

Шадрина Вера Владиславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии;
тел.: 83422218615; e-mail: verashadrina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2588-2260

Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии;
тел.: 84954345300; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6348-6867

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.37:615.356(470.6)

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15051>

ISSN – 2073-8137

ОСОБЕННОСТИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЮГЕ РОССИИ В ЛЕТНЕЕ ВРЕМЯ ГОДА

С. В. Долбня¹, А. А. Дятлова¹, Л. Я. Климов¹, Е. И. Кондратьева²,
В. А. Курьянинова¹, А. Н. Цуцаева¹, Е. А. Енина¹, А. Э. Зодьбинова²

¹ Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова,
Москва, Российская Федерация

FEATURES OF VITAMIN D PROVISION OF CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS RESIDING IN THE SOUTH OF RUSSIA IN SUMMER

Dolbnya S. V.¹, Dyatlova A. A.¹, Klimov L. Ya.¹, Kondratyeva E. I.²,
Kuryaninova V. A.¹, Tsutsaeva A. N.¹, Enina E. A.¹, Zodbinova A. E.²

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² Research Center for Medical Genetic, Moscow, Russian Federation

В исследование включено 30 пациентов с муковисцидозом (МВ) (средний возраст 8,3±5,1 лет) и 30 здоровых детей (средний возраст 7,1±5,3 лет), проживающих в Ставропольском крае в летнее время года. Оценка обеспеченности витамином D проводилась по содержанию кальцидиола – 25(OH)D в плазме крови.

Недостаточность витамина D менее 30 нг/мл обнаружена у 15 (50,0 %) больных муковисцидозом и у 4 (13,3 %) здоровых детей. Уровень 25(OH)D пациентов с МВ, не получающих препараты витамина D, составлял 15,9 [12,6–17,1] нг/мл, у здоровых детей – 24,6 [19,8–29,9] нг/мл (p=0,001). Средняя саплементационная доза холекальциферола у пациентов с МВ составляла 3080,0±257,7 МЕ/сутки, у здоровых детей – 1468,8±132,8 МЕ/сутки (p=0,0007), при этом обеспеченность витамином D больных с МВ была 32,3 [25,9–36,7] нг/мл, а здоровых детей – 36,7 [34,1–48,9] (p=0,03). Уровень витамина D в сыворотке коррелирует с возрастом (в группе детей с МВ r=-0,47, p=0,009, в контрольной группе – r=-0,44, p=0,016).

Исключительно естественная инсоляция не позволяет поддерживать оптимальный уровень 25(OH)D сыворотки ни у здоровых детей, ни у больных МВ. Препараты холекальциферола эффективно восстанавливают обеспеченность витамином D, однако доза должна подбираться индивидуально. Обеспеченность витамином D пациентов с МВ зависит от возраста, вероятность дефицита витамина D возрастает по мере взросления ребенка.

Ключевые слова: муковисцидоз, витамин D, 25(OH)D, профилактическая доза, холекальциферол

The study included 30 patients with cystic fibrosis (CF) (average age 8.3±5.1 years) and 30 healthy children (average age 7.1±5.3 years) living in the Stavropol Territory in summer. Assessment of vitamin D availability was based on the content of calcidiol in blood plasma.

Vitamin D deficiency of less than 30 ng/ml was found in 15 (50.0 %) patients with cystic fibrosis and in 4 (13.3 %) healthy children. Level 25 (OH) D of patients with CF not receiving vitamin D preparations was 15.9 [12.6–17.1] ng/ml, in healthy children – 24.6 [19.8–29.9] ng/ml (p=0.001). The average supplement dose of cholecalciferol in patients with CF was 3080.0±257.7 IU/day, in healthy children – 1468.8±132.8 IU/day (p=0.0007), while vitamin D provision in patients with CF was 32.3 [25.9–36.7] ng/ml, and that of healthy children was 36.7 [34.1–48.9] (p=0.03). Serum vitamin D levels correlate with age (in the group of children with CF r=-0.47, p=0.009, in the control group r=-0.44, p=0.016).

Exceptionally natural insolation does not allow to maintain the optimal level of 25 (OH) D serum in healthy children or in patients with CF. Taking cholecalciferol effectively restores the supply of vitamin D, however, the dose should be selected individually. The availability of vitamin D in patients with CF depends on age; the older the child, the higher the probability of vitamin D deficiency.

Keywords: cystic fibrosis, vitamin D, 25(OH)D, prophylactic dose, cholecalciferol

Для цитирования: Долбня С. В., Дятлова А. А., Климов Л. Я., Кондратьева Е. И., Курьянинова В. А., Цуцаева А. Н., Енина Е. А., Зодьбинова А. Э. ОСОБЕННОСТИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЮГЕ РОССИИ В ЛЕТНЕЕ ВРЕМЯ ГОДА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):215-219. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15051>

For citation: Dolbnya S. V., Dyatlova A. A., Klimov L. Ya., Kondratyeva E. I., Kuryaninova V. A., Tsutsaeva A. N., Enina E. A., Zodbinova A. E. FEATURES OF VITAMIN D PROVISION OF CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS RESIDING IN THE SOUTH OF RUSSIA IN SUMMER. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):215-219. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15051> (In Russ.)

ИМТ – индекс массы тела

МВ – муковисцидоз

CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator – белок регулятор трансмембранной проводимос-

ти при муковисцидозе, а также название гена, кодирующего этот белок

25(OH)D – кальцидиол

Муковисцидоз (МВ, кистозный фиброз поджелудочной железы – cystic fibrosis, CF) – одно из самых распространенных моногенных заболеваний среди лиц европеоидной расы, резко сокращающее продолжительность и качество жизни без адекватного лечения. Дисфункция CF-трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) приводит к патологической непроницаемости каналов для ионов хлора при гиперабсорбции натрия, что вызывает обезвоживание и увеличение вязкости секретов всех экзокринных желез [1]. Многообразие вариантов клинических проявлений МВ (хроническая инфекция верхних и нижних дыхательных путей, экзокринная и эндокринная недостаточность поджелудочной железы, патология гепатобилиарной системы, поражение желудочно-кишечного тракта, мужское бесплодие, синдром псевдо-Барттера и др.) определяется широким спектром генетических вариантов гена CFTR [1, 2].

МВ сопровождается снижением абсорбции и разнообразными нарушениями метаболизма витамина D. Современные исследования показывают, что более 90 % пациентов имеют уровень 25(OH)D сыворотки крови менее 30 нг/мл (75 нмоль/л) [2–4]. В связи с тем, что в последнее время стало известно о многообразии некальциемических функций витамина D, можно с уверенностью говорить о таких неблагоприятных последствиях его дефицита у больных МВ, как прогрессирование хронической инфекции верхних и нижних дыхательных путей, снижение мышечной силы, остеопороз [2, 5, 6].

Особенности географического расположения России обуславливают широкое распространение дефицита витамина D у населения [6], но у пациентов с МВ дефицит витамина D определяется также дополнительными факторами риска [4, 7, 8]. В первую очередь вторичный дефицит витамина D, как и других жирорастворимых витаминов, является характерным проявлением синдрома мальабсорбции [9]. В дополнение к этому пациенты с МВ имеют проблемы с гидроксилированием витамина D в печени: R. K. Lark с соавт. высказали точку зрения об ускоренном выделении витамина D до воздействия 25-гидроксилазы за счет энтерогепатического экспорта. К ускоренной деградации метаболизированного кальцидиола приводит повышенная окислительная активность цитохрома P450 (CYP24A1). Наряду с гастроинтестинальными факторами среди причин недостаточности витамина D при МВ выделяют уменьшение числа рецепторов к холекальциферолу в тканях-мишенях, прежде всего в кишечнике [2, 5, 10].

Избегание воздействия солнечного света из-за фоточувствительности при использовании ряда анти-

биотиков у больных с МВ может быть причиной снижения эндогенного синтеза витамина D. Истонченный подкожно-жировой слой в свою очередь не способен депонировать должные объемы холекальциферола даже если пациенты подвергаются воздействию ультрафиолетовых лучей. На фоне белково-энергетической недостаточности у больных с МВ наблюдается уменьшение уровня витамин-D-связывающего белка [5, 8].

Тесная связь между обеспеченностью витамином D, легочной функцией, выраженностью воспаления, частотой обострений определяет исследовательский интерес к изучению сезонных изменений статуса витамина D у пациентов с МВ.

Цель исследования – изучить обеспеченность витамином D больных МВ детей и подростков и проанализировать эффективность получаемых профилактических и лечебных дозировок холекальциферола в летний период года.

Материал и методы. В исследование были включены дети с МВ в возрасте от 0 до 18 лет (n=30), проживающие в Ставропольском крае. Всем пациентам диагноз кистозного фиброза устанавливали согласно национальному консенсусу «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» [11, 12] и рекомендациям Европейского общества муковисцидоза [13]. Возраст обследованных пациентов (из них 15 (50,0 %) мальчиков и 15 (50,0 %) девочек) составил в среднем 8,3±5,1 лет. Контрольная группа представлена детьми, не имеющими хронических заболеваний, в возрасте от 0 до 18 лет (n=30, из них 13 (43,3 %) мальчиков и 17 (56,7 %) девочек). Средний возраст этих детей составил 7,1±5,3 лет. Время проведения исследования с 1 июня до 31 августа 2018 года.

Генетическое обследование позволило окончательно подтвердить диагноз у большинства больных с МВ. У 27 больных проводился поиск наиболее частых мутаций гена CFTR, с использованием панелей лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ» (www.med-gen.ru), компании «Центр молекулярной генетики» (<http://www.dnlab.ru/diseasesdiagnostics/cysticfibrosis>), лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (Москва). У одного ребенка проведен анализ кодирующей последовательности гена CFTR методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Генотипирование не выполнялось у 2 (6,7 %) детей.

Оценка уровня витамина D проводилась по содержанию в плазме крови его промежуточного метаболита – кальцидиола-25(OH)D. Определение концентрации проводилось в медико-генетическом научном центре методом иммуноферментного анализа.

Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с рекомендациями Европейского консенсуса и Международного общества эндокринологов: дефицит диагностировался при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл; недостаточность – при 21–29 нг/мл; нормальное содержание – 30–100 нг/мл, уровень 25(OH)D выше 100 нг/мл расценивался как потенциально токсический [13–15].

Нутритивный статус у детей до 5 лет оценивали с использованием Z-score индекса массы тела по программам WHO Anthro (версия 3) и WHO AnthroPlus – у детей старше 5 лет [16].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета программ AtteStat STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Оценку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении количественные данные представляли в виде среднего арифметического (M) и стандартной ошибки (m). Количественные данные, не подчинявшиеся закону нормального распределения, представляли в виде медианы (Me) и квартилей: Q1 (25 %), Q3 (75 %). Для оценки статистической значимости различий количественных данных между двумя несвязанными группами использовали критерий Манна – Уитни; для определения достоверности различий качественных данных – критерий χ^2 и критерий χ^2 с поправкой Йейтса, а при наличии абсолютных значений менее 5 – точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. ДНК-тестирование у большей части пациентов выполнялось на панелях, включающих ограниченный спектр патогенных вариантов, потому наличие двух мутантных копий гена *CFTR* выявлено у 20 (66,7 %) пациентов, одна мутантная аллель – у 8 (26,7 %) больных. Анализ вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* выявил, что у включенных в исследование больных МВ наиболее часто встречаются «тяжелые» генетические варианты, которые предрасполагают к экзокринной недостаточности поджелудочной железы (табл. 1).

Таблица 1

Аллельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у исследованных пациентов

Название генетического варианта	Класс	Фенотип	Частота встречаемости
F508del	II	тяжелый	22 (36,7 %)
W1282X	I	тяжелый	5 (8,3 %)
CFTRdele2,3	I	тяжелый	4 (6,7 %)
2184insA	I	тяжелый	3 (5,0 %)
3821delT	I	тяжелый	2 (3,3 %)
G542X	I	тяжелый	2 (3,3 %)
W1282R	II	тяжелый	2 (3,3 %)
1677delTA	I	тяжелый	1 (1,7 %)
394delTT	I	тяжелый	1 (1,7 %)
E92K	неизвестно	мягкий	1 (1,7 %)
L138ins	IV	мягкий	1 (1,7 %)
R1070Q	IV	мягкий	1 (1,7 %)
R334W	IV	мягкий	1 (1,7 %)
S466X	I	тяжелый	1 (1,7 %)
Не обнаружено	-	-	13 (21,7 %)

При этом генотип F508del/F508del встречался у 4 (13,3 %) пациентов, генотип F508del/неF508del – у 14 (46,7 %). Количество пациентов с генотипом неF508del/неF508del составило 12 (40,0 %).

Два «тяжелых» варианта (в том числе F508del) выявлены в генотипе у 16 (53,3 %) больных, у 4 (13,3 %) – «тяжелый» генетический вариант + «мягкий» вариант, у 7 (23,3 %) – «тяжелый» вариант гена *CFTR* + неидентифицированная мутация, у 1 (3,3 %) ребенка мутации в гене *CFTR* не идентифицированы, у 2 (6,7 %) детей ДНК-тестирование не проводилось. Однако у них МВ клинически протекал тяжело, типично, с выраженной панкреатической недостаточностью.

Медиана витамина D у пациентов с двумя «тяжелыми» мутациями была 28,5 [23,2–31,4] нг/мл, при наличии одной «тяжелой» в сочетании с неидентифицированной мутацией – 36,9 [24,5–41,3] нг/мл, у ребенка с генотипом S1235R/«-» уровень кальцидиола составлял 40,2 нг/мл, у детей с неидентифицированными мутациями средний уровень витамина D составил 17,5 и 16,8 нг/мл.

Среди больных с генотипом: мутации I или II класса + мутации I или II класса – 2 детей (12,5 %) имели дефицит витамина D, 8 (50,0 %) – недостаточность, у 6 (37,5 %) детей уровень холекальциферола соответствовал норме. В группе пациентов с «мягким» генотипом недостаточность выявлена у 1 (25,0 %), нормальный уровень витамина D – у 3 (75,0 %). Среди пациентов с генотипом «тяжелый» вариант + неидентифицированный генетический вариант в 2 (28,6 %) случаях диагностирован дефицит витамина D, в 5 случаях (71,4 %) – нормальные показатели 25(OH)D.

Таким образом, нормальный уровень 25(OH)D встречался в 2 раза реже среди пациентов с МВ и «тяжелым» генотипом по сравнению с группой детей с «мягким» генотипом. Однако эти различия не были статистически значимыми. Возможно это обусловлено тем, что фенотип заболевания, и в том числе статус витамина D, зависит как от генотипа по гену *CFTR*, так и от других факторов, как, например, эффективность терапии, приема препаратов холекальциферола внутрь и т. д.

В таблице 2 представлен уровень кальцидиола сыворотки у пациентов исследованных групп в зависимости от возраста. Корреляция между 25(OH)D сыворотки крови и возрастом в группе детей с МВ составила $r = -0,47$, $p = 0,009$, а в контрольной группе – $r = -0,44$, $p = 0,016$. Показательно, что медиана 25(OH)D снижается с возрастом как у больных, так и у здоровых, что соотносится с общей для российских детей закономерностью – ухудшение обеспеченности витамином D по мере взросления [7, 17, 18].

Выявленные возрастные особенности объясняются тем, что профилактический приём препаратов холекальциферола на первом году жизни позволяет достичь относительно высоких цифр 25(OH)D, однако прекращение медикаментозной супплементации рациона витамином D в дальнейшем приводит к стремительному снижению 25(OH)D сыворотки, развитию недостаточности и дефицита витамина D к школьному возрасту. Пациенты с МВ характеризуются более низкими уровнями 25(OH)D, поскольку в силу вышеуказанных причин составляют группу риска по гиповитаминозу D.

В результате анализа обеспеченности витамином D пациентов с муковисцидозом и детей из контрольной группы по медианным значениям в общей группе достоверных отличий не выявлено: уровень 25(OH)D у детей с МВ был 29,8 [21,3–37,9] нг/мл, а у здоровых детей – 31,1 [24,6–44,6] нг/мл.

Таблица 2
Уровень 25(ОН)D у детей с муковисцидозом и здоровых детей в зависимости от возраста

Возраст	Пациенты с МВ		Группа контроля		P
	Me	1Q-3Q	Me	1Q-3Q	
0–3 года	40,2	34,9–47,9	36,7	29,9–44,7	0,3
4–10 лет	28,9	20,9–36,7	33,3	23,3–47,2	0,2
11–18 лет	22,4	17,5–29,5	26,5	19,7–31,1	0,2
p ^{1,2}	0,048		0,254		–
p ^{2,3}	0,373		0,341		
p ^{1,3}	0,003		0,078		

Примечание: P – при сравнении пациентов с МВ и детей из группы контроля; P^{1,2} – при сравнении пациентов из групп 0–3 года и 4–10 лет; P^{2,3} – при сравнении пациентов из групп 4–10 лет и 11–18 лет; P^{1,3} – при сравнении пациентов из групп 0–3 года и 11–18 лет (использовался критерий Манна – Уитни).

Дефицит витамина D зафиксирован у 6 (20,0 %) больных муковисцидозом, недостаточность выявлена у 9 (30,0 %) пациентов с муковисцидозом и у 4 (13,3 %) здоровых детей, удовлетворительный уровень витамина D определен у 15 (50,0 %) детей с муковисцидозом и у 26 (86,7 %) детей контрольной группы (p<0,005). Таким образом, можно констатировать, что пациенты с муковисцидозом составляют группу риска по дефициту и недостаточности холекальциферола даже в период максимальной инсоляции.

Прием препаратов витамина D отсутствовал у 5 (16,7 %) пациентов с МВ и у 14 (46,7 %) детей из группы контроля. При сравнении обеспеченности витамином D именно между этими пациентами получены статистически значимые отличия. Уровень 25(ОН)D у больных составлял 15,9 [12,6–17,1] нг/мл и у здоровых – 24,6 [19,8–29,9] нг/мл (p=0,001) (рис.). Этот факт свидетельствует о недостаточности естественной инсоляции как источника витамина D и среди здоровых детей, а тем более в группе больных МВ на Юге России даже в летний период года.

Получали витамин D в дозировке 501–1499 МЕ/сутки 5 (16,7 %) больных МВ и 6 (20,0 %) здоро-

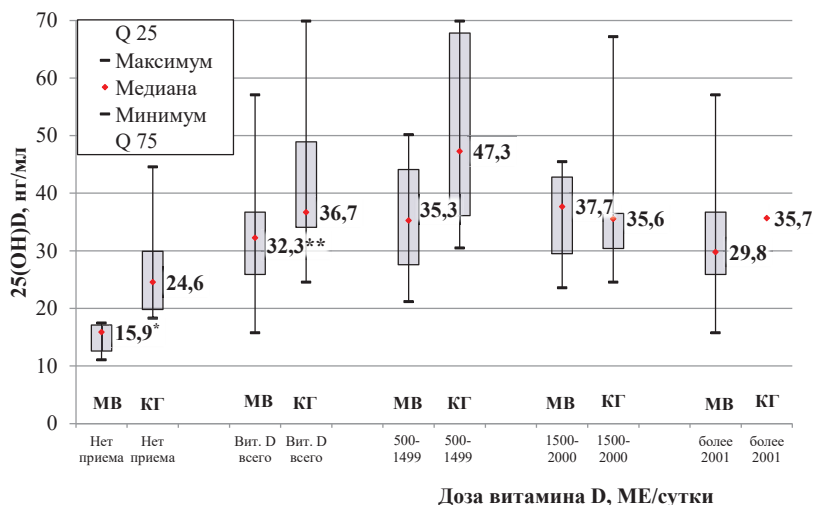


Рис. Уровень 25(ОН)D в зависимости от приёма и суточной дозы препаратов холекальциферола у больных муковисцидозом и здоровых детей, нг/мл: МВ – муковисцидоз, КГ – контрольная группа; *p=0,001, **p=0,03 – при сравнении пациентов с муковисцидозом и детей из группы контроля

вых детей, в дозе 1500–2000 МЕ/сутки – 4 (13,3 %) пациента с МВ и 9 (30,0 %) здоровых, в дозе более 2001 МЕ/сутки – 16 (53,3 %) и 1 (3,3 %) пациент соответственно. Средняя сапплементационная доза холекальциферола у пациентов с МВ составляла 3080,0±257,7 МЕ/сутки, у здоровых детей – 1468,8±132,8 МЕ/сутки (p=0,0007). Доза препаратов витамина D у больных муковисцидозом назначалась согласно рекомендациям диетологов и гастроэнтерологов [1] и была ожидаемо выше, чем у детей из группы контроля. Однако это не позволило пациентам с МВ, получающим дотацию холекальциферола, иметь статус витамина D, сопоставимый с контрольной группой. Уровень 25(ОН)D у больных с МВ – 32,3 [25,9–36,7], в контрольной группе – 36,7 [34,1–48,9] (p=0,03).

Выявлена корреляционная связь средней силы между дозировкой холекальциферола и уровнем витамина D у здоровых детей (r=0,45; p=0,014), у пациентов с МВ эта связь не имеет статистической значимости (r=0,34; p=0,069). Данная закономерность отражает различие патофизиологических механизмов гиповитаминоза D у пациентов с МВ и здоровых детей. Таким образом, пациентам с МВ, по нашему мнению, необходимо рекомендовать прием холекальциферола в дозировках, превышающих профилактические для детей и подростков, не имеющих хронических заболеваний. Однако следует учитывать также возраст больного, массу тела и выраженность синдрома мальабсорбции.

При оценке физического развития пациентов с МВ выявлено, что Z-score ИМТ менее –2Δ определяется у 4 (13,3 %) больных, в диапазоне от –1,9Δ до –1,0Δ – у 10 (33,3 %), более –1,0Δ – у 16 (53,3 %) пациентов. Медиана уровня 25(ОН)D сыворотки у больных при Z-score ИМТ ниже –2Δ составляла 25,2 [16,1–32,3], при Z-score ИМТ от –1,9Δ до –1,0Δ – 30,1 [25,2–38,6] нг/мл, при Z-score ИМТ более 1,1Δ – 30,3 [19,4–41,7] нг/мл. Существенной разницы в обеспеченности витамином D пациентов с нутритивной недостаточностью и без нее не выявлено (p=0,3).

Закключение. Даже в летний период года недостаточный уровень витамина D в сыворотке крови (25(ОН)D менее 30 нг/мл) выявлен у 50,0 % больных муковисцидозом и у 13,3 % здоровых детей, проживающих на Юге России. Обеспеченность витамином D пациентов с МВ соотносится с возрастом, причём чем старше ребенок, тем выше вероятность дефицита витамина D.

Исключительно естественная инсоляция не позволяет поддерживать оптимальный уровень 25(ОН)D сыворотки ни у здоровых детей, ни у больных МВ. Прием препаратов холекальциферола эффективно восстанавливает обеспеченность витамином D, однако его доза должна подбираться индивидуально.

Статистически значимых различий в обеспеченности витамином D в зависимости от вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* получено не было.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю., Рославцева Е. А. Обзор национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» для диетологов и гастроэнтерологов. *Вопросы детской диетологии*. 2018;6(1):58-74. [Kondratyeva E. I., Kashirskaya N. Yu., Roslavtseva E. A. Review of the national consensus «Cystic fibrosis: determination, diagnostic criteria, therapy» for dietitians and gastroenterologists. *Voprosy detskoy diyetologii. – Questions of children's dietology*. 2018;6(1):58-74 (In Russ.)].
2. Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. Муковисцидоз. М.: ИД «Медпрактика-М», 2014. [Kapranov N. I., Kashirskaya N. Yu. Cystic fibrosis. M.: «Medpraktica-M», 2014 (In Russ.)].
3. Boyle M. P., Noschese M. L., Watts S. L., Davis M. E., Stenner S. E. [et al.]. Failure of high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. *Am. J. Resp. Crit. Care Medicine*. 2005;172(2):212-217. <https://doi.org/10.1164/rccm.200403-387OC>
4. 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. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86(6):1694-1699. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1694>
5. Hall W. B., Sparks A. A., Aris R. M. Vitamin D Deficiency in Cystic Fibrosis. *Int. J. Endocrinol.* 2010;2010:218691. <https://doi.org/10.1155/2010/218691>
6. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ, 2018. [National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». Union of Pediatricians of Russia [et al.]. M.: PEDIATR, 2018. (In Russ.)].
7. Кондратьева Е. И., Жекайте Е. К., Шмарина Г. В., Никонова В. С., Воронкова А. Ю. [и др.]. Содержание витамина D в разные периоды года при муковисцидозе у пациентов Московского региона. *Вопросы детской диетологии*. 2017;(4):21-27. [Kondratyeva E. I., Zhekaite E. K., Shmarina G. V., Nikonova V. S., Voronkova A. Yu. [et al.]. Vitamin D levels at different periods of the year in patients with cystic fibrosis living in the Moscow region. *Voprosy detskoy diyetologii. – Questions of children's dietology*. 2017;(4):21-27. (In Russ.)].
8. Ильенкова Н. А., Климов Л. Я., Жекайте Е. К., Чикун В. В., Мельяновская Ю. Л. [и др.]. Обеспеченность витамином D детей с муковисцидозом в зимнее время года. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(2):29-36. [Ilyenkova N. A., Klimov L. Ya., Zhekaite E. K., Chikunov V. V., Melyanovskaya Ju. L. [et al.]. Vitamin D provision among children with cystic fibrosis in the Russian Federation during winter time. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. – Siberian medical review*. 2019;(2):29-36. (In Russ.)].
9. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J., Wolfe S., Steinkamp G. [et al.]. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002;1(2):51-75. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(02\)00032-2](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(02)00032-2)
10. Поликарпова С. В., Кондратьева Е. И., Шабалова Л. А., Пивкина Н. В., Жилина С. В. [и др.]. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам. *Медицинский совет*. 2016;15:84-89. [Polikarpova S. V., Kondratyeva E. I., Shabalova L. A., Pivkina N. V., Zhilina S. V. [et al.]. Microflora of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics based on a 15-year follow-up (2000–2015 years). *Meditsinsky sovet. – Medical Council*. 2016;15:84-89. (In Russ.)].
11. Шагинян И. А., Чернуха М. Ю., Капранов Н. И., Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю. [и др.]. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». *Педиатрия*. 2016;8(1):80-96. [Shaginyan I. A., Chernukha M. Yu., Kapranov N. I., Kondratyeva E. I., Kashirskaya N. Yu. [et al.]. Consensus «Cystic Fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment». *Pediatr. – Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;8(1):80-96. (In Russ.)].
12. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Под ред. Е. И. Кондратьевой, Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова. Москва, ООО «Компания БОРГЕС», 2016. [National Consensus «Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic, Therapy». Edited by Kondratyeva E. I., Kashirskaya N. Yu., Kapranov N. I. «Company BORGES», 2016 (In Russ.)]. https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf
13. Castellani C., Duff A. J. A., Bell S. C., Heijerman H. G. M., Munck A. [et al.]. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018;17(2):153-178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
14. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., Gordon C. M., Hanley D. A. [et al.]. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(7):1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
15. 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. *Hormone Res. Paediatr.* 2002;57(5-6):170-179. <https://doi.org/10.1159/000058378>
16. Оценка физического развития по программам ВОЗ: WHO Anthro <http://www.who.int/childgrowth/software/en/> (для детей до 5 лет) и WHO Anthroplus <http://www.who.int/growthref/tools/en/> (для детей старше 5 лет).
17. Захарова И. Н., Климов Л. Я., Мальцев С. В., Малявская С. И., Громова О. А. [и др.]. Коррекция недостаточности витамина D у детей раннего возраста в Российской Федерации (результаты исследования РОДНИЧОК-2). *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2017;1:73-81. [Zakharova I. N., Klimov L. Ya., Maltcev S. V. [et al.]. Correction of vitamin D deficiency in young children in the Russian Federation (results of the RODNICHOK-2 study). *Pediatr. (Pril. k zhurn. Consilium Medicum)*. – *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2017;1:73-81. (In Russ.)].
18. Захарова И. Н., Климов Л. Я., Громова О. А., Долбня С. В., Курьянинова В. А. [и др.]. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста: эффективность и безопасность водного раствора холекальциферола. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2016;4:86-93. [Zakharova I. N., Klimov L. Ya., Gromova O. A., Dolbnya S. V., Kuryaninova V. A. [et al.]. Scheme of prevention and correction of vitamin D deficiency in children of early age: the efficacy and safety of an aqueous solution of cholecalciferol. *Pediatr. (Pril. k zhurn. Consilium Medicum)*. – *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2016;4:86-93. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Долбня Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии; тел.: (8652)352339; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2056-153X

Дятлова Анна Александровна, студентка; тел.: (8652)352339; e-mail: anndiatlova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6983-0967

Климов Леонид Яковлевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии; тел.: (8652)352339; e-mail: klimov_leo@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7248-1614

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-консультативного отдела муковисцидоза; тел.: 84951110303; e-mail: elenafpk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6395-0407

Курьянинова Виктория Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней; тел.: (8652)352339; e-mail: vichkak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0731-7153

Цуцаева Анна Николаевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии; тел.: (8652)352339; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Енина Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии; тел.: (8652)352339; e-mail: enina_ea@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5306-8223

Зодьбинова Айсэ Эдуардовна, научный сотрудник; тел.: 84951110303; e-mail: azodbinova@mail.ru