме дефицита витамина D. По данным многочисленных исследований, дефицит витамина D приводит к нарушению минерального и костного метаболизма и повышенному риску развития хронических заболеваний. Поскольку в современных условиях жизни в городе практически невозможно поддерживать статус витамина D на достаточном уровне за счет солнечного ультрафиолетового облучения и питания, необходимо восполнять дефицит витамина D и поддерживать его содержание на оптимальном уровне с помощью добавок витамина D к питанию не только у детей раннего возраста, но и детей старшего возраста, подростков и взрослых.*

**Ключевые слова:** дети, статус витамина D, клинические проявления дефицита витамина D, профилактика и коррекция дефицита витамина D

В настоящее время признано, что 30–50% населения Европы и США имеют недостаточность витамина D [1]. Согласно результатам недавних популяционных исследований, распространенность гиповитаминоза D среди детского населения варьирует от 29 до 100% [2].

Витамин D естественным образом вырабатывается в коже под воздействием солнечных лучей. Понимание того, что солнечный свет оказывает влияние на здоровье костной системы, сформировалось постепенно – по мере индустриализации Северной Европы, когда дети раннего возраста, проживающие в условиях «каменных джунглей» городов, стали меньше

находиться на открытом воздухе. Отсутствие достаточной инсоляции способствовало развитию тяжелой задержки роста и костных деформаций у детей. Эти изменения связывали с рахитом [3]. В 1919 г. К. Huldschinsky высказал мнение о том, что для лечения рахита необходимо подвергнуть детей дополнительному воздействию ультрафиолетового излучения [4]. В работах А.Ф. Hess и L.J. Unger, опубликованных в 1921 г., был подтвержден положительный лечебный эффект воздействия солнечного света на детей, страдающих от рахита [5]. В 1930-х гг. был выделен эффективный для коррекции симптомов рахита экстракт из дрожжей, подвергнутых

ультрафиолетовому облучению, обогащенный витамином D<sub>2</sub>. Поскольку данное производство не было высокочрезвычайно затратным, в Соединенных Штатах Америки и Европе витамин D<sub>2</sub> стали широко использовать для обогащения пищевых продуктов, включая молоко и хлеб. В дальнейшем начали извлекать 7-дегидрохолестерин из ланолина овечьей шерсти и воздействовать на него ультрафиолетом для получения витамина D<sub>3</sub>, что также оказалось недорогим. Витамин D<sub>3</sub> стали фортифицировать многие продукты питания и пищевые добавки [1]. Но в начале 1950-х гг. произошел «всплеск» гиперкальциемии, в связи с чем в большинстве европейских стран запретили обогащение молока и молочных продуктов витамином D. В США и по сей день производится обогащение витамином D<sub>3</sub> молока и апельсинового сока [6].

Предполагают, что существование витамина D в природе насчитывает как минимум полмиллиарда лет с момента его синтеза одноклеточными организмами океанического планктона под воздействием солнечного света. Однако значение витамина D в физиологии низших форм жизни, проживающих в воде, остается до сегодняшнего дня неизвестным. По-видимому, витамин D стал играть важную роль в метаболизме кальция в период выхода первых позвоночных организмов на сушу, когда появи-



лась необходимость эффективно утилизировать менее доступный на суше кальций для минерализации скелета [7].

В продуктах растительного происхождения содержится эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>). Всасывание витамина D<sub>2</sub> происходит в основном в двенадцатиперстной и тощей кишке в присутствии желчных кислот. Впоследствии он транспортируется лимфатической системой кишечника в составе хиломикронов [8]. Фотосинтез витамина D в коже осуществляется в несколько этапов. Когда излучение длиной волны 280–310 нм достигает поверхности кожи, около 10% его отражается, а 90% проникает в эпидермис и обеспечивает превращение 7-дегидрохолестерола (провитамина D<sub>3</sub>) в превитамин D<sub>3</sub>. Впоследствии превитамин D<sub>3</sub> под влиянием температуры кожи превращается в витамин D<sub>3</sub> (колекальциферол) (рис. 1) [9, 10]. Образовавшийся в коже и поступивший с хиломикронами лимфы из кишечника колекальциферол связывается со специфическим витамин-D-связывающим белком, осуществляющим его транспортировку к местам дальнейшей метаболизма. Часть витамина D транспортируется в жировую и мышечную ткани, где он фиксируется, представляя собой резервную форму. Основное же его количество переносится в печень, где происходит первый этап трансформации – гидроксилирование с образованием кальцидиола (25(OH)D<sub>3</sub>). Образование кальцидиола катализирует 25-гидроксилаза, содержащаяся на внутренней мембране митохондрий печени.

Образованный в печени 25-гидроксиголекальциферол переносится с помощью витамин-D-связывающего белка в почки, где в проксимальных извитых канальцах осуществляется второй этап его трансформации, приводящий к образованию гормонально активной формы витамина D кальцитриола (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) или альтернативного метаболита 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. В условиях дефицита кальция и фосфора в орга-

низме метаболизм 25(OH)D<sub>3</sub> идет по пути образования 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, основной эффект которого направлен на повышение сывороточной концентрации кальция путем усиления его всасывания из кишечника и реабсорбции в почках, а также посредством резорбции кальция из костей. Процесс образования кальцитриола катализируется ферментом альфа-1-гидроксилазой, присутствующей в митохондриях клеток почечных канальцев. При нормальной или повышенной концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови нарастает активность фермента 24-гидроксилазы, под действием которой образуется альтернативный метаболит 25(OH)D<sub>3</sub> – 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, обеспечивающий фиксацию кальция и фосфора в костной ткани (рис. 2).

25(OH)D является единственным метаболитом витамина D, который используется для определения его статуса в организме человека. 25(OH)D имеет период полураспада около 2–3 недель. Он включает в себя витамин D, полученный из продуктов питания, и витамин D, который вырабатывается в коже после пребывания на солнце [6, 11–13]. Несмотря на то что 1,25(OH)D<sub>3</sub> является биологически активной формой витамина D и мог бы рассматриваться как идеальная мера для уточнения статуса витамина D, это не так. Сывороточное содержание 1,25(OH)<sub>2</sub>D не дает никакой информации о статусе витамина D в организме и часто является нормальным или даже повышенным вследствие вторичного гиперпаратиреоза, связанного с дефицитом витамина D. Наиболее актуальным подходом считается определение метаболита 25(OH)D [1]. Как только снижается содержание витамина D в сыворотке крови, происходит уменьшение кишечной абсорбции кальция. На этом фоне временно снижается количество ионизированного кальция в крови, что является сигналом для увеличения секреции паратиреоидного гормона (ПТГ). Последний регулирует метаболизм кальция за счет канальцевой

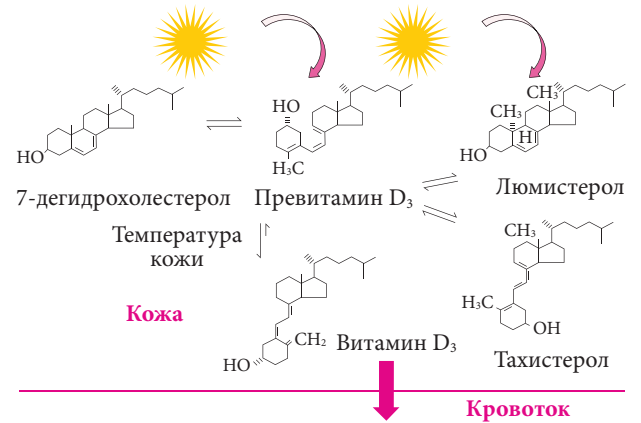


Рис. 1. Механизм образования витамина D

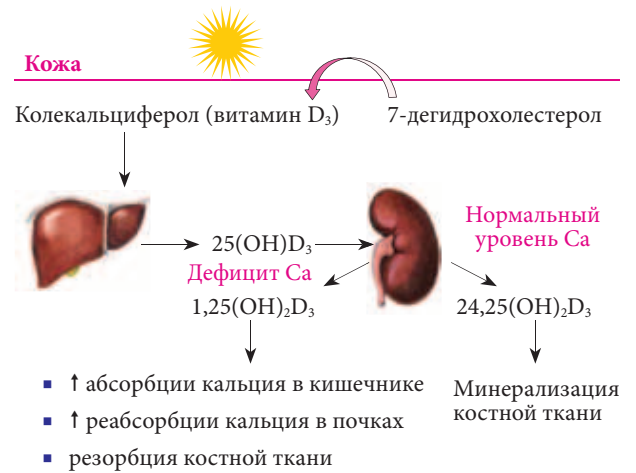


Рис. 2. Метаболизм витамина D

реабсорбции кальция в почках, увеличения мобилизации кальция из костей скелета и увеличения почечного производства 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Таким образом, за счет увеличения уровня ПТГ уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D будет нормальным или повышенным. Его концентрация не является информативной для достоверного определения статуса витамина D в организме человека. Кроме того, период полураспада 1,25(OH)<sub>2</sub>D составляет 4–6 часов, а количество циркулирующих молекул данного метаболита в тысячу раз меньше, чем молекул 25(OH)D [14]. Определение уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>D представляется значимым лишь для диагностики ряда наследственных и приобретенных заболеваний, при которых могут происходить нарушения обмена кальция в почках (напри-



мер, болезнь Де Тони – Дебре – Фанкони, почечный тубулярный ацидоз, витамин-D-резистентный рахит и др.), а также при хронической почечной недостаточности [15]. Определение уровня ПТГ в сыворотке крови является лишь косвенной характеристикой статуса витамина D в организме, поскольку у многих людей с низким уровнем витамина D не всегда отмечается заметное увеличение ПТГ. Последний важен для проведения оценки костного метаболизма у пациентов с хронической почечной недостаточностью и для контроля фармакологического лечения остеопороза [16].

Большинство экспертов, изучающих влияние витамина D на обменные процессы в организме, сходятся во мнении о том, что при дефиците 25(OH)D его содержание в сыворотке крови составляет менее 20 нг/мл, при недостаточности – в пределах 21–29 нг/мл. Целевая концентрация витамина D в сыворотке крови как детей, так и взрослых должна соответствовать уровню более 30 нг/мл для обеспечения всех положительных влияний этого витамина на организм человека [6, 17]. На основании литературных данных избыточным считается уровень витамина D в крови выше 150–200 нг/мл. Интоксикация проявляется развитием гиперкальциемии, гиперкальциурии и часто гиперфосфатемии [18, 19].

К клиническим признакам дефицита витамина D относятся:

- увеличенный риск возникновения переломов из-за снижения костной массы и уменьшения всасывания кальция из кишечника с 30–40% до 10–15%;
- рахит у детей;
- остеомаляция и остеопороз;
- снижение иммунной функции (большая восприимчивость к инфекциям и пролонгация времени болезненных состояний) [20].

Известно, что младенческий возраст является одним из самых активных периодов роста скелета. Даже если рацион питания достаточно обогащен минералами, такими как кальций и фосфор, это

полностью не защищает ребенка от неправильного формирования скелета, поскольку для процесса минерализации костей необходим витамин D, способствующий усвоению поступающего из пищи кальция и «направляющий» его в костную ткань и зубы. При дефиците витамина D и кальция у детей раннего возраста развивается рахит – заболевание, которое влияет на рост и развитие костей. Кости становятся мягкими и слабыми, от этого происходят следующие изменения скелета:

- замедляется рост;
- изменяется форма черепа и поздно закрывается большой родничок;
- запаздывает появление зубов, эмаль которых в большей степени подвержена повреждению кариесом, чем у здоровых детей;
- формируются искривления позвоночника (сколиоз) и деформации грудной клетки;
- искривляются ножки и возникает плоскостопие;
- развивается плоский таз, что особенно актуально для девочек, поскольку из-за такой анатомической особенности у женщины роды через естественные родовые пути могут оказаться невозможными.

Дети, страдающие рахитом, имеют мышечную слабость, оттого запаздывают в моторном развитии (позднее садятся, встают, ходят) и становятся обладателями большого, «лягушачьего живота». Такие дети часто простужаются из-за снижения иммунитета, поскольку витамин D – активный участник процессов противоинфекционной защиты организма. Заподозрить начало заболевания можно по таким симптомам, как:

- появление необоснованного беспокойства ребенка, раздражительности, пугливости (часто просыпается по ночам, вздрагивает);
- повышенная потливость во время кормлений и сна (просыпается на мокрой подушке), вследствие чего становится заметен «вытертый» затылок из-за раздражающего воздействия пота на кожу головы [9].

Характерные изменения для рахита могут быть выявлены также при рентгенографии коленных суставов или запястий, а также при оценке биохимического анализа крови. Нарушение минерализации костной ткани на рентгенограммах характеризуется остеопорозом в местах наиболее интенсивного роста кости. Четкая граница между эпифизом и диафизом, то есть зона предварительного обызвествления, наблюдаемая в норме, в костях ребенка, страдающего рахитом, становится не выпуклой, а более горизонтальной, постепенно сглаживается, а затем делается неровной, бахромчатой. Щель между эпифизом и диафизом увеличивается в продольном и поперечном направлениях за счет значительно расширяющегося метафиза, и эпифиз приобретает блюдцеобразную вогнутость. Точки окостенения мелких костей запястья, ядра окостенения головок длинных трубчатых костей, хотя и появляются своевременно, но на рентгенограмме выявляются менее отчетливо вследствие нарушенных темпов окостенения, что создает ошибочное представление о задержке их появления. Корковый слой в области диафизов истончается, иногда определяется по типу «зеленой веточки» – надломы коркового слоя с небольшим продольным смещением, обнаруживаемые на вогнутой стороне искривленной кости [21]. Существуют лабораторные стадии дефицита витамина D:

✓ I стадия:

- снижается уровень 25(OH)D, что приводит к гипокальциемии и эуфосфатемии;
- уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D может увеличиться или остаться неизменным;

✓ II стадия:

- уровень 25(OH)D продолжает снижаться;
- для поддержания уровня кальция в крови повышается уровень ПТГ и инициирует процесс деминерализации костей;
- возникают эукальциемия и гипофосфатемия, незначи-



тельно возрастает уровень костной фракции щелочной фосфатазы;

✓ III стадия:

- тяжелый дефицит 25(OH)D с гипокальциемией, гипофосфатемией и повышением уровня щелочной фосфатазы [20].

Кроме младенческого периода, рост и развитие скелета особенно активно происходят на этапе полового созревания. Долгосрочное недостаточное потребление витамина D и кальция в подростковом периоде приводит к развитию остеопороза и повышению риска возникновения переломов в старшем возрасте. Остеопороз – болезнь скелета, характеризующаяся снижением прочности костей. Это заболевание клинически проявляется наличием жалоб на боли в спине, ногах, усиливающихся при физической нагрузке и при необходимости находиться в вынужденном положении стоя или сидя. Подтвердить наличие остеопороза можно, проведя костно-денситометрическое исследование [6].

Многие международные исследования свидетельствуют о том, что поддерживать достаточный уровень сывороточного витамина D следует не только в целях повышения нормальной минерализации костей, но и для обеспечения адекватной иммунной функции организма и профилактики респираторных заболеваний [22], в комплексной терапии ожирения, метаболического синдрома, инсулинорезистентности [23–25], аллергических [26, 27], некоторых онкологических [28–30], аутоиммунных [31] и сердечно-сосудистых заболеваний [32].

Рекомендованное нормативное потребление витамина D различается между странами Европы и варьирует в диапазоне от 0 до 600 МЕ для различных групп населения [33]. Например, по данным Европейского Союза по нормам суточного потребления основных питательных веществ (Директива 2008/100/ЕС), потребность человека в витамине D составляет 200 МЕ [34]. В России, согласно методическим рекомен-

дациям «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (2008), физиологическая потребность в витамине D для детей и взрослых для обеспечения костных эффектов составляет 400 МЕ/сут, для людей старше 60 лет – 600 МЕ/сут [35]. Значения рекомендуемой диетической дотации для витамина D, приведенные в таком документе, как «Нормы потребления» (Dietary Reference Intakes – DRIs), разработанном отделом по пищевым продуктам и питанию (Food and Nutrition Board, FNB) Института медицины Национальной академии (National Academies) США (2010 г.), выше, чем в России [36] (табл. 1).

Потребность ребенка первого года жизни в витамине D составляет 400 МЕ/сут. Детям, находящимся на грудном вскармливании, необходимо осуществлять дотацию витамина D в дозе 400 МЕ/сут с 4–5-недельного возраста. Если малыш находится на искусственном вскармливании и получает  $\geq 1000$  мл/сут смеси, обогащенной витамином D с содержанием не менее 400 МЕ (дети второго полугодия жизни), то витамин D дополнительно не вводится. В случае если ребенок получает  $< 1000$  мл/сут смеси (дети первого полугодия жизни), то витамин D добавляют в дозе 400 МЕ/сут [36].

Очень немногие продукты по своей природе содержат витамин D. Одним из наиболее богатых источников является жирная рыба (лосось, тунец, скумбрия) [36, 37]. Небольшое количество витамина D содержится в говяжьей печени, сыре и яичных желтках (табл. 2) [38]. Витамин D в этих продуктах представлен в форме метаболита 25(OH)D<sub>3</sub> [39]. В переменных количествах витамин D<sub>2</sub> содержится в грибах [40, 41]. На рынке также существуют продукты питания, обогащенные витамином D (молоко, йогурты, детское питание). Продукты, обеспечивающие 20% или более от дневной нормы витамина D, считаются источниками питатель-

ных веществ с высоким его содержанием [37].

Ультрафиолетовое (УФ) излучение с длиной волны 290–320 нм проникает через кожу и преобразует 7-дегидрохолестерин в провитамины D<sub>3</sub>, который, в свою очередь, становится витамином D<sub>3</sub> [36].

На синтез витамина D влияют следующие факторы:

- время года;
- время суток;
- продолжительность светового дня;
- наличие облачности, смога;
- содержание в коже меланина;
- использование солнцезащитных кремов [36].

Полная облачность уменьшает УФ-воздействие на 50%, смог снижает его на 60% [42]. УФ-излучение не проникает через стекло, поэтому воздействие солнечного света через окно в помещении не способствует образованию витамина D [43]. Солнцезащитные кремы с фактором защиты от солнца (Sun Protection Factor – SPF) 8 и более

Таблица 1. Нормы потребления витамина D в США [36]\*

Возраст	Мужчины и женщины
0–12 мес.	400 МЕ (10 мкг)
1–13 лет	600 МЕ (15 мкг)
14–18 лет	600 МЕ (15 мкг)
19–50 лет	600 МЕ (15 мкг)
51–70 лет	600 МЕ (15 мкг)
> 70 лет	800 МЕ (20 мкг)

\* В форме колекальциферола. 1 мкг колекальциферола соответствует биологической активности 40 международных единиц (МЕ) витамина D, иными словами, 1 МЕ = 0,025 мкг.

Таблица 2. Содержание витамина D в продуктах питания [38]

Продукты	МЕ	% от дневной нормы 600 МЕ
Масло печени трески (1 столовая ложка)	1360	227
Атлантическая сельдь (120 г)	680	113
Лосось (приготовленный) (120 г)	360	60
Сардины, консервированные в масле (120 г)	270	45
Цельное молоко (1 стакан)	98	16
Говяжья печень, приготовленная (120 г)	30	5
Желток 1 куриного яйца	25	4
Масло сливочное (20 г)	10	2



Таблица 3. Препараты витамина D [9]

Препарат	Действующее вещество	Форма выпуска
Аквдетрим	Колекальциферол (D <sub>3</sub> )	Водный раствор
Вигантол	Колекальциферол (D <sub>3</sub> )	Масляный раствор

блокируют образование витамина D [44]. Исследователи предполагают, что пребывание на солнце около 5–30 минут с 10.00 до 15.00 два раза в неделю с открытым лицом, руками, ногами, спиной и без солнцезащитного крема является эффективным для достаточного синтеза витамина D [45, 46]. Лицам с ограниченным временем пребывания на солнце необходимо включать в рацион питания продукты, являющиеся хорошими источниками витамина D, или принимать добавки для достижения рекомендуемого уровня потребления. Несмотря на важность солнца для синтеза витамина D, целесообразно ограничить подверженность кожи солнечному свету без фотозащитных мер [44] и ультрафиолетовому излучению соляриев [47]. УФ-излучение является канцерогенным фактором, способным вызвать около 1,5 млн случаев рака кожи. Например, ежегодно в США регистрируется примерно 8000 случаев смертей от метастатической меланомы [44].

Существует две формы добавок витамина D в витаминизированных продуктах: D<sub>2</sub> (эргокальциферол) и D<sub>3</sub> (колекальциферол), которые отличаются по химической структуре. Витамин D<sub>2</sub> производится с помощью УФ-облучения эргостерина в дрожжевых грибах, а витамин D<sub>3</sub> – путем облучения 7-дегидрохолестерина ланолина [45]. Витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> традиционно считаются эквивалентными, поскольку большинство механизмов и действий данных форм идентичны и способны оказать терапевтический эффект при рахите. Витамин D из продуктов питания и как результат кожного синтеза способствует эффективному повышению концентрации метаболита 25(OH)D в сыворотке крови [48].

В настоящее время для профилактики и лечения рахита используются 2 препарата витамина D (табл. 3) [9].

Следует отметить, что существующие масляные формы препарата не всегда хорошо всасываются, особенно у недоношенных детей с незрелой пищеварительной системой, а также при наличии у ребенка следующих сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, характеризующихся сниженной способностью к усвоению жиров:

- синдром нарушенного кишечного всасывания в тонкой кишке (пищевая аллергия, экссудативная энтеропатия, целиакия);
- панкреатит;
- муковисцидоз;
- болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и др.

Именно поэтому у детей более предпочтительно применение водной формы витамина D. Препараты витамина D входят в перечень жизненно необходимых лекарственных средств, при этом в настоящее время единственным препаратом колекальциферола в форме водного раствора, зарегистрированным на территории Российской Федерации, является Аквдетрим [9].

Положительное влияние Аквдетрима в лечении и профилактике рахита было подтверждено в работе отечественных ученых. П.В. Новиков и соавт. (1997) на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии провели исследование терапевтической эффективности и переносимости водорастворимой формы витамина D<sub>3</sub> при лечении витамин-D-дефицитного и витамин-D-резистентного рахита (фосфат-диабета). При витамин-D-дефицитном рахите препарат назначался в дозе 3000–6000 МЕ в зависимости от возраста, периода и тяжести заболевания в течение 30–40 дней. При витамин-D-резистентном рахите – в суточной дозе 20 000–30 000 МЕ в течение 6 недель. На фоне терапии у всех детей с острым и у 82% детей с подострым течением витамин-D-дефицитного рахита отмечалось купирование клинических

проявлений заболеваний и значительная положительная динамика рентгенологических признаков рахитического процесса. У детей с фосфат-диабетом уменьшение клинических признаков заболевания отмечено в 16,6% случаев [49]. В исследовании О.В. Чугуновой и соавт. (2002) была доказана целесообразность применения Аквдетрима в терапии рахита средней степени тяжести у 68 детей первого года жизни. На фоне применения препарата отмечалась значительная положительная динамика как клинических симптомов рахита (сроки прорезывания зубов, исчезновение краниотабеса, нормализация мышечного тонуса, устранение слабости связочного аппарата), так и лабораторных показателей (нормализация параметров фосфорно-кальциевого обмена). Нежелательных реакций на препарат в ходе исследования выявлено не было [50].

Противопоказанием к назначению профилактической дозы витамина D является идиопатическая кальциурия (болезнь Вильямса – Бурне). Органическое поражение центральной нервной системы с симптомами краниостеноза является относительным противопоказанием, особенно при необходимости проведения этим детям противосудорожной терапии, которая способствует развитию остеопении. Дети с малыми размерами большого родничка не имеют противопоказаний к профилактическому назначению витамина D, если сохраняются возрастные темпы роста окружности головы [9].

В целях терапии в настоящее время рекомендуются умеренные лечебные дозы витамина D, не превышающие 2000–5000 МЕ в сутки, которые назначаются на срок 4–6 недель в соответствии со степенью тяжести процесса. Лечебные дозы витамина D показаны детям с клиникой активного рахита. После достижения терапевтического эффекта лечебную дозу витамина D заменяют профилактической (500–1500 МЕ/сут). В период остаточных изменений целесообразным является назначение



адекватных профилактических доз витамина D в комплексе с обеспечением ребенка рациональным питанием, проведением массажа, лечебной физкультуры для нормализации мышечного тонуса и максимального устранения развившихся костных изменений [51].

Скрининг и ликвидация дефицита витамина D у детей и подростков смогут улучшить состояние здоровья костной системы и снизить риск развития хронических заболеваний. В настоящее время повышенное внимание и интерес со стороны педиатров и дру-

гих специалистов к витамину D у детей являются вполне оправданными. Рекомендации увеличивать время активного отдыха на свежем воздухе и принимать добавки витамина D смогут улучшить здоровье как детского, так и взрослого населения. \*

## Литература

1. *Holick M.F.* Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application // *Ann. Epidemiol.* 2009. Vol. 19. № 2. P. 73–78.
2. *Shin Y.H., Shin H.J., Lee Y.J.* Vitamin D status and childhood health // *Korean J. Pediatr.* 2013. Vol. 56. № 10. P. 417–423.
3. *Holick M.F.* Resurrection of vitamin D deficiency and rickets // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. № 8. P. 2062–2072.
4. *Huldshinsky K.* Heilung von Rachitis durch Kunstliche Hohen Sonne // *Deutsche Med. Wochenschr.* 1919. Vol. 45. P. 712–713.
5. *Hess A.F., Unger L.J.* The cure of infantile rickets by sunlight // *JAMA.* 1921. Vol. 77. P. 39–41.
6. *Holick M.F.* High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health // *Mayo Clin. Proc.* 2006. Vol. 81. № 3. P. 353–373.
7. *Holick M.F.* Phylogentic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to human / Ed. by P.K.T. Pang, M.P. Schreibman. *Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications.* Florida: Academic Press, 1989. P. 7–43.
8. *Новиков П.В.* Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. М.: Триада-Х, 2006. 336 с.
9. *Захарова И.Н., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Дмитриева Ю.А.* Рахит и гиповитаминоз D – новый взгляд на давно существующую проблему. Пособие для врачей. М., 2011. 96 с.
10. *Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А.* Известные и неизвестные эффекты витамина D // *Вопросы современной педиатрии.* 2013. Т. 12. № 2. С. 20–25.
11. *Bouillon R.* Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications // *Endocrinology* / Ed. by L.J. de Groot, J.L. Jameson. Philadelphia: WB Saunders, 2001. P. 1009–1028.
12. *Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C. et al.* Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 84. № 1. P. 18–28.
13. *Захарова И.Н., Коровина Н.А., Дмитриева Ю.А.* Роль метаболитов витамина D при рахите у детей // *Педиатрия.* 2010. Т. 89. № 3. С. 68–73.
14. *Brown E.M., Gamba G., Riccardi D. et al.* Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid // *Nature.* 1993. Vol. 366. № 6455. P. 575–580.
15. *Holick M.F., Garabedian M.* Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications // *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* / Ed. by M.J. Favus. Sixth edition. Chapter 17. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006. P. 129–137.
16. *Sahota O., Mundy M.K., San P. et al.* The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis // *Bone.* 2004. Vol. 35. № 1. P. 312–319.
17. *Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C. et al.* Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 84. № 1. P. 18–28.
18. *Adams J.S., Lee G.* Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication // *Ann. Intern. Med.* 1997. Vol. 127. № 3. P. 203–206.
19. *Koutkia P., Chen T.C., Holick M.F.* Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 1. P. 66–67.
20. *Wagner C.L., Greer F.R.; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition.* Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents // *Pediatrics.* 2008. Vol. 122. № 5. P. 1142–1152.
21. *Дмитриева Ю.А.* Факторы риска и особенности течения рахита у детей раннего возраста в современных условиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 24 с.
22. *Madden K., Feldman H.A., Smith E.M. et al.* Vitamin D deficiency in critically ill children // *Pediatrics.* 2012. Vol. 130. № 3. P. 421–428.
23. *Harel Z., Flanagan P., Forcier M., Harel D.* Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment // *J. Adolesc. Health.* 2011. Vol. 48. № 5. P. 448–452.
24. *Ganji V., Zhang X., Shaikh N., Tangpricha V.* Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001–2006 // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 94. № 1. P. 225–233.
25. *Shin Y.H., Kim K.E., Lee C. et al.* High prevalence of vitamin D insufficiency or deficiency in young adolescents in Korea // *Eur. J. Pediatr.* 2012. Vol. 171. № 10. P. 1475–1480.
26. *Brehm J.M., Acosta-Pérez E., Klei L. et al.* Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 186. № 2. P. 140–146.
27. *Sharief S., Jariwala S., Kumar J. et al.* Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006 // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. № 5. P. 1195–1202.