

Обеспеченность витамином D детей и подростков с муковисцидозом, проживающих на юге России, в зимнее время года

Л.Я. КЛИМОВ¹, С.В. ДОЛБНЯ¹, Е.И. КОНДРАТЬЕВА², А.А. ДЯТЛОВА¹, Е.А. ЕНИНА^{1,3}, В.А. КУРЬЯНИНОВА^{1,4}, А.Н. КАСЬЯНОВА⁵, Е.К. ЖЕКАЙТЕ², Д.В. БОБРЫШЕВ¹, И.В. МАРКАРОВА⁴, Т.М. ВДОВИНА⁶, А.А. ШАФОРОСТ⁶

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Россия, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»: 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»: 355029, Россия, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филлипского»: 355002, Россия, г. Ставрополь, ул. Пономарёва, д. 5

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1

⁶ Автономная некоммерческая медицинская организация «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр»: 355017, г. Ставрополь, ул. Ленина, 304

Информация об авторах:

Климов Леонид Яковлевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (8652) 35-23-31; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Долбня Светлана Викторовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (8652) 35-23-31

Кондратьева Елена Ивановна – д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: +7 (499) 612-86-07

Дятлова Анна Александровна – студентка педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здра-

воохранения Российской Федерации; тел.: +7 (8652) 35-23-31

Енина Елена Александровна – к.м.н., заведующая краевым детским пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница», главный внештатный детский пульмонолог Минздрава Ставропольского края; тел.: +7 (8652) 35-61-55

Курьянинова Виктория Александровна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (8652) 35-23-31

Жекайте Елена Кястутисовна – научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: +7 (499) 612-86-07

Касьянова Анна Николаевна – клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 252-21-04

Бобрышев Дмитрий Викторович – к.м.н., начальник Центра персонализированной медицины ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (8652) 35-23-31

Маркарова Инна Валерьевна – заведующая педиатрическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филлипского»; тел.: +7 (8652) 71-87-39

Вдовина Татьяна Михайловна – к.м.н., врач-генетик Центра охраны семьи и репродукции автономной некоммерческой медицинской организации «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр»; +7 (8652) 95-19-51

Шафорост Анна Александровна – врач-генетик Центра охраны семьи и репродукции автономной некоммерческой медицинской организации «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр»; +7 (8652) 95-19-51

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты определения витамина D у детей с муковисцидозом и у здоровых детей, проживающих на юге России. Продемонстрирована высокая частота дефицита и недостаточности витамина D у пациентов с муковисцидозом (86,7%). Уровень 25(OH)D, характеризующий обеспеченность витамином D, прогрессивно снижается у больных и здоровых детей, при этом во всех возрастных периодах у пациентов с муковисцидозом он достоверно ниже, чем у здоровых детей. Корреляция между уровнем кальцидиола сыворотки крови и возрастом пациентов с муковисцидозом составила $r = -0,44$ ($p = 0,015$).

Прием профилактических (500–1000 МЕ/сут) и лечебных (1500–3000 МЕ/сут) доз холекальциферола у пациентов с муковисцидозом сопровождается менее значительным приростом уровня кальцидиола по сравнению со здоровыми детьми.

Выявлен достоверно более низкий уровень 25(OH)D у больных кистозным фиброзом, инфицированных *Staph. aureus*.

У детей с муковисцидозом, имеющих гипохолестеринемию, показатели 25(OH)D достоверно ниже, чем у пациентов с нормальным уровнем холестерина.

Факторами риска развития тяжелого гиповитаминоза D у детей с муковисцидозом являются возраст, задержка физического развития, внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, наличие хронической бронхолегочной инфекции *Staph. aureus*. С учетом проведенного исследования дозировка холекальциферола у пациентов с муковисцидозом должна минимум в 2 раза превосходить таковую у здоровых детей.

Ключевые слова: витамин D, муковисцидоз, метаболизм, гиповитаминоз D, 25(OH)D, панкреатическая недостаточность.

Для цитирования: Климов Л.Я., Долбня С.В., Кондратьева Е.И., Дятлова А.А., Енина Е.А., Курьянинова В.А., Касьянова А.Н., Жекайте Е.К., Бобрышев Д.В., Маркарова И.В., Вдовина Т.М., Шафорост А.А. Обеспеченность витамином D детей и подростков с муковисцидозом, проживающих на юге России, в зимнее время года. *Медицинский совет*. 2019; 2: 240-249. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-240-249>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin d status during winter months

AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS LIVING IN SOUTHERN RUSSIA

Leonid Ya. KLIMOV¹, Svetlana V. DOLBNYA¹, Elena I. KONDRATYEVA², Anna A. DYATLOVA¹, Elena A. ENINA^{1,3}, Viktoria A. KURYANINOVA^{1,4}, Anna N. KASYANOVA⁵, Elena K. ZHEKAITE², Dmitry V. BOBRYSHV¹, Inna V. MARKAROVA⁴, Tatyana M. VDOVINA⁶, Anna A. SHAFOROST⁶

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 310 Mira Str., Stavropol, Stavropol Krai, Russia, 355017

² Federal State Budgetary Research Institution «Medical Genetic Research Center»: 1 Moskvorechie Str., Moscow, Russia, 115522

³ State Budgetary Healthcare Institution of Stavropol Krai «Regional Children's Clinical Hospital»: 3 Semashko Str, Stavropol, Russia, 355029

⁴ State Budgetary Healthcare Institution of Stavropol Krai «Philipsky City Children's Clinical Hospital», 5 Ponomareva Str., Stavropol, Russia, 355002

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya Str., Moscow, 12599

⁶ Autonomous Non-Profit Medical Organization «Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center»: 304 Lenina Str., Stavropol, 355017

Author credentials:

Klimov Leonid Yakovlevich – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Chair of Intermediate Level Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (8652) 35-23-31; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Dolbnya Svetlana Viktorovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Intermediate Level Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (8652) 35-23-31

Kondratieva Elena Ivanovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Research Clinical Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Research Institution «Medical Genetic Research Center»; Tel.: +7 (499) 612-86-07

Dyatlova Anna Alexandrovna – student, Paediatrics Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the

Russian Federation; Tel.: +7 (8652) 35-23-31

Enina Elena Alexandrovna – Cand. of Sci. (Med.), Head of Regional Children's Pulmonology Department, Stavropol Krai State Budgetary Healthcare Institution «Regional Children's Clinical Hospital», Chief Visiting Pediatric Pulmonologist of the Ministry of Health of Stavropol Krai, Tel.: +7 (8652) 35-61-55

Kuryaninova Viktoria Alexandrovna – Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (8652) 35-23-31

Zhekaite Elena Kyastutisovna – Researcher, Research Clinical Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Research Institution «Medical Genetic Research Center»; Tel.: +7 (499) 612-86-07

Kasyanova Anna Nikolaevna – Resident Medical Practitioner, Speransky Chair of Pediatrics with Course of Polyclinic Pediatrics Federal State Budgetary Educational Institution of Further

Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 252-21-04

Bobryshv Dmitry Viktorovich – Cand. of Sci. (Med.), Head of Personalized Medicine Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (8652) 35-23-31

Markarova Inna Valerievna – Head of Pediatrics Department, Stavropol Krai State Budgetary Healthcare Institution «Philipsky City Children's Clinical Hospital», Tel.: +7 (8652) 71-87-39

Vdovina Tatyana Mikhailovna – Cand. of Sci. (Med.), geneticist, Family Protection and Reproduction Center, Autonomous Non-Profit Medical Organization «Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center»; +7 (8652) 95-19-51

Shaforost Anna Alexandrovna – geneticist, Family Protection and Reproduction Center, Autonomous Non-Profit Medical Organization «Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center»; +7 (8652) 95-19-51

ABSTRACT

The article presents the results of vitamin D tests in children with cystic fibrosis and in healthy children living in the South of Russia. The study showed the high prevalence of vitamin D deficiency and inadequate levels in patients with cystic fibrosis (86.7%). 25(OH)D level characterizing the vitamin D status decreases progressively in patients and healthy children. With regard to the above mentioned, it is significantly lower in patients with cystic fibrosis than in healthy children in all age periods. The correlation between the serum calcidiol level and the age of patients with cystic fibrosis was $r = -0.44$ ($p = 0.015$).

Intake of prophylactic (500--1000 IU/day) and therapeutic (1500--3000 IU/day) doses of cholecalciferol results in a less significant increase in calcidiol levels in patients with cystic fibrosis compared with healthy children.

A significantly lower 25(OH)D level was detected in patients with cystic fibrosis infected with *Staph. aureus*.

The 25(OH)D levels are significantly lower in children with cystic fibrosis and hypocholesterolemia, than in patients with normal cholesterol levels.

Risk factors for the development of severe hypovitaminosis D in children with cystic fibrosis are age, physical developmental delay, exocrine pancreatic insufficiency, presence of chronic *Staph. Aureus* bronchopulmonary infection.

Given the conducted study, the dosage of cholecalciferol in patients with cystic fibrosis should be at least 2 times higher than that in healthy children.

Keywords: vitamin D, cystic fibrosis, metabolism, hypovitaminosis D, 25(OH)D, pancreatic insufficiency.

For citing: Klimov L.Ya., Dolbnya S.V., Kondratyeva E.I., Dyatlova A.A., Enina E.A., Kuryaninova V.A., Kasyanova A.N., Zhekaite E.K., Bobryshv D.V., Markarova I.V., Vdovina T.M., Shaforost A.A. Vitamin D status during winter months among children and adolescents with cystic fibrosis living in southern russia. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 2: 240-249. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-240-249>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Муковисцидоз (МВ, син. – кистозный фиброз), с оценкой заболеваемости 1 на 2500–4500 новорожденных, является одним из наиболее распространенных наследственных бронхолегочных заболеваний в индустриально развитых странах [1, 2]. Распространенность патологии в России ниже и составляет, по данным неонатального скрининга, в среднем, 1 случай на 10 тыс. новорожденных [3, 4].

Медико-социальная значимость муковисцидоза обусловлена относительно низкой продолжительностью жизни пациентов, высокими затратами на лечение и неизбежным снижением качества жизни больных, низким уровнем фертильности у женщин и бесплодием у мужчин [5]. Внедрение в лечение пациентов высокоактивных ферментных препаратов, в значительной степени компенсирующих панкреатическую недостаточность, сочетанное применение современных муколитиков (ДНК-аза) и эффективных в отношении синегнойной инфекции антибиотиков способствовали значительному прогрессу в профилактике и замедлении развития осложнений муковисцидоза, благодаря чему средняя продолжительность жизни больных муковисцидозом в развитых странах с 1969 по 2009 год выросла с 14 до 38–40 лет [3, 6]. По данным российских регистров, медиана выживаемости пациентов в нашей стране также заметно выросла. Тем не менее существующие меры по оказанию медицинской помощи больным муковисцидозом в большинстве регионов РФ остаются недостаточными, а смертность, к сожалению, до настоящего времени заметно превосходит европейские показатели [7].

Кистозный фиброз вызван дисфункцией CF-трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), хлоридного канала, присутствующего в эпителиальных клетках экзокринных желез. Ключевым фактором, от которого зависит прогноз выживаемости и продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом, является хроническая инфекция нижних дыхательных путей. Тяжесть инфекционного процесса в легких зависит от многих факторов: характера патогенной микрофлоры, морфологических изменений, сформированных в бронхолегочной системе вследствие хронического воспаления, нутритивного статуса и возможности энергетического обеспечения функции внешнего дыхания, состояния локального и системного иммунитета, сывороточной концентрации витамина D [8–11]. Выявлена достоверная связь между низкими значениями сывороточного витамина D и снижением легочных показателей у больных, нарушением врожденного иммунитета и снижением резистентности организма к хроническому бронхиту и ОРЗ, повышением риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [10, 12–15].

Поражение пищеварительной системы является вторым по значимости после нарушения функций легких фактором, определяющим выживаемость и продолжительность жизни больных муковисцидозом. Патологические изменения, прежде всего, затрагивают поджелудочную железу и печень, обуславливая наряду с общими для синдрома мальдигестии клиническими признаками и вторичную недостаточность витамина D [16, 17].

Панкреатическая недостаточность определяется у 85–93% больных муковисцидозом и зачастую является первым проявлением заболевания. Вследствие нарушения анионного транспорта белковый субстрат становится более вязким, и скорость его продвижения значительно замедляется, белковые преципитаты оседают на стенках мелких выводных протоков поджелудочной железы, вызывая их полную закупорку. Накопление активных ферментов, выработка которых продолжается, приводит к деструкции и атрофии ацинусов поджелудочной железы, при этом концентрация панкреатических ферментов в просвете двенадцатиперстной кишки недостаточна для обеспечения адекватного полостного пищеварения [6, 16].

Гиперсекреция желудочного сока, имеющаяся у 70% больных, на фоне сниженного количества бикарбонатов в соке поджелудочной железы приводит к низкому pH содержимого двенадцатиперстной кишки. Избыток бокаловидных клеток в кишечном эпителии, гиперпродукция вязких гликопротеинов в пристеночном слое тонкой кишки ведет к снижению всасывания питательных веществ. Значительное снижение скорости продвижения содержимого в тонкой кишке может приводить к повышенному росту патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, развитию хронического воспаления, ведущего к усилению процессов мальдигестии и мальабсорбции жиров, белков и в меньшей степени углеводов, закономерно сопровождающемуся вторичной недостаточностью содержания жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) [6, 17].

Весьма высока при муковисцидозе частота поражения гепатобилиарной системы [17, 18]. Белок CFTR локализуется в апикальных мембранах эпителиальных клеток желчных протоков, где развиваются типичные для муковисцидоза электролитные расстройства. В результате этого желчь становится чрезмерно вязкой, что приводит к развитию внутripеченочного гепатоцеллюлярного и канальцевого холестаза. Формируется ряд патологических реакций: задержка гепатотоксичных желчных кислот, продукция медиаторов воспаления, цитокинов и свободных радикалов, усиление перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран, избыточное поступление желчи в кровь и ткани с параллельным уменьшением или даже отсутствием желчи в кишечнике [6, 17].

В большинстве случаев исходом этих процессов является фокальный билиарный фиброз, реже – мультинодулярный билиарный цирроз и портальная гипертензия [18]. У больных муковисцидозом с клиническими признаками заболевания печени обычно выявляются тяжелые нарушения нутритивного статуса, изменения белкового, жирового и углеводного обмена, нарушения баланса макро- и микронутриентов, включая метаболизм гормонов и гормоноподобных соединений, к которым, в частности, относится витамин D, и закономерное снижение продукции плазменных факторов свертывания крови [18–20].

Муковисцидоз сопровождается снижением абсорбции и разнообразными нарушениями метаболизма витамина D. Более 20 исследований подтвердили низкий уровень 25(OH)D у пациентов, проживающих в разных

странах и на разных широтах. В недавних исследованиях из крупных центров по изучению муковисцидоза показано, что более 90% пациентов имели уровни 25(OH)D менее 30 нг/мл (75 нмоль/л) [21, 22].

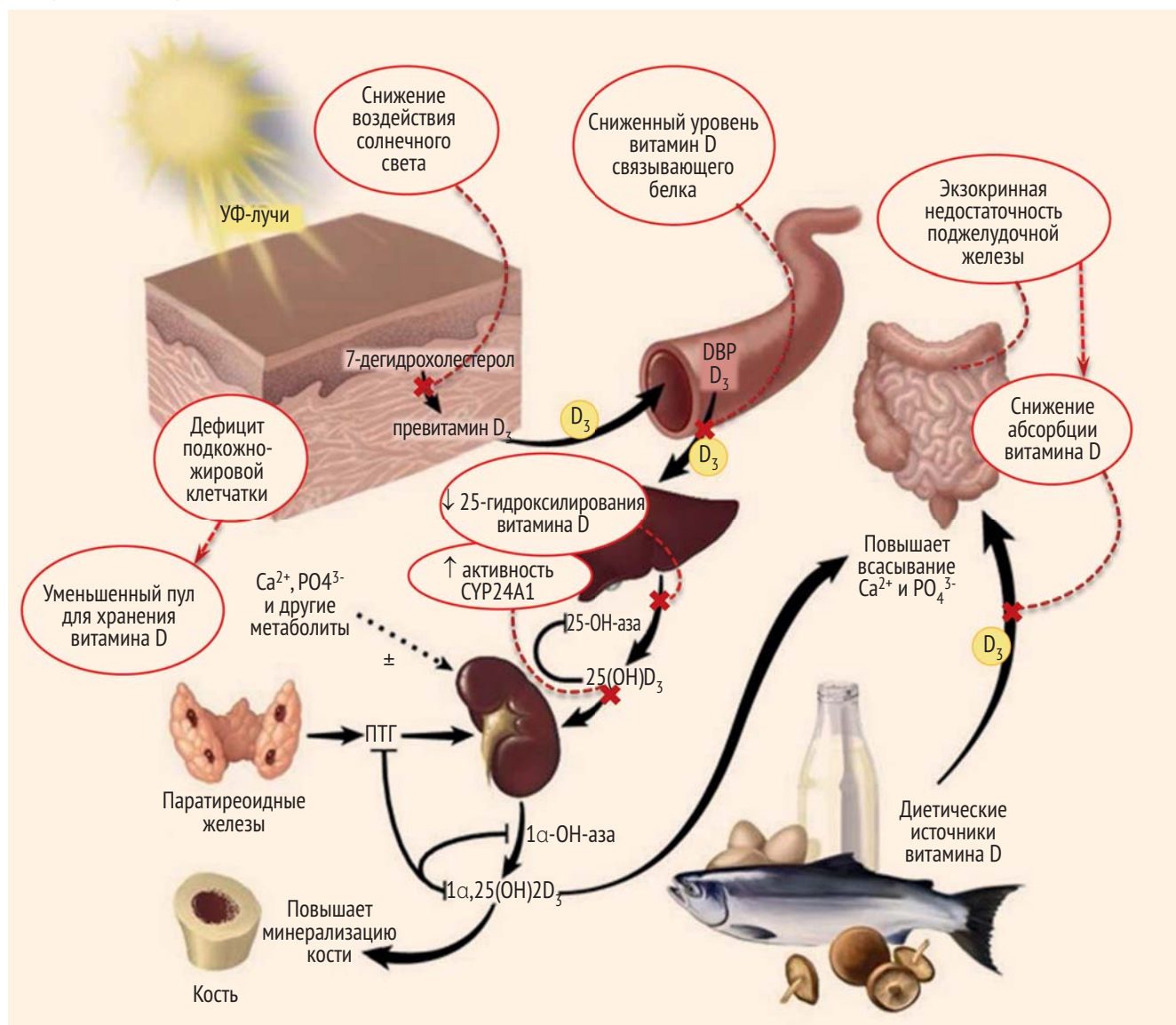
У больных с муковисцидозом может быть снижен эндогенный синтез витамина D, так как многие пациенты вполне сознательно и активно избегают воздействия солнечного света из-за фоточувствительности вследствие использования некоторых антибиотиков. Пациенты с кистозным фиброзом, которые подвергаются воздействию ультрафиолетовых лучей, зачастую имеют истонченный подкожно-жировой слой, не способный депонировать должные объемы холекальциферола, что еще более усугубляет проблему. Снижение хранения как продуцируемого, так и потребляемого витамина D также может быть связано с уменьшением уровня витамин-D-связывающего белка (DBP) у пациентов с CF [23].

В дополнение к мальабсорбции витамина D пациенты с муковисцидозом имеют проблемы с гидроксилированием холекальциферола в печени. R.K. Lark и соавт. высказали точку зрения об ускоренном выделении витамина D до воздействия печеночной 25-гидроксилазы за счет энтерогепатического демпинга. Повышенная окислительная активность и активность цитохрома P450 (CYP24A1) приводит к ускоренной деградации метаболитов 25(OH)D. Среди причин дефицита витамина D при муковисцидозе, наряду с гастроинтестинальными факторами, выделяют также снижение количества рецепторов к витамину D в тканях-мишенях, прежде всего в кишечнике [3, 23].

Многофакторный и мультисистемный патогенез формирования дефицита витамина D у пациентов с муковисцидозом проиллюстрирован на *рисунке 1*.

Последствия дефицита витамина D при муковисцидозе имеют достаточно большое клиническое значение. Так,

- **Рисунок 1.** Патогенез дефицита витамина D у пациентов с муковисцидозом
- **Figure 1.** Pathogenesis of vitamin D deficiency in patients with cystic fibrosis



даже незначительное снижение мышечной силы, обусловленное низким уровнем кальция в сыворотке крови, негативно отражается на функции внешнего дыхания, снижая экскурсию легких [24–26]. Снижение плотности костей в результате их недостаточной минерализации способствует возникновению переломов, в том числе переломов ребер, которые при муковисцидозе особенно опасны из-за снижения интенсивности дыхания и продуктивности кашля. Кроме того, витамин D обладает значимыми иммуностимулирующими эффектами, в частности способствует синтезу эндогенных антимикробных пептидов (АМП) [27–32].

В исследовании, посвященном изучению уровня витамина D у больных муковисцидозом, проживающих в московском регионе, показано, что в зависимости от времени года у 50–75% пациентов с МВ уровень 25(OH)D был менее 30 нг/мл. К факторам риска снижения концентрации витамина D в крови отнесены осенне-зимний период и старший возраст пациентов [33].

По результатам исследования, проведенного в Санкт-Петербурге, уровень витамина D менее 30 нг/мл был выявлен у 80,4% детей с муковисцидозом. Отмечены следующие риски дефицита витамина D: старший возраст, задержка линейного роста, дефицит веса, наличие сопутствующих заболеваний, применение системных кортикостероидов, замедление проведения скорости ультразвуковой волны при выполнении УЗ-денситометрии [34].

Закономерно, что серьезный интерес к изучению механизмов нарушения обеспеченности витамином D и их последствий у детей с муковисцидозом базируется на совокупности современных данных о его разнообразных кальциемических и некальциемических эффектах.

Цель исследования – изучить обеспеченность витамином D у детей с муковисцидозом, проживающих на юге России, определить факторы формирования риска его дефицита и направления возможной коррекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 детей, проживающих в Ставропольском крае и Карачаево-Черкесской Республике. В анализируемую группу вошли 30 пациентов с муковисцидозом в возрасте до 18 лет (15 мальчиков, 15 девочек). Больные с муковисцидозом разделены в зависимости от возраста на четыре группы: от 0 до 3 лет – 8 (26,7%), от 4 до 7 лет – 8 (26,7%), от 8 до 11 лет – 4 (13,3%), от 12 до 18 лет – 10 (33,3%) детей.

Контрольную группу составили 30 детей (17 девочек, 13 мальчиков), не имеющих хронических заболеваний. Среди них к группе от 0 до 3 лет принадлежало 12 (40,0%), от 4 до 7 – 6 (20,0%), от 8 до 11 лет – 5 (16,7%), от 12 до 18 лет – 7 (23,3%) детей.

Мутации в гене CFTR идентифицированы на этапе диагностики заболевания разными методами в образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов или лимфоцитов цельной крови: мультиплексной ПЦР на частые мутации.

Оценка физического развития у детей до 5 лет проводилась с использованием программы WHO Anthro (версия 3) и WHO AnthroPlus – у детей старше 5 лет.

Для выявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭПН) применялся непрямой метод – определение фекальной панкреатической эластазы-1 (FE1). Диагностическим критерием ЭПН считали уровень эластазы кала менее 200 нг/г: 100–200 нг/г – недостаточность легкой степени, 100–50 нг/г – средней степени тяжести, менее 50 нг/г – тяжелая панкреатическая недостаточность [15, 16].

Всем пациентам определяли уровень витамина 25(OH)D в сыворотке крови, взятой натощак. Определение концентрации витамина D проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Immunodiagnostic Systems Ltd. (IDS) к автоматическому многоканальному фотометру ELx808 для микропланшетов (BioTek Instruments, США).

Исследование проводили в феврале-марте 2018 г., когда уровень инсоляции минимален и синтез витамина D в коже практически не происходит [6]. Для оценки обеспеченности витамином D использовали термины: норма, недостаточность и дефицит витамина D. При концентрации ниже 10 нг/мл следует диагностировать тяжелый дефицит или авитаминоз. При концентрации от 10 до 20 нг/мл кальцидиола можно говорить о дефиците, от 20 до 30 нг/мл – о недостаточности. Нормальным нужно считать уровень витамина 25(OH)D в крови от 30 до 100 нг/мл [27].

Детям с муковисцидозом выполнялся биохимический анализ крови с определением общего холестерина, щелочной фосфатазы (ЩФ), АЛТ и АСТ.

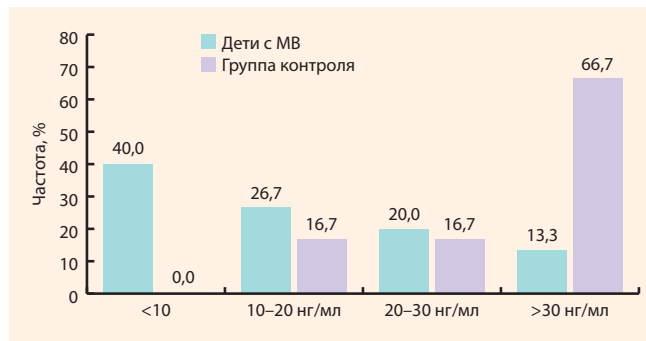
Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ AtteStat, STATISTICA v.10.0 (StatSoft Inc., США). Для выяснения типа распределения данных использовали критерий Шапиро – Уилка. Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных данных определяли медиану (Me), а также 25-й и 75-й квартили (25Q–75Q). В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента при распределении, отличный от нормального, в группах с количественными непараметрическими данными использовался U-критерий Манна – Уитни. Для выявления статистической значимости различий между качественными данными использовали критерий Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок. Для оценки связи между показателями использовали коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и Кендалла. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных было выявлено, что средний уровень 25(OH)D у детей с муковисцидозом составил 12,15 [7,6–20,2] нг/мл, в то же время у здоровых

● **Рисунок 2.** Частота различных уровней витамина D у здоровых детей и детей с МВ

● **Figure 2.** Prevalence of different vitamin D levels in healthy children and children with CF



детей показатель был достоверно выше – 34,75 [24,8–53,1] нг/мл ($p < 0,001$).

Нормальный уровень витамина D выявлен у 4 (13,3%) детей с муковисцидозом и у 20 (66,7%) детей контрольной группы. Недостаточный уровень витамина D в сыворотке крови (25(OH)D менее 30 нг/мл) обнаружен у 26 (86,7%) больных и лишь у 10 (33,3%) здоровых детей ($p < 0,001$). Частота тяжелого дефицита, недостаточности и нормальной обеспеченности витамином D у больных с муковисцидозом и здоровых детей представлена на рисунке 2.

До начала исследования препараты витамина D не получали 13 (43,3%) пациентов с муковисцидозом, 10 (33,3%) больных получали витамин D в дозировке 500–1000 МЕ/сут, а 7 (23,3%) детей – в дозе 1500–3000 МЕ/сут.

В контрольной группе не получали препараты витамина D 16 (53,3%) детей, в то время как дети, получавшие витамин D ($n = 14$; 46,7%), имели ожидаемо более высокие показатели 25(OH)D ($p < 0,001$). Данные представлены в таблице 1.

Анализ результатов, представленных в таблице 1, показывает не только вполне очевидный факт четырехкратного ($p < 0,001$), по сравнению со здоровыми детьми, снижения уровня 25(OH)D у детей, не получавших препараты холекальциферола, но и значительного снижения его концентрации в крови у детей, получавших профилактические дозы витамина D ($p < 0,001$). Показательно не только нали-

чие тяжелого дефицита витамина D у подавляющего большинства детей с муковисцидозом, но и гораздо меньшая выраженность дозозависимого эффекта назначения им препаратов холекальциферола. Очевидно, что даже прием лечебных дозировок витамина D (1500 – 3000 МЕ/сут) не позволяет детям с кистозным фиброзом достичь порогового уровня кальцидиола, характеризующего нормальную обеспеченность организма витамином D.

По результатам идентификации мутаций в гене CFTR у 20 (66,6%) больных в генотипе выявлены две «тяжелые» мутации (в том числе мутация $\Delta F508$), у 3 (10,0%) – «тяжелая» мутация + «мягкая» мутация, у 6 (20,0%) – «тяжелая» мутация + неидентифицированная мутация, у 1 (3,3%) ребенка при проведении ПЦР на частые мутации мутантный ген обнаружен не был. У больных с двумя «тяжелыми» мутациями медиана витамина D составила 10,6 [7,6–14,7] нг/мл, при наличии одной «тяжелой» мутации в сочетании с неидентифицированной мутацией – 11,1 [5,1–49,4] нг/мл ($p > 0,05$), у ребенка с неидентифицированной мутацией уровень витамина D составил 20,2 нг/мл.

Среди больных с генотипом $\Delta F508/\Delta F508$ 3 (60,0%) детей имели тяжелый дефицит, 1 (20,0%) – дефицит и 1 (20,0%) ребенок – недостаточность витамина D. В группе пациентов с гетерозиготным статусом по мутации $\Delta F508$ тяжелый дефицит выявлен у 6 (40,0%), дефицит – у 5 (33,3%), недостаточность – у 2 (13,3%), а нормальный уровень витамина D – лишь у 2 (13,3%) пациентов. Среди пациентов с другими верифицированными мутациями в 3 (30,0%) случаях диагностирован тяжелый дефицит витамина D, в 2 (20,0%) – дефицит, у 3 (30,0%) детей – недостаточность и у 2 (20,0%) пациентов – нормальные показатели 25(OH)D.

Среди больных с генотипом «тяжелая» мутация + «тяжелая» мутация 9 (45,0%) детей имели тяжелый дефицит, 7 (35,0%) – дефицит, 3 (15,0%) – недостаточность витамина D, у 1 (5,0%) ребенка уровень витамина D соответствовал норме. В группе пациентов с генотипом «тяжелая» мутация + «мягкая» мутация недостаточность выявлена у 2 (66,7%), нормальный уровень витамина D – у 1 (33,3%). Среди пациентов с генотипом «тяжелая» мутация + неидентифицированная мутация в 3 (50,0%) случаях диагностирован тяжелый дефицит витамина D, в 1 случае (16,7%) – дефицит и у 2 (33,3%) пациентов – нормальные показатели 25(OH)D (рис. 3).

● **Таблица 1.** Медиана 25(OH)D у больных муковисцидозом и здоровых детей в зависимости от суточной дозы витамина D

● **Table 1.** Median 25(OH)D in patients with cystic fibrosis and healthy children, depending on the daily dose of vitamin D

Группы	Уровень 25(OH)D, Ме [25Q-75Q], нг/мл			Достоверность различий (по Манну – Уитни)		
	Не получали препараты витамина D	Получали препараты витамина D		p_1	p_2	p_3
		500–1000 МЕ/сут	1500–3000 МЕ/сут			
Пациенты с муковисцидозом	7,8*** [4,8–8,3]	12,5*** [9,4–20,2]	21,4 [20,2–21,4]	<0,01	<0,01	<0,01
Контрольная группа	32,16 [17,5–35,5]	45,62 [34,6–53,7]	-	<0,001	-	-

p_1 – при сравнении групп, не получавших витамин D и получавших 500–1000 МЕ

p_2 – при сравнении групп, не получавших витамин D и получавших 1500–3000 МЕ

p_3 – при сравнении групп, получавших витамин D в дозе 500–1000 МЕ и 1500–3000 МЕ

*** - $p < 0,001$ – при сравнении показателей у контрольной группы и у детей с муковисцидозом

Уровень кальцидиола у детей анализируемых групп существенным образом различался в зависимости от возраста (табл. 2).

Показательно, во-первых, что медиана 25(OH)D снижается с возрастом как у больных, так и у здоровых детей, что отражает общую для российских детей закономерность снижения обеспеченности витамином D, неоднократно продемонстрированную в других исследованиях [32–36]. Тем не менее во всех возрастных группах у пациентов с муковисцидозом уровень кальцидиола был значительно ниже, чем у здоровых детей. При этом если разница показателей 25(OH)D между здоровыми и больными детьми в раннем возрасте составила 1,8 раза ($p < 0,05$), в 4–7 лет – 2,3 раза ($p < 0,01$), то в 8–11 лет составляет уже 4,6 раза ($p < 0,001$), то есть тяжесть дефицита витамина D нарастает по мере прогрессирования основного заболевания.

Отмечено, что уровень 25(OH)D у больных старшей возрастной группы несколько выше, чем у пациентов 4–7 и 8–11 лет, однако это противоречие объясняется тем, что препараты холекальциферола до исследования принимали 60% детей от 12 до 18 лет, в то время как в группе от 4 до 7 лет витамин D принимало 50% детей, в группе от 8 до 11 лет – лишь 25%. Наконец, очевидно, что несмотря на прием значительной частью пациентов с муковисцидозом препаратов холекальциферола, их дозировка ока-

● **Таблица 2.** Уровень 25(OH)D у больных муковисцидозом и здоровых детей в зависимости от возраста

● **Table 2.** Level 25(OH)D in cystic fibrosis patients and healthy children, depending on age

Возраст пациентов	Уровень 25(OH)D, Ме [25Q-75Q]		Достоверность различий (по Манну – Уитни)
	Дети с муковисцидозом	Здоровые дети	
0–3 года	29,3 [16,95–43,5]	53,4 [42,1–64,3]	<0,05
4–7 лет	11,05 [6,95–12,5]	25,8 [23,5–36,0]	<0,01
8–11 лет	7,6 [6,4–12,1]	34,6 [28,7–33,6]	<0,001
12–18 лет	10,25 [7,8–20,0]	18,2 [14,0–18,2]	<0,05
Всего	12,15 [7,6–20,2]	34,8 [24,8–53,1]	<0,001

● **Таблица 3.** Возраст и антропометрические показатели больных муковисцидозом в зависимости от уровня 25(OH)D

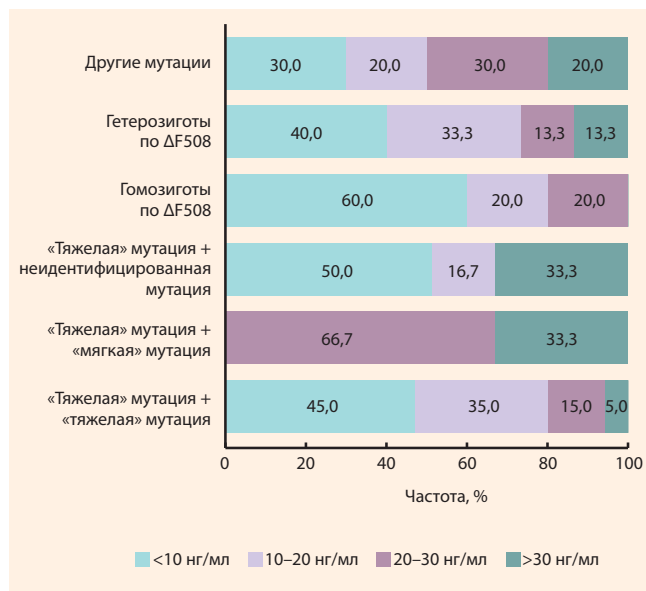
● **Table 3.** Age and anthropometric indices of patients with cystic fibrosis, depending on 25(OH)D level

Показатель	Уровень витамина D			Достоверность различий		
	Менее 20 нг/мл, n = 20	20–30 нг/мл, n = 6	Более 30 нг/мл, n = 4	P ₁	P ₂	P ₃
Возраст, лет	9,2 [5,7–13,3]	9,5 [3,8–13,1]	2,1 [1,8–2,7]	>0,05	<0,01	>0,05
Рост, перцентиль	47,5 [17,1–69,5]	16,7 [5,9–34,5]	71,6 [48,3–89,6]	>0,05	>0,05	<0,05
Вес, перцентиль	25,4 [9,9–41,6]	17,6 [15,95–24,4]	72,1 [58,5–87,4]	>0,05	<0,01	<0,01
ИМТ, перцентиль	16,8 [8,7–37,4]	14,7 [1,3–16,6]	67,4 [52,6–87,6]	>0,05	<0,01	<0,01

Примечание: P₁ – достоверность различий между показателями у детей с уровнем витамина D менее 20 нг/мл и от 20 до 30 нг/мл; P₂ – достоверность различий между показателями у детей с уровнем витамина D менее 20 нг/мл и более 30 нг/мл; P₃ – достоверность различий между показателями у детей с уровнем витамина D от 20 до 30 нг/мл и более 30 нг/мл.

● **Рисунок 3.** Распределение пациентов по уровню 25(OH)D в зависимости от генотипа муковисцидоза

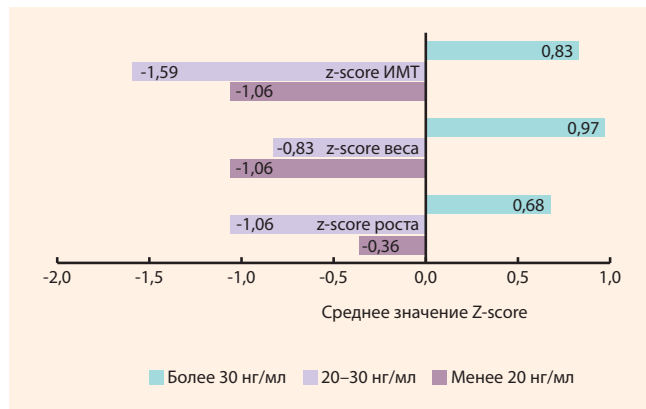
● **Figure 3.** Distribution of patients according to 25(OH)D levels depending on the genotype of cystic fibrosis



зывалась явно недостаточной для покрытия повышенной потребности больных в витамине D и достижения ими уровня нормальной обеспеченности, что требует изменения терапевтических подходов и существенного увеличения суточной дозы.

Корреляция между 25(OH)D сыворотки крови и возрастом пациентов в группе детей с муковисцидозом составила $r = -0,44$ ($p = 0,015$), а в контрольной группе – $r = -0,71$ ($p = 0,0005$). Этот факт свидетельствует о прогрессирующем падении обеспеченности витамином D с возрастом, несмотря на увеличивающуюся, на первый взгляд, с возрастом возможность эндогенного синтеза холекальциферола за счет инсоляции. Очевидно, что даже у проживающих на юге России школьников и подростков при имеющейся интенсивности солнечного излучения (в ультрафиолетовом спектре В – длина волны 280–315 нм) период и продолжительность пребывания на свежем воздухе, к сожалению, оказываются

- **Рисунок 4.** Средние значения Z-score у детей с разным уровнем обеспеченности витамином D
- **Figure 4.** Mean z-scores in children with different vitamin D status



недостаточными для синтеза необходимого количества витамина D, вследствие чего основным является экзогенный энтеральный путь поступления холекальциферола в организм.

При анализе антропометрических параметров установлено, что у больных муковисцидозом с дефицитом и тяжелым дефицитом витамина D имеется тенденция к более низким показателям Z-score и перцентилей ИМТ, роста и веса, чем у детей с нормальным уровнем 25(OH)D (табл. 3, рис. 4).

В контрольной группе между антропометрическими показателями у детей с нормальным и сниженным уровнем витамина D достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

При анализе микробного профиля верхних и нижних дыхательных путей больных выявлено, что у 11 (36,7%) имеется хроническая стафилококковая инфекция (*St. aureus*), у 2 (6,7%) – хроническая *Ps. aeruginosa*-инфекция, у 7 (23,3%) – ассоциация *St. aureus* + *Ps. aeruginosa*, у 3 (10,0%) – изолированная *Str. pyogenes*-инфекция, у 1 (3,3%) больного высевалась *Stenotrophomonas maltophilia*, у 6 (20,0%) детей с муковисцидозом микрофлору верхних и нижних дыхательных путей не определяли.

Среди детей с инфекцией *Ps. aeruginosa* уровень витамина D в сыворотке составил 12,8 [6,2–14,7] нг/мл, у детей с муковисцидозом, не инфицированных *Ps. aeruginosa*, – 12,0 [7,6–16,5] нг/мл ($p > 0,05$).

Средний уровень 25(OH) D у больных, имеющих хроническую *St. aureus*-инфекцию, был достоверно ниже, чем у неинфицированных детей, и составил 10,1 [7,6–12,5] нг/мл и 20,2 [9,4–21,4] нг/мл соответственно ($p < 0,05$) (рис. 5).

Среди пациентов с муковисцидозом уровень общего холестерина крови снижен у 12 (40,0%) детей, находился в пределах нормы – у 13 (43,3%) и у 5 (16,7%) не был известен. Среди детей с нормальными показателями общего холестерина средний уровень витамина D составил 16,5 [9,95–20,2] нг/мл, с гипохолестеринемией – 9,4 [6,2–12,4] ($p < 0,05$). Корреляция между показателями

общего холестерина и 25(OH)D сыворотки крови у детей с муковисцидозом составила $r = 0,30$ ($p = 0,14$).

Для адекватного всасывания жирорастворимого 25(OH)D в тонком кишечнике необходимо наличие достаточного количества липолитических ферментов поджелудочной железы. Среди обследованных детей у 17 (56,7%) была выявлена недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы: у 10 (33,3%) – легкой степени, у 4 (13,3%) – средней степени тяжести, у 3 (10,0%) – тяжелая панкреатическая недостаточность; у 5 (16,7%) – нормальная функция ПЖЖ, у 8 (26,7%) детей с МВ уровень эластазы не определялся. Средний уровень кальцидиола у детей с панкреатической недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени составил, соответственно, 14,4 [9,4–22,5] нг/мл, 9,5 [6,6–15,7] нг/мл и 20,0 [12,6–20,7] нг/мл, а у больных муковисцидозом без панкреатической недостаточности – 12,7 (4,3–8,6) нг/мл ($p > 0,05$). Корреляция между уровнем фекальной панкреатической эластазы и 25(OH)D сыворотки у больных МВ составила $r = 0,28$ ($p = 0,35$).

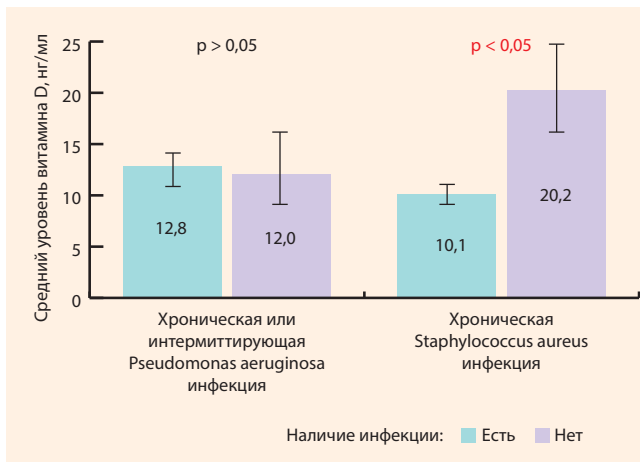
Полученные нами результаты позволили скорректировать дозировку препаратов витамина D детям с муковисцидозом. Больным, имеющим уровень кальцидиола ниже 20 нг/мл, назначалась суточная доза 4000 МЕ/сут, от 20 до 30 нг/мл – 2000 МЕ/сут, больные с нормальным уровнем 25(OH)D в настоящее время получают 1000 МЕ/сут витамина D для профилактики развития его дефицита.

ВЫВОДЫ

Недостаточный уровень витамина D в сыворотке крови (25(OH)D < 30 нг/мл) обнаружен у 86,7% больных муковисцидозом и у 33,3% здоровых детей, проживающих на юге России.

Прием стандартных профилактических (500–1000 МЕ/сут) и лечебных (1500–3000 МЕ/сут) доз препаратов холекальциферола у больных муковисцидозом сопровождался

- **Рисунок 5.** Медиана 25(OH)D у детей, инфицированных и не инфицированных *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*
- **Figure 5.** Median 25(OH)D in children with/without *St. aureus* and *Ps. aeruginosa* infection



ждается менее значительным приростом уровня 25(OH)D, чем у здоровых детей.

Уровень витамина D в сыворотке крови у пациентов с МВ зависит от возраста, причем чем старше ребенок, тем выше вероятность дефицита витамина D. Степень дефицита витамина D максимальна у детей с генотипом «тяжелая» мутация + «тяжелая» мутация (гомозигот F508del).

У больных, имеющих хроническую инфекцию *Staph. aureus*, медиана кальцидиола достоверно ниже, чем у детей, не инфицированных *Staph. aureus*.

Больные муковисцидозом с поражением печени и гипохолестеринемией имеют достоверно более низкие уровни витамина D, чем пациенты без поражения печени и с нормальным уровнем холестерина.



Получили/Received 12.09.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мазурова Н.В., Сурков А.Н., Бушуева Т.В. Адаптация к заболеванию и процессу лечения детей с редкими наследственными болезнями обмена веществ и их родителей. *Актуальные проблемы психологического знания*. 2013;2: 107–117. [Mazurova N.V., Surkov A.N., Bushueva T.V. Adaptation to the disease and treatment of children with rare hereditary metabolic diseases and their parents. *Aktualnye Problemy Psikhologicheskogo Znaniya*. 2013;2:107–117.] (In Russ).
2. Байдакова Г.В., Захарова Е.Ю., Канивец И.В., Коновалов Ф.А., Стрельников В.В., Куцев С.И. Диагностика врожденных и наследственных болезней у детей: достижения и перспективы развития. *Вестник РосЗдравнадзора*. 2016; 3:27–33. [Baidakova G.V., Zakharova E.Yu., Kanivets I.V., Kononov F.A., Strelnikov V.V., Kutsev S.I. Diagnosis of congenital and hereditary diseases in children: achievements and development prospects. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;3:27–33.] (In Russ).
3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2014, 672 с. [Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. Cystic fibrosis. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2014, 672 p.] (In Russ).
4. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю. и др. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе». *Педиатр*. 2016; 8(1):80–96. [Shaginyan I.A., Chernukha M.Yu., Kapranov N.I., Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., et al. Consensus «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy», Section «Microbiology and epidemiology of chronic respiratory infection in cystic fibrosis». *Pediatr*. 2016;8(1):80–96.] (In Russ).
5. Красовский С.А., Самойленко В.А., Амалина Е.Л. Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; 1:42–46. [Krasovsky S.A., Samoilenko V.A., Amelina E.L. Cystic fibrosis: diagnosis, clinic picture, basic principles of therapy. *Atmosfera. Pulmonologiya i Allergologiya*. 2013;1:42–46.] (In Russ).
6. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Рославцева Е.А. Обзор национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» для диетологов и гастроэнтерологов. *Вопросы детской патологии*. 2018;6(1):58–74. [Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Roslavtseva E.A. Review of the national consensus «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy» for nutritionists and gastroenterologists. *Voprosy Detskoj Patologii*. 2018;6(1):58–74.] (In Russ).
7. Иванова О.Н. Муковисцидоз у детей. *Успехи современной науки*. 2017; 7:180–183. [Ivanova O.N. Cystic fibrosis in children. *Uspekhi Sovremennoy Nauki*. 2017;7:180–183.] (In Russ).
8. Mogayzel P.J., Jr. and Flume P.A. Update in cystic fibrosis 2009. *American Journal of Respiratory and Critical Care*. 2010;181:539–544.
9. Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А., Пивкина Н.В., Жилина С.В., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Никонова В.С., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Семькин С.Ю., Амалина Е.Л., Красовский С.А. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам. *Медицинский совет*. 2016; 15:84–89. [Polikarpova S.V., Kondratieva E.I., Shabalova L.A., Pivkina N.V., Zhilina S.V., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Nikonova V.S., Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Semykin S.Yu., Amelina E.L., Krasovsky S.A. The respiratory tract microflora in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics. *Meditsinsky Sovet*. 2016;15:84–89.] (In Russ).
10. Cohen-Cymberek M., Shoseyov D., Kerem E. Managing cystic fibrosis. Strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *American Journal of Respiratory and Critical Care*. 2011; 183:1463–1471.
11. Van de Weert-van Leeuwen P.B., Sliker M.G., Hulsebos H.J., Kruitwagen C.L.J.J., van der Ent C.K., Arets H.G.M. Chronic infection and inflammation affect exercise capacity in cystic fibrosis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2011;39(4):893–898.
12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Мартынов А.И. Роль обеспеченности витамином D в регуляции иммунитета и в обеспечении противомикробной защиты у взрослых. *Терапия*. 2017;16(6):81–88. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Martynov A.I. The role of vitamin D status in the regulation of immune function and anti-infective protection in adults. *Terapiya*. 2017;16(6):81–88.] (In Russ).
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Малавская С.И. Роль витамина D в регуляции иммунитета, профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей. *Медицинский совет*. 2017; 19:52–60. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zakharova I.N., Malavskaya S.I. The role of vitamin D in the regulation of immunity, prevention and treatment of infectious diseases in children. *Meditsinsky Sovet*. 2017;19:52–60.] (In Russ).
14. Аверина И.А., Сергиенко Д.Ф., Дугужева О.С., Гаджиев Р.М. Хронические заболевания легких в контексте иммуногенетического влияния витамина D. *Успехи современной науки*. 2017;9(4):210–214. [Averina I.A., Sergienko D.F., Duguzheva O.S., Gadzhiev R.M. Chronic lung diseases in the context of vitamin D immunogenetic effect. *Uspekhi Sovremennoy Nauki*. 2017;9(4):210–214.] (In Russ).
15. Захарова И.Н., Касьянова А.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Симакова М.А., Дедикова О.В., Кольцов К.А. Микробиом респираторного тракта: что известно сегодня? *Педиатрия* (Прил. к журн. *Consilium Medicum*). 2018; 4: 10–17. [Zakharova I.N., Kasyanov A.N., Klimov L.Ya., Kuryaninova V.A., Simakova M.A., Dedikova O.V., Koltsov K.A. Respiratory tract microbiome: what is known today? *Pediatriya* (Appendix. to the *Consilium Medicum Journal*). 2018;4:10–17.] (In Russ).
16. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Поражение системы пищеварения при муковисцидозе. *Ремедиум*. 2009;5:22–23. [Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. Digestive system dysfunction in patients with cystic fibrosis. *Remedium*. 2009;5:22–23.] (In Russ).
17. Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Кусова З.А., Капранов Н.И. Система пищеварения при муковисцидозе – терапия наиболее важных патологических состояний. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2012; 1:2–6. [Kashirskaya N.Yu., Sherman V.D., Kusova Z.A., Kapranov N.I. Digestive system in cystic fibrosis: management of the most important pathological conditions. *Gastroenterologiya St. Petersburg*. 2012;1:2–6.] (In Russ).
18. Bartlett J.R., Friedman K.J., Ling S.C. et al. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*. 2009;302(10):1076–1083.
19. Громова О.А., Трошин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. Под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. М.: ТОРУС ПРЕСС, 2017. 576 с. [Gromova O.A., Troshin I.Yu. Vitamin D: paradigm shift. Under the editorship of Acad. of RAS E.I. Gusev, Prof. I.N. Zakharova. М.: TORUS PRESS, 2017. 576 p.] (In Russ).
20. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A., Maguiness K., Enders J., Robinson K.A., Marshal B.C., Borowitz D. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(4):1082–1093.
21. Boyle M.P., Noschese M.L., Watts S.L., Davis M.E., Stenner S.E., Lechtzin N. Failure of high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172(2):212–217.
22. Rovner A.J., Stallings V.A., Schall J.I., Leonard M.B., Zemel B.S. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 86(6):1694–1699.
23. Hall W.B., Sparks A.A., Aris R.M. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *International Journal of Endocrinology*. 2010; Article ID 218691, 9 pages. doi:10.1155/2010/218691.
24. Finklea J.D., Grossmann R.E., Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease: A review of molecular mechanisms and clinical studies. American Society for Nutrition. *Adv. Nutr.* 2011; 2:244–253.
25. Zosky G.R., Berry L.J., Elliot J.G., James A.L., Gorman Sh., Hart P.H. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *American Journal of Respiratory and Critical Care*. 2011; 183:1336–1343.
26. Li W., Dong H., Zhao H., Song J., Tang H., Yao L., Liu L., Tong W., Zou M., Zou F., Cai S. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents toluene diisocyanate-induced airway epithelial barrier disruption.

- tion. *International Journal of Molecular Medicine*. 2015; 36:263–270.
27. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ, 2018. 96 с. [National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to treatment.» Union of Pediatricians of Russia [et al]. M.: *Pediatr*, 2018. 96 p.] (In Russ).
 28. Долбня С.В., Курьянинова В.А., Абрамска Л.М., Аксенов А.Г., Анисимов Г.С. и др. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 2. Некальциемические эффекты витамина D. *Вестник молодого ученого*. 2015; 4:24–34. [Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Abramskaya L.M., Aksenov A.G., Anisimov G.S., et al. Vitamin D and its biological role in humans. Communication 2. Non-calcemic effects of vitamin D. *Vestnik Molodogo Uchenogo*. 2015;4:24–34.] (In Russ).
 29. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В. и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинойфекционной защиты. *Педиатрия*. 2017; 96(4):171–179. [Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Yagupova A.V., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., et al. The role of antimicrobial peptides and vitamin D in the formation of anti-infective protection. *Pediatriya*. 2017;96(4):171–179.] (In Russ).
 30. Алешина Г.М., Кокряков В.Н., Шамова О.В., Орлов Д.С. и др. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета. *Медицинский академический журнал*. 2010; 4:149–160. [Aleshina G.M., Kokryakov V.N., Shamova O.V., Orlov D.S., et al. Modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of immunity. *Meditsinsky Akademichesky Zhurnal*. 2010;4:149–160.] (In Russ).
 31. Pincikova T., Paquin-Proulx D., Sandberg JK., Flodström-Tullberg M., Hjelte L. Clinical impact of vitamin D treatment in cystic fibrosis: a pilot randomized, controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2017;71:203–205.
 32. Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Шмаргина Г.В., Никонова В.С., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Костюк С.В. Содержание витамина D в разные периоды года при муковисцидозе у пациентов московского региона. *Вопросы детской диетологии*. 2017;15(4):21–27. [Kondratieva E.I., Zhekayte E.K., Shmargina G.V., Nikonova V.S., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Kostyuk S.V. Vitamin D levels at different periods of the year in patients with cystic fibrosis of the Moscow region. *Voprosy Detskoj Dietologii*. 2017;15(4):21–27.] (In Russ).
 33. Пашкевич А.А., Борисенко Т.С., Кайстрия И.В., Орлов А.В., Дорофейков В.В., Желенина Л.А., Костик М.М. Дефицит витамина D у детей с муковисцидозом. *Лечение и профилактика*. 2018; 8: 5–12. [Pashkevich, A.A., Borisenko, T.S., Kaystrya, I.V., Orlov, A.V., Dorofeykov, V.V., Zhelenina, L.A., Kostik, M.M. Vitamin D deficiency in children with cystic fibrosis. *Lechenie i Profilaktika*. 2018;8:5–12.] (In Russ).
 34. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В., Малавская С.И., Курьянинова В.А., Долбня С.В. и др. Обеспеченность витамином D и коррекция его недостаточности у детей раннего возраста в Российской Федерации (фрагмент Национальной программы). *Практическая медицина*. 2017; 5(106): 22–28. [Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Maltsev S.V., Malavskaya S.I., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., et al. Vitamin D status and treatment of its deficiency in young children in the Russian Federation (a fragment of the National Program). *Prakticheskaya Meditsina*. 2017;5(106):22–28.] (In Russ).
 35. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Соловьева Е.А., Сугян Н.Г., Антоненко Н.Э., Балашова Н.Д. и др. Недостаточность витамина D у детей города Москвы в зависимости от сезона года. *Практическая медицина*. 2017;5(106):28–31. [Zakharova, I.N., Tvorogova, T.M., Solovieva, E.A., Sugyan, N.G., Antonenko, N.E., Balashova, N.D., et al. Vitamin D deficiency in children of Moscow, depending on the season of the year. *Prakticheskaya Meditsina*. 2017;5(106):28–31.] (In Russ).
 36. Захарова И.Н., Соловьева Е.А., Климов Л.Я., Васильева С.В., Творогова Т.М., Сугян Н.Г. и др. Эффективность коррекции гиповитаминоза D у детей старшей возрастной группы, проживающих в Москве. *Медицинский совет*. 2017; 9:36–142. [Zakharova I.N., Solovieva E.A., Klimov L.Ya., Vasilyeva S.V., Tvorogova T.M., Sugyan N.G., et al. The effectiveness of hypovitaminosis D treatment in older children living in Moscow. *Meditsinsky Sovet*. 2017;9:36–142.] (In Russ).