

Н.С. Подчерняева

## ВИТАМИН D И РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ  
 (Сеченовский Университет), Москва, РФ



Данные современной литературы свидетельствует о том, что активный метаболит витамина D – 1,25(OH)2D – представляет собой стероидный гормон, обладающий чрезвычайно широким спектром биологических эффектов. Его роль в организме не ограничивается регуляцией гомеостаза кальция. Он оказывает антипролиферативное и дифференцирующее воздействие, обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами, способствует синтезу и секреции инсулина, влияет на функции сердечно-сосудистой, мышечной и нервной системы, на состояние жировой и соединительной ткани и др. Витамин D имеет множество мишеней и задействован во множестве физиологических процессов, ввиду чего активно изучается его потенциальная роль как фактора риска развития или, напротив, протектора при множестве заболеваний, в т.ч. ревматических (РЗ). Устранение недостаточности/дефицита витамина D следует считать важным аспектом лечения больных с РЗ, поскольку это может способствовать не только снижению активности аутоиммунных процессов и воспаления, но и риска возникновения коморбидной патологии, в т.ч. переломов, ожирения, кардиоваскулярной патологии, нарушений углеводного обмена, вторичной инфекции, включая туберкулез и др. У детей с различными РЗ отмечается высокая частота недостаточности/дефицита витамина D, и именно для этого контингента пациентов своевременное его выявление и устранение имеет особенно большое значение. Необходимы дальнейшие исследования для выработки согласованных рекомендаций по мониторингу обеспеченности витамином D и применению его различных метаболитов в комплексном лечении детей с заболеваниями ревматического спектра.

**Ключевые слова:** витамин D, классический и экстраскелетные эффекты, ревматические заболевания, дети.

**Цит.:** Н.С. Подчерняева. Витамин D и ревматические заболевания у детей. Педиатрия. 2018; 97 (3): 149–160.

N.S. Podchernyaeva

## VITAMIN D AND RHEUMATIC DISEASES IN CHILDREN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Modern literature data suggest that the active metabolite of vitamin D 1,25 (OH)2D is a steroid hormone with an extremely wide range of biological effects. Its role in the body is not limited to the regulation of calcium homeostasis. It has antiproliferative and differentiating effects, immunomodulatory and anti-inflammatory effects, promotes the synthesis and secretion of insulin, affects the functions of the cardiovascular, muscular and nervous system, the state of fat and connective tissue, etc. Vitamin D has many targets and is involved in a variety of physiological processes, which is why its potential role as a risk factor for development or, on the contrary, a protector in a variety of diseases incl. rheumatic (RD), is actively studied. Elimination of vitamin

**Контактная информация:**

Подчерняева Надежда Степановна – д.м.н.,  
 проф. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый  
 Московский государственный медицинский  
 университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ  
**Адрес:** Россия, 119881, г. Москва,  
 ул. Б. Пироговская, 19, стр. 1  
**Тел.:** (499) 248-40-41, **E-mail:** n-cherny2011@mail.ru  
 Статья поступила 19.03.18,  
 принята к печати 20.05.18.

**Contact Information:**

Podchernyaeva Nadezhda Stepanovna – MD., prof.  
 of Pediatric Diseases Department, Medical Faculty,  
 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
**Address:** Russia, 119881, Moscow,  
 B. Pirogovskay str., 19/1  
**Tel.:** (499) 248-40-41, **E-mail:** n-cherny2011@mail.ru  
 Received on Mar. 19, 2018,  
 submitted for publication on May 20, 2018.

D insufficiency/deficiency should be considered an important aspect of treatment of patients with RD, as this can decrease not only the activity of autoimmune processes and inflammation, but also the risk of comorbid pathology, incl. fractures, obesity, cardiovascular pathology, disorders of carbohydrate metabolism, secondary infection, including tuberculosis, etc. Children with various RD often have vitamin D insufficiency/deficiency, and for this patient group its timely detection and elimination is particularly important. Further studies are needed to develop coordinated recommendations for monitoring vitamin D sufficiency and the use of its various metabolites in the complex treatment of children with rheumatic spectrum diseases.

**Keywords:** vitamin D, classical and extraskeletal effects, rheumatic diseases, children.

**Quote:** N.S. Podchernyaeva. Vitamin D and rheumatic diseases in children. *Pediatrics*. 2018; 97 (3): 149–160.

Прошло чуть больше 100 лет с тех пор, как было обнаружено, что в молочном жире и печени трески присутствует некий компонент, необходимый для поддержания роста всех тканей организма (E. McCollum, M.J. Davis, 1913). Возникло предположение о существовании еще одного, четвертого по счету витамина, названного четвертой буквой латинского алфавита «витамином D». К концу 1930-х гг. (A. Windaus, F. Bock., 1937) было установлено, что витамин D<sub>3</sub> – холекальциферол – образуется в коже под воздействием УФО, и к середине XX века сформировалась концепция о важном антирахитическом действии витамина D, обусловленном его влиянием на фосфорно-кальциевый обмен [1].

К настоящему времени стало очевидным, что витамин D на самом деле витамином не является, так как в отличие от других витаминов, входящих в состав коферментов различных ферментных систем организма, в биологически активную форму превращается только после 2-ступенчатой метаболизации в организме; подобно всем стероидным гормонам может самостоятельно синтезироваться в организме из ацетата и холестерина; используя геномные и негеномные механизмы, оказывает многообразные биологические эффекты, реализуемые за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в клетках различных тканей вдалеке от места его непосредственного образования. Наиболее активный метаболит витамина D – кальцитриол – проявляет все качества стероидного гормона и может называться D-гормоном [1–3].

Традиционно употребляющийся термин «витамин D» условен, так как применим ко всем химическим модификациям этого витамина, называемыми витаминерами. В клинической практике под «витамином D» в первую очередь подразумевают два витаминера – D<sub>2</sub> (эргокальциферол) и D<sub>3</sub> (холекальциферол), поскольку именно они рассматриваются в качестве предшественников D-гормона [4]. Вместе с тем термин «витамин D» используют и как обобщенный, подразумевая и конечный активный метаболит.

**Метаболизм витамина D.** Согласно классическим представлениям D<sub>3</sub> синтезируется из 7-дегидрохолестерола (продукта дегидрирования холестерина) в коже под влиянием коротковолнового УФО спектра В (длина волны 290–315 нм) при температуре тела в результате фотохи-

мической реакции раскрытия В кольца стероидного ядра и термоизомеризации, характерной для секостероидов [2, 4]. Некоторое количество D<sub>3</sub> поступает в организм с продуктами питания (жирная рыба, яйца, молочные продукты). D<sub>2</sub> синтезируется в наземных растениях, морских водорослях, а также фито- и зоопланктоном из предшественника – эргостерина и поступает в организм человека с пищей. Оба витаминера – D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> – биологически инертны [4].

Различные формы витамина D транспортируются в плазме преимущественно в соединении со специфическим α-глобулином – витамин D-связывающим протеином (VDBP) [5]. В купферовских клетках печени при посредстве нескольких 25-гидроксилаз цитохрома P450 (митохондриальных CYP27A1 и микросомальных CYP2R1, CYP3A4, CYP2J3) D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> подвергаются гидроксильрованию с образованием 25-гидроксивитамина D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> (кальцидиола, кратко 25(OH)D) [6]. Это превращение не является объектом каких-либо внепеченочных регулирующих влияний и представляет собой субстрат-зависимый процесс [2, 5]. Уровень 25(OH)D в плазме принят в качестве стандартного биомаркера обеспеченности организма витамином D, так как наиболее стабилен (период полураспада составляет 2–3 недели), отражает интенсивность синтеза витамина D в коже и поступление с пищей, его концентрация в плазме в 1000 раз превышает концентрацию конечного продукта метаболизма витамина D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D [3, 4, 7]. Количественная оценка 25(OH)D в крови отражает наличие двух основных форм – кальцидиола и эргокальферола, обе формы измеряются эквивалентно [4].

В соединении с VDBP 25(OH)D транспортируется в почки, фильтруется в гломерулах и улавливается трансмембранными протеинами кубилином и мегалином, которые функционируют как рецепторы VDBP в проксимальных канальцах [8]. В эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек 25(OH)D подвергается последующему гидроксильрованию при участии фермента 1α-гидроксилазы (CYP27B1) с образованием наиболее активной формы 1,25-дигидроксивитамина D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> (кальцитриола, кратко 1,25(OH)<sub>2</sub>D) [2, 5, 7]. Повышение уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>D в плазме ингибирует активность 1α-гидроксилазы и повышает актив-

ность 24-гидроксилазы, что приводит к образованию неактивного метаболита  $24R, 25(OH)_2D$  [8]. Интенсивность синтеза  $1,25(OH)_2D$  в почках зависит от уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), который является значимым активатором  $1\alpha$ -гидроксилазы [9], гипокальциемии, а также фактора роста фибробластов 23 (FGF-23), который вырабатывается остеоцитами и остеобластами. FGF-23 ингибирует синтез  $1,25(OH)_2D$ , уменьшает экспрессию почечных натрий-фосфорных транспортеров и стимулирует переход в неактивную форму  $24R, 25(OH)_2D$  [4]. На активность процесса  $1\alpha$ -гидроксилирования оказывают влияние и другие гормоны – кальцитонин, половые гормоны (эстрогены и андрогены), пролактин, а также инсулиноподобный фактор роста-1. Ингибиторами  $1\alpha$ -гидроксилазы являются синтетические аналоги  $1,25(OH)_2D$ , глюкокортикоиды (ГК), некоторые лекарства [2].

С VDBP в плазме связано более 85% циркулирующих в плазме метаболитов витамина D, но только свободная его фракция является биологически активной [10]. Мигрируя в цитозоле,  $1,25(OH)_2D$  взаимодействует со специфическим нуклеарным рецепторным протеином – рецептором витамина D (nVDR). nVDR формирует гомодимеры и гетеродимеры с ретиноидным X рецептором (RXR), которые связываются со специфическими участками ДНК – витамин-D-реагирующими элементами (VDRE), функционирующими как транскрипционный фактор и регулируемыми экспрессию нескольких тысяч генов в геноме человека (медленный геномный эффект) [1, 5]. Установлено, что число VDR-связывающих сайтов достигает 13 000 в различных клетках, составляя 3–4% всего генома [11, 12], из них только небольшая часть (7–10%) регулирует экспрессию белков, вовлеченных в гомеостаз кальция и фосфора [2, 3, 13].

Посредством системно-биологического анализа были установлены биологические роли белков, которые специфически ассоциированы с воздействием рецептора VDR, они включают: активацию экспрессии генов и поддержание стабильности генома, синтез белка, деградацию белка, регуляцию иммунитета, регулировку эмбриогенеза [1].

Быстрый (негеномный) ответ на воздействие  $1,25(OH)_2D$  может осуществляться путем воздействия на различные сигнальные пути. Связываясь с VDR на клеточной мембране (mVDR),  $1,25(OH)_2D$  регулирует активность различных вторичных мессенджеров и сигнальных трансдукционных медиаторов (циклоАМФ, фосфолипазы C, MAP-киназ, ассоциированного с мембраной белка быстрого связывания стероидов MARRS и др.) [1].

С учетом того, что VRD обнаружены практически на всех типах клеток организма, а  $1\alpha$ -гидроксилаза и 25-гидроксилазы на многих из них экспрессированы, сформирована новая концепция, которая предполагает, что: прак-

тически любые клетки организма могут быть мишенями для  $1,25(OH)_2D$  по крайней мере на некоторых стадиях их дифференцировки; множество клеток может синтезировать  $1,25(OH)_2D$  при наличии соответствующего субстрата и потому не зависит от его образования в почках; VDR может действовать без своего классического лиганда и/или использовать альтернативные лиганды; RXR не единственный партнер VDR в его действии как транскрипционного фактора, и что сигналинг витамина D включает не только геномные, но и негеномные механизмы [3]. Кроме того, стало очевидным, что активные метаболиты витамина D осуществляют не только эндокринную, но также аутокринную, интракринную и паракринную регуляцию [1, 3, 5, 14].

**Биологические эффекты витамина D (D-гормона).** Классические эффекты витамина D заключаются в поддержании в плазме уровней кальция и фосфора, необходимых для минерализации костей. Кроме того, кальций необходим для осуществления нейротрансмиссии, нервно-мышечной передачи и секреции гормонов, в частности, ПТГ [15].  $1,25(OH)_2D$  способен повышать уровни кальция и фосфора в плазме посредством трех механизмов. Во-первых, увеличивая абсорбцию кальция и фосфора в тонком кишечнике посредством открытия кальциевых каналов и образования кальций-связывающих белков кальбиндинов, которые транспортируют ионы кальция через кишечную стенку в лимфатические сосуды, а затем в кровоток [5]. Взаимодействие  $1,25(OH)_2D$  с VDR повышает эффективность кишечной абсорбции  $Ca^{2+}$  до 30–40%, а фосфора – до 80% [1, 2]. Во-вторых, взаимодействуя с VDR на остеобластах,  $1,25(OH)_2D$  повышает экспрессию лиганда активатора рецептора нуклеарного фактора  $\kappa B$  (RANKL), что приводит к быстрому созреванию преостеокластов в остеокласты, которые резорбируют кость. Выделение кальция из гидроксиапатита обеспечивает поддержание его уровня в крови [2, 14]. В остеобластах витамин D стимулирует синтез остеокальцина и остеоопонтин, участвующих в процессе костного ремоделирования [15]. В-третьих,  $1,25(OH)_2D$  способствует повышению реабсорбции кальция в почечных канальцах [1, 15]. Второй и третий механизмы зависят от ПТГ.

При достаточном обеспечении витамином D и кальцием отмечается пассивный процесс минерализации костей. Дефицит витамина D приводит к гипокальциемии и повышению уровня ПТГ, который активирует  $1\alpha$ -гидроксилазу, повышая синтез витамина D, и в то же время способствует повышению уровня кальция за счет усиления костной резорбции [16]. Наличие дефицита витамина D в течение длительного времени приводит к развитию рахита, задержке роста и скелетным деформациям у детей раннего возраста, остеопорозу и остеопорозу у более взрослых [1, 5]. Следует отметить, что у детей



большая потребность в кальции, чем у взрослых, они нуждаются в позитивном кальциевом балансе для адекватной минерализации растущих костей.

*Внескелетные эффекты витамина D* чрезвычайно многообразны. Он подавляет клеточную пролиферацию и ангиогенез, способствует дифференцировке клеток и активирует апоптоз, что имеет значение для предотвращения онкопатологии. Выявлена ассоциация между низкими уровнями витамина D и риском развития различных злокачественных новообразований, в особенности, рака толстой кишки [3, 17]. Установлено, что опухолевые клетки перестают экспрессировать VDR и уменьшают экспрессию CYP27B1 на фоне прогрессирующего нарушения дифференцировки, что рассматривается в качестве неблагоприятного прогностического признака [18]. Увеличение экспрессии CYP24A1 в клетках опухолей ассоциировано с резистентностью к  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [19].

Витамин D оказывает разностороннее воздействие на структуру различных типов соединительной ткани (СТ). Он повышает экспрессию генов трансформирующих ростовых факторов  $\beta$  (ТРФ $\beta$ ), опосредованно оказывая влияние на клеточное деление и дифференцировку остеоцитов, хондроцитов, фибробластов и кератиноцитов. Усиливая секрецию ТРФ $\beta$ -2, витамин D опосредованно влияет на морфогенез фолликулов волос. Витамин D регулирует уровни и активность интегринов, которые воздействуют на формирование и поддержание структуры СТ, моторику эндотелиальных клеток и ангиогенез [1]. Он дозозависимо увеличивает уровень мРНК остеопонтина, который не только способствует поддержанию кальциевого гомеостаза, но также влияет на ангиогенез и фиброгенез [20]. Нарушение регуляции остеопонтина приводит к развитию патологии, связанной с нарушениями структуры СТ, в т.ч. фиброзу и гипертрофии желудочков, старению миокарда, заболеваниям клапанов [21].

Витамин D оказывает влияние на объем мышц, их тонус и мышечную силу, воздействуя на деление, рост и дифференцировку мышечных клеток, а также регулирует процессы мышечного сокращения-расслабления [1, 22].

Дефицит витамина D ассоциирован с диабетом 2-го типа (Д2Т) и резистентностью к инсулину. В  $\beta$ -клетках поджелудочной железы витамин D оказывает стимулирующее воздействие на синтез и секрецию инсулина, которые являются кальций-зависимыми процессами [16]. Кроме того, он напрямую стимулирует секрецию инсулина через посредство nVRD, поскольку имеются VDREs в промоторах гена инсулина, а также оказывает негеномное действие, активируя mVDR [23]. Витамин D влияет на чувствительность к инсулину посредством нескольких механизмов: он увеличивает экспрессию рецепторов инсулина, активируя VDR-RXR-комплекс, связанный

с VDREs в промоторной области гена рецептора инсулина; он повышает чувствительность к инсулину, регулируя метаболизм жирных кислот в скелетных мышцах и жировой ткани, а также влияя на концентрацию и трансмембранное движение экстрацеллюлярного кальция, необходимого для внутриклеточных инсулин-зависимых процессов. Недостаточность витамина D сопряжена с повышенной жировой инфильтрацией скелетных мышц, что обуславливает снижение периферической чувствительности к инсулину, а также с повышением ПТГ в сыворотке, что ассоциировано с инсулинорезистентностью [16]. При дефиците витамина D выявляют высокие уровни ИЛ6 и нарушение гликемического контроля у пациентов с Д2Т. Кальбиндин-D28K снижает риск развития Д2Т, защищая  $\beta$ -клетки от цитокин-опосредованной клеточной смерти [5].

Витамин D, являясь жирорастворимым, депонируется преимущественно в лимфатической системе жировой ткани, откуда высвобождается в небольших количествах, что определяет его более низкие уровни в плазме пациентов с ожирением. Уровень витамина D прямо коррелирует с уровнем адипонектина и обратно – с уровнями лептина и резистина [16]. В адипоцитах витамин D ингибирует активные формы адипогенных транскрипционных факторов и понижает аккумуляцию жира [15, 24]. Развитию ожирения способствует вторичный гиперпаратиреозидизм. Повышение ПТГ приводит к повышению внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в адипоцитах, что сопровождается повышением экспрессии синтаз жирных кислот (ключевого регулятора отложения липидов) и снижением липолиза [25]. Выявлена ассоциация дефицита витамина D со всеми проявлениями метаболического синдрома: ожирением, резистентностью к инсулину, артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа.

VDR обнаружены в клетках эндотелия и кардиомиоцитах, что свидетельствует о влиянии витамина D на сердечно-сосудистую систему.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ингибирует синтез ренина и оказывает регулирующее действие на ренин-ангиотензиновую систему (РАС), оказывая антигипертензивный и вазопротективный эффекты [1, 3]. На моделях животных продемонстрировано, что витамин D способствует снижению экспрессии эндотелина в кардиальных фибробластах, который является известным профиброзным/гипертрофическим фактором [26], уменьшает скорость прогрессирования атеросклероза [27] и гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии [28]. Витамин D повышает экспрессию тромбомодулина и снижает уровень тканевого фактора, повышает активность фибринолиза, уменьшая риск тромбоза [3]. Регулирование эндотелинового рецептора B, окситоцинового рецептора и простагландин эндопероксидазы указывает на вазодилаторные эффекты вита-

мина D и его влияние на регенерацию эндотелия сосудов [1].

Активные метаболиты витамина D обладают антипротеинурическим эффектом. Продemonстрировано, что терапия витамином D уменьшает выраженность гломерулосклероза, гипертрофии клубочков почек и патологии подоцитов [1].

Витамин D модулирует биосинтез нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов, стимулирует рост нейронов, обладает нейропротективным действием, замедляет прогрессирование нейродегенеративных заболеваний [1, 29]. Он оказывает существенное влияние на развитие нервной системы плода и детей раннего возраста, а также на ментальный статус взрослых [30]. Внутритробный дефицит витамина D сопряжен с нарушением развития головного мозга и поведенческих реакций. Как уже отмечалось, витамин D играет важную роль в репарации поврежденной ДНК, его дефицит приводит к нарушению этого процесса и высокой частоте возникновения *de novo* генетических мутаций, ассоциированных с риском развития аутизма [5]. При дефиците витамина D у взрослых и пожилых людей повышается риск болезни Паркинсона и умственной деградации [7, 29]. Уровень обеспечения витамином D обратно коррелирует с депрессией и суицидальным поведением [16].

**Витамин D и иммунная система.** Практически все типы клеток иммунной системы, а также активированные эпителиальные клетки экспрессируют VDR, при этом некоторые из них могут синтезировать  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Активность CYP27B1 в этих клетках не зависит от уровней ПТГ, FGF-23, кальция, фосфора и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в плазме, а стимулируется цитокинами ФНО $\alpha$  и ИФ $\gamma$  [3]. D-гормон воздействует на множество различных звеньев иммунного ответа, что подробно освещено в ряде обзоров [31–35], его ключевой мишенью считают дендритные клетки (ДК). Связывание  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  с VDR уменьшает экспрессию HLA-DR, а также экспрессию и ответ ко-стимуляторных молекул (CD40, CD80, CD86), которые регулируют созревание и миграцию ДК, блокируя их окончательную дифференцировку. Вследствие этого снижается способность ДК презентировать антигены Т-клеткам.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  индуцирует созревание натуральных киллеров (NK) и регуляторных Т-клеток (Treg), которые продуцируют ИЛ10, подавляющий развитие Th1 и Th17. Таким образом, инициируемые вит. D процессы приводят к сдвигу в сторону Treg и Th2 иммунного контроля и к существенному снижению Th1/Th17 клеточного ответа. Кроме того, витамин D оказывает супрессорное действие на пролиферацию В-клеток, их дифференцировку в плазматические клетки и продукцию антител.

Витамин D снижает продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ17A, ИЛ17F, ИЛ22, ИЛ23, ИЛ12, ИЛ2, ИЛ6, ФНО $\alpha$  и ИФ $\gamma$  и в то же время повышает продукцию противовоспа-

лительных цитокинов – ИЛ10 и ТФР $\beta$  [36, 37]. Молекулярные механизмы, посредством которых витамин D/VDR реализует свое действие, включают взаимодействие с нуклеарным фактором Т-клеток (NF-AT) и нуклеарным фактором  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), а также прямое модулирующее действие на промотерные области генов различных цитокинов. Кроме того, витамин D/VDR повышает концентрации ИЛ4 и мРНК ИЛ2, цитокинов, продуцируемых Treg, а также увеличивает экспрессию Toll-подобных рецепторов 4 (TLR4) [8].

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$  способствует дифференцировке моноцитов в макрофаги и модулирует макрофагальный ответ. При дефиците витамина D нарушается созревание макрофагов и их способность продуцировать макрофаг-специфические поверхностные антигены, лизосомальный фермент кислую фосфатазу и секретировать перекись водорода, что необходимо для реализации их антимикробного действия [34]. В макрофагах агонисты VDR способны противодействовать воспалительным молекулам, таким как циклооксигеназа 2 и индуцибельная синтетаза оксид азота, снижая высвобождение оксида азота и простагландина  $\text{E}_2$  [35].

Показано, что комплекс  $1,25/\text{VDR/RXR}$  не только повышает хемотактическую и фагоцитарную активность нативных иммунных клеток, но может прямо активировать транскрипцию антимикробных протеинов – дефензина  $\beta 4$  и кателицидина [8], который способен разрушать внутриклеточные организмы, в частности, *Mycobacterium tuberculosis*, воздействуя на липопротеиновые мембраны [38]. Зависимость продукции кателицидина от концентрации  $25(\text{OH})\text{D}$  объясняет восприимчивость людей с дефицитом витамина D к туберкулезу [3]. Кроме того, кателицидин способствует укреплению и репарации поврежденного эпителиального барьера [32].

Активно изучается ассоциация полиморфизмов гена VDR (*Apal*, *Bsml*, *TagI*, *FokI*) с аутоиммунными заболеваниями (АЗ), уточняется их роль в качестве факторов риска формирования аутоиммунитета или, напротив, протективных факторов [33].

В целом, сигналинг витамина D подавляет адаптивный иммунитет и активирует нативный [3]. Влияние витамина D на иммунную систему приводит к повышению толерантности, имеющей решающее значение для ограничения и поддержания иммунного ответа. Недостаточное обеспечение витамином D определяют риск развития аутоиммунитета.

**Обеспеченность витамином D.** Мнения экспертов относительно норм обеспеченности витамином D различаются: глубокий дефицит витамина D констатируют при уровне  $25(\text{OH})\text{D} < 5$  нг/мл в сыворотке; дефицит – при уровне  $25(\text{OH})\text{D} < 10$  нг/мл; недостаточность витамина D – при уровнях  $25(\text{OH})\text{D}$  10–20 нг/мл или 10–30 нг/мл, соответственно достаточным обеспечением

витамином D некоторые авторы считают уровень 25(OH)D > 20 нг/мл, а другие > 30 нг/мл [7, 39]. Согласно критериям Международного консенсуса по предотвращению и лечению алиментарного рахита (2016) [40], обеспеченность организма ребенка витамином D следует считать достаточной при уровне 25(OH)D в сыворотке > 20 нг/мл (> 50 нмоль/л), недостаточной – при уровне 12–20 нг/мл (30–50 нмоль/л), дефицит констатируют при уровне < 12 нг/мл (< 30 нмоль/л).

Недостаточная обеспеченность витамином D в Европе принимает характер пандемии: дефицит 25(OH)D отмечается у 13%, а недостаточность – у 40,4% взрослых европейцев (обследовано 55 844 человек) [41]. Частота недостаточности/дефицита витамина D у детей и подростков в различных странах колеблется от 29 до 100% [42].

Поскольку территория России расположена выше 41° северной широты, она является регионом субтотальной УФ-недостаточности [7]. При обследовании детей в возрасте от 7 до 14 лет в Центральном и Северо-Западном регионах России концентрация в плазме 25(OH)D < 10 нг/мл была выявлена у 8% обследованных, а концентрация 10–20 нг/мл – у 44% обследованных [1]. По результатам обследования «РОДНИЧОК» у 24,4% детей раннего возраста концентрация 25(OH)D в плазме крови составляла 21–29 нг/мл, а у 41,7% – была менее 20 нг/мл [43].

Больные ревматическими заболеваниями (РЗ), особенно дети, представляют собой группу высокого риска по дефициту/недостаточности витамина D, так как при наличии хронического заболевания и ограниченной подвижности мало времени проводят вне помещений; сознательно избегают инсоляции, провоцирующей обострения некоторых РЗ (используют солнцезащитные кремы, носят одежду закрывающую тело); стремятся проживать в больших городах, где более доступна высококвалифицированная медицинская помощь, но загрязнена атмосфера; нередко имеют поражение почек, кишечника, печени, распространенное поражение кожи, обуславливающее нарушение метаболизма витамина D; имеют повышенный индекс массы тела или ожирение.

**Витамин D и РЗ.** Открытие у витамина D плейотропных эффектов и, в частности, иммуномодулирующего и противовоспалительного, определило огромный интерес к изучению его возможной роли при различных РЗ. Одним из важных аргументов, указывающих на актуальность этих исследований, явилось установление достоверно большей распространенности аутоиммунных РЗ в странах северных широт, в частности в Северной Европе, где уровень УФО более низкий, и более низкого риска их развития в странах, расположенных близко к экватору [44, 45].

Опубликованы данные об ассоциации ряда РЗ – системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), системной склеродермии (ССД), дерматомиозита/полимиозита (ДМ/ПМ)

с низкими уровнями витамина D в плазме [35]. Согласно результатам международного исследования CARMA (обследовано 2234 больных с РЗ), уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл отмечался у 40,5% больных РА, у 39,7% больных анкилозирующим спондиллоартритом (АС) и 40,9% больных псориазом артритом (ПсА) [46]. В Китае дефицит витамина D выявлен у 57,81% и недостаточность – у 33,07% больных АЗ: при СКВ недостаточность и дефицит отмечались соответственно в 84,3 и 13,22% случаев; при РА – в 48,85 и 38,17% случаев; при АСА – в 40,2 и 48,04% случаев [47].

Отмечают наличие взаимосвязи между гиповитаминозом D и некоторыми клиническими проявлениями характерными для СКВ и близких к ней заболеваний, в частности, иммунными цитопениями [48], нейропатией и лимфомой при синдроме Сьегрена [49], болезнью Хашимото [50] и др.

Роль недостаточности витамина D в патогенезе АЗ поддерживается результатами фундаментальных исследований. Наличие у витамина D эффекта воздействия на аутореактивные Т-лимфоциты в виде центральной делеции дает основание предположить, что его недостаточность является важным фактором в формировании предрасположенности к СКВ и другим АЗ в раннем периоде развития организма – периоде развития и становления иммунной системы. В последующем витамин D выступает как иммуномодулирующий агент [51]. Адекватное обеспечение витамином D способствует сбалансированному Th1/Th2-ответу, что препятствует развитию аутоиммунитета [35]. Наличие VDREs в ключевых промотерных областях HLA-DRB1, полиморфизм генов ключевых ферментов и рецепторов метаболитов витамина D могут объяснить различия клинического ответа на обеспечение витамином D [51].

**Витамин D и СКВ.** Дефицит витамина D в настоящее время считают одним из возможных факторов риска развития СКВ. Различная интенсивность УФО, его более низкая пенетрантность у темнокожих и, как следствие, различная обеспеченность витамином D, может быть объяснением существенно более высокой заболеваемости СКВ афроамериканцев, проживающих в США, по сравнению с жителями Западной Африки и белыми американцами [34]. У больных СКВ (не афроамериканцев) выявляют существенно сниженные уровни 25(OH)D во время обострений СКВ в периоды года с низкой солнечной экспозицией [52], что указывает на возможную связь обострений заболевания с сезонными колебаниями уровня витамина D. Кроме того, дефицит витамина D чаще выявляют у здоровых носителей антинуклеарных антител (АНА), чем в популяции, что может указывать на его роль как триггерного фактора [53]. Имеются данные, что наличие аллели Bsm1B гена VDR является фактором риска развития СКВ в любой популя-



ции, а наличие аллелей FokI<sup>FF</sup> – у азиатов [54].

Согласно данным недавних исследований недостаточность витамина D ( $25(\text{OH})\text{D} < 30$  нг/мл) отмечается у 38–96% больных СКВ, а дефицит ( $25(\text{OH})\text{D} 10–20$  нг/мл) – у 8–30% [53, 55]. Различия показателей, вероятно, зависят от возраста пациентов, этнической принадлежности, географического положения территории проживания, времени года, длительности заболевания, сопутствующей терапии, методики исследования.

Причинами недостаточности/дефицита витамина D при СКВ могут быть: сознательное избегание больными инсоляции; поражение почек с нарушением образования в них  $1,25(\text{OH})\text{D}_2$ ; длительная терапия ГК, снижающая абсорбцию и ускоряющая катаболизм активных метаболитов витамина D посредством повышения активности  $24\alpha$ -гидроксилазы; прием гидроксихлорохина, нарушающего метаболизм витамина D; генетические особенности [53].

В большинстве, но не во всех публикациях, отмечена ассоциация дефицита  $25(\text{OH})\text{D}$  с активностью СКВ. Продемонстрировано, что уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  обратно коррелирует с индексом активности СКВ SLEDAI и индексом PGA (Physicianglobal assessment), уровнем C4, титрами АНА, АТ к С1q и АТ к ДНК [53, 56]. Вместе с тем не представляется возможным определить, дефицит витамина D вызывает обострения СКВ или является их следствием.

Более низкие уровни  $25(\text{OH})\text{D}$  были отмечены и при ювенильной СКВ, причем наименьшие значения были у пациентов с активным заболеванием [57, 58]. Однако Peracchi и соавт. [59], обнаружив уровни  $25(\text{OH})\text{D} < 20$  нг/мл у 50% детей с СКВ, не выявили ассоциации с активностью заболевания, повышением ПТГ в сыворотке, снижением ЩФ, приемом лекарств или нарушением минеральной плотности костей.

Предполагают, что одной из причин низкого уровня витамина D при СКВ могут быть потери  $25(\text{OH})\text{D}$  и VDBP с мочой. Установлена ассоциация низких уровней  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке с поражением почек и выраженностью протеинурии. У пациентов с волчаночным нефритом отмечают значительно более низкие показатели витамина D, чем у больных с СКВ без нефрита или у больных с неактивным заболеванием. Как следствие, наличие нефрита у больных СКВ является значимым предиктором развития дефицита витамина D [60]. Опубликованы данные об обратной взаимосвязи между уровнем  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке и протеинурией, а также об ассоциации дефицита витамина D с пролиферативным гломерулонефритом у больных ювенильной СКВ [61].

Установлено, что дефицит витамина D при ювенильной СКВ независимо ассоциирован с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка в крови – маркера воспаления, который, как считают, является предиктором кардиоваскулярной патологии при этом заболевании [62]. Дефицит витамина D может быть причиной сла-

бости и недомогания, характерных для больных СКВ [53].

**Витамин D и ювенильный дерматомиозит (ЮДМ).** Публикаций, касающихся роли витамина D при иммуновоспалительных миопатиях (ИВМ) и, в частности, ЮДМ очень мало. Azali и соавт. [63] обнаружили дефицит витамина D у 53–68% больных с различными субтипами ИВМ против 21% в контроле. Отмечена обратная ассоциация между уровнем  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке и активностью ЮДМ, однако взаимосвязь была слабой степени [61]. Не выявлено ассоциаций ДМ и полимиозита с полиморфизмами гена VDR [64].

Тем не менее предполагают, что витамин D может модулировать иммунный ответ при ИВМ. Установлено, что у больных ИВМ повышен уровень цитокина CXCL 10, который высвобождается из скелетных мышц в ответ на воздействие провоспалительных цитокинов. Агонисты VDR способны понижать секрецию CXCL 10 миоцитами скелетных мышц человека в ответ на стимулы [65].

**Витамин D при ССД.** Согласно данным метаобзора Lin и соавт. [66] у больных ССД отмечают значительно более низкие уровни витамина D в сыворотке по сравнению со здоровыми, причем у пациентов с диффузной формой они ниже, чем у пациентов с лимитированной. Выявлена обратная корреляция уровней  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке с распространенностью кожного фиброза [67]. У пациентов с дефицитом витамина D отмечается более тяжелое течение ювенильной ССД, чем у больных с его недостаточностью [68].

Уровни витамина D в сыворотке прямо коррелируют с показателями минеральной плотности костей [69] и диффузионной способностью легких и обратно коррелируют с диастолической дисфункцией, дигитальными контрактурами и мышечной слабостью [70]. Выявлена ассоциация гиповитаминоза D с длительностью ССД и развитием кальциноза [71], а также легочной гипертензией [72]. Установлено, что дефицит  $25(\text{OH})\text{D}$  при ССД коррелирует с тяжестью поражения легких, почек, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушениями периферического кровообращения (оценка по шкале Medsger's diseases everityscale) и временем года [73].

Низкие уровни  $25(\text{OH})\text{D}$  негативно влияют на качество жизни при диффузной ССД и ассоциированы с тяжелыми нарушениями микроциркуляции по данным капилляроскопии (деваскуляризация и наличие аваскулярных полей), что указывает на их возможную роль в развитии сосудистых нарушений [69]. Интересно, что дефицит витамина D при ССД ассоциирован с наличием дигитальных язв, но не с атеросклеротическими изменениями и не с поражением артерий. Вероятно, роли витамина D в генезе микрососудистого и макрососудистого поражения при ССД различны [74].

Взаимосвязь дефицита витамина D и тяже-

сти клинических проявлений при ССД, вероятно, имеет двойственный характер. С одной стороны, дефицит витамина D при ССД может быть следствием уменьшения синтеза  $D_3$  в пораженной коже, снижения всасывания  $D_2$  и  $D_3$  в кишечнике при поражении ЖКТ, нарушения метаболизма витамина D в почках, а с другой – дефицит витамина D может быть одним из факторов риска развития заболевания, поскольку обнаружена его ассоциация с развитием фиброза. Экспериментальные данные свидетельствуют о нарушении сигналинга VDR у больных ССД. Уменьшение экспрессии VDR на фибробластах и снижение уровня его лиганда  $1,25(OH)_2D$  способствуют гиперактивации сигналинга TФР $\beta$ 1 и патологической активации фибробластов. Напротив, активация VDR уменьшает стимулирующее воздействие TФР $\beta$ 1 на фибробласты и подавляет высвобождение коллагена и дифференцировку миофибробластов, оказывая противофиброзное действие [75]. Кроме того, аналоги витамина D уменьшают выраженность кожного фиброза посредством активации Th2-пути [76].

Дефицит витамина D ассоциирован и с развитием легочного фиброза и нарушением функции легких. На моделях животных показано, что хронический дефицит витамина D сопровождается разрушением легочных структур, нарушает развитие легких и стимулирует отложение экстрацеллюлярного матрикса. Дефицит витамина D может индуцировать активацию PAC с последующей стимуляцией экспрессии профибротических факторов и активацией фибротического каскада, причем этот профибротический эффект PAC не ассоциирован с артериальной гипертензией [77].

Заслуживает интереса факт высокой частоты обнаружения IgM к  $25(OH)D$  у больных ССД, однако неясно, способствуют ли эти антитела возникновению или прогрессированию заболевания [78].

**Витамин D при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА).** Ассоциация между недостаточностью/дефицитом витамина D и ЮИА остается дискуссионным вопросом. Результаты мета-обзора Nisar и соавт. [79], обобщившего результаты 19 исследований до 2011 г., указали на высокую частоту недостаточности витамина D у больных ЮИА и отметили, что наиболее низкие средние уровни  $25(OH)D$  и  $1,25(OH)_2D$  были у пациентов с системной формой заболевания. Аналогичные данные были опубликованы Pelayo и соавт. [80], которые обнаружили дефицит витамина D ( $25(OH)D \leq 19$  нг/мл) у 13% и недостаточность (20–29 нг/мл) – у 42% ЮИА больных, включая получавших витамин D. При этом ассоциации уровней  $25(OH)D$  с активностью ЮИА (шкала активности JADAS-27) отмечено не было, за исключением подгруппы только что заболевших, у которых имела место незначительная отрицательная корреляция.

Последующие публикации подтвердили наличие более низких уровней  $25(OH)D$  у детей с ЮИА и продемонстрировали высокую частоту

дефицита и недостаточности витамина D у этих пациентов по сравнению со здоровыми [81–86], однако критерии оценки были различными. Так, согласно данным Comak и соавт. [86], уровень  $25(OH)D$  в сыворотке составлял 15–20 нг/мл у 19,1% больных ЮИА, а менее 15 нг/мл – у 53,2% больных, т.е. у большинства (72,3%) он был недостаточным (менее 20 нг/мл). Напротив, de Sousa Studart и соавт. [87] обнаружили дефицит витамина D лишь у 8% детей с ЮИА, проживающих в экваториальном регионе, причем показатели  $25(OH)D$  в сыворотке были сходными у больных ЮИА и здоровых и не варьировали в зависимости от варианта и тяжести ЮИА.

Сведения о взаимосвязи уровней  $25(OH)D$  в сыворотке и активностью ЮИА весьма противоречивы. Stagi и соавт. [88], подтвердив наличие существенно сниженных уровней  $25(OH)D$  у больных с различными вариантами ЮИА, особенно с системной формой, обнаружили, что у детей с активным заболеванием и/или частыми рецидивами концентрация  $25(OH)D$  в сыворотке была ниже, чем у детей с неактивным или нечасто рецидивирующим заболеванием. В некоторых публикациях была обнаружена значимая обратная корреляция между уровнем  $25(OH)D$  в сыворотке и активностью заболевания [86], но она не была подтверждена в других исследованиях [81, 82, 84].

Вместе с тем результаты фундаментальных исследований указывают, что витамин D следует рассматривать в качестве модифицируемого фактора, влияющего на активность ЮИА. Витамин D уменьшает количество экспрессирующих ИЛ17 CD4+ Т-клеток и соответственно снижает уровень провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6 и ФНО $\alpha$ . Он уменьшает индуцированную Th1-активность остеокластов и ассоциированную с РА костную резорбцию, индуцируя экспрессию RANKL на синовиоцитах и остеобластах [89]. Витамин D предотвращает повреждение суставов, так как ингибирует опосредованную ИЛ1A продукцию матриксных металлопротеиназ.

Имеются данные, позволяющие считать витамин D фактором риска развития РА. Установлено, что полиморфизмы FokI и TaqI гена VDR ассоциированы с повышенной частотой РА [90]. Большое количество VDREs обнаружено в РА-ассоциированных локусах ряда генов [32]. Получены свидетельства эпистаза между геном RPTN2, определяющим предрасположенность к ЮИА, и генами системы витамина D [91]. Изучается гипотеза о возможном влиянии уровней  $25(OH)D$  в перинатальном периоде на риск развития ЮИА [92].

Показано, что включение витамина D в комплексную терапию ГК и метотрексатом приводит к существенному улучшению общего состояния больных в раннем периоде РА [93] и несколько снижает риск рецидивов [94].

**Витамин D и системные васкулиты (СВ).** Поскольку доказано воздействие витамина D на



иммунную систему и эндотелий, его дефицит может быть предрасполагающим фактором к развитию СВ. Так, у детей с IgA-васкулитом (Геноха–Шенлейна) отмечаются более низкие уровни 25(OH)D по сравнению со здоровыми, при этом пациенты с дефицитом ( $25(\text{OH})\text{D} \leq 15$  нг/мл) и глубоким дефицитом ( $25(\text{OH})\text{D} \leq 5$  нг/мл) имеют существенно более высокую частоту поражения почек и, соответственно, назначения ГК, а также более длительные сроки госпитализации по сравнению с пациентами с недостаточностью ( $< 20$  нг/мл) [95]. Средний уровень 25(OH)D у детей с IgA-васкулитом при наличии нефрита достоверно более низкий, чем при его отсутствии. В целом, уровни 25(OH)D у больных при сочетании пурпуры с другими синдромами (суставным и/или абдоминальным и/или почечным) были более низкими, чем у пациентов лишь с кожными проявлениями [96].

Опубликовано несколько исследований, касающихся витамина D и синдрома Кавасаки (СК). Согласно данным Stagi и соавт. [97], уровень 25(OH)D у детей с СК был значительно более низким по сравнению со здоровыми аналогичного пола и возраста. Особенно низким уровень 25(OH)D был у больных с коронарными аневризмами и коррелировал с наличием аневризм. Напротив, Chen и соавт. [98] выявили относительно более высокий уровень 25(OH)D в остром периоде СК у детей, в т.ч. и при наличии аневризм.

Корреляцию между уровнями витамина D и СК можно частично объяснить противовоспалительным эффектом  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Показано, что лечение  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  существенно подавляло индуцированную ФНО $\alpha$  активацию NF- $\kappa\text{B}$  и экспрессию E-селектина в эндотелиальных клетках коронарных артерий [99], а также экспрессию в них васкулярных клеточных молекул адгезии-1 и ИЛ8 [100]. Витамин D способен предотвращать пролиферацию гладкомышечных клеток и активацию макрофагов.

Дефицит витамина D выявлен у 83,3% больных неспецифическим аортоартериитом (НАА) против 3,3% у здоровых. Уровни 25(OH)D у больных НАА были значительно ниже, чем в контроле, но не различались в активной и неактивной фазах болезни [101]. Гранулематозный ангиит (Вегенера) и эозинофильный гранулематозный полиангиит (Чарг–Стросса) чаще встречаются в высоких широтах, что, возможно, связано с меньшей обеспеченностью населения витамином D из-за недостатка УФО [102].

**Витамин D и противоревматическая терапия.** На статус витамина D оказывают влияние процессы лекарственного взаимодействия.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  повышает транскрипцию генов ряда ферментов, воздействующих на биодоступность и метаболизм лекарств. Чуть ли не половина лекарственных препаратов метаболизируется с участием CYP3A4, а остальные препараты оказывают индуцирующее или ингибирующее воздействие на активность этого фермента. Фермент CYP3A4 активен в энтероцитах и гепатоцитах,

указывая на возможное взаимодействие между лекарствами, принимаемыми перорально, и препаратами витамина D. Нарушение абсорбции жирорастворимого витамина D неизбежно при приеме лекарств, подавляющих абсорбцию жира, или при соблюдении диеты с его ограничением [103].

Хорошо известно, что длительная ГК-терапия ассоциирована с высоким риском остеопороза и переломов. Недавно установлено, что ГК способны как лиганды связываться с ядерным прегнан-Х-рецептором (PXR), который регулирует экспрессию генов CYP450, играющих ключевую роль в метаболизме ксенобиотиков и лекарств. Активация PXR, сходного по структуре с VDR, влияет на экспрессию генов 24-гидроксилаз, которые усиливают деградацию 25(OH)D и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , ускоряя катаболизм витамина D и приводя к его дефициту [35].

Аминохинолиновые препараты ингибируют превращение 25(OH)D в  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , а сульфасалазин, как показано *in vitro*, повышает уровни мРНК эндогенной  $1\alpha$ -гидроксилазы [35]. На экспериментальных моделях было показано, что циклоспорин ингибирует CYP27A1 и снижает экспрессию VDR и CYP24, и, вероятно, способен изменять концентрацию 25(OH)D. Такролимус метаболизируется CYP3A4 и CYP3A5, следовательно, его уровень также может быть ассоциирован с изменением концентраций 25(OH)D. Однако в клинических исследованиях заметного влияния этих препаратов на уровень витамина D отмечено не было [103].

Влияния биологической терапии (голимумаб, адалимумаб, ритуксимаб) на уровни витамина D у больных РА не выявлено [35].

Таким образом, современные данные свидетельствуют о том, что витамин D играет важную регулирующую роль при различных РЗ, при этом у значительной части пациентов выявляется недостаточность или дефицит 25(OH)D, что требует коррекции, однако рекомендации по лечению витамином D пациентов с различными РЗ не разработаны [65]. Показано, что назначение препаратов  $\text{D}_3$  в дозе 2000 Ед/сут является безопасным и хорошо переносится пациентами [14], но безусловно определять режим лечения следует, учитывая исходный уровень 25(OH)D в сыворотке и его динамику в дальнейшем. В перспективе оптимальным будет индивидуальный подход, опирающийся на значения «индекса персонального ответа на обеспечение витамином D», который предложено определять путем измерения молекулярных параметров, чувствительных к витамину D (изменения эпигенетического статуса и транскрипции генов иммунных клеток крови, уровней протеинов и метаболитов в сыворотке) [104].

*Финансирование и конфликт интересов:* автор сообщает об отсутствии конфликта интересов и подтверждает отсутствие финансовой поддержки при подготовке данной публикации.

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М.: ТОРУС ПРЕСС, 2015.
2. Шварц Г.Я. Ренессанс витамина D. Медицинский совет. 2015; 18: 102–110.
3. Bikle DD. Extraskelletal actions of vitamin D. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2016; 1376: 29–52.
4. Древаль А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы). Русский медицинский журнал. 2017; 1: 53–56.
5. Ariganjoye R. Pediatric Hypovitaminosis D: molecular perspectives and clinical implications. Global. Ped. Health. 2017; 4: 1–7.
6. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem. Sci. 2004; 29 (12): 664–673.
7. Norman AQW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. Exp. Biol. Med. 2010; 235 (9): 1034–1045.
8. Garcia-Carrasco M, Jim'enez-Herrera EA, G'alvez-Romero JL, de Lara Luis V'azquez, Mendoza-Pinto C, Etchegaray-Morales I, Mungu'ia-Realpozo P, Ru'iz-Arg'uelles A, Jose R, Vera-Recabarren M, Cervera R. Vitamin D and Sjogren syndrome. Autoimmunity Reviews. 2017; 16 (6): 587–593. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.
9. Jurutka PW, Bartik L, Whitfield GK, Mathern DR, Barthel TK, Gurevich M, Hsieh JC, Kaczmarek M, Haussler CA, Haussler MR. Vitamin D receptor: key roles in bone mineral pathophysiology, molecular mechanism of action, and novel nutritional ligands. J. Bone Miner. Res. 2007; 22 (Suppl. 2): V2–10.
10. Bhan I, Powe CE, Berg AH, Ankers E, Wenger JB, Karumanchi SA, Thadhani RI. Bioavailable vitamin D is more tightly linked to mineral metabolism than total vitamin D in incident hemodialysis patients. Kidney Int. 2012; 82: 84–89.
11. Calberg C. Physiol. 2014; 5 (167): 1–10.
12. Спиричев В.В. О биологических эффектах витамина D. Педиатрия. 2011; 90 (6): 113–119.
13. Giovannucci E. Expanding roles of vitamin D. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94 (1) 2: 418–420.
14. Von Sheven E, Burnham JM. Vitamin DS supplementation in the Pediatric Rheumatology Clinic. Curr. Rheumatol. Rep. 2011; 13: 110–116.
15. Candido FG, Bressan J. Vitamin D: Link between Osteoporosis, Obesity, and Diabetes? Int. J. Mol. Sci. 2014; 15 (4): 6569–6591.
16. Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. Eat. Weight. Disord. 2017; 22 (1): 27–41.
17. Al Nozha OM. Vitamin D and extra-skeletal health: causality or consequence. Intern. J. Health Sciences. Qassim University. 2016; 10 (3): 443–452.
18. Santagata S, Thakkar A, Ergonul A, et al. Taxonomy of breast cancer based on normal cell phenotype predicts outcome. The Journal of Clinical Investigation. 2014; 124: 859–870.
19. Matusiak D, Benya RV. CYP27A1 and CYP24 expression as a function of malignant transformation in the colon. The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society. 2007; 55: 1257–1264.
20. Abu El-Asrar AM, Imtiaz Nawaz M, Kangave D, Siddiquet MM, Geboes K. Osteopontin and other regulators of angiogenesis and fibrogenesis in the vitreous from patients with proliferative vitreoretinal disorders. Mediators Inflamm. 2012; 2012: 493043.
21. Frangogiannis NG. Matricellular proteins in cardiac adaptation and disease. Physiol. Rev. 2012; 92 (2): 635–688.
22. Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, Stöckle U, Ochs G, de Zwart P, Flesch I, Bahrs C, Nussler AK. Crucial Role of Vitamin D in the Musculoskeletal System. Nutrients. 2016; 8 (6): pii: E319.
23. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. Molecular and cellular endocrinology. 2011; 347: 106–120.
24. Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. Br. J. Nutr. 2012; 108 (11): 1915–1923.
25. Soares MJ, Murhadi LL, Kurpad AV, Chan She Ping-Delfos WL, Piers LS. Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight. Obes. Rev. 2012; 13: 592–605.
26. Gardner DG, Chen S, Glenn DJ. Vitamin D and the heart. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2013; 305: R969–977.
27. Szeto FL, Reardon CA, Yoon D, Wang Y, Wong KE, Chen Y, Kong J, Liu SQ, Thadhani R, Getz GS, Li YC. Vitamin D receptor signaling inhibits atherosclerosis in mice. Mol. Endocrinol. (Baltimore, Md). 2012; 26 (7): 1091–1101.
28. Kong J, Kim GH, Wei M, Sun T, Li G, Lin SQ, Li X, Bhan I, Zhao Q, Thadhani R, Li YC. Therapeutic effects of vitamin D analogs on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. The American journal of pathology. 2010; 177: 622–631.
29. Macova L, Bicikova M, Ostatnikova D, Hill M, Starka L. Vitamin D, neurosteroids and autism. Physiol. Res. 2017; 66 (Suppl. 3): S333–340.
30. Громова О.А., Пронин А.В., Торшин Д.П., Калинин Д.П., Гришина Т.Р., Громов А.Н. Развитие мозга и когнитивный потенциал витамина D. Фарматека. 2016; 1 (314): 27–36.
31. Cutolo M, Paolino S, Sulli A, Smith V, Pizzorni C, Serio L. Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity. Ann. N. Y. Sci. 2014; 1317: 39–46.
32. Goldsmith JR. Vitamin D as an immunomodulator: risks with deficiencies and benefits of supplementation. Healthcare. 2015; 3: 219–232.
33. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. Front. Immunol. 2017; 7 (697): 1–26.
34. Mohammed HA, Ali Akbar Saboor-Yaraghi AA, Mirshafiey A, Vahedi H, Shiri-Shahsavari MR. Immunomodulatory and Immunosuppressive roles of 1 $\alpha$ , 25(OH) $_2$ D $_3$  in Autoimmune Diseases. Scand. J. Immunol. 2017; 85 (2): 95–103.
35. Vasile M, Corinaldesi C, Antinozzi C, Crescioli C. Vitamin D in autoimmune rheumatic diseases: a view inside gender differences. Pharmacol. Res. 2017; 117: 228–241.
36. Mousa A, Misso M, Teede h, Scragg R, de Courten B. Effect of vitamin D supplementation on inflammation: protocol for a systemic review. BMJ. Open. 2016; 6 (4): e010804. DOI 10.1136/bmjopen-2015-010804.
37. Garcia-Carrasco M, Romero JLG. Vitamin D and autoimmune rheumatic disease. Reumatol. Clin. 2015; 11 (6): 333–334.
38. Lin R. Crosstalk between vitamin D metabolism, VDR signaling and innate immunity. Biomed. Res. Int. 2016; 2016: 1375858.
39. Holick MF, Binkley CN, Bischoff-Ferrari AH, Gordon MC, Hanley AD, Heaney PR, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96 (7): 1911–1930.
40. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016; 101 (2): 394–415.
41. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Mølgaard C, Jorde R, Grimnes G, Moschonis G, Mavrogianis C, Manios Y, Thamm M, Mensink GB, Rabenberg M, Busch MA, Cox L, Meadows S, Goldberg G, Prentice A, Dekker JM, Nijpels G, Pilz S, Swart KM, van Schoor NM, Lips P, Eiriksdottir G, Gudnason V, Cotch MF, Koskinen S, Lamberg-Allardt C, Durazo-Arvizu RA, Sempos CT, Kiely M. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am. J. Clin. Nutr. 2016; 103 (4): 1033–1044.
42. Shin YH, Shin HJ, Lee YJ. Vitamin D status and childhood health. Korean. J. Pediatr. 2013; 56 (10): 417–423.
43. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцук Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шушутаева Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Творогова Т.М., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.). Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (6): 30–34.



44. *Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y.* Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *Journal of Autoimmunity.* 2010; 34: J168–J177.
45. *Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM, Pereira RMR.* Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases. A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2017; 96: 23 (e7024).
46. *Urruticochea-Arana A, Martin-Marinez MA, Castaneda S, Piedra CAS, Gonzalez-Juanatey C, Liorca J, Diaz-Gonzalez F, Gonzalez-Gay MA, CARMA Project Collaborative Group.* Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17: 211. doi: 10.1186/s13075-015-0704-4.
47. *Zhao-Hui Zheng, Cong-Cong Gao, Zhen-Zhen Wu, Sheng-Yun Liu, Tian-Fang Li, Guan-Min Gao, Zhang-Suo Liu.* High prevalence of hypovitaminosis D of patients with autoimmune rheumatic diseases in China. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 2016; 5 (3): 48–54.
48. *Fattizzo B, Zaninoni A, Giannotta JA, Binda F, Cortelezzi A, Barcellini W.* Reduced 25-OH vitamin D in patients with autoimmune cytopenias, clinical correlations and literature review. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15 (7): 770–775.
49. *Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, López Hoyos M, Rozman B, Efes I, Shapira Y, Shamis A, Amital H, Youinou P, Shoenfeld Y.* Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjögren's syndrome. *J. Autoimmun.* 2012; 39 (3): 234–239.
50. *Muscogiuri G, Tirabassi G, Bizzaro G, Orio F, Paschou SA, Vryonidou A.* Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D? *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015; 69 (3): 291–296.
51. *Marinho A, Taveira M, Vasconcelos C.* Topics on vitamin D in systemic lupus erythematosus: analysis of evidence and critical literature review. *Immunol. Res. NOVEL ASPECTS IN LUPUS,* 2017. DOI 10.1007/s12026-017-8903-5.
52. *Birmingham DJ, Hebert LA, Song H, Noonan WT, Rovin BH, Nagaraja HN, Yu CY.* Evidence that abnormally large seasonal declines in vitamin D status may trigger SLE flare in non-African Americans. *Lupus.* 2012; 21 (8): 855–864.
53. *Yap KS, Morand EF.* Vitamin D and systemic lupus erythematosus: continued evolution. *Int. J. Rheum. Dis.* 2015; 18 (2): 242–249.
54. *Mao S, Huang S.* Association between vitamin D receptor gene BsmI, FokI, ApaI and TaqI polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol. Int.* 2014; 34 (3): 381–388.
55. *Bae SC, Lee YH.* Association between Vitamin D level and/or deficiency, and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2018; 64 (1): 7–13.
56. *Squance ML, Reeves GE, Tran HA.* Vitamin D Levels Are Associated with Expression of SLE, but Not Flare Frequency. *Int. J. Rheumatol.* 2014; 2014: 362834.
57. *Casella CB, Seguro LPC, Takayama L, Medeiros D, Bonfa E, Pereira RMR.* Juvenile onset systemic lupus erythematosus: a possible role for vitamin D in disease status and bone health. *Lupus.* 2012; 21: 1335–1342.
58. *Stagi S, Cavalli L, Bertini F, Signorini C, Matucci Cerinic M, de Martino M, Brandi ML, Falcini F.* Vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Lupus.* 2014; 23: 1059–1065.
59. *Peracchi OAB, Terreri MTRA, Munekata RV, Len CA, Sarni ROS, Lazaretti-Castro M, Hilario MOE.* Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2014; 47 (8): 721–726.
60. *Sumethkul K, Boonyaratavej S, Kitumnuaypong T, Anghararuk S, Cheewasat P, Manadee N, Sumethkul V.* The predictive factors of low serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 2013; 33 (6): 1461–1467.
61. *Robinson AB, Thierry-Palmer M, Gibson KL, Rabinovich CE.* Disease activity, proteinuria, and vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *J. Pediatr.* 2012; 160 (2): 297–302.
62. *Robinson AB, Tangpricha V, You E, Gurion R, Schanberg LE, McComsey GA, APPLE Investigators.* Vitamin D deficiency is common and associated with increased C-reactive protein in children and young adults with lupus: an Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus substudy. *Lupus Sci. Med.* 2014; 1 (1): e000011.
63. *Azali P, Barbasso Helmers S, Kockum I, Olsson T, Alfredsson L, Charles PJ, Piehl Aulin K, Lundberg IE.* Low serum levels of vitamin D in idiopathic inflammatory myopathies. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (4): 512–516.
64. *Bodoki L, Chen JQ, Zeher M, Nagy-Vincze M, Griger Z, Zilahi E, Danko K.* Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes in Hungarian patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 809895.
65. *Reynoldes JA, Bruce IN.* Vitamin D treatment for connective tissue diseases. Hope beyond the hope? *Rheumatology.* 2017; 56 (2): 178–186.
66. *Lin A, Sun MH, Chen F, Li JR.* Vitamin D levels in systemic sclerosis patients: a meta-analysis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017; 11: 3119–3125.
67. *Corrado A, Colia R, Mele A, Di Bello V, Trotta A, Neve A, Cantatore FP.* Relationship between Body Mass Composition, Bone Mineral Density, Skin Fibrosis and 25(OH) Vitamin D Serum Levels in Systemic Sclerosis. *PLoS ONE.* 2015; 10 (9): e0137912.
68. *Shinjo SK, Bonfá E, de Falco Caparbo V, Pereira RM.* Low bone mass in juvenile onset sclerosis systemic: the possible role for 25hydroxyvitamin D insufficiency. *Rheumatol. Int.* 2011; 31 (8): 1075–1080.
69. *Sampaio-Barros MM, Takayama L, Sampaio-Barros PD, Bonfá E, Pereira RMR.* Low vitamin D serum levels in diffuse systemic sclerosis: a correlation with worst quality of life and severe capillaroscopic findings. *Rev. Bras. Reumatol.* 2016; 56 (4): 337–344.
70. *Groșeanu L, Bojinca V, Gudu T, Saulescu I, Predeteanu D, Balanescu A, Berghea F, Opris D, Borangiu A, Constantinescu C, Negru M, Ionescu R.* Low vitamin D status in systemic sclerosis and the impact on disease phenotype. *Eur. J. Rheumatol.* 2016; 3 (2): 50–55.
71. *Giuggioli D, Colaci M, Cassone G, Fallahi P, Lumetti F, Spinella A, Campomori F, Manfredi A, Manzini CU, Antonelli A, Ferri C.* Serum 25-OH vitamin D levels in systemic sclerosis: analysis of 140 patients and review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36 (3): 583–590.
72. *Atteritano M, Santoro D, Corallo G, Visalli E, Buemi M, Catalano A, Lasco A, Bitto A, Squadrito F.* Skin Involvement and pulmonary hypertension are associated with vitamin D Insufficiency in scleroderma. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (12): pii: E2103.
73. *Trombetta AC, Smith V, Gotelli E, Ghio M, Paolino S, Pizzorni C, Vanhaecke A, Ruaro B, Sulli A, Cutolo M.* Vitamin D deficiency and clinical correlations in systemic sclerosis patients: A retrospective analysis for possible future developments. *PLoS One.* 2017; 9; 12 (6): e0179062.
74. *Park EK, Park JH, Kweon SM, Kim GT, Lee SG.* Vitamin D deficiency is associated with digital ulcer but not with atherosclerosis or arterial stiffness in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36 (6): 1325–1333.
75. *Zerr P, Vollath S, Palumbo-Zerr K, Tomcik M, Huang J, Distler A, Beyer C, Dees C, Gela K, Distler O, Schett G, Distler JH.* Vitamin D receptor regulates TGF- $\beta$  signalling in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (3): e20.
76. *Usategui A, Criado G, Del Rey MJ, Fare R, Pablos JL.* Topical vitamin D analogue calcipotriol reduces skin fibrosis in experimental scleroderma. *Arch. Dermatol. Res.* 2014; 306: 757–761.
77. *Shi Y, Liu T, Yao L, Xing Y, Zhao X, Fu J, Xue X.* Chronic vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 3312.
78. *Carmel NN, Rotman-Pikielny P, Lavrov A, Levy Y.* Vitamin D antibodies in systemic sclerosis patients: findings and clinical correlations. *Isr. Med. Assoc. J.* 2015; 17: 80–84.
79. *Nisar MK, Masood F, Cookson P, Sansome A, Ostör AJ.* What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. *Clin. Rheumatol.* 2013; 32 (6): 729–734.
80. *Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Kent DM, Price LL, Miller LC, Dawson-Hughes B.* 25-hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: is there an association with disease activity? *Rheumatol. Int.* 2012; 32 (12): 3923–3929.
81. *Dağdeviren-Çakır A, Arvas A, Barut K, Gür E, Kasapçopor Ö.* Serum vitamin D levels during activation and remission periods of patients with juvenile idiopathic arthritis and familial Mediterranean fever. *Turk. J. Pediatr.* 2016; 58 (2): 125–131.
82. *Wang Y, Lu MP, Teng LP, Guo L, Xu YP, Zou LX, Tong MQ.* Association of vitamin D concentrations with juvenile



idiopathic arthritis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015; 17 (4): 375–378.

83. Bouaddi I, Rostom S, El Badri D, Hassani A, Chkirate B, Abouqal R, Amine B, Hajjaj-Hassouni N. Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2014; 15: 115.

84. Munekata RV, Terreri MT, Peracchi OA, Len C, Lazaretti-Castro M, Sarni RO, Hilário MO. Serum 25-hydroxyvitamin D and biochemical markers of bone metabolism in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2013; 46 (1): 98–102.

85. Rosiles VH, Salazar CD, Velazquez RM, Ruiz RR, Clark P. Determination of 25(OH)D serum levels in children with systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis. *Bol. Med. Hosp. Infant Mex*. 2015; 72 (2): 99–105.

86. Çomak E, Doğan ÇS, Uslu-Gökçeoğlu A, Akbaş H, Özdem S, Koyun M, Akman S. Association between vitamin D deficiency and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Turk. J. Pediatr*. 2014; 56 (6): 626–631.

87. de Sousa Studart SA, Leite AC, Marinho AL, Pinto AC, Rabelo Júnior CN, de Melo Nunes R, Rocha HA, Rocha FA. Vitamin D levels in juvenile idiopathic arthritis from an equatorial region. *Rheumatol. Int*. 2015; 35 (10): 1717–1723.

88. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol*. 2014; 41 (9): 1884–1892.

89. Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D in rheumatoid arthritis towards clinical application. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2015; 12: 201–210.

90. Tizaoui K, Hamzaoui K. Association between VDR polymorphisms and rheumatoid arthritis disease: Systematic review and updated meta-analysis of case-control studies. *Immunobiology*. 2015; 220 (6): 807–816. doi: 10.1016/j.imbio.2014.12.013.

91. Ellis JA, Scurrah KJ, Li YR, Ponsonby AL, Chavez RA, Pezic A, Dwyer T, Aikusa JD, Allen RC, Becker ML, Thompson SD, Lie BA, Flato B, Førre O, Punaro M, Wise C, Finkel TH, Hakonarson H, Munro JE. Epistasis amongst PTPN2 and genes of the vitamin D pathway contributes to risk of juvenile idiopathic arthritis. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2015; 145: 113–120.

92. Thorsen SU, Pipper CB, Alberdi-Saugstrup M, Nielsen S, Cohen A, Lundqvist M, Thygesen LC, Ascherio A, Svensson J. No association between vitamin D levels around time of birth and later risk of developing oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a Danish case-cohort study. *Scand. J. Rheumatol*. 2017; 46 (2): 104–111.

93. Buondonno I, Rovera G, Sassi F, Rigoni MM, Lomater C, Parisi S, Pellerito R, Isaia GC, D'Amelio P. Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: A randomized double-blind placebo-controlled study. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0178463.

94. Franco AS, Freritas TQ, Bernardo WM, Pereira RM. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases. *Medicine*. 2017; 96: 23 (e7024).

95. Fan L, Liu H, Wang YC, Chen L, Zhou JJ, Cui YX. Association of serum vitamin D level with severity and treatment in children with Henoch-Schönlein purpura. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017; 19 (7): 796–799.

96. Zhang YD, Dong QW, Li RM, Ji CY, Chu YT, Ma L, Zhang Y. Changes in 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> level in children with Henoch-Schönlein purpura. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017; 19 (3): 292–295.

97. Stagi S, Rigante D, Lepri G, Matucci Cerinic M, Falcini F. Severe vitamin D deficiency in patients with Kawasaki disease: A potential role in the risk to develop heart vascular abnormalities? *Clin. Rheumatol*. 2016; 35: 1865–1872.

98. Chen YL, Wang JL, Li WQ. Prediction of the risk of coronary arterial lesions in Kawasaki disease by serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Eur. J. Pediatr*. 2014; 173: 1467–1471.

99. Suzuki Y, Ichiyama T, Ohsaki A, Hasegawa S, Shiraiishi M, Furukawa S. Anti-inflammatory effect of 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3) in human coronary arterial endothelial cells: Implication for the treatment of Kawasaki disease. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2009; 113: 134–138.

100. Kudo K, Hasegawa S, Suzuki Y, Hirano R, Wakiguchi H, Kittaka S, Ichiyama T. 1a, 25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits vascular cellular adhesion molecule-1 expression and interleukin-8 production in human coronary arterial endothelial cells. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2012; 132: 290–294.

101. Alibaz-Oner F, Asmaz-Haliloglu Ö, Gogas-Yavuz D, Can M, Haklar G, Direskeneli H. Vitamin D Levels in Takayasu's Arteritis and a Review of the Literature on Vasculitides. *J. Clin. Lab. Anal*. 2016; 30 (5): 529–533.

102. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2013; 25 (2): 184–191.

103. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: A systematic review of the literature. *Nutr. Clin. Pract*. 2013; 28 (2): 194–208.

104. Calberg C, Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2018; 175: 12–17.