

Влияние дефицита витамина D на клинические проявления муковисцидоза у детей Московского региона

Е.И. Кондратьева¹, Е.К. Жекайте¹, А.Ю. Воронкова¹, В.Д. Шерман¹, Н.Д. Одинаева²

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», г. Москва

² ГБУЗ МО «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»



Оригинальная
статья

Цель исследования: оценить влияние дефицита витамина D на клинико-лабораторные показатели у детей с муковисцидозом (МВ) Московского региона.

Дизайн: одномоментное исследование.

Материалы и методы. В период 2014–2016 гг. обследовано 80 пациентов с МВ в возрасте 0–18 лет. Оценивали связь фенотипа детей с МВ (возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), рост; мекониальный илеус в анамнезе и показатели функции легких; наличие цирроза печени, панкреатической недостаточности, полипоза; микробная флора и терапия дыхательного тракта ингаляционными и системными стероидами) с содержанием витамина D в крови. Концентрацию 25(OH)D определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов фирмы Immunodiagnostic Systems Ltd (Великобритания) к автоматическому многоканальному фотометру ELx808 для микропланшетов (BioTek Instruments, США).

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что дефицит витамина D оказывает влияние на функцию легких и рост детей с МВ ($p < 0,05$) и зависит от возраста детей ($p < 0,05$). Связи между дефицитом витамина D и полом, ИМТ, мекониальным илеусом в анамнезе, наличием цирроза печени, панкреатической недостаточности и полипоза, микробной флорой и терапией дыхательного тракта ингаляционными и системными стероидами в исследованной выборке больных не установлено.

Заключение. Дефицит витамина D влияет на снижение функции легких и показатели роста у детей с МВ и зависит от возраста детей.

Ключевые слова: витамин D, фенотип, дефицит, муковисцидоз, функция легких.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Одинаева Н.Д. Влияние дефицита витамина D на клинические проявления муковисцидоза у детей Московского региона // Доктор.Ру. 2018. № 11 (155). С. 15–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-15-20

Impact of Vitamin D Deficit Over Clinical Signs of Cystic Fibrosis in Children from Moscow Region

E.I. Kondratyeva¹, E.K. Zhekaite¹, A.Yu. Voronkova¹, V.D. Sherman¹, N.D. Odinaeva²

¹ Medical Genetics Scientific Centre, Moscow

² Moscow Regional Consultative and Diagnostic Center for Children



Original
Paper

Study Objective: to assess the impact of vitamin D deficit over clinical and laboratory parameters in children with cystic fibrosis (CF) in Moscow Region.

Study Design: cross-sectional study.

Materials and Methods. In 2014–2016 80 patients with CF aged 0–18 years were examined. The relation between the phenotype of children with CF (age, sex, BWI, height, history of meconium ileus and lung parameters, presence of hepatic cirrhosis, pancreatic deficiency, polyposis, microbial flora and inhalation and system steroid therapy of respiratory tract) with vitamin D blood concentration was assessed. 25(OH)D concentration was determined by enzyme immunoassay using kits from Immunodiagnostic Systems Ltd (UK) for automatic multichannel photometer ELx808 for microplates (BioTek Instruments, USA).

Study Results. The data show that vitamin D deficit impacts the lung function and height of children with CF ($p < 0.05$) and is age-dependant ($p < 0.05$). There is no relation between vitamin D deficit and sex, BWI, history of meconium ileus, presence of hepatic cirrhosis, pancreatic deficiency, polyposis, microbial flora and inhalation and system steroid therapy of respiratory tract in the patient pool examined.

Conclusion. Vitamin D deficit affects lung function and height in children with CF and is age-dependant.

Keywords: vitamin D, phenotype, deficit, cystic fibrosis, lung function.

For reference: Kondratyeva E.I., Zhekaite E.K., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Odinaeva N.D. Impact of Vitamin D Deficit Over Clinical Signs of Cystic Fibrosis in Children from Moscow Region. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 15–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-15-20

Дефицит и недостаточность витамина D являются глобальной проблемой в связи с участием витамина D в регуляции экспрессии генов, ассоциированных

с многочисленными физиологическими процессами в организме человека. Установлена четкая зависимость между недостаточной обеспеченностью организма витамином D

Воронкова Анна Юрьевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ». 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1. E-mail: voronkova111@yandex.ru

Жекайте Елена Кястутисовна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ». 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1. E-mail: elena_zhekaite@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ». 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1. E-mail: elenafpk@mail.ru

(Окончание на с. 16.)

и развитием рахита у детей раннего возраста, нарушением минеральной плотности костной ткани у подростков и взрослых, а также риском возникновения ряда хронических инфекционных и воспалительных заболеваний. С учетом этого особую актуальность приобретают диагностика дефицита и недостаточности витамина D у детей и подростков и организация профилактики и лечения витамин-D-дефицитного состояния [1, 2].

Недостаточность витамина D — широко распространенное явление, оказывающее неблагоприятное воздействие на состояние здоровья человека. В частности, она часто встречается у больных муковисцидозом (МВ). Низкий уровень витамина D у пациентов с МВ подтвержден в большом количестве исследований, которые были выполнены в различных странах мира, находящихся на разных географических широтах. Как и у людей, не страдающих этим заболеванием, о недостатке витамина D у больных МВ свидетельствует уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) [2, 3].

Причинами низкого содержания витамина D в организме при МВ считают уменьшение абсорбции витамина D в кишечнике вследствие панкреатической экзокринной недостаточности, нарушение гидроксирования витамина D в печени, снижение уровня витамин-D-связывающего белка, избегание пребывания на солнечном свете из-за фотосенсибилизации при приеме некоторых антибиотиков, недостаток жировой ткани, накапливающей витамин D [4].

Витамин D₃ — это производное 7-дегидрохолестерина (провитамин D₃), ближайшего предшественника холестерина. Роль витамина D в поддержании кальциевого и костного гомеостаза достаточно хорошо изучена, но в последние годы накопилось много свидетельств того, что витамин D, наряду с выполнением классических функций, участвует в регуляции многих важных физиологических процессов, включая воспаление, иммунитет и репарацию органов и тканей. Дефицит витамина D — важный фактор риска развития ряда распространенных внескелетных хронических заболеваний, в том числе болезней органов дыхания. Пациенты с легочными заболеваниями часто имеют сниженный уровень витамина D в сыворотке крови. В эпидемиологических и клинических исследованиях показана связь статуса витамина D с легочной функцией, выраженностью воспаления, частотой обострений, повышением риска инфекционных и неопластических процессов в легких [5]. Влияние дефицита витамина D на клинические проявления и состояние здоровья детей с МВ изучено недостаточно.

Цель исследования: оценить влияние дефицита витамина D на клинико-лабораторные показатели у детей с муковисцидозом Московского региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментном исследовании изучено состояние 80 детей и подростков (36 девочек и 44 мальчиков) в возрасте 0–18 лет, которые в период с 2014 по 2016 г. находились на обследовании и лечении в Российском центре муковисцидоза — научно-клиническом отделе муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». Часть детей

(35 человек) была обследована дважды в разные возрастные периоды. Таким образом, в выборке из 80 пациентов в целом было проведено 115 обследований по содержанию витамина D в сыворотке крови, из них у детей 0–3 лет — 32 (*первая группа*), 4–5 лет — 24 (*вторая группа*), 6–12 лет — 42 (*третья группа*) и у подростков 13–18 лет — 17 исследований (*четвертая группа*). Диагноз «муковисцидоз» устанавливали согласно консенсусу [6].

Критериями включения в исследование явились наличие МВ, подписание информированного согласия, постоянное проживание в г. Москве и Московской области.

Критерии исключения: заболевания эндокринной системы (тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет 1 типа, болезнь и синдром Иценко — Кушинга); ревматические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, спондилоартрит); заболевания почек (хроническая почечная недостаточность); генетическая патология; прием лекарственных препаратов, влияющих на костный обмен (биологически активные препараты, кроме глюкокортикостероидов); пребывание на солнечных курортах за месяц и менее до обследования; некомпенсированный синдром мальабсорбции на заместительной терапии панкреатическими ферментами.

Все дети получали диетическое питание и витаминотерапию согласно национальному консенсусу [6] и европейским рекомендациям [3].

Концентрацию 25(OH)D определяли методом ИФА с применением наборов фирмы Immunodiagnostic Systems Ltd (Великобритания) к автоматическому многоканальному фотометру ELx808 для микропланшетов (BioTek Instruments, США). Для оценки степени насыщения организма витамином D использовали рекомендации по диагностике и лечению дефицита витамина D Европейского фонда муковисцидоза (англ. Cystic Fibrosis Foundation, 2012) [3]. На нормальное содержание витамина D указывали концентрации 25(OH)D в сыворотке крови от 30 нг/мл, на недостаточное содержание — 20–29 нг/мл, на дефицит витамина D — 10–19 нг/мл, на выраженный дефицит — концентрации 25(OH)D менее 10 нг/мл.

В числе клинических параметров оценивали: возраст, пол, ИМТ, рост; мекониальный илеус в анамнезе и показатели функции легких; наличие цирроза печени, панкреатической недостаточности, полипоза; микробную флору и терапию дыхательного тракта ингаляционными и системными стероидами. Спирометрию проводили детям старше 6 лет на аппарате Easy on-PC (nnd Medical Technologies, Цюрих, Швейцария). ФВД считали нормальной при ФЖЕЛ более 80% и ОФV₁ свыше 80% [7]. ИМТ оценивали с помощью программного продукта WHO Anthro (B03) [8].

Сведения о клинических признаках, данные инструментального и лабораторных исследований получены из карт пациентов, наблюдающихся в Российском центре муковисцидоза.

Обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, США). Для описания исходной выборки использовали медиану (Me), а также нижний и верхний квартили (Q₁; Q₃). В целях сопоставления

Одинаева Нуриноса Джумаевна — д. м. н., профессор, главный врач ГБУЗ МО МОКДЦД, главный внештатный педиатр, неонатолог Минздрава МО. 115093, г. Москва, Б. Серпуховская, д. 62. E-mail: elenafpk@mail.ru

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ». 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1. E-mail: tovika@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 15.)

полученных выборок по количественному признаку применяли U-критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика изучаемой выборки приведена в *таблице 1*.

Нормальное содержание витамина D отмечено в 41 из 115 исследований, проведенных детям с МВ (35,7%), недостаточность витамина D обнаружена в 36 исследованиях (31,3%), дефицит витамина D — в 32 (27,8%), выраженный дефицит — в 6 (5,2%). Анализ распределения результатов в зависимости от уровня витамина D и возраста показал, что нормальные показатели витамина D имеются в 20 (62,5%) исследованиях детей в возрасте 0–3 лет (первая группа). При обследовании детей 4–5 лет (вторая группа), 6–12 лет

(третья группа) и 13–18 лет (четвертая группа) нормальные концентрации 25(OH)D были обнаружены в 7 (29,2%), 12 (28,6%) и 2 (11,8%) случаях соответственно, недостаточность — в 10 (41,7%), 15 (35,7%) и 6 (35,3%) исследованиях, а дефицит — у 5 (20,8%), 14 (33,3%) и 6 (35,3%) пациентов соответственно. Выраженный дефицит отсутствовал у детей первой группы и регистрировался с частотой от 2,4% ($n = 1$) в третьей группе до 8,3% ($n = 2$) во второй группе и 17,6% ($n = 3$) у подростков (четвертая группа) ($p_{1-3} = 0,0398$, $p_{1-4} = 0,0083$).

Содержание витамина D не зависело от пола и составило 24,20 (15,40; 34,00) нг/мл у девочек и 25,65 (17,25; 33,25) нг/мл у мальчиков ($p = 0,9457$).

При сравнении уровней витамина D в зависимости от ИМТ различий выявлено не было (*табл. 2*). Однако получена статистически значимая зависимость показа-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов с муковисцидозом

Показатель	Наличие		Отсутствие	
	абс.	%	абс.	%
Мекониальный илеус в анамнезе (n = 80)	9	11,25	71	88,75
Цирроз печени (n = 80)	5	6,25	75	93,75
Ингаляционные стероиды (n = 78)	15	19,23	63	80,77
Системные стероиды (n = 78)	2	2,56	76	97,44
Панкреатические ферменты (n = 80)	70	87,50	10	12,50
Хроническая инфекция <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 80)	15	18,75	65	81,25
Интермиттирующая инфекция <i>P. aeruginosa</i> (n = 80)	14	17,50	66	82,50
Хроническая инфекция <i>Staphylococcus aureus</i> (n = 80)	65	81,25	15	18,75
Метициллинрезистентный золотистый стафилококк (n = 80)	5	6,25	75	93,75
Хроническая инфекция <i>Burkholderia cepacia complex</i> (n = 80)	2	2,50	78	97,50
<i>Non-tuberculosis mycobacterium</i> (n = 80)	4	5,00	76	95,00
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n = 78)	3	3,85	75	96,15
<i>Achromobacter</i> (n = 79)	0	0,0	79	100,0
Неферментирующая грамотрицательная флора (n = 80)	7	8,75	73	91,25
Аллергический бронхолегочный аспергиллёз (n = 80)	2	2,50	78	97,50
Диабет с ежедневным применением инсулина (n = 80)	0	0,0	80	100,0
Пневмоторакс, потребовавший дренирования (n = 80)	0	0,0	80	100,0
Электролитные расстройства (псевдосиндром Барттера) (n = 80)	1	1,25	79	98,75
Полипоз верхних дыхательных путей (n = 80)	17	21,25	63	78,75
Амилоидоз (n = 80)	0	0,0	80	100,0

Таблица 2

Содержание витамина D в зависимости от индекса массы тела у детей с муковисцидозом Московского региона

Индекс массы тела	N	Содержание витамина D, Me (Q ₁ ; Q ₃), нг/мл	P	Количество детей с содержанием витамина D < 30 нг/мл	
				абс.	%
До 5-го перцентиля	17	24,90 (19,40; 34,30)	> 0,05	11	64,71
5–25-й перцентили	22	22,30 (14,80; 29,00)		17	77,27
25–50-й перцентили	19	21,70 (17,00; 31,30)		14	73,68
50–75-й перцентили	15	32,20 (19,40; 34,30)		7	46,67
Более 75-го перцентиля	7	22,80 (17,70; 37,80)		5	71,43
Всего	80	23,70 (16,15; 33,05)		54	67,50

Примечание. В таблицах 2–5 сравнение выполнено с применением U-критерия Манна — Уитни.

Содержание витамина D и показатели роста у детей с муковисцидозом Московского региона

Рост	N	Содержание витамина D, Me (Q ₁ ; Q ₃), нг/мл	P	Количество детей с содержанием витамина D < 30 нг/мл	
				абс.	%
До 5-го перцентиля (1)	6	15,25 (10,00; 24,20)	P ₁₋₅ = 0,038	5	83,33
5–25-й перцентили (2)	11	24,20 (13,00; 27,70)	P ₂₋₅ = 0,042	9	81,82
25–50-й перцентили (3)	18	19,70 (15,80; 25,70)	P ₃₋₅ = 0,034	15	83,33
50–75-й перцентили (4)	15	22,80 (17,50; 34,00)	–	10	66,67
Более 75-го перцентиля (5)	30	30,55 (19,00; 35,60)	–	15	50,00
Всего	80	23,70 (16,15; 33,05)	–	54	67,50

Примечание. Приведены только значения p < 0,05.

телей роста у детей с МВ от содержания витамина D (табл. 3). Минимальная средняя концентрация витамина D (15,25 нг/мл) была зарегистрирована при росте менее 5-го перцентиля, а самая высокая (30,55 нг/мл) — при росте более 75-го перцентиля (при сравнении с детьми с ростом до 50-го перцентиля p < 0,05).

Показатели функции легких статистически значимо коррелировали с содержанием витамина D. Так, при ФЖЕЛ

и ОФВ₁ более 80% средние концентрации витамина D были выше, чем у детей с данными показателями до 80% (p < 0,05) (табл. 4).

У пациентов с мекониальным илеусом в анамнезе (n = 9) медиана концентрации витамина D составила 25,70 нг/мл, у детей без мекониального илеуса (n = 71) — 23,20 нг/мл, что не имело статистически значимых различий (p = 0,869). Наличие цирроза печени (n = 5) не влияло на содержание витамина D в данном исследовании (p = 0,703), что могло быть обусловлено малочисленностью группы больных циррозом. Не было выявлено также статистически значимых различий между пациентами с панкреатической недостаточностью и без нее (p = 0,335).

Наличие полипоза верхних дыхательных путей у детей с МВ (n = 17) не имело статистически значимой связи с уровнем витамина D (p = 0,583). Различия по содержанию витамина D у пациентов с разной микробной флорой были незначительными: в частности, при хронической стафилококковой инфекции (метициллинчувствительный стафилококк, n = 65) среднее содержание витамина D составило 24,9 нг/мл, при синегнойной инфекции (n = 29) — 21,7 нг/мл (p > 0,05) (табл. 5).

Прием ингаляционных стероидов (n = 15) не оказывал влияния на уровень витамина D. У пациентов, принимавших системные стероиды (n = 2), показатели витамина D отличались от таковых у пациентов, которые их не принимали

Таблица 4

Содержание витамина D и показатели функции легких (по данным спирометрии) у детей с муковисцидозом Московского региона

Показатели	N	Содержание витамина D, Me (Q ₁ ; Q ₃), нг/мл	P
ОФВ ₁ :			0,0262
• до 80%	16	16,00 (11,20; 21,55)	
• более 80%	27	21,70 (16,20; 29,80)	
ФЖЕЛ:			0,0075
• до 80%	11	14,30 (8,40; 19,30)	
• более 80%	32	21,95 (16,20; 29,10)	

Таблица 5

Зависимость содержания витамина D от микробной флоры дыхательного тракта

Показатели	Микробные патогены			P
	MSSA (1)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2)	MRSA (3)	
Количество больных	65	29	5	P ₁₋₂ = 0,357
Содержание витамина D, Me (Q ₁ ; Q ₃), нг/мл	24,90 (16,10; 33,90)	21,70 (16,20; 29,20)	19,30 (18,40; 19,90)	P ₁₋₃ = 0,243 P ₂₋₃ = 0,392

Примечание. MSSA — метициллинчувствительный стафилококк; MRSA — метициллинрезистентный стафилококк.

($n = 76$), но статистически значимой разницы выявлено не было ($p = 0,2797$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение проблемы дефицита витамина D у пациентов с МВ является актуальным в нашей стране. Так, в исследовании И.К. Ашеровой (2012), проведенном среди 24 больных в возрасте от 5 до 17 лет, проживающих в средней полосе РФ, установлено, что все больные МВ имеют пограничный или низкий уровень 25(OH)D. У 41,7% ($n = 10$) пациентов определена недостаточность витамина D, которая не зависела от возраста и пола. Взаимосвязи содержания 25(OH)D с тяжестью заболевания и минеральной плотностью костной ткани выявлено не было. Корреляции между экзокринной функцией поджелудочной железы, измеряемой по уровню эластазы 1, и концентрациями 25(OH)D и кальция в сыворотке крови также не обнаружено. Автором были сделаны выводы (и результаты настоящего исследования с ними согласуются), что, несмотря на адекватную терапию панкреатическими ферментами и отсутствие клинических симптомов мальабсорбции, у детей и подростков с МВ содержание 25(OH)D остается низким [9].

В исследовании С.А. Красовского (2012) показано, что у 90,5% взрослых больных МВ снижен уровень 25(OH)D и значительно повышена концентрация 3-crossLaps при незначительных изменениях уровня остеокальцина сыворотки крови, а приема нативного витамина D₃ (холекальциферола) в суточной дозе 400 МЕ недостаточно для поддержания нормального уровня 25(OH)D в сыворотке крови [10].

J.D. González и соавт. изучено состояние 377 пациентов с МВ, проживающих в Испании, в возрасте от 2 месяцев до 20 лет (2015); авторами установлена связь между степенью обсемененности патогенной микрофлорой и уровнем витамина D [11]. Отсутствие зависимости уровня витамина D от грамотициательной микрофлоры дыхательных путей в нашем исследовании можно объяснить малой выборкой, в настоящее время исследование продолжается.

По данным Т. Simoneau и соавт. (2014), обследовавших 148 пациентов с МВ Бостонского детского госпиталя в возрасте от 10 месяцев до 12 лет, ИМТ, пол, панкреатическая недостаточность и функция легких не имеют взаимосвязи с дефицитом витамина D, при этом колонизация *Pseudomonas aeruginosa* статистически значимо влияет на его уровень [12].

J.D. Chalmers и соавт. (2013) при обследовании 402 пациентов с бронхоэктазами (Англия) только у 7% обнаружили нормальный уровень витамина D, у 43% авторы выявили его недостаточность, у 50% — дефицит. У пациентов с колонизацией *P. aeruginosa* уровень витамина D был статистически

значимо ниже. Отмечены также значительно более низкие показатели ОФВ₁ при дефиците витамина D [13], что показано и в нашем исследовании. Похожие выводы можно встретить в работе W.P. Sexauer и соавт. (2015), где выявлена статистически значимая корреляция между уровнем витамина D и показателями функции легких (ФЖЕЛ и ОФВ₁) у 597 пациентов с МВ [14].

В нашем исследовании связь между полипозом и уровнем витамина D не обнаружена, но некоторые авторы отмечают корреляцию между наличием назальных полипов и дефицитом витамина D [15].

При тяжелой бронхиальной обструкции и бронхиальной астме на фоне МВ препаратами базисной терапии являются ингаляционные глюкокортикоиды, дозы которых зависят от возраста больных и тяжести течения заболевания, препараты могут использоваться длительно [16]. Назначают такие препараты, как беклометазон, флутиказон, будесонид, флунизолид. Если симптомы обострения не купируются, доза гормона временно может быть удвоена [6]. В нашей работе зависимости содержания витамина D от глюкокортикоидной терапии не выявлено в связи с малым количеством наблюдений.

Наше исследование показало, что у детей с МВ необходимо поддерживать насыщение витамином D на оптимальном уровне и требуется обязательный контроль его содержания с учетом влияния на показатели роста и функции легких. В настоящее время разработаны рекомендации по профилактике и коррекции снижения уровня витамина D у детей с МВ [3]. Согласно национальному консенсусу [6], особое внимание необходимо уделять поступлению витамина D путем назначения витаминов, специально разработанных для больных МВ, или нативного витамина D: D₂ (эргокальциферол) либо D₃ (холекальциферол) [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для детей с муковисцидозом Московского региона установлена зависимость между содержанием витамина D и такими важными показателями здоровья, как функция легких и рост ребенка. Не обнаружено связи между уровнем витамина D и полом, индексом массы тела, наличием мекониального илеуса в анамнезе, циррозом печени, панкреатической недостаточностью, полипозом, микробной флорой, приемом системных и ингаляционных стероидов.

В настоящее время исследование содержания витамина D проводится в средней полосе РФ, в Сибири и на юге России.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-015-00482).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Шмарина Г.В., Никонова В.С., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д. и др. Содержание витамина D в разные периоды года при муковисцидозе у пациентов Московского региона. *Вопр. дет. диетологии.* 2017; 4: 21–7. [Kondrat'eva E.I., Zhekaite E.K., Shmarina G.V., Nikonova V.S., Voronkova A.Yu., Sherman V.D. i dr. Soderzhanie vitamina D v raznye periody goda pri mukovistsidoze u patsientov Moskovskogo regiona. *Vopr. det. dietologii.* 2017; 4: 21–7. (in Russian)]
2. Лесняк О.М., ред. *Остеопороз: руководство для врачей.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с. [Lesnyak O.M., red. *Osteoporoz: rukovodstvo dlya vrachei.* М.: GEOTAR-Media; 2016. 464 s. (in Russian)]
3. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A., Maguiness K., Enders J., Robinson K.A. et al.; Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-

Based Review Committee. 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. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97(4): 1082–93. DOI: 10.1210/jc.2011-3050

4. Hall W.B., Sparks A.A., Aris R.M. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Int. J. Endocrinol.* 2010; 2010. ID 218691. 9 p. DOI: 10.1155/2010/218691
5. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(3): 266–81. DOI: 10.1056/NEJMr070553
6. Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., коорд.; Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., ответств. ред. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел

- «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Мед. генетика*. 2016; 15(11): 29–45. [Карпанов Н.И., Кондрат'ева Е.И., Каширская Н.Ю., коорд.; Петрова Н.В., Кондрат'ева Е.И., Красовский С.А., ответств. ред. *Proekt natsional'nogo konsensusa 'Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya'*. Razdel 'Genetika mukovistsidoza. Molekulyarno-geneticheskaya diagnostika pri mukovistsidoze'. *Med. genetika*. 2016; 15(11): 29–45. (in Russian)]
7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Черняк А.В., Чикина С.Ю., Калманова Е.Н.; Российское респираторное общество. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии 2016 г. URL: <http://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/488/472> (дата обращения — 15.08.2018). [Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chernyak A.V., Chikina S.Yu., Kalmanova E.N.; Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. *Metodicheskie rekomendatsii po ispol'zovaniyu metoda spirometrii 2016 g.* (in Russian)]
 8. WHO Anthro (version 3.2.2, January 2011) and macros. URL: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/> (дата обращения — 15.08.2018).
 9. Ашерова И.К., Ершова О.Б., Охупкина Е.А., Белова К.Ю. Нарушение обмена витамина D у детей и подростков с муковисцидозом. *Педиатрия*. 2012; 91(2): 36–9. [Asherova I.K., Ershova O.B., Okhupkina E.A., Belova K.Yu. *Narushenie obmena vitamina D u detei i podrostkov s mukovistsidozom*. *Pediatrya*. 2012; 91(2): 36–9. (in Russian)]
 10. Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012. 26 с. URL: <http://www.dslib.net/pulmonologia/osteoporoz-u-vzroslyh-bolnyh-mukoviscidozom.html> (дата обращения — 15.08.2018).
 - [Krasovskii S.A. *Osteoporoz u vzroslykh bol'nykh mukovistsidozom: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk*. Moskva, 2012. 26 s. (in Russian)]
 11. González J.D., Muñoz C.R., Garriga G.M., Molina A.M., Alvarez B.M., García R.R. et al. Vitamin D and chronic lung colonization in pediatric and young adults cystic fibrosis patients. *Nutr. Hosp.* 2015; 32(4): 1629–35. DOI: 10.3305/nh.2015.32.4.9503
 12. Simoneau T., Bazzaz O., Sawicki G.S., Gordon C. Vitamin D status in children with cystic fibrosis. Associations with inflammation and bacterial colonization. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11(2): 205–10. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-171BC
 13. Chalmers J.D., McHugh B.J., Docherty C., Govan J.R., Hill A.T. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax*. 2013; 68(1): 39–47. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202125
 14. Sexauer W.P., Hadeh A., Ohman-Strickland P.A., Zanni R.L., Varlotta L., Holsclaw D. et al. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary dysfunction in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14(4): 497–506. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.12.006
 15. Konstantinidis I., Fotoulaki M., Iakovou I., Chatziavramidis A., Mpalaris V., Shobat K. et al. Vitamin D₃ deficiency and its association with nasal polyposis in patients with cystic fibrosis and patients with chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2017; 31(6): 395–400. DOI: 10.2500/ajra.2017.31.4484
 16. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention*. GINA, 2016. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf (дата обращения — 15.08.2018). 