

© 2023 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 30.03.2023
Принята к печати 20.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-54-59

Роль коррекции витамина Д при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей

Д.Э. Клевакин, Л.В. Вахонина, Д.Е. Костенко, Л.Г. Фечина

ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

Контактная информация:

Клевакин Дмитрий Эдуардович, врач-детский онколог отделения анестезиологии, реанимации и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»
Адрес: 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32
E-mail: drklevakinde@yandex.ru

По данным литературы, дефицит витамина Д (ВД) может негативно сказываться на работе многих систем организма, не только костной системы, но также центральной нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной систем и, что наиболее важно для пациентов, проходящих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), иммунной системы. В 2 последовательных исследованиях роли дефицита ВД после аллогенной ТГСК у детей было доказано, что он негативно влияет на общую выживаемость и что у этой группы пациентов тяжело поддается коррекции, требуя в некоторых случаях назначения высоких доз препаратов ВД (выше 200 МЕ/кг/сут), при этом даже при таком интенсивном подходе дефицит может персистировать. В данной статье мы представляем обзор литературы и собственные данные по коррекции дефицита ВД и контролю его уровня в крови у группы из 18 пациентов на различных этапах от момента ТГСК. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (Екатеринбург). К сожалению, малый размер группы не позволяет нам получить достоверные научные данные, однако представлены наша клиническая тактика по коррекции дефицита, подбор индивидуальных доз препаратов ВД, безопасные терапевтические границы метаболитов ВД в крови для мониторинга терапии. Были достигнуты терапевтические значения 25-гидроксиколекальциферола в крови у большинства реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, включенных в данное исследование. Коррекция ВД у детей, проходящих аллогенную ТГСК, является одним из перспективных способов улучшить общую выживаемость и нуждается в дальнейшем изучении и разработке клинической тактики.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, витамин Д, дефицит витамина Д, дети, детская онкология и гематология, иммунология, нутрициология

Клевакин Д.Э. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 54–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-54-59

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPH0»

Received 30.03.2023
Accepted 20.04.2023

The effects of correction of vitamin D deficiency in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation

D.E. Klevakin, L.V. Vakhonina, D.E. Kostenko, L.G. Fechina

Regional Clinical Children's Hospital, Yekaterinburg

Correspondence:
Dmitry E. Klevakin, a pediatric oncologist at the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Bone Marrow Transplantation of the Regional Children's Clinical Hospital
Address: 32 Serafimy Deryabinoy St., 620149, Yekaterinburg, Russia
E-mail: drklevakinde@yandex.ru

Literature data suggest that vitamin D (VD) deficiency may adversely affect many systems of the body, not only skeletal system, as believed earlier, but also central nervous system, cardiovascular system, urinary system, and immune system, which is particularly important for patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Two consecutive studies of VD deficiency after allogeneic HSCT in pediatric patients showed that VD deficiency was associated with decreased overall survival. The correction of VD deficiency was also reported to be a challenge, and in some cases higher doses of VD were needed (200 IU/kg/day or more), but even with this more aggressive approach VD deficiency could persist. In this article, we present a literature review on this topic as well as our data on the management of VD deficiency and monitoring of serum 25-hydroxycholecalciferol (25-HVD) levels in 18 children undergoing allogeneic HSCT at our hospital. This study was approved by the Independent Ethics Committee of the Regional Children's Clinical Hospital (Yekaterinburg). Unfortunately, because of the small size of the patient group we were not able to obtain reliable scientific data. However, here we present our approach to the clinical management of VD deficiency, personalized dosing of VD, and safe therapeutic ranges of VD metabolites in blood. The majority of HSCT recipients in our study achieved therapeutic levels of 25-hydroxycholecalciferol. Treatment of VD deficiency in children undergoing allogeneic HSCT is a promising way to improve overall survival, but further studies are needed to develop optimal clinical strategies.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, vitamin D, vitamin D deficiency, children, pediatric oncology and hematology, immunology, nutritional science

Klevakin D.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 54–9.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-54-59

Дефицит витамина Д (ВД), на первый взгляд, кажется трудно объяснимым. ВД может быть синтезирован в коже человека при инсоляции за счет разрушения связей в 7-дегидрохолестероле под действием ультрафиолетовых лучей и тепла [1]. Он также присутствует в пище, преимущественно в морепродуктах, печени животных и яичном желтке.

Тем не менее большая часть населения Северной Америки и Европы имеет недостаточность или дефицит данного витамина [2, 3]. Более 80% взрослого населения Российской Федерации также имеют недостаточность или дефицит ВД [4, 5].

Всеобщую нехватку ВД можно объяснить малым временем, проводимым на солнце, и недостаточной интенсивностью инсоляции (солнечный свет в странах, далеких от экватора, большую часть года может быть недостаточным для обеспечения человека ВД).

Регулирующая роль ВД рассматривается не только в свете влияния на костный гомеостаз («классическая» роль) [6], но и как важная для других исследуемых на данный момент «неклассических» функций, таких как вероятное влияние на регуляцию сна, бодрствования и чувство усталости [7, 8], влияние на сердечно-сосудистую систему [9], ренопротективное действие [10], а также подавление действия воспалительных цитокинов, активация противовоспалительных механизмов, возможное влияние на пролиферацию и дифференциацию иммунных клеток [11–14].

«Классическая» функция ВД широко изучена – он регулирует обмен ионов кальция и фосфора за счет модуляции их абсорбции в кишечнике, утилизации или, напротив, высвобождения из костного матрикса и регуляции их экскреции почками [6].

Для реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток наиболее важна иммуностропная функция ВД. Известно, что рецептор к ВД экспрессируется макрофагами и дендритными клетками, также были обнаружены гены-мишени для активной формы ВД в различных субпопуляциях иммунных клеток, в том числе Т-лимфоцитах, это позволяет предположить его влияние на модуляцию презентации антигена и пролиферации лимфоцитов. Эффект ВД в этой роли сводится к улучшению иммунной толерантности и стимуляции антимикробной активности клеточного звена врожденного иммунитета, за счет клеточно-специфического влияния на транскрипцию генов подавляется пролиферация клеток, но стимулируется их дифференциация [13, 14]. Эти данные позволяют предположить, что нормальный уровень ВД положительно влияет на результат трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а его дефицит может повышать риски при проведении данной терапии.

По данным исследований G. Wallace и соавт. [15, 16], в когорте детей, прошедших аллогенную ТГСК (диагнозы включали злокачественные гемобластозы, первичные иммунодефициты, тяжелые гематологические заболевания и болезни обмена), при обнаружении дефицита ВД на +100-й день после трансплантации выявлено статистически значимое снижение общей однолетней выживаемости: 70% против 84,1% у пациентов без дефицита ВД ($p = 0,044$). Кроме того, пациентам с уже имеющимся на момент поступления в отделение ТГСК дефицитом ВД не удалось нормализовать его уровень к +100-му дню, несмотря на дотацию препаратов ВД. Из 134 пациентов, включенных в исследование [15], у 40 изначально отсутствовал дефицит ВД, однако 24 из них имели дефицит ВД к +100-му дню после ТГСК, несмотря на терапию препаратами ВД. Вероятной причиной предрасположенности к формированию дефицита ВД могла послужить токсичность терапии в рамках ТГСК: высокая частота развития синдрома мальабсорбции на фоне поражения кишечного эпителия, гепатотоксичности на фоне применения алкилирующих агентов в составе миелоаблативных режимов кондиционирования, печеночная и костная токсичность ингибиторов кальциневрина, негативное влияние кортикостероидов на костный обмен и возможный массивный расход ВД в процессе раннего посттрансплантационного периода. Стоит также учитывать нарушение аппетита и отсутствие инсоляции на этапе стационарной терапии.

G. Wallace и соавт. пришли к заключению, что пациентам на этапе аллогенной ТГСК требуется осуществлять контроль уровня 25-гидроксиколекальциферола (25-ОН) на +100-е сутки и проводить целенаправленные мероприятия по коррекции дефицита ВД [15], однако только у 64% пациентов удалось достичь терапевтического значения 25-ОН ВД, несмотря на высокодозную терапию препаратами ВД [16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (Екатеринбург). Всем пациентам, проходящим этап аллогенной ТГСК и дальнейшее наблюдение в ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (Екатеринбург), в период с января 2022 г. проводилась рутинная профилактика препаратами ВД. В период с марта 2023 г. всем пациентам, получавшим препараты ВД в нашей клинике, проводился рутинный контроль уровня сывороточного 25-ОН ВД.

Уровень 25-ОН ВД сыворотки крови выбран в качестве оптимального маркера наличия недоста-

точности ВД в связи с его возможностью отражать поступление данного витамина с пищей и препаратами, а также синтезируемый в коже ВД [17]. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, уровень 25-ОН ВД от 20 до 30 нг/мл следует расценивать как недостаточность ВД, а уровень менее 20 нг/мл – как дефицит ВД; уровень 25-ОН ВД от 30 до 60 нг/мл – как терапевтические значения при коррекции недостаточности ВД, а уровень выше 100 нг/мл – как токсический [17]. Уровень 25-ОН ВД менее 30 нг/мл мы расценивали как клинически значимый дефицит ВД в связи с тем, что у пациентов с данным или более низким уровнем отмечалось повышение частоты остеопоротических переломов [18–20], что свидетельствует о вероятном нарушении нормального функционирования зависимого от ВД костного метаболизма. Согласно клиническим рекомендациям, при коррекции недостаточности и дефицита ВД следует придерживаться сывороточного уровня 25-ОН ВД не выше 60 нг/мл в связи с отсутствием доказательств позитивного эффекта супратерапевтических значений 25-ОН ВД (60–100 нг/мл) [17].

Коррекция недостаточности ВД в нашей клинике проводилась назначением перорального приема колекальциферола в дозе 400–500 МЕ/кг/нед, разделенной на 2 приема, с планируемой длительностью терапии 1 год. При достижении уровня 25-ОН ВД 60 нг/мл и более терапия колекальциферолом продолжалась в поддерживающем режиме в дозе 500–1000 МЕ/сут, в зависимости от возраста пациента. Недельная доза выбрана с учетом того, что, по данным исследований, у разных групп пациентов, в зависимости от объема подкожной жировой клетчатки (ПЖК), снижающей эффект от принимаемых препаратов ВД за счет депонирования форм витамина, для подъема сывороточной концентрации 25-ОН ВД на 1 нг/мл требуется от 1,9 до 2,5 МЕ/кг [21–23], и суточная потребность в ВД составляет от 2000 до 3000 МЕ [17]. Выбор терапевтической дозы также учитывает опыт ранее проведенных исследований по коррекции дефицита ВД у детей после аллогенной ТГСК, в которых меньшие дозы (300–400 МЕ/кг/нед) оказались недостаточными [15, 16]. Колекальциферол выбран в качестве препарата для коррекции недостаточности, учитывая клинические рекомендации [17].

В таблице и на рисунке представлены данные контрольных проб 25-ОН ВД у 18 пациентов за март 2023 г., разделенные по контрольным точкам относительно ТГСК: –10, +30, +100-е сутки и от +180-х до +365-х суток от ТГСК.

При поступлении в отделение трансплантации из 6 пациентов 2 имели дефицит ВД, 2 – уровень 25-ОН

ВД по нижней границе нормы и 2 ребенка не имели недостаточности ВД. У всех этих пациентов наблюдались клинические признаки тяжелой или умеренной белково-энергетической недостаточности. Дети с дефицитом ВД имели признаки сниженной плотности костной ткани по данным рентгенологической диагностики. Всем пациентам была назначена терапия препаратами ВД. Детям, не имевшим дефицита, также была назначена дотация препаратами ВД в терапевтических дозах, учитывая высокий риск развития недостаточности на фоне проводимой аллогенной ТГСК, по данным исследований [15, 16].

У пациентов, находящихся на более поздних этапах терапии, на фоне проводимого лечения препаратами ВД отмечались стабильные значения 25-ОН ВД в крови в границах терапевтического диапазона с медианой 48,9 нг/мл. Интересно, что только 3 пациента превысили границу 25-ОН ВД в 60 нг/мл. Среди них были 2 ребенка с гематологическими заболеваниями (бета-талассемия и анемия Фанкони), оба не имели белково-энергетической недостаточности на момент госпитализации и проходили длительную стационарную терапию до этапа ТГСК. Третья пациентка имела крайне низкую плотность ПЖК на момент госпитализации в отделение трансплантации, что могло привести к лучшей фармакокинетике препарата ВД за счет сниженного объема депонирования в ПЖК.

В связи с возможным развитием гиперкальциемии при коррекции дефицита ВД вне зависимости от текущего сывороточного уровня 25-ОН ВД [17] необходимым при назначении препаратов ВД является периодический контроль уровня кальция в крови. Однако в нашей практике ни один из пациентов, получавших терапию препаратами ВД, при рутинном контроле кальция в крови, проводимом не реже чем 1 раз в 2–3 нед, не имел гиперкальциемии. Ни у одного из пациентов, получавших дотацию ВД за исследуемый период, включая 3 пациентов с супратерапевтическим уровнем данного витамина, не отмечалось токсических эффектов ВД.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Безусловно, малое число пациентов, представленных в данном наблюдении, не дает возможности достоверно оценить эффект дотации ВД в рамках аллогенной ТГСК, для этого требуется статистический анализ большей когорты.

Однако наличие нормального значения 25-ОН ВД у реципиентов, имевших хороший нутритивный статус до проведения ТГСК, представляется закономерным, равно как и то, что длительное пребывание пациента в стационаре и длительная противоопухолевая химиотерапия, предшествующие ТГСК, могут приводить к более высоким рискам дефицита ВД.

Таблица

Уровни 25-ОН ВД в плазме крови у пациентов отделения анестезиологии, реанимации и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (Екатеринбург)

Table

Plasma levels of 25-hydroxycholecalciferol in patients treated at the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Bone Marrow Transplantation of the Regional Children's Clinical Hospital (Yekaterinburg)

Пациент Patient	Диагноз Diagnosis	Сутки от ТГСК Day after HSCT	Уровень 25-ОН ВД в крови, нг/мл 25-hydroxy vitamin D level in blood, ng/mL	Наличие белково-энергетической недостаточности до ТГСК Protein and energy deficiency before HSCT
С.Я. S.Ya.	ОЛЛ ALL	-12	22	Да, тяжелая Yes, severe
Е.Г. E.G.	ОМЛ AML	-8	14,4	Да, тяжелая Yes, severe
Б.А. B.A.	ОЛЛ ALL	-10	40,6	Да, умеренная Yes, moderate
Ш.М. Sh.M.	ОМЛ AML	-11	37	Да, тяжелая Yes, severe
С.М. S.M.	ОЛЛ ALL	-9	32,1	Да, тяжелая Yes, severe
В.Н. V.N.	ОЛЛ ALL	-8	36,8	Да, умеренная Yes, moderate
В.Н. V.N.	ОЛЛ ALL	+20	48,9	Да, умеренная Yes, moderate
Е.А. E.A.	ЮММЛ JMML	+42	26	Да, тяжелая Yes, severe
Б.А. B.A.	ОЛЛ ALL	+30	47,7	Да, умеренная Yes, moderate
Ш.М. Sh.M.	ОМЛ AML	+30	45,1	Да, тяжелая Yes, severe
Г.А. G.A.	ОМЛ AML	+29	50	Да, тяжелая Yes, severe
К.Я. K.Ya.	ОМЛ AML	+100	21	Да, тяжелая Yes, severe
С.М. S.M.	ОМЛ AML	+124	33	Да, тяжелая Yes, severe
М.А. M.A.	ОЛЛ ALL	+112	51,6	Да, тяжелая Yes, severe
М.А. M.A.	Бета-талассемия Beta-thalassemia	+120	74,3	Нет No
К.П. K.P.	ОЛЛ ALL	+182	38	Да, умеренная Yes, moderate
В.В. V.V.	ОЛЛ ALL	+177	39,5	Да, тяжелая Yes, severe
Н.Д. N.D.	ОЛЛ ALL	+278	31,2	Да, тяжелая Yes, severe
Ч.А. Ch.A.	ОЛЛ ALL	+351	68	Да, тяжелая Yes, severe
Б.Г. B.G.	Анемия Фанкони Fanconi anemia	+370	87,9	Нет No
С.К. S.K.	ОЛЛ ALL	+377	51	Да, тяжелая Yes, severe

Примечание. ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ЮММЛ – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.

Notes. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; ALL – acute lymphoblastic leukemia; AML – acute myeloblastic leukemia; JMML – juvenile myelomonocytic leukemia.

Объяснимо и то, что некоторые больные, имевшие плохой нутритивный статус и получившие множество курсов химиотерапии до ТГСК, имели уровень 25-ОН ВД выше 30 нг/мл: все эти пациенты наблюдались нутрициологом и получали нутритивные смеси с дотацией ВД и при необходимости парентеральное питание с дотацией ВД. Такие пациенты могли не сформировать выраженной недостаточности и тем не менее нуждаются в дальнейшем продолжении интенсивной терапии препаратами ВД, чтобы поддержать его достаточный уровень в организме в связи с вероятным истощением депо.

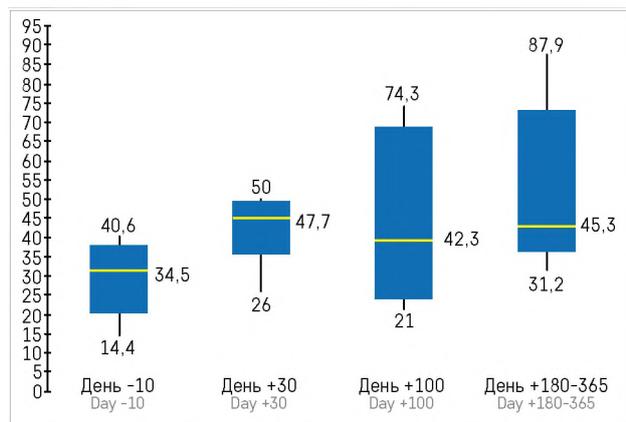
За счет мониторинга 25-ОН ВД могут быть спрогнозированы моменты более раннего перехода дотации ВД на поддерживающие дозы или наоборот

определена необходимость в эскалации терапии. При дальнейших исследованиях важной может быть привязка контрольных точек определения уровня 25-ОН ВД в крови к началу отмены ингибиторов кальциневрина, а также к расширению диеты с включением более жирных видов рыбы и других продуктов, содержащих повышенный уровень ВД, изначально или на фоне витаминизации.

Важную роль в определении тактики дотации ВД имеет рутинная оценка общего нутритивного статуса реципиентов гемопоэтических стволовых клеток в позднем посттрансплантационном периоде, что позволяет заподозрить необходимость во внеочередном контроле уровня 25-ОН ВД в крови.

Рисунок
Уровни 25-ОН ВД в плазме крови, нг/мл

Figure
Plasma levels of 25-hydroxycholecalciferol, ng/mL



Наконец, важной представляется оценка связи между течением кожных форм реакции «трансплантат против хозяина» и развитием дефицита ВД, учитывая ключевую роль кожи в образовании и депонировании ВД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Литературные данные о клиническом значении дефицита ВД, за исключением развития остеопении, на данный момент не являются исчерпывающими. Тем не менее, учитывая вероятный положительный эффект ВД на поддержание толерогенного статуса в организме реципиента гемопоэтических стволовых клеток, данные о положительном влиянии коррекции дефицита ВД на общую выживаемость пациентов после аллогенной ТГСК, а также доступность и удобство применения препаратов ВД (капли, капсулы, нутритивные смеси, парентеральное питание и эмульсии для добавления к парентераль-

День	Минимальное значение, нг/мл	Q1	Медиана	Q3	Максимальное значение, нг/мл
День -10	14,4	20,1	34,5	37,9	40,6
День +30	26	35,55	47,7	49,45	50
День +100	21	24	42,3	68,625	74,3
День +180-365	31,2	36,3	45,3	72,975	87,9

ному питанию), представляется обоснованным проведение коррекции недостаточности с периодическим контролем уровня ВД у всех пациентов, проходящих через этап аллогенной ТГСК. Также представляется важным дальнейшее исследование и улучшение тактики коррекции дефицита ВД у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Klevakin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7186-5055>
Vakhonina L.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7644-1486>
Kostenko D.E. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7756-4930>
Fechina L.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

Литература

- Holick M.F., MacLaughlin J.A., Clark M.B., Holick S.A., Potts J.T. Jr, Anderson R.R., et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980; 210 (4466): 203–5.
- Looker A.C., Pfeiffer C.M., Lacher D.A., Schleicher R.L., Picciano M.F., Yetley E.A. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *Am J Clin Nutr* 2008; 88 (6): 1519–27.

3. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S., et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103 (4): 1033–44.
4. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Каронова Т.Л., Трошина Е.А. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. *Терапевтический архив* 2021; 93 (10): 1209–16.
5. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Катамадзе Н.Н., Поваляева А.А., Трошина Е.А. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования. *Остеопороз и остеопатии* 2020; 23 (4): 4–12.
6. Anderson P.H. Vitamin D Activity and Metabolism in Bone. *Curr Osteop Rep* 2017; 15 (5): 443–9.
7. Abboud M. Vitamin D Supplementation and Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients* 2022; 14 (5): 1076.
8. Romano F., Muscogiuri G., Di Benedetto E., Zhukouskaya V.V., Barrea L., Savastano S., et al. Vitamin D and Sleep Regulation: Is there a Role for Vitamin D? *Curr Pharm Des* 2020; 26 (21): 2492–6.
9. De la Guía-Galipienso F., Martínez-Ferran M., Vallecillo N., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F., Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr* 2021; 40 (5): 2946–57.
10. Dusso A.S., Bauerle K.T., Bernal-Mizrachi C. Non-classical Vitamin D Actions for Renal Protection. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 790513.
11. Martens P.J., Gysemans C., Verstuyf A., Mathieu A.C. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients* 2020; 12 (5): 1248
12. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med* 2011; 59 (6): 881–6.
13. Chun R.F., Liu P.T., Modlin R.L., Adams J.S., Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol* 2014; 5: 151.
14. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (1): 26–34.
15. Wallace G., Jodele S., Howell J., Myers K.C., Teusink A., Zhao X., et al. Vitamin D Deficiency and Survival in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (9): 1627–31.
16. Wallace G., Jodele S., Myers K.C., Dandoy C.E., El-Bietar J., Nelson A., et al. Vitamin D Deficiency in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients Despite Both Standard and Aggressive Supplementation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (7): 1271–4.
17. Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Пигарова Е.А., Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации по терапии дефицита витамина D. М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2021. С. 16–7, 21–4.
18. Trivedi D.P., Doll R., Khaw K.T. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326 (7387): 469.
19. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B., Giovannucci E., Dietrich T., Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293 (18): 2257–64.
20. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B., Stuck A.E., Staehelin H.B., Orav E.J., et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169 (6): 551–61.
21. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C., Holick M.F., Barger-Lux M.J. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (1): 204–10.
22. Drincic A., Fuller E., Heaney R.P., Armas L.A. 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D₃ supplementation among obese adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (12): 4845–51.
23. Oliveri B., Mastaglia S., Brito G., Seijo M., Keller G.A., Somoza J., et al. Vitamin D₃ seems more appropriate than D₂ to sustain adequate levels of 25OHD: a pharmacokinetic approach. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 697–702.