**УДК 616.72-053.2:577.161.2**

Г.С. Сенаторова, К.А Пугачова

**Вітамін D та його роль у перебігу запальних захворювань суглобів у дітей**

Харківський національний медичний університет, кафедра педіатрії №1 та неонатології

Україна, м. Харків

G.S. Senatorova, K.A. Puhachova

**VITAMIN D AND ITS ROLE IN COURSE OF INFLAMMATORY DISEASES OF JOINTS IN CHILDREN**

Kharkiv National Medical University, Department of Pediatrics№1 and Neonatology

Ukraine, Kharkiv

**Розширене резюме**

**ВІТАМІН D ТА ЙОГО РОЛЬ У ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СУГЛОБІВ У ДІТЕЙ**

Г.С. Сенаторова, К.А Пугачова

Харківський національний медичний університет, кафедра педіатрії №1 та неонатології

Україна, м. Харків

**Вступ.** Дослідження останніх десятиліть з’ясували, що вітамін D здійснює імунорегулюючу дію, впливаючи практично на всі механізми неспецифичного захисту від інфекційних агентів, а також на систему специфічної імунної відповіді. Ряд досліджень вказує на зв’язок між недостатністю вітаміну D та виникненнями аутоімунних захворювань.

**Мета:** вдосконалення діагностики ювенільного ревматоїдного артриту та реактивних артритів у дітей шляхом вивчення впливу 25-гідроксивітаміну D на активність захворювання.

**Матеріали та методи.** Обстеження 80 дітей віком від 2 дo 16 років. Першу групу склали 20 дітей хворих на суглобову форму ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА), другу групу – 40 дітей, хворих на реактивний артрит (РА). До контрольної групи увійшло 20 практично здорових дітей. Поряд із загальноприйнятими методами обстеження проведено визначення рівню 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

**Результати дослідження.** Визначено достовірне зниження 25-гідроксивітаміну D серед дітей, хворих на ЮРА 19,53 [12,34; 27,50] ммоль/л та РА 22,77 [12,39; 36,33] порівняно з дітьми контрольної групи, показник в якій складав 27,08 [19,87; 50,90] ммоль/л (р<0,05). Зареєстровано зворотні кореляційні зв’язки між рівнем 25-гідроксивітаміну D та кількістю уражених суглобів у дітей з ЮРА (р<0,02), а також між рівнем 25-гідроксивітаміну D та показниками лабораторної активності у дітей хворих на РА та ЮРА (р<0,05).

**Висновки.** Проведений аналіз вказує на наявність достовірного взаємозв’язку активності перебігу реактивного артриту та ювенільного ревматоїдного артриту та рівню 25-гідроксивітаміну D в сироватці крові. Тобто рівень 25-гідроксивітаміну D можливо використовувати в якості маркеру важкості перебігу захворювання та для прогнозування перебігу запальних захворювань суглобів у дітей.

**Ключові слова:** 25-гідроксивітамін D; ювенільний ревматоїдний артрит; реактивний артрит; діти.

**ВИТАМИН D И ЕГО РОЛЬ В ТЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ**

А.С. Сенаторова, Е.А. Пугачева

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра педиатрии №1 и неонатологии

Украина, г. Харьков

**Введение.** Исследования последних десятилетий выяснили, что витамин D осуществляет иммунорегулирующие действия, влияя практически на все механизмы неспецифической защиты от инфекционных агентов, а также на систему специфического иммунного ответа. Ряд исследований указывает на связь между недостаточностью витамина D и возникновением аутоиммунных заболеваний.

**Цель исследования:** совершенствование диагностики ювенильного ревматоидного артрита и реактивных артритов у детей путем изучения влияния 25-гидроксивитамина D на активность заболевания.

**Материалы и методы обследования.** Обследовано 80 детей в возрасте от 2 дo 16 лет. Первую группу составили 20 детей с суставной формой ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), вторую группу - 40 детей с реактивными артритами (РА). Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей. Наряду с общепринятыми методами обследования проведено определение уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Выявлено достоверное снижение 25-гидроксивитамина D среди детей, больных ЮРА 19,53 [12,34; 27,50] ммоль/л и РА 22,77 [12,39; 36,33] по сравнению с детьми контрольной группы, показатель в которой составил 27,08 [19,87; 50,90] ммоль/л (р<0,05). Зарегистрированы обратные корреляционные связи между уровнем 25-гидроксивитамина D и количеством пораженных суставов у детей с ЮРА (р<0,02), а также между уровнем 25-гидроксивитамина D и показателями лабораторной активности у детей больных РА и ЮРА (р<0,05).

 **Выводы.** Проведенный анализ указывает на наличие достоверной связи между активностью течения реактивного артрита и ювенильного ревматоидного артрита и уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Таким образом, уровень 25-гидроксивитамина D можно использовать в качестве маркера тяжести течения заболевания, а также для прогнозирования течения воспалительных заболеваний суставов у детей.

**Ключевые слова:** 25-гидроксивитамин D; ювенильный ревматоидный артрит; реактивный артрит; дети.

**VITAMIN D AND ITS ROLE IN COURSE OF INFLAMMATORY DISEASES OF JOINTS IN CHILDREN**

G.S. Senatorova, K.A. Puhachova

Kharkiv National Medical University, Department of Pediatrics№1 and Neonatology

Ukraine, Kharkiv

Studies of recent decades have found that vitamin D implements immunoregulatory effects by influence on mechanisms of nonspecific protection from infectious agents, as well as on a system of a specific immune response. A number of studies indicate a relationschip between vitamin D deficiency and the autoimmune diseases onset.

**Objective.** To improve diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis and reactive arthritis in children by studying of the serum 25-hydroxyvitamin D impact on disease activity.

**Materials and methods**. 80 children aged 2 to 16 years were observed. I group included 20 children with articular form of juvenile rheumatoid arthritis (JRA), II group - 40 children with reactive arthritis (RA). The control group consisted of 20 healthy children. To all children level of serum 25-hydroxyvitamin D was measured by enzyme immunoassay.

**Results**. A significant 25-hydroxyvitamin D decrease was found among children with JRA 19.53 [12.34;27.50] mmol/L and RA 22.77 [12.39;36.33] in comparison with the children of control group 27.08 [19.87;50.90] mmol/l (p<0,05). Inverse correlation was found between serum 25-hydroxyvitamin D and number of affected joints in children with JRA (p<0,02), as well as between 25-hydroxyvitamin D and indicators of laboratory activity in RA and JRA patients (p<0,05).

**Conclusion.** This study indicates a reliable relationship between the disease аctivity and serum 25-hydroxyvitamin in reactive arthritis and juvenile rheumatoid arthritis patients. Thus, serum 25-hydroxyvitamin D can be used as a marker of disease severity, as well as for predicting the course of inflammatory joint disease in children.

**Key words:** 25-hydroxyvitamin D; Juvenile rheumatoid arthritis; Reactive arthritis; children.

**Вступ.** Вітамін D являється жиророзчинною сполукою - циклічним ненасиченим високомолекулярним спиртом ергостерином, що здійснює багатогранні ефекти на організм людини. Вітамін D, порівняно з іншими вітамінами, не являється вітаміном в класичному розумінні та вважається гормоном, оскільки він біологічно не активний, має двохступінчату активацію, після чого перетворюється в активну гормональну форму, що здійснює різноманітні біологічні ефекти за допомогою взаємодії із специфічними рецепторами вітаміну D у тканинах та органах [1].

Традиційно роль вітаміну D пов’язували з регуляцією мінерального обміну. В останні роки було відкрито додаткові ефекти вітаміну D, що не пов’язані з регуляцією кальцієво-фосфорного гомеостазу [1,2,3,4].

Поряд з надходженням вітаміну Dз продуктами харчування, джерелом є також ендогенний його синтез. Після зв’язування з вітамін-D-зв’язуючим протеїном вітамін D транспортується до печінки. Під дією ферменту 25-гідроксилази (CYP27A1) відбувається перетворення його в біологічно активний гормон – гідроксилювання у 25-му положенні. Рівень 25-гідкорсивітаміну D відображає як утворення вітаміну D у шкірі, так і його надходження з продуктами харчування. Рівень його концентрації використовують для визначення забезпеченості вітаміном D [4].

 Депонування цієї форми вітаміну відбувається у жировій та м’язовій тканинах. В подальшому 25-гідроксихолекальциферол у комплексі з вітамін-зв’язуючим протеїном потрапляє з током крові до нирок, де в проксимальних канальцях нирок під дією мітохондріального ферменту сімейства цитохрому P450 1α-гідроксилази (CYP27B1) відбувається наступна фаза перетворення 25-гідроксивітаміну D в 1,25-дигідроксивітамін D, який є біологічно високоактивною речовиною, так званим D-гормоном, а також менш активного 24,25-дигідроксивітаміну D. Окрім ниркової продукції основного метаболіту вітаміну D, існує також позаниркова продукція клітинами лімфогемопоетичної системи, кісткової тканини та деякими іншими тканинами, що містять 1α – гідроксилазу [5,6].

Утворення 1,25(OH)2D у нирках відбувається за принципом негативного зворотнього зв’язку - при зниженні рівню іонів кальцію в сироватці крові відбувається активація виділення паратиреоїдного гормону паращитоподібними залозами, який, в свою чергу, підвищує експресію 1α-гідроксилази в клітинах ниркових канальців. Естрогени, андрогени, кальцитонін, пролактин, соматотропний гормон підвищують експресію 1α-гідроксилази, тоді як фактор росту фібробластів, 1,25-гідроксивітамін D, глюкокортикостероїдні гормони пригнічують активність 1α-гідроксилази. Підвищення рівню 1,25-гідроксивітаміну D активує експресію каталаз, що перетворюють 25-гідроксивітамін D до біологічно неактивної кальцитроєвої кислоти, що виділяється з жовчю. До компоненів ендокринної системи вітаміну D, також відносяться рецептори вітаміну D, що налічуються у десятках тканинах-мішенях [2,7].

Протягом останніх десятиліть доведено, що вітамін D здійснює імунорегулюючу та протизапальну дію, впливаючи практично на всі механізми неспецифичного захисту від інфекційних агентів, а також на систему специфічної імунної відповіді [8]. Відомо, що рецептори вітаміну D розташовані майже у всіх тканинах організму, зокрема в первинних лімфоїдних органах - кістковому мозку та тимусі, моноцитах, макрофагах, В-клітинах, дендритних клітинах, СD4 клітинах та нейтрофілах. Вітамін D здійснює індукцію диференцировки моноцитів, активує процеси фагоцитозу макрофагів та посилює продукцію та експресію антимікробних пептидів [7,8].

Велика кількість досліджень останніх років встановила, що активна форма вітаміну D активує імунну відповідь вродженого імунітету, регулює взаємодію між лімфоцитами та антигенпрезентуючими клітинами, а також регулює ефекторні механізми [3,7,8,9].

1,25(ОН)2D модулює проліферацію Т-лімфоцитів, пригнічує розвиток Th1 клітин, гальмує продукцію цитокінів, селективно пригнічує розвиток Тh1, а також ІL-2 та ІL-12, інтерферону γ та ФНП-α, макрофагів. Поряд з цим, 1,25(ОН)2D стимулює Th2 через вплив на CD4 клітини продукцію Th2-асоційованих інтерлейкінів ІL-4, ІL-5, ІL-10, що веде, в свою чергу, до пригнічення продукції Th1 та гальмування утворення ІL-17. Такі ефекти вітаміну D ведуть до сповільнення аутозапальних захворювань суглобів [10]. Активна форма вітаміну D пригнічує диференцировку дендритних клітин та їх перетворення у антигенпрезентуючі клітини, які грають важливу роль в індукції Т-опосередкованій імунній відповіді при запальних захворюваннях суглобів [10,11,12,13].

Недостатня забезпеченість вітаміном D асоціюється з розвитком аутоімунних захворювань. Велика кількість досліджень, присвячена вивченню ролі у розвитку ревматоїдного артриту у різних вікових категоріях. На моделях тварин доведено, що 1,25(ОН)2D пригнічує розвиток таких аутоімунних захворювань, як колаген-індуковані артрити, системний червоний вовчак, дерматоміозит, тиреоїдит, запальні захворювання кишківника, цукровий діабет 1 типу тощо [14-23]. Крім того, встановлена наявність звоторнього кореляційного зв’язку між рівнем концентрації 25-гідроксивітаміну D в сироватці крові та захворюваністю гострими респіраторними та кишковими захворюваннями [24], які, в свою чергу, являються головними тригерами реактивних артритів (РА) у дітей.

Останнім часом проведено багато досліджень, що доводять зворотній взаємозв’язок між рівнем 25-гідроксивітаміну D та активністю хвороби у пацієнтів з ревматоїдним артритом та ризиком погіршення перебігу хвороби. [25-30].

На сьогоднішній день відсутні дослідження щодо вивчення рівню забезпеченості 25- гідроксивітаміном D хворих на реактивні артрити.

Перелічені властивості 25-гідроксивітаміну D обумовлюють актуальність проведення вивчення взаємоз’язків між рівнем вітаміну D та активністю перебігу захворювання.

**Мета і завдання дослідження:** вдосконалення діагностики ювенільного ревматоїдного артриту та реактивних артритів у дітей шляхом вивчення впливу 25-гідроксивітаміну D на активність захворювання.

**Матеріали та методи дослідження.** Проведено обстеження 80 дітей віком від 2 дo 16 років. Першу групу склали 20 дітей хворих на суглобову форму ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА), другу групу – 40 дітей, хворих на реактивний артрит. До контрольної групи увійшло 20 практично здорових дітей. Обстеження включало клінічні, лабораторні, інструментальні методи обстеження, що передбачені протоколами діагностики, рекомендованими МОЗ України. Поряд із загальноприйнятими методами обстеження проведено визначення у дітей методом імуноферментного аналізу рівню 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові. Статистична обробка даних проводилась за допомогою програми Statistica 7.0 з використанням непараметричних методів аналізу.

**Результати та їх обговорення.**  Серед обстежених дітей першої групи 75,0±9,9% склали дівчатка, 25,0±9,9% - хлопчики. В ІІ групі превалювали хлопчики – 77,5±6,8%, тоді як дівчаток налічувалося лише 22,5±6,8%. Середній вік обстежених дітей склав у І групі 9,0 (3,5; 13,5) [1,5; 16,0] років та 9,0 (6,0; 15,0) [2,0; 16,0] років у ІІ групі.

Середня кількість уражених суглобів у І групі склала 4,9 (3,0; 7,0) [2,0; 12,0], тоді як у ІІ групі вона складала 1,0(1,0;3,0) [1,0;5,0] суглоб.

Лабораторні показники були неспецифічними та проявлялися в підвищенні рівню швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), лейкоцитозі, підвищенні гострозапальних показників таких як гаптоглобін, серомукоїд, С-реактивний протеїн. Так, середній показник ШОЕ склав 23,0 (8,0; 40,5) [4,0; 57,0] у дітей, хворих на ЮРА, та 15,0 (3,0;15,0) [2,0;43,0] – дітей з реактивним артритом.

Рівень лейкоцитів дорівнював 9,0\*109/л (6,4; 10,5) [4,9;22,5] та 5,8\*109/л (5,1;6,5) [4,2;10,9], рівень гаптоглобіну 1,4 од. (0,9; 1,8) [0,4; 1,9] та 1,0 од. (0,8;1,3) [0,7;1,8] відповідно. Рівень С-реактивного протеїну був підвищений до одного «+» у 20,0±9,2% пацієнтів, до двох «+» - у 30,0±10,5% та до трьох «+» у 15,0±8,2% пацієнтів І групи, тоді як у пацієнтів ІІ групи відповідні показники зареєстровано лише у 7,5±4,2%, 10,0±4,8% та 10,0±4,8% дітей.

Проведене вивчення рівню 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові у дітей виявило достовірні відмінності його рівню по групам (таб.1).

Таблиця 1.

Статистичні характеристики показників 25-гідроксивітаміну D сироватки крові у дітей, хворих на ЮРА та РА

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник, одиниці вимірювання  | Стат. Показник | Групиобстежених дітей |
| І група(n=15) | ІІ група(n=30) | Контрольна група(n=20) |
| 25-гідроксивітамін D, нмоль/л | Me (Lq; Uq)[min; max] | 19,53**(**18,40;20,08**)**[12,34; 27,50]р1-3<0,05 | 22,77(19,30;23,92)[12,39; 36,33]р2-3<0,05 | 27,08(22,36; 30,12)[19,87; 50,90]Р1,2-3<0,05 |
| р1-3<0,05; р2-3<0,05 |

Рівень сироваткового 25-гідроксивітаміну D дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит був найнижчим серед обстежених груп і склав 19,53 [12,34;27,50] ммоль/л. Визначено достовірне його зниження в сироватці крові порівняно з рівнями 25-гідроксивітаміну D у дітей контрольної групи, показник в якій складав 27,08 [19,87; 50,90] ммоль/л (р<0,05). Достовірне зниження рівню 25-гідроксивітаміну D відмічалося також у дітей, що хворіли на реактивний артрит 22,77 [12,39; 36,33] ммоль/л порівняно з дітьми контрольної групи (р<0,05) (рис.1).



Рис. 1. Показники рівню 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові (нмоль/л) по групам

У І групі аналіз показників виявив наявність достовірного зворотнього кореляційного зв’язку між рівнем 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові та кількістю залучених у запальний процес суглобів (р<0,02), тоді як у пацієнтів ІІ групи достовірного зв’язку виявлено не було. У пацієнтів І групи зареєстровано достовірні зворотні кореляційні зв’язки між рівнем 25-гідроксивітаміну D та рівнем ШОЕ (р<0,05). Прямий кореляційний зв’язок спостерігався між рівнем гаптоглобіну та кількістю залучених суглобів з наявністю синовітів при проведенні ультрасонографії суглобів (р<0,02).

У ІІ групі зареєстровано зворотній кореляційний зв’язок між рівнем 25-гідроксивітаміну D та рівнем гаптоглобіну (р<0,05), що свідчить про наявність також і в ІІ групі зворотньої залежності активності захворювання від рівню вітаміну D.

Перелічені кореляційні зв’язки говорять про чітку пов’язаність сироваткого 25-гідроксивітаміну D та важкістю і активністю перебігу артритів у дітей.

**Висновки.**

1. Визначено достовірне зниження рівню 25-гідроксивітаміну D в сироватці крові у дітей хворих на ювенільний ревматоїдний артрит та на реактивні артрити порівняно зі здоровими дітьми (р<0,05).
2. Зареєстровано достовірні зворотні кореляційні зв’язки між рівнем 25-гідроксивітаміну D та кількістю залучених у процес суглобів (р<0,02) у хворих на ЮРА дітей.
3. Зворотній кореляційний зв’язок встановлено також між рівнем 25-гідроксивітаміну D та показниками гострої фази запалення як у пацієнтів з ЮРА (р<0,04), так і в дітей з реактивними артритами (р<0,05).
4. Тобто рівень 25-гідроксивітаміну D можливо використовувати в якості маркеру важкості перебігу захворювання та для прогнозування перебігу запальних захворювань у дітей.

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлені зміни вмісту 25-гідроксивітаміну D обґрунтовують актуальність вивчення у подальшому терапевтичного впливу препаратів вітаміну D в комплексному лікуванні запальних захворювань у дітей, а також їх прийому з метою запобігання тяжкого перебігу захворювання.

**Список літератури**

1. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, еt al. Molecular mechanisms of vitamin D action. Calcif Tissue Int. 2013;92(2):77–98.
2. Hewison M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? Scand J Clin Lab Invest Suppl 2012; 243:92–102.
3. Adams JS., Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. Nat. Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4:80–90.
4. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, et al. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. Immunology. 2011;134(2):123–39.
5. [Bikle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bikle%20DD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24529992) D.Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. [Chem. Biol. 2014; 21(3): 319–29.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=24529992)
6. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. Mol Aspects Med. 2008; 29:361–8.

# Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(2):471–8.

1. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function. Nutrients. 2013;5(7):2502–21.

# Абатуров А.Е. Витамин - D - зависимая продукция антимикробных пептидов /А.Е. Абатуров, Н.Ю. Завгородняя // Здоровье ребенка. – 2012. - №1(36). – С.105-112.

1. Mora R, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take center stage. Nat Rev Immunol. 2008;8:685–98.
2. Vojinovic J. Vitamin D, receptor agonists' anti-inflammatory properties. Ann. N Y Acad Sci 2014;1317:47–56.
3. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. Nature Clin Pract Rheumatol. 2008;4:404–12.
4. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. Rheum Dis Clin North Am. 2012; 38:125–39.
5. Vojinovic J.Vitamin D—update for the pediatric rheumatologists. Pediatric Rheumatology 2015. - **DOI:** 10.1186/s12969-015-0017-9
6. Nisar MK, Masood F, Cookson P, et al. 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):729–34.
7. Wen H., Baker JF. Vitamin D, Immunoregulation and Rheumatoid Arthritis. Journal of Clinical Rheumatology. 2011; 17 (2):102-7.
8. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. J Inflamm Res – 2014; 7: 69-87.
9. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D deficiency in children with rheumatologic disorders and controls. J Rheumatol. 2011;38:2000–4.

# Топорцова Н.В. Витамин D и ревматоидный артрит: что мы знаем сегодня? / Н.В. Топорцова, С.Г. Аникин // Научно-практическая ревматология. - 2011. - №3. – с. 46-51.

1. Broder AR, Tobin JN, Putterman C. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and nonautoimmune chronic diseases: a retrospective comparison of three chronic diseases. Arthritis Res Ther. 2010; 12:R191.
2. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D Deficiency and Risk for Rheumatic Diseases. Curr Opin Rheumatol.  2013; 25(2): 184-91.
3. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev. 2011;11:84–7.
4. Cutolo M, Plebani M, Shoenfeld Y, et al. Vitamin D endocrine system and the immune response in rheumatic diseases. Vitam Horm. 2011;86:327–51.
5. [Zittermann](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zittermann%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27009076) А, Pilz S, Hoffmann H, et. al. Vitamin D and airway infections: a European perspective [Eur J Med Res](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806418/). 2016; 21: 14.
6. Поворознюк В.В. Вплив дефіциту вітамину D на перебіг ревматоїдного артриту. / В.В. Поворознюк, О.В. Синенький // [Біль. Суглоби. Хребет](http://cyberleninka.ru/journal/n/bol-sustavy-pozvonochnik). – 2016. - №3. – С. 15-21.
7. Поворознюк В.В. Влияние уровня 25-гидрокси-витамина D в сыворотке крови на активность заболевания у пациентов с ревматоидным артритом. / В.В. Поворознюк, О.В. Синенький // Journal of the Grodno State Medical University – 2016. - №2. – С.98-101.
8. Haque U.J., Bartlett SJ. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2010;28:745–7.
9. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. J Rheumatol 2011; 38:53–9.
10. Mellethin L, Wallaschofsli H, Grotevendt A. et al. Association between serum vitamin D concentrations and inflammatory markers in the general adult population. Metabolism. – 2014; 63(8):1056-62.
11. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. Arthritis Res Ther. 2010; 12:R216.

**References**

1. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, еt al. Molecular mechanisms of vitamin D action. Calcif Tissue Int. 2013;92(2):77–98.
2. Hewison M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? Scand J Clin Lab Invest Suppl 2012; 243:92–102.
3. Adams JS., Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. Nat. Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4:80–90.
4. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, et al. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. Immunology. 2011;134(2):123–39.
5. [Bikle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bikle%20DD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24529992) D.Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. [Chem. Biol. 2014; 21(3): 319–29.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=24529992)
6. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. Mol Aspects Med. 2008; 29:361–8.

# Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(2):471–8.

1. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function. Nutrients. 2013;5(7):2502–21.
2. Abaturov A.E. Vitamin - D - zavisimaja produkcija antimikrobnyh peptidov /A.E. Abaturov, N.Ju. Zavgorodnjaja // Zdorov'e rebenka. – 2012. - №1(36). – S.105-112.
3. Mora R, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take center stage. Nat Rev Immunol. 2008;8:685–98.
4. Vojinovic J. Vitamin D, receptor agonists' anti-inflammatory properties. Ann. N Y Acad Sci 2014;1317:47–56.
5. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. Nature Clin Pract Rheumatol. 2008;4:404–12.
6. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. Rheum Dis Clin North Am. 2012; 38:125–39.
7. Vojinovic J.Vitamin D—update for the pediatric rheumatologists. Pediatric Rheumatology 2015. - **DOI:** 10.1186/s12969-015-0017-9
8. Nisar MK, Masood F, Cookson P, et al. 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):729–34.
9. Wen H., Baker JF. Vitamin D, Immunoregulation and Rheumatoid Arthritis. Journal of Clinical Rheumatology. 2011; 17 (2):102-7.
10. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. J Inflamm Res – 2014; 7: 69-87.
11. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D deficiency in children with rheumatologic disorders and controls. J Rheumatol. 2011;38:2000–4.
12. Toporcova N.V. Vitamin D i revmatoidnyj artrit: chto my znaem segodnja? / N.V. Toporcova, S.G. Anikin // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. - 2011. - №3. – s. 46-51.
13. Broder AR, Tobin JN, Putterman C. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and nonautoimmune chronic diseases: a retrospective comparison of three chronic diseases. Arthritis Res Ther. 2010; 12:R191.
14. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D Deficiency and Risk for Rheumatic Diseases. Curr Opin Rheumatol.  2013; 25(2): 184-91.
15. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev. 2011;11:84–7.
16. Cutolo M, Plebani M, Shoenfeld Y, et al. Vitamin D endocrine system and the immune response in rheumatic diseases. Vitam Horm. 2011;86:327–51.
17. [Zittermann](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zittermann%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27009076) А, Pilz S, Hoffmann H, et. al. Vitamin D and airway infections: a European perspective [Eur J Med Res](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806418/). 2016; 21: 14.
18. Povorozniuk V.V. Vplyv defitsytu vitamynu D na perebih revmatoidnoho artrytu. / V.V. Povorozniuk, O.V. Synenkyi // Bil. Suhloby. Khrebet. – 2016. - №3. – S. 15-21.
19. Povoroznjuk V.V. Vlijanie urovnja 25-gidroksi-vitamina D v syvorotke krovi na aktivnost' zabolevanija u pacientov s revmatoidnym artritom. / V.V. Povoroznjuk, O.V. Sinen'kij // Journal of the Grodno State Medical University – 2016. - №2. – S.98-101.
20. Haque U.J., Bartlett SJ. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2010;28:745–7.
21. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. J Rheumatol 2011; 38:53–9.
22. Mellethin L, Wallaschofsli H, Grotevendt A. et al. Association between serum vitamin D concentrations and inflammatory markers in the general adult population. Metabolism. – 2014; 63(8):1056-62.
23. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. Arthritis Res Ther. 2010; 12:R216.