



ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ С МИКРОФЛОРОЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ЧАСТОТОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ И ПОТРЕБНОСТЬЮ В АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ?

© А.А. Пашкевич¹, Т.А. Начинкина², О.А. Ушатская², В.В. Дорофейков⁴, А.В. Орлов³, М.М. Костик¹, Л.А. Желенина¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² СПбГБУЗ «Детская городская больница святой Ольги», Санкт-Петербург;

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁴ ФГБУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Пашкевич А.А., Начинкина Т.А., Ушатская О.А., и др. Дефицит витамина D у детей с муковисцидозом: есть ли связь с микрофлорой нижних дыхательных путей, частотой госпитализаций и потребностью в антибактериальной терапии? // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. 5–12. doi: 10.17816/PED965-12

Поступила: 08.10.2018

Одобрена: 04.12.2018

Принята к печати: 21.12.2018

Актуальность. Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание, характеризующееся хронической инфекцией и воспалением в дыхательных путях, что ведет к прогрессирующему повреждению легких и ранней инвалидизации.

Цель – изучить связь дефицита витамина D с выраженностью контаминации нижних дыхательных путей (НДП) основными патогенами, а также связь с потребностью в антибактериальной терапии и длительностью госпитализаций.

Материалы и методы. В исследование включены 92 ребенка с МВ в возрасте от 0 до 17 лет. В течение исследования (18 месяцев) всем пациентам определяли уровень 25(OH)D в крови три раза. По результатам проводили коррекцию дозировки препарата витамина D₃ в зависимости от уровня в крови и возраста, а также собирали данные о комплаентности. По данным реестра пациентов подсчитывали число обострений и дни антибактериальной терапии за три периода: один год до включения в исследование (2016), за 2017 г. (во время терапии) и за 2018 г. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0.

Результаты. Из 92 человек только 66 соблюдали режим терапии, нормальный уровень 25(OH)D был достигнут у 38/66. У детей с исходно нормальным уровнем витамина D в крови снизилась потребность во внутривенной антибактериальной терапии уже в течение первого года наблюдения. При поддержании концентрации 25(OH)D в крови более 30 нг/мл доказано снижение числа госпитализаций и частоты высевов грамотрицательной микрофлоры НДП.

Выводы. Поддержание нормального уровня витамина D в крови оказалось перспективной терапевтической стратегией у пациентов с МВ, при этом уменьшилась частота хронической инфекции и, как следствие, потребность в госпитализациях с проведением антибактериальной терапии.

Ключевые слова: муковисцидоз; *cystic fibrosis*; витамин D; 25(OH)D; антибактериальная терапия; частота госпитализаций; инфекция.

VITAMIN D DEFICIENCY IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS: IS THERE A LINK WITH THE MICROFLORA OF THE LOWER RESPIRATORY TRACT, THE FREQUENCY OF HOSPITALIZATIONS AND THE VOLUME OF ANTIBIOTIC THERAPY?

© A.A. Pashkevich¹, T.A. Nachinkina², O.A. Ushatskaja², V.V. Dorofeikov⁴, A.V. Orlov³, M.M. Kostik¹, L.A. Zhelenina¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

² City Children's Hospital Saint Olga, St. Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pashkevich AA, Nachinkina TA, Ushatskaja OA, et al. Vitamin D deficiency in children with cystic fibrosis: is there a link with the microflora of the lower respiratory tract, the frequency of hospitalizations and the volume of antibiotic therapy?. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(6):5-12. doi: 10.17816/PED965-12

Received: 08.10.2018

Revised: 04.12.2018

Accepted: 21.12.2018

Background. Cystic fibrosis (CF) – a hereditary disease which is characterized by a chronic infection and inflammation in airways and leads to the progressing of the lung damage and an early disability.

The aim of our study to evaluate the relationship between vitamin D deficiency and degree of the contamination of the lower airways (LA) by the main pathogens and requirement in intravenous (IV) antibacterial therapy and hospital admission duration.

Materials and methods. The study included 92 children with CF aged from 0 to 17 years. During the research (18 months) the serum 25(OH)D levels were evaluated trice. Vitamin D₃ titration dosage was made according to the 25(OH)D level and data about treatment compliance collected. According to the register of patients the number of flares and days of antibacterial therapy for 3 periods was counted: during 1 year before inclusion in the study (2016), for 2017 (during treatment) and in 2018. Statistical analysis was carried out with Statistica 10.0 software.

Results. From 92 people, only 66 were compliant and in 38/66 the normal level of 25(OH)D was reached. At children with initially normal level of vitamin D the requirement in IV antibacterial therapy within the first year of observation decreased. In patients who had normal 25(OH)D serum level (>30 ng/ml) we observed decreased number of in-patient department admission and decreased frequency of gram-negative bacteria of LA detection.

Conclusions. The maintenance of normal blood vitamin D level was a perspective therapeutic strategy in CF patients which may reduce the frequency of a chronic infection and as a result, the requirements in hospital admission and IV antibacterial therapy.

Keywords: *cystic fibrosis*; vitamin D; 25(OH)D; antibacterial therapy; frequency of hospital admissions; infection.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Муковисцидоз (МВ) — наиболее часто встречающееся генетически детерминированное заболевание с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. Основные причины летального исхода, а также серьезные функциональные нарушения определяются поражением бронхолегочной системы и связанными с ней осложнениями [2, 22]. Принципы лечения и контроля за течением заболевания направлены на раннее выявление и профилактику поражения легких всеми доступными методами, куда входят антибактериальная, противовоспалительная, муколитическая терапия, кинезитерапия, поддержание нормального нутритивного статуса. Поиски альтернативных методов и препаратов, позволяющих улучшить качество жизни пациентов с МВ, являются целью многих исследований.

В качестве одного из возможных кандидатов на эту роль рассматривается витамин D. Его иммуномодулирующие эффекты описаны при разных хронических заболеваниях [4, 10, 11]. Известно, что при нормальном уровне 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с МВ показатели функции внешнего дыхания значительно выше, чем при его дефиците [6, 17]. Возможно, это объясняется участием витамина D в регулировании процессов воспаления [14, 21], индуцировании выработки антимикробных пептидов [7] и/или его действием на мышцы бронхов [12]. Ряд предшествующих исследований показал, что у больных МВ с нормальным уровнем витамина D в сыворотке крови реже регистрируются обострения бронхолегочной патологии и они реже нуждаются во внутривенной антибактериальной терапии [9, 15]. Необходи-

мо продолжить исследования в этом направлении для определения причинно-следственных связей и целесообразности добавления витамина D в рутинную терапию пациентов с МВ [20].

Цель исследования — изучить влияние уровня витамина D в сыворотке крови на длительность антибактериальной терапии, частоту госпитализаций и состав микрофлоры нижних дыхательных путей (НДП) у детей с муковисцидозом в Санкт-Петербурге.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 92 ребенка с МВ в возрасте от 0 до 17 лет (49 мальчиков, 43 девочки), наблюдавшихся в отделении № 3 СПбГБУЗ «Детская городская больница святой Ольги». Диагноз МВ установлен на основании диагностических критериев ECFS 2014 г. [18]. Среди обследованных детей в возрасте до 3 лет было 33 ребенка, от 3 до 6 лет — 21, от 6 до 12 лет — 24, от 12 до 18 — 14 человек. До начала лекарственной терапии пациентам определяли уровень витамина 25(OH)D в сыворотке крови, взятой натощак, автоматизированным методом на анализаторе Architect i1000 (Abbott, США) с использованием реагентов, контрольных и калибровочных материалов производителя. Аппаратура и реагенты имели все необходимые разрешения Росздравнадзора для диагностического использования в медицинской практике, диапазон измерений маркера составил от 4 до 160 нг/мл (ng/ml). В течение всего исследования трижды определяли 25(OH)D в сыворотке крови: с января по март 2017 г., с октября по декабрь 2017 г. и с марта по апрель 2018 г., когда, по мнению экспертов, солнце в Северо-Западном регионе России находится так низко, что синтез витамина D в коже практически не происходит [3]. В исследование были включены пациенты, не принимавшие препараты витамина D₃ на регулярной основе. Всем пациентам были назначены препараты витамина D₃ в дозировках, рекомендованных современными консенсусами [1, 19]. При выборе препарата предпочтение отдавалось водорастворимым формулам, но окончательный выбор оставался за пациентом. Главным принципом было соблюдение режима приема и рекомендованной дозы в международных единицах в сутки. Терапия витамином D₃ продолжалась на протяжении всего 2017 г. и в течение первых 6 месяцев 2018 г. Через 6 месяцев от начала приема витамина D₃ при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 30 нг/мл дозу витамина D₃ корректировали. Всем пациентам на этапе второго и третьего измерений уровня витамина D в крови проводили сбор данных о регу-

лярности терапии препаратами витамина D₃ путем личной беседы с пациентом и/или его законным представителем. У 26 пациентов комплаентность составила менее 80 %, и они были исключены из исследования.

Число обострений и дней антибактериальной терапии подсчитывали по данным реестра пациентов, который ведется в детском центре МВ Санкт-Петербурга. С целью уточнения информации дополнительно анализировали архивные истории болезни и амбулаторные карты. Обострения фиксировали на основании общепринятых критериев [5, 8, 16].

При бактериологическом исследовании выделяли типичную для МВ микрофлору. Для определения хронического или интермиттирующего течения инфекции использовали критерии T.W.R. Lee [13]. Основные параметры, связанные с инфекционным процессом в легких (число дней антибактериальной терапии, длительность госпитализации, динамика состава микробиоты НДП), оценивали ежегодно с 2016 по 2018 г. на фоне регулярного приема витамина D₃. По тяжести течения, форме заболевания и возрасту группы пациентов были сопоставимы.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом. При статистическом анализе использовали методы непараметрической статистики для сравнения двух и более групп независимых количественных переменных: тест Манна–Уитни, тест Краскела–Уоллиса, для сравнения групп независимых категориальных признаков — хи-квадрат и точный критерий Фишера, для сравнения двух и более зависимых групп количественных признаков — тесты Вилкоксона и тест Фридмана, для зависимых категориальных признаков — тест Мак-Немара. Также проводили корреляционный анализ методом Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из всего числа пациентов, включенных в исследование, у 18 (19 %) стартовый уровень витамина D в сыворотке крови был в норме, у 74 (81 %) — менее 30 нг/мл (2016). При первичном скрининге у пациентов с исходно нормальным уровнем 25(OH)D в крови число дней внутривенной антибактериальной терапии достоверно снизилось с 14,5 в 2016 г. до 5,5 дня в 2017 г., в то время как у детей из группы со сниженным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови потребность во вну-

тривенной антибактериальной терапии не изменилась (14 дней в 2016 г.; 14 дней в 2017 г.). Установлена достоверная отрицательная корреляция между числом дней внутривенной антибактериальной терапии и уровнем витамина D ($r = -0,226$, $p = 0,03$).

У 38 из 66 комплаентных пациентов удалось достичь нормализации уровня витамина D в крови на фоне лечения в течение одного года, что сопровождалось снижением длительности внутривенной антибактериальной терапии в период наблюдения. У 28 комплаентных пациентов, несмотря на проводимую терапию, не удалось нормализовать уровень витамина D в крови и не было отмечено снижения длительности внутривенной антибактериальной терапии (табл. 1).

При наблюдении за пациентами в течение трех лет у 12 детей при уровне витамина D более 30 нг/мл отсутствовала необходимость во внутривенной антибактериальной терапии, в то время как пациенты с низким уровнем витамина D продолжали ежегодно получать внутривенную

антибактериальную терапию с той же частотой (табл. 2).

Обращает на себя внимание, что в течение первого года наблюдения (2017), несмотря на отсутствие необходимости во внутривенной антибактериальной терапии, детям с нормальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови потребовалось назначение антибактериальных препаратов, однако клинический эффект был достигнут при использовании пероральной формы лекарства, что, вероятно, свидетельствовало о менее выраженном характере обострения бронхолегочного процесса. В течение второго года наблюдения ни пероральных, ни внутривенных курсов антибактериальной терапии у этих пациентов не потребовалось.

При поддержании нормального уровня витамина D в сыворотке крови, помимо уменьшения числа дней внутривенной антибактериальной терапии, также отмечено снижение числа госпитализаций в год. При этом у детей с низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови частота госпитализаций не снизилась (табл. 3).

Таблица 1 / Table 1

Динамика дней внутривенной антибактериальной терапии у комплаентных пациентов в зависимости от достижения нормального уровня витамина D в крови
Dynamics of days of intravenous anti-bacterial therapy in compliant patients, depending on the achievement of normal levels of vitamin D in the blood

Уровень 25(OH)D, нг/мл / Level 25(OH)D, ng/ml	2017 г. (дни) / 2017 y. (days)	2018 г. (дни) / 2018 y. (days)	<i>p</i>
> 30 (<i>n</i> = 38)	14,0 (0,0–20,0)	0,0 (0,0–13,0)	0,0005
< 30 (<i>n</i> = 28)	14,0 (0,0–18,5)	6,5 (0,0–14,0)	0,49

Таблица 2 / Table 2

Динамика дней внутривенной антибактериальной терапии в зависимости от нормального уровня витамина D в сыворотке крови на протяжении всего исследования
Dynamics of days of intravenous antibiotic therapy depending on normal serum vitamin D levels throughout the study

Уровень 25(OH)D, нг/мл / Level 25(OH)D, ng/ml	2016 г. (дни) / 2016 y. (days)	2017 г. (дни) / 2017 y. (days)	2018 г. (дни) / 2018 y. (days)
> 30 (<i>n</i> = 12)	14,0 (0,0–15,5)	0,0 (0,0–14,0)	0,0 (0,0–0,0)
< 30 (<i>n</i> = 43)	14,0 (13–27,0)	14,0 (0,0–21,0)	14,0 (0,0–15,0)
<i>p</i>	0,21	0,01	0,04

Таблица 3 / Table 3

Динамика числа госпитализаций у комплаентных пациентов в зависимости от достижения нормального уровня витамина D в крови
Dynamics of the number of hospitalization in complementary patients, depending on the achievement of normal levels of vitamin D in the blood

Уровень 25(OH)D, нг/мл / Level 25(OH)D, ng/ml	2017 г. (количество) / 2017 y. (number)	2018 г. (количество) / 2018 y. (number)	<i>p</i>
> 30 (<i>n</i> = 38)	1,0 (0,0–1,0)	0,0 (0,0–1,0)	0,002
< 30 (<i>n</i> = 21)	1,0 (0,0–1,0)	1,0 (0,0–1,0)	0,14

Таблица 4 / Table 4

Динамика инфекции в зависимости от нормального уровня витамина D в сыворотке крови на протяжении всего исследования

Dynamics of infection depending on normal serum vitamin D levels throughout the study

Инфекция / Infection	Уровень 25(OH)D, нг/мл / Level 25(OH)D, ng/ml		p
	< 30 (n = 43)	> 30 (n = 12)	
2016			
Нет / No	4 (9,3)	3 (25,0)	0,15
PA chron.	8 (18,6)	1 (8,3)	0,39
PA inter.	9 (20,9)	0 (0,0)	0,08
MSSA	26 (60,5)	8 (66,7)	0,69
MRSA	7 (16,3)	0 (0,0)	0,13
BCC	1 (2,3)	0 (0,0)	0,59
AX	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Other Gr «→»	5 (11,6)	3 (25,0)	0,24
2017			
Нет / No	4 (9,3)	1 (8,3)	0,92
PA chron.	9 (20,9)	0 (0,0)	0,16
PA inter.	7 (16,3)	2 (16,7)	0,05
MSSA	26 (60,5)	8 (66,7)	0,69
MRSA	6 (13,9)	1 (8,3)	0,07
BCC	1 (2,3)	1 (8,3)	0,14
AX	2 (4,6)	2 (16,7)	0,02
Other Gr «→»	14 (32,5)	3 (25,0)	0,62
2018			
Нет / No	6 (13,9)	0 (0,0)	0,17
PA chron.	6 (13,9)	1 (8,3)	0,61
PA inter.	6 (13,9)	2 (16,7)	0,81
MSSA	26 (60,5)	8 (66,7)	0,69
MRSA	2 (4,6)	0 (0,0)	0,45
BCC	2 (4,65)	0 (0,0)	0,45
AX	3 (6,9)	0 (0,0)	0,35
Other Gr «→»	8 (18,6)	6 (50,0)	0,03
p	> 0,05	> 0,05	

Примечание. Нет — нет хронической или интермиттирующей инфекции / no chronic or intermittent infection. PA chron. — хроническая *Pseudomonas aeruginosa* / chronic *Pseudomonas aeruginosa*. PA inter. — интермиттирующая *Pseudomonas aeruginosa* / intermittent *Pseudomonas aeruginosa*. MSSA — хронический метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* / chronic methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. MRSA — хронический метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* / chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. BCC — хроническая *Burkholderia cepacia complex* / chronic *Burkholderia cepacia complex*. AX — хроническая *Achromobacter xylosoxidans* / chronic *Achromobacter xylosoxidans*. Other Gr «→» — любая другая хроническая или интермиттирующая грамотрицательная флора, кроме вышеуказанной / any other chronic or intermittent gram «→» flora, except for the above.

В продолжение всего исследования у детей при нормальном уровне 25(OH)D в крови реже выявлялась хроническая и интермиттирующая патогенная микрофлора НДП, что достоверно отличалось от микробного пейзажа НДП пациентов

с низким уровнем витамина D (табл. 4). В динамике наблюдения (2017) отмечена тенденция к снижению частоты обнаружения патогенных микроорганизмов у пациентов первой группы, в то время как у пациентов с низким уровнем

витамина D подобной тенденции не наблюдалось (табл. 4).

С возрастом у всех пациентов с МВ в составе микробиоты НДП появляется характерная патогенная микрофлора, что неминуемо ведет к увеличению объема терапии и утяжелению течения заболевания. Продолжаются поиски перспективных методов лечения, одним из которых может стать простое рутинное добавление в общий список препаратов витамина D.

При стабильном уровне 25(ОН)D в крови более 30 нг/мл снижается частота госпитализаций, уменьшается число дней внутривенной антибактериальной терапии и происходит снижение частоты высевов агрессивной микрофлоры в НДП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция уровня витамина D может оказаться перспективной терапевтической стратегией у пациентов с МВ. Нормализация и поддержание уровня витамина D в сыворотке крови более 30 нг/мл могут рассматриваться в качестве важного компонента в ведении пациентов с МВ, поскольку способствуют снижению инфекционной нагрузки, уменьшению количества дней внутривенной антибактериальной терапии, количества дней, проведенных в стационаре, и снижению частоты госпитализаций. Уменьшение числа инфекционных событий, несомненно, будет фактором, уменьшающим степень повреждения легочной паренхимы, риски прогрессирования дыхательной недостаточности и улучшающим качество жизни.

Однако, несмотря на адекватные дозы витамина D и комплаентность пациентов, у части из них не удалось нормализовать уровень 25(ОН)D в сыворотке крови и стабилизировать клиническую ситуацию. В настоящее время поиски методов лечения, направленных на облегчение течения воспалительного процесса в легких у больных МВ, продолжаются и витамин D может стать перспективным препаратом, добавление которого в комплекс терапии поможет добиться успеха.

Конфликт интересов: исследование проведено при финансовой поддержке благотворительного фонда «Острова».

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова И.А., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. Остеопороз при муковисцидозе: меры профилактики и терапевтические возможности // Пульмонология. – 2017. – Т. 27. – № 4. – С. 537–545. [Baranova IA, Kondrat'eva EI, Krasovskiy SA. Osteoporosis in cystic fibrosis patients: prevention and therapeutic opportunities. *Russian Pulmonology*. 2017;27(4):537-545. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-537-545.
2. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год / Под ред. С.А. Красовского, А.В. Черняка, А.Ю. Воронковой, и др. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2018. [Registr bol'nykh mukovistsidozom v Rossiyskoy Federatsii. 2016. Ed. by S.A. Krasovskiy, A.V. Chernyak, A.Y. Voronkova, et al. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2018. (In Russ.)]
3. Остеопороз: руководство для врачей / Под ред. О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Osteoporoz: rukovodstvo dlya vrachey. Ed. by O.M. Lesnyak. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)]
4. Строев Ю.И., Соболевская П.А., Чурилов Л.П., Утехин В.И. Роль гипокальциемии и витамина D₃ в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 39–42. [Stroev YI, Sobolevskaya PA, Churilov LP, Utehin VI. The role of hypocalcemia and vitamin D₃ in pathogenesis of phobias in chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):39-42. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8439-42.
5. Rbht.nhs.uk [Internet]. Care of children with cystic fibrosis 2017 contents [cited 2018 Dec 11]. Available from: <https://www.rbht.nhs.uk/care-children-cystic-fibrosis-2017-contents>.
6. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*. 2005;128(6):3792-3798. doi: 10.1378/chest.128.6.3792.
7. De Smet K, Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett*. 2005;27(18):1337-1347. doi: 10.1007/s10529-005-0936-5.
8. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-642. doi: 10.1056/NEJM199409083311003.
9. Herscovitch K, Dauletbaev N, Lands LC. Vitamin D as an anti-microbial and anti-inflammatory therapy for Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(2):154-62. doi: 10.1016/j.prrv.2013.11.002.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281. doi: 10.1056/NEJMra070553.
11. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-1086S. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S.

12. Hopkinson NS, Li KW, Kehoe A, et al. Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(2):385-390. doi: 10.1093/ajcn/87.2.385.
13. Lee TWR, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2003;2(1):29-34. doi: 10.1016/s1569-1993(02)00141-8.
14. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem.* 2003;89(5):922-932. doi: 10.1002/jcb.10580.
15. McPhail GL, Chini B, Siracusa C, et al. Vitamin D insufficiency is associated with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2015;14: S112. doi: 10.1016/s1569-1993(15)30387-8.
16. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):23-30. doi: 10.1056/NEJM199901073400104.
17. Sexauer WP, Hadeh A, Ohman-Strickland PA, 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.
18. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl 1: S23-42. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
19. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al. 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):1082-1093. doi: 10.1210/jc.2011-3050.
20. Thursfield RM, Naderi K, Leaver N, et al. Children with cystic fibrosis demonstrate no respiratory immunological, infective or physiological, consequences of vitamin D deficiency. *J Cyst Fibros.* 2018;17(5):657-65. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.011.
21. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest.* 2006;116(1):146-155. doi: 10.1172/JCI21759.
22. Zolin A, Bossi A, Cirilli N, et al. Cystic Fibrosis Mortality in Childhood. Data from European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(9). doi: 10.3390/ijerph15092020.

◆ Информация об авторах

Александр Анатольевич Пашкевич – соискатель, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: pashkevich_aa@live.ru.

Татьяна Александровна Начинкина – главный врач. СПбГБУЗ «ДГБ Святой Ольги», Санкт-Петербург. E-mail: db4@zdrav.spb.ru.

Оксана Александровна Ушатская – педиатр. СПбГБУЗ «ДГБ Святой Ольги», Санкт-Петербург. E-mail: ushatskaia@icloud.com.

Владимир Владимирович Дорофейков – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биохимии. ФГБУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург. E-mail: vdorofeykov@yandex.ru.

Александр Владимирович Орлов – канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: orlovcf@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Aleksandr A. Pashkevich – Post-Graduate Student, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pashkevich_aa@live.ru.

Tatjana A. Nachinkina – Chief Pediatrician. City Children's Hospital Saint Olga, Saint Petersburg, Russia. E-mail: db4@zdrav.spb.ru.

Oksana A. Ushatskaia – Pediatrician. City Children's Hospital Saint Olga, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ushatskaia@icloud.com.

Vladimir V. Dorofeykov – MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Department of Biochemistry. Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vdorofeykov@yandex.ru.

Aleksandr V. Orlov – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: orlovcf@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Михаил Михайлович Костик – д-р мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru.

Людмила Александровна Желенина – д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии, фтизиопульмонологии и эндокринологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: jelenina@mail.ru.

◆ Information about the authors

Michail M. Kostik – MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru.

Ludmila A. Jelenina – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pediatrics, Ftziopulmonology and Endocrinology, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: jelenina@mail.ru.