

ВИТАМИН Д И ПОКАЗАТЕЛИ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СРЕДНЕЙ ПОЛОСЕ РОССИИ, В ПЕРИОД МАКСИМАЛЬНОЙ ИНСОЛЯЦИИ

А. В. ВИТЕБСКАЯ¹, Г. Е. СМЕРНОВА², А. В. ИЛЬИН¹

¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, г. Москва (директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²ФГУ ЦКС «Малаховка» ФМБА России, Московская обл. (главный врач – д.м.н. Н.А. Шмаков)

Дефицит витамина Д ассоциирован с рахитом в детском возрасте и остеопорозом у взрослых. Опубликованы данные о роли недостаточности витамина Д в развитии аутоиммунных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Наиболее точный метод диагностики недостаточности витамина Д – определение уровня 25-гидроксивитамина Д (25(ОН)-Д). Проведено изучение уровней витамина Д и показателей кальций-фосфорного обмена в период максимальной инсоляции у 140 здоровых детей и подростков, постоянно проживающих в средней полосе России. Недостаточность витамина Д (25(ОН)-Д ниже 20 нг/мл) выявлена у 38,6%; у 2,9% из них – тяжелый дефицит витамина Д (25(ОН)-Д ниже 8 нг/мл). Результаты согласуются с данными о распространенности гиповитаминоза Д в странах с аналогичной географической широтой. Для уточнения масштаба требуемой профилактики необходимо проведение аналогичных исследований в зимнее время – период минимальной инсоляции.



Витамин Д — прогормон, необходимый для абсорбции кальция в кишечнике, активно участвующий в регуляции кальций-фосфорного обмена в организме человека. Ему не совсем соответствует обычное определение витамина как «органического вещества, требуемого организму в качестве нутриента в очень небольших количествах». Необходимое для поддержания здоровья количество витамина может вырабатываться организмом, а его пищевые источники, основным среди которых является рыбий жир весьма ограничены [8].

Дефицит витамина Д ассоциирован с рахитом в детском возрасте и остеопорозом у взрослых. В течение последнего десятилетия опубликованы данные, свидетельствующие также о роли недостаточности витамина Д в развитии аутоиммунных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [5, 10, 25].

В летнее время — период максимальной инсоляции — уровень витамина Д достигает наибольших значений. Однако недостаточность витамина Д широко распространена во всех возрастных группах, географических регионах, в любое время года [14].

Частое бессимптомное течение гиповитаминоза Д, а также возрастные изменения уровней биохимических показателей кальций-фосфорного обмена в детском и подростковом возрасте не всегда позволяют вовремя заподозрить это состояние [19]. Появление доступных методов лабораторной диагностики, в частности определение 25-гидроксивитамина Д (25(ОН)-Д), упрощает диагностику и мониторинг терапии недостаточности витамина Д.

ЦЕЛИ

Изучение уровня витамина Д в период максимальной инсоляции у детей, постоянно проживающих в средней полосе России. Выявление лабораторных показателей, имеющих высокую диагностическую значимость при определении недостаточности витамина Д у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 15.06—15.08.2009 г. у 140 здоровых детей и подростков (68 мальчиков, 72 девочки) 4—18 лет, постоянно проживающих в средней полосе России, был проведен забор крови для исследования уровней 25(ОН)-Д, общего кальция, неорганического фосфора и щелочной фосфата-

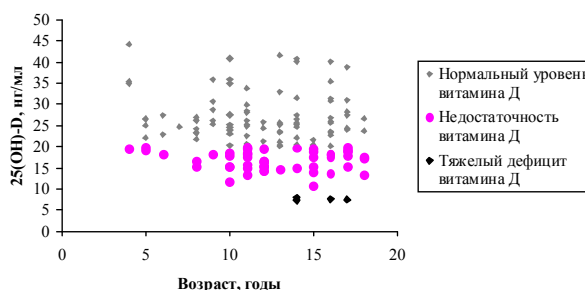
зы (ЩФ). Лабораторные исследования были выполнены на иммунохемилюминесцентном анализаторе LIASON.

Уровень 25(ОН)-Д ниже 20 нг/мл расценивался как недостаточность или дефицит витамина Д; ниже 8 нг/мл — как тяжелый дефицит витамина Д.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний уровень 25(ОН)-Д составил $22,9 \pm 7,3$ нг/мл (7,3–44,3) и не коррелировал с возрастом пациентов ($r = -0,16$, $p > 0,05$) (Рис. 1).

Рис. 1. Уровень 25(ОН)-Д у обследованных детей и подростков



Недостаточность витамина Д (25(ОН)-Д ниже 20 нг/мл) выявлена у 54 детей и подростков (38,6% обследованных; 25 мальчиков, 29 девочек). Статистически значимых различий по полу, возрасту и показателям кальций-фосфорного обмена между пациентами с нормальным уровнем и недостаточностью витамина Д выявлено не было (Таблица 1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика пациентов с нормальным уровнем и недостаточностью витамина Д

	№ человек (%)	Пол, женский/мужской	Возраст, лет	25(ОН)-Д, нг/мл	Кальций общий, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	ЩФ, МЕ/л
Пациенты с недостаточностью витамина Д	54 (38,6%)	29/25	12,7±	16,1±	2,39±	1,66±	478,6±
Пациенты с нормальным уровнем витамина Д	86 (61,4%)	43/43	11,7±	27,2±	2,41±	1,700,17 (1,30–2,10)	530,5±

В группе с недостаточностью витамина Д у 4-х подростков (2,9% обследованных; 1 мальчик, 3 девочки) 14—17 лет выявлен тяжелый дефицит витамина Д (25(ОН)-D ниже 8 нг/мл). Показатели общего кальция, фосфора и ЩФ у них соответствовали нормальным значениям. Однако при сравнении их с аналогичными показателями остальных участников исследования 14—17 лет (n=46) без тяжелого дефицита витамина Д выявлено, что уровень фосфора в сыворотке крови этих пациентов был статистически значимо ниже ($p=0,018$) (Таблица 2).

Таблица 2.

Показатели кальций фосфорного обмена у подростков 14—17 лет с тяжелым дефицитом витамина Д и без него

	N, человек	Пол, женский/мужской	Возраст, лет	25(ОН)-D, нг/мл	Кальций общий, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	ЩФ, МЕ/л
Пациенты с тяжелым дефицитом витамина Д	4	3/1	15,3±	7,6±	2,38±	1,43±	302,1±
Сверстники без тяжелого дефицита витамина Д	46	23/23	15,5±	23,8±	2,37±	1,58±	358,9±
P	-	-	-	-	-	0,018	-

ОБСУЖДЕНИЕ

Под термином «витамин Д» обычно подразумевают две молекулы стероидных прогормонов Д2 и Д3. Витамин Д3 (холекальциферол) вырабатывается в коже под воздействием солнечного или искусственного ультрафиолетового облучения. Его источником является предшественник холестерина — 7-дегидрохолестерин. Под воздействием ультрафиолета он конвертируется в провитамин Д3, который трансформируется в витамин Д3. Витамин Д2 (эргокальциферол) вырабатывается из аналогичного растительного стерола [8].

Витамин Д из пищи или вследствие индуцированной ультрафиолетом конверсии встраивается в структуру хиломикронов, в составе которых циркулирует в крови, где связывается с витамин Д-связывающим протеином (ВДСП). Высвобождение от ВДСП происходит в печени. Под воздействием рестриктивной 25-гидроксилазы витамин Д метаболизируется в 25-гидроксивитамин Д (25(ОН)-D). Затем превращения молекулы 25(ОН)-D могут пойти по двум путям. В классическом эндокринном пути 25(ОН)-D далее гидроксилируется в почках в 1,25-дигидроксивитамин Д (1,25(ОН)2-D или кальцитриол), который является активной гормональной формой витамина Д. Кальцитриол циркулирует в крови, где его основной ролью является контроль гомеостаза кальция и фосфора [8, 14].

Классический вариант метаболизма витамина Д. Регуляция кальций-фосфорного обмена.

В присутствии достаточного количества витамина Д абсорбция кальция в кишечнике достигает 30%, а в периоды активного роста ребенка — 60—80%. При дефиците витамина Д абсорбция кальция падает, низкий уровень ионизированного кальция стимулирует се-

крецию паратгормона (ПТГ), который увеличивает реабсорбцию кальция в почках и повышает активность 1-альфа-гидроксилазы, что приводит к усилению синтеза 1,25(ОН)2-D. Повышение ПТГ также увеличивает потери фосфора с мочой. Уменьшение количества фосфора и кальция в организме приводит к изменению минерализации костей [14].

Рахит, развивающийся вследствие нарушения минерализации растущих костей и хрящей, был описан еще в начале XVII века англичанами Д. Уислером и Ф. Глиссоном, а в XX веке в связи с индустриализацией это заболевание стало распространяться до масштабов эпидемии, пока не стало известно, что солнечное облучение и рыбий жир предотвращают его развитие. Как только был открыт витамин Д, в развитых странах рахит практически исчез [26]. Однако в последние десятилетия был вновь отмечен рост заболеваемости. Согласно международным публикациям, рахит и по сегодняшний день остается проблемой общественного здравоохранения [7, 17, 18, 21].

Выделяют три стадии заболевания. Для первой характерна остеопения и транзиторная гипокальциемия. На второй отмечается подъем ПТГ, который стимулирует мобилизацию кальция из костей и коррекцию гипокальциемии. Деминерализованный коллагеновый матрикс склонен к разбуханию, что приводит к наружному разрастанию периостального покрытия и вызывает боль. На последней стадии костные изменения становятся более тяжелыми, а гипокальциемия постоянной. В периоды активного роста гипокальциемия может предшествовать появлению рентгенологических признаков рахита [17].

Тяжесть симптомов и внешние проявления недостаточности витамина Д могут варьировать. При отсутствии метаболических костных заболеваний, таких как рахит, остеопения и остеопороз, большинство практикующих врачей считает течение дефицита витамина Д бессимптомным. По мнению ряда экспертов, к традиционным проявлениям гиповитаминоза Д следует также отнести мышечную слабость, чувство тяжести в ногах, хроническую скелетно-мышечную боль и быструю утомляемость [8].

Аутокринный вариант метаболизма витамина Д. Роль дефицита витамина Д в развитии аутоиммунных, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Второй путь превращения 25(ОН)-D — аутокринный. Он был открыт, когда стало известно, что различные клетки иммунной системы, как и эпителиальные клетки, в состоянии производить 1-альфа-гидроксилазу и содержат рецепторы к витамину Д (ВДР). В этих тканях 25(ОН)-D конвертируется внутриклеточно в 1,25(ОН)2-D, который связывается с ВДР. Далее 1,25(ОН)2-D взаимодействует с различными факторами транскрипции и белками-переносчиками. Таким образом, в своем аутокринном пути 1,25(ОН)2-D может включать или выключать гены в большинстве тканей организма путем связывания с ВДР. Каждая ткань контролирует активность процессов самостоятельно, но зависит от адекватного уровня циркулирующего 25(ОН)-D. В аутокринных реакциях также участвует фермент витамин Д-24-гидроксилаза, разрушающий избыток 1,25(ОН)2-D, что предотвращает возможную гиперкальциемию [5, 8].

Благодаря аутокринному пути метаболизма витамин Д обладает иммуносупрессивными свойствами. Он регулирует ответ Т- и В-лимфоцитов на активирующие стимулы: ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов, про-

дукцию цитокинов, вызывает снижение секреции интерлейкина 2 и интерферона гамма, стимулирует продукцию интерлейкинов 5 и 10, ингибирует продукцию аутоантител. В опытах *in vitro* он подавляет дифференцировку моноцитов в дендритные клетки и усиливает стимулирующее действие на них Т-клеток, участвует в индукции дифференцировки моноцитов в макрофаги и модулирует ответ макрофагов на стимулы, предотвращая высвобождение воспалительных цитокинов. Также усиливается фагоцитоз и поглощение бактерий макрофагами, подавляется антиген-презентирующая способность макрофагов и дендритных клеток. В исследованиях на животных моделях неоднократно продемонстрировано, что терапия витамином Д эффективна при различных аутоиммунных заболеваниях: энцефаломиелите, коллаген-индуцированном артрите, сахарном диабете I типа, воспалительных заболеваниях кишечника, аутоиммунном тиреоидите и системной красной волчанке [5].

Влияние солнечной радиации на снижение риска онкологической смертности было впервые выявлено почти 70 лет назад [3]. Такая взаимосвязь позднее была доказана для рака груди, прямой кишки, яичников, простаты, желудка, желчного пузыря, пищевода, почек, легких, поджелудочной железы, мочеточников, неходжкинской лимфомы и множественной миеломы [10].

Новые доказательства позволяют говорить также о влиянии витамина Д на сердечно-сосудистую систему. ВДР представлены в гладкомышечной ткани, эндотелии и кардиомиоцитах. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что 1,25(ОН)₂-Д подавляет экспрессию гена ренина, регулирует рост и пролиферацию гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов [25]. Опыты на грызунах подтверждают, что отсутствие ВДР является причиной нарушения регуляции системы ренин-ангиотензин, приводящего к развитию гипертензии и гипертрофии левого желудочка [27].

Согласно недавно выдвинутой гипотезе, даже эпидемии гриппа и, возможно, других острых респираторных заболеваний обусловлены сезонным дефицитом витамина Д [2].

Результаты лабораторных исследований получили клиническое подтверждение. Например, распространенность перечисленных заболеваний зависит от степени инсоляции в регионе [9, 16, 25], риск их развития имеет обратную взаимосвязь с уровнем витамина Д [2, 16, 25], а впервые выявленные пациенты с этими заболеваниями имеют низкие уровни 25(ОН)-Д по сравнению со сверстниками [5].

Доказательства, что дополнительно к классическому эндокринному пути витамин Д имеет широкий спектр биологической активности, привели к пониманию его важности для здоровья в целом. Недавно опубликованный метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований показал, что прием холекальциферола значительно снижает общую смертность [6].

Критерии недостаточности витамина Д.

В настоящем исследовании мы изучали уровень 25(ОН)-Д, так как именно это вещество является функциональным показателем содержания витамина Д в организме человека. Определение уровня активного метаболита витамина Д, 1,25(ОН)₂-Д, не имеет диагностического значения, так как он обладает весьма коротким периодом полувыведения — всего 4 часа, а у 25(ОН)-Д он составляет 2—3 недели. Кроме этого при дефиците витамина Д подъем ПТГ приводит к активации 1-альфа-гидроксилазы, вследствие чего уровень 1,25(ОН)₂-Д может быть нормальным или даже слегка повышенным [8].

Общеизвестно, что уровень витамина Д подвержен сезонным колебаниям в зависимости от степени инсоляции в регионе. Минимальные значения типичны для зимне-весенних месяцев, а максимальные выявляются летом, с июля по сентябрь [24]. Так как целью данной работы было исследование уровня 25(ОН)-Д в период максимальной инсоляции, в качестве времени забора материала были выбраны летние месяцы.

Последние годы активно обсуждается, какой уровень 25(ОН)-Д следует считать идеальным. К сожалению, по этому актуальному вопросу консенсус пока не достигнут.

Тяжелый дефицит витамина Д по мнению ряда исследователей развивается в том случае, если уровень 25(ОН)-Д не превышает 5 нг/мл [18]. Однако существуют работы, продемонстрировавшие, что при более высокой концентрации 25(ОН)-Д (до 8 нг/мл) 86% детей имеют рахит, а 94% — гипокальциемию [20]. В связи с этим именно уровень 25(ОН)-Д ниже 8 нг/мл был принят нами в качестве точки отсечения при постановке диагноза тяжелого дефицита витамина Д.

Дефицит (или недостаточность) витамина Д у детей многие авторы рекомендуют диагностировать, когда концентрация 25(ОН)-Д не превышает 15 нг/мл [11]. Однако рентгенологически подтвержденный рахит выявляется уже при уровне 25(ОН)-Д 16—18 нг/мл [23], а концентрация ЩФ повышается, если уровень 25(ОН)-Д ниже 20 нг/мл [15], что делает более обоснованным выбор в качестве нижней границы нормы у детей уровень 25(ОН)-Д, соответствующий 20 нг/мл.

В нормативах для взрослых эта точка отсечения поднята еще выше, некоторые эксперты считают, что нижняя граница нормы соответствует 30 нг/мл [14], другие рекомендуют перенести ее на 40 нг/мл [8]. Это обусловлено тем, что снижение абсорбции кальция и изменение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) выявляются у взрослых при уровне 25(ОН)-Д ниже 32 нг/мл, для оптимизации абсорбции кальция требуется 34 нг/мл, а снижение риска смертности от ряда онкологических заболеваний ассоциировано с уровнем 25(ОН)-Д, превышающим 40—50 нг/мл [13]. В настоящий момент необходимы новые исследования по выявлению ассоциаций уровней ЩФ, абсорбции кальция и МПКТ с уровнем 25(ОН)-Д у новорожденных, детей и подростков для уточнения целесообразности переноса нижней границы нормы в данных возрастных группах.

В качестве верхней границы нормы принят уровень 25(ОН)-Д, превышающий 100 нг/мл [13]. Снижение этой границы до 80 нг/мл, предлагаемое некоторыми лабораториями, считается недостаточно обоснованным, так как при достижении уровня 25(ОН)-Д выше 100 нг/мл в результате солнечного облучения или приема препаратов каких-либо симптомов интоксикации витамином Д не наблюдается. Более того, доказано, что гиперкальциемия ассоциирована с уровнем 25(ОН)-Д, превышающим 150 нг/мл [12].

Частота дефицита витамина Д.

Согласно рекомендациям Американского общества педиатров, скрининговое обследование для выявления дефицита витамина Д целесообразно проводить у всех детей с задержкой роста и моторного развития; у темнокожих новорожденных, живущих в высоких широтах в зимне-весенний период; у детей, получающих антиконвульсанты или глюкокортикоиды; у детей с хроническими заболеваниями, ассоциированными с малабсорбцией. Еще одна группа, необходимость обследования которой не вызывает сомнения, — дети с частыми переломами и низкой МПКТ, для которых поддержание оптимального

уровня витамина Д важно с целью повышения абсорбции кальция [17]. Для того чтобы продемонстрировать частоту встречаемости дефицита витамина Д с бессимптомным течением, мы намеренно включали в исследование здоровых детей и подростков, не предъявляющих указанные жалобы.

В качестве инструмента скрининга у детей и подростков традиционно предлагалось использовать уровень ЩФ, и только если выявлялись его повышенные значения, проводилось исследование уровней 25(ОН)-Д, кальция, фосфора и ПТГ одновременно с рентгенографией лучезапястного или коленного суставов [23]. Оправданность подобной тактики вызывает сомнения, так как общеизвестно, что уровень ЩФ зависит от возраста и стадии полового созревания, и это существенно затрудняет его использование [24]. В американских рекомендациях приведены следующие нормативы ЩФ: до 500 МЕ/л у новорожденных и до 1000 МЕ/л у детей до 9 лет с последующим снижением в постпубертатном периоде [17]. Однако в нашем исследовании, несмотря на большой процент пациентов с выявленной недостаточностью витамина Д, уровень ЩФ не выходил за пределы предложенного норматива ни у одного из пациентов и колебался в пределах 121,9–798,0 МЕ/л. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, согласно которым не у всех детей с низкими уровнями 25(ОН)-Д даже при наличии рентгенологических признаков рахита отмечается повышение ЩФ [19]. В связи с появлением в последние годы доступного лабораторного метода определения 25(ОН)-Д целесообразно для выявления состояний, ассоциированных с недостаточностью витамина Д, использовать именно этот показатель.

К сожалению, так как определение концентрации 25(ОН)-Д стало доступно относительно недавно, к моменту написания статьи опубликованные данные о распространенности недостаточности витамина Д в российской популяции отсутствуют. В настоящем исследовании средний уровень 25(ОН)-Д у детей и подростков составил $22,9 \pm 7,3$ нг/мл, недостаточность витамина Д выявлена у 38,6%, а тяжелый дефицит — у 2,9% из них, что сравнимо с результатами североамериканских и европейских исследователей [11, 21, 22, 24]. Например, в канадском исследовании, географическая широта проведения которого и цвет кожи пациентов позволяют проводить сравнение с российскими данными, средний летний уровень 25(ОН)-Д составил 28,6 нг/мл [22], в аналогичном исследовании, проведенном в США, 42,0% подростков имели уровень 25(ОН)-Д ниже 20 нг/мл, а у 4,6% он был ниже 8 нг/мл [11].

Нами не выявлено различий между мальчиками и девочками по уровням кальция, фосфора, ЩФ и метаболитов витамина Д, что также согласуется с результатами ряда опубликованных работ [24]. Продемонстрированное относительное снижение уровня фосфора у пациентов с тяжелым дефицитом витамина Д косвенно подтверждает диагноз и свидетельствует о компенсаторном повышении уровня ПТГ, приводящем к усилению потери фосфора с мочой.

Лечение недостаточности витамина Д.

В настоящей работе у трети обследованных детей и подростков выявлен различный по тяжести дефицит витамина Д, требующий назначения терапии. Существует три метода лечения гиповитаминоза Д: солнечное облучение, искусственное облучение и витаминотерапия.

Производство витамина Д в организме человека весьма эффективно. Например, когда человек со светлой кожей принимает солнечные ванны, за 30 минут выраба-

тывается 20 000 международных единиц (МЕ) витамина Д, что эквивалентно приему 200 стаканов молока или 50 таблеток мультивитаминных [8]. В связи с этим необходимо рекомендовать детям и подросткам с выявленной недостаточностью витамина Д более длительное время проводить на открытом воздухе, особенно в период максимальной инсоляции.

Так как основной причиной современной эпидемии дефицита витамина Д является недостаточная подверженность людей солнечному облучению вследствие сокращения времени пребывания на открытом воздухе, возрастного снижения синтеза витамина кожей, использования защитных кремов от солнца, кожной пигментации, необходимо подчеркнуть важность пищевого пути потребления витамина Д. Методом выбора является назначение холекальциферола, известного как витамин Д₃. При его применении достигается значительно более высокий уровень 25(ОН)-Д, чем при приеме эргокальциферола или витамина Д₂, что объясняется его большим сродством к ВДСП [4]. Рыбий жир, активно применявшийся в предыдущие годы, обладает существенными недостатками. Он содержит нестабильную дозу витамина Д и обычно высокие дозы витамина А, что может быть причиной токсичности препарата [8].

Четкие рекомендации по дозированию препаратов витамина Д при назначении их детям старше 1 года и подросткам, к сожалению, отсутствуют как в России, так и в других странах [7, 18, 21]. В аннотациях к препаратам в качестве профилактической дозы обычно указывается 500–1000 МЕ, в случае клинических проявлений рахита назначается терапия несколькими тысячами МЕ витамина Д, а рекомендации по терапии бессимптомного течения недостаточности витамина Д вообще отсутствуют [1]. Пациентам с выявленной недостаточностью витамина Д были назначены профилактические дозы препаратов витамина Д с рекомендацией последующей коррекции терапии под контролем уровня 25(ОН)-Д и показателей кальций-фосфорного обмена. Вопрос о необходимости назначения профилактических доз препаратов витамина Д остальным пациентам может быть решен после проведения аналогичного обследования в зимнее время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточность витамина Д в период максимальной инсоляции выявлена у трети (38,6%) обследованных детей и подростков, постоянно проживающих в средней полосе России. У 2,9% из них показатели соответствуют тяжелому дефициту витамина Д. Полученные результаты согласуются с данными о распространенности гиповитаминоза Д в странах с аналогичной географической широтой.

Наиболее точным методом диагностики недостаточности витамина Д является определение уровня 25(ОН)-Д. Исследование только биохимических показателей кальций-фосфорного обмена не позволяет установить этот диагноз. В данный момент существуют предпосылки к переносу нижней границы нормы 25(ОН)-Д у детей и подростков на более высокий уровень, соответствующий нормативу взрослых.

Согласно современным представлениям, пациенты с недостаточностью витамина Д составляют группу риска по развитию не только метаболических костных нарушений, но и аутоиммунных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Это делает необходимым назначение терапии всем пациентам с бессимптомным течением недостаточности витамина Д.

Для уточнения масштаба требуемой профилактики необходимо проведение аналогичных исследований в зимнее время — период минимальной инсоляции.

SUMMARY

Vitamin D deficiency is associated with rickets in children and osteomalation in adults. Published data support the role of vitamin D insufficiency in development of autoimmune, cardiovascular and oncological diseases. The most precise method to diagnose vitamin D insufficiency is measuring of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)-D). We studied the levels of vitamin D and calcium-phosphate turnover parameters during the period of maximal insolation in 140 healthy children and adolescents permanently living in the central area of Russia. Vitamin D insufficiency (25(OH)-D < 20 ng/ml) was detected in 38,6%; in 2,9% of them severe vitamin D deficiency was diagnosed (25(OH)-D < 8 ng/ml). The results correlate with data on hypovitaminosis D prevalence in countries with the same geographical latitude. To clarify the real size of required prophylaxis we need investigation of the same parameters in winter period while minimal insolation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Справочник Видаль 2010. Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис, 2010.
2. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2007 Oct;135(7):1095-8
3. Apperly F. The relation of solar irradiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941;1:191-5
4. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov;89(11):5387-91.
5. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis.* 2007 Sep;66(9):1137-42. Epub 2007 Jun 8.
6. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007 Sep 10;167(16):1730-7.
7. Canadian Paediatric Society, Indian and Inuit Health Committee. Vitamin D supplementation in northern Native communities [position statement]. *Paediatr Child Health.* 2002;7 (7):459-463
8. Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev.* 2008 Mar;13(1):6-20.
9. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Sep;92(1):60-4.
10. Freedman D, Dosemeci M, McGlynn K. Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate and non-melanoma skin cancer: a composite death certificate based case-control study. *Occup Environ Med* 2002;59:257-62.
11. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158 (6):531-7
12. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77 (1):204-210
13. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003 Apr;22(2):142-6.
14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81
15. Jones G, Dwyer T, Hynes KL, Parameswaran V, Greenaway TM. Vitamin D insufficiency in adolescent males in Southern Tasmania: prevalence, determinants, and relationship to bone turnover markers. *Osteoporos Int.* 2005;16 (6):636-641
16. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jun;85(6):1586-91.
17. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008 Aug;122(2):398-417
18. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust.* 2006;185 (5):268-272
19. Pettifor JM, Isdale JM, Sahakian J, Hansen JD. Diagnosis of subclinical rickets. *Arch Dis Child.* 1980;55 (2):155-157
20. Robinson PD, Hogler W, Craig ME, et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child.* 2006;91 (7):564-568
21. Roth DE, Martz P, Yeo R, Prosser C, Bell M, Jones AB. Are national vitamin D guidelines sufficient to maintain adequate blood levels in children? *Can J Public Health.* 2005 Nov-Dec;96(6):443-9.
22. Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ.* 2002 Jun 11;166(12):1517-24.
23. Spence JT, Serwint JR. Secondary prevention of vitamin D-deficiency rickets. *Pediatrics.* 2004;113 (1 pt 1).
24. Van der Sluis I.M., Hop W., van Leeuwen J., Pols H, de Muinck Keizer-Schrama S. A cross-sectional study on biochemical parameters of bone turnover and vitamin D metabolites in healthy Dutch children and young adults. *Horm Res.* 2002;57(5-6):170-9
25. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):503-11. Epub 2008 Jan 7.
26. Weick MT. A history of rickets in the United States. *Am J Clin Nutr.* 1967;20 (11):1234-1241
27. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, Liu W, Li X, Gardner DG, Li YC. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005 Jan;288(1):E125-32. Epub 2004 Sep 14.