

# НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D И РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ДЕТСКОЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ

Е. В. Ходченко, Я. В. Гирш

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

**Цель** – анализ сведений в современной научной литературе о роли недостаточности и дефицита витамина D в развитии иммунопатологических состояний, формировании острых и хронических заболеваний носоглотки в детской возрастной группе. **Материал и методы.** Информационный поиск проведен по ключевым словам, объединенным в блоки для выявления различных аспектов влияния витамина D на организм. Проанализированы научные публикации в отечественной и зарубежной литературе, в том числе обзоры рандомизированных контролируемых и клинических исследований в базе данных PubMed, включающей сведения из Medline и PreMedline, и на платформе eLibrary. Глубина поиска – 10 лет. **Результаты.** Витамин D является одним из ключевых факторов, связывающих врожденный и адаптивный иммунитет. В обзоре представлены данные об участии активного метаболита витамина D (кальцитриола) в процессе воспаления, противомикробном иммунитете, а также о протективном действии достаточной обеспеченности витамином D в отношении риска развития вирусных и бактериальных инфекций респираторного тракта детей.

**Ключевые слова:** дефицит, недостаточность витамина D, иммунопатологические состояния, острые, хронические заболевания носоглотки, диагностика, дети.

**Шифр специальности:** 14.01.08 Педиатрия.

**Автор для переписки:** Гирш Яна Владимировна, e-mail: prof.girsh@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Влияние витамина D на здоровье людей всех возрастных групп – одна из наиболее обсуждаемых проблем в последние годы. Недостаточность, или гиповитаминоз, витамина D встречается в любом возрасте, у лиц различных национальностей, вне зависимости от территории проживания. Частота гиповитаминоза D у практически здоровых детей

составляет от 15 до 72,7 % [1–3]. Среди основных причин высокой распространенности гиповитаминоза D – недостаточный профилактический прием или полное отсутствие препаратов холекальциферола у детей старше 1 года [4–6]. При том что в последние годы доказана чрезвычайно важная роль достаточной обеспеченности витамином D на всех возрастных

## VITAMIN D INSUFFICIENCY AND RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN

E. V. Khodchenko, Ya. V. Girsh

Surgut State University, Surgut, Russia

**The study aims** to analyze the contemporary scientific literature on the topic of vitamin D insufficiency and deficiency role in the development of immunopathological conditions, formation of acute and chronic diseases of nasopharynx in children. **Material and methods.** The search was carried out using keywords combined in groups to identify various aspects of vitamin D effect on the organism. The analysis of scientific papers of Russian and foreign literature, including the reviews of randomized controlled clinical researches, was carried out in PubMed database with data from Medline, PreMedline, and in eLibrary platform. The search depth was 10 years. **Results.** The vitamin D is one of the key factors that links innate and adaptive immunity. The review presents evidence of vitamin D active metabolite (calcitriol) participation in the process of inflammation and in anti-infective immunity, as well as of protective effect of vitamin D sufficiency in relation to the risk factor of formation of inflammatory and bacterial infections of respiratory tract in children.

**Keywords:** deficiency, vitamin D insufficiency, immunopathological conditions, acute, chronic diseases of the nasopharynx, diagnostics, children.

**Code:** 14.01.08 Pediatrics.

**Corresponding Author:** Yana V. Girsh, e-mail: prof.girsh@yandex.ru

этапах с учетом его влияния на развитие заболеваний нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем; нейротропного и нейротрофического действия; а также его значения для поддержания стабильности генома [7–9]. Так как витамин D участвует в регуляции иммунной системы, формировании и развитии воспалительных реакций, большое значение имеет его нормальный уровень у ребенка для профилактики заболеваемости инфекционной патологией.

Начиная с 70-х годов XX века в Российской Федерации назначение препаратов витамина D у детей ранней возрастной группы традиционно проводилось с единственной целью – для профилактики рахита [4–5]. Однако современные исследования определили гораздо более широкую направленность его назначений [1, 3, 7]. Как отмечает ряд исследователей, сложно переоценить значение витамина D и его профилактического использования для поддержания достаточного уровня его активных метаболитов (1,25-дигидроксивитамина D) в сыворотке крови и коррекции дефицитных состояний. Необходимо повсеместное и постоянное назначение профилактической дозы витамина D для достижения целевого уровня 25(OH)D (не менее 30 нг/мл) в крови и поддержания его «некальциемических» эффектов [5, 8, 10].

Хронические патологии носоглотки – одна из актуальных проблем часто болеющих детей в структуре детской заболеваемости (в частности, патология лимфоидного кольца и такие хронические воспалительные заболевания лимфоидного глоточного кольца Пирогова – Вальдейера, как хронический тонзиллит и хронический аденоидит) [11]. Хроническое воспаление носоглотки способствует изменению иммунологической реактивности детского организма и определяет развитие вторичных иммунопатологических состояний. При ухудшении состояния лимфоидного кольца формируются изменения и в иммунной системе. Доказано, что существует связь между недостаточностью, дефицитом витамина D и частыми назофарингеальными заболеваниями у детей [12–14]. Высокая частота респираторных заболеваний с осложненным течением приводит к целому комплексу неблагоприятных последствий для организма ребенка, определяя формирование значительных отклонений в состоянии его здоровья.

**Цель** – анализ современной научной литературы для оценки роли недостаточности и дефицита витамина D в развитии иммунопатологических состояний, формировании острых и хронических заболеваний носоглотки в детской возрастной группе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций, включая обзоры рандомизированных контролируемых и клинических исследований, размещенных в базах данных eLibrary и PubMed. Глубина поиска – 10 лет. Многоаспектный информационный поиск проведен по следующим ключевым словам, объединенным в блоки:

1. Витамин, витамин D, эргокальциферол, холекальциферол, гидроксихолекальциферол, кальцидиол, 25-гидроксивитамин D, 1,25-дигидроксивитамин D.
2. Дефицит витамина D, недостаточность витамина D.
3. Иммунопатологические состояния; острые, хронические заболевания носоглотки; респираторная

инфекция; инфекция верхних дыхательных путей; инфекция нижних дыхательных путей; диагностика; дети.

4. Рандомизированное контролируемое исследование, контролируемое клиническое испытание, клиническое исследование.

На первом этапе поиска в массиве публикаций научной литературы (до июля 2021 г.) в базах данных (преимущественно PubMed) было идентифицировано 29 727 полноценных статей, включающих информацию о витамине D. С 2017 г. публиковалось более 5,5 тыс. статей ежегодно, в том числе 1 215 метаанализов, охватывающих все сферы влияния витамина D. 136 235 полнотекстовых статей, а также абстрактов включали ассоциации уровня и роли витамина D у детей и подростков с различной патологией. На втором этапе поиск проведен с ограничением области влияния витамина D на инфекционную патологию, иммунитет, заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), что позволило выделить 1 358 статей. Ряд статей был идентифицирован с помощью списков литературы. 956 статей были ограничены только взаимосвязью витамина D и COVID-19, SARS-CoV-2 и исключены из исследования.

Критерии включения: дети до 18 лет, полные опубликованные статьи в отечественной и зарубежной печати, рандомизированные контролируемые исследования о влиянии витамина D на профилактику ОРВИ, об оценке распространенности и относительно риска их развития, а также о патологии носоглотки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Биосинтез витамина D и его основные эффекты в организме.** Как отмечается в работе [10], витамин D – жирорастворимый витамин, существующий в 2 видах: эргокальциферол ( $D_2$ ) и холекальциферол ( $D_3$ ). Витамины  $D_2$  и  $D_3$  незначительно отличаются друг от друга по своей химической структуре и имеют сходные этапы метаболизма. Следует учитывать, что трансформация эргокальциферола в активные формы происходит несколько медленнее, чем холекальциферола [1, 2, 8, 13]. Витамин  $D_2$  содержится преимущественно в продуктах растительного происхождения, таких как злаки, хлеб, грибы. Витамин  $D_3$  содержится в яичном желтке, сливочном масле, печени, рыбе, икре, а также синтезируется в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей определенного спектра. Для формирования активных форм витамина D его исходные формы должны преодолеть два последовательных этапа реакций гидроксирования. Реакции гидроксирования стартуют в печени при непосредственном участии фермента D-25-гидроксилазы ( $CYP_{3A_4}$ ), их результатом является образование первого активного метаболита – 25-гидроксихолекальциферола кальцидиола (25(OH)D). Кальцитриол является основной активной формой витамина D в организме. Именно уровень этого метаболита используется для диагностики недостаточности витамина D и является критерием обеспеченности им организма [8]. Второй этап преобразования осуществляется преимущественно в почках при участии 25(OH)D1- $\alpha$ -гидроксилазы ( $CYP_{27B_1}$ ). Образуется гормонально активная форма – кальцитриол [1,25-дигидроксивитамин D – 1,25(OH) $_2$ D] или его альтернативный метаболит 24,25(OH) $_2$ D [1, 2, 8, 10]. В дальнейшем активная

форма витамина D принимает участие в фосфорно-кальциевом обмене и минерализации костной ткани, которые регулируются паратгормоном (ПТГ) и тиреокальцитонином. Повышение уровня активного метаболита  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  приводит к угнетению активности фермента  $1\alpha$ -гидроксилазы, усиливается активность  $24$ -гидроксилазы и образуется метаболит  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  из  $25(\text{OH})\text{D}$ , который не обладает активностью. Активность синтеза  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  зависит и от уровня ПТГ, кальция и фосфора в крови, фактора роста фибробластов 23, который вырабатывается остеоцитами и остеобластами. На фоне повышения уровня ПТГ и снижения фосфора в крови стимулируется синтез фермента  $1\alpha$ -гидроксилазы и, следовательно,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , фактора роста фибробластов 23, ингибируется синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Эти реакции определяют образование неактивной формы  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Выведение витамина D из организма осуществляется через печень и почки [8].

Разнообразие влияний витамина D связано с широким распространением и присутствием специфических рецепторов к активным метаболитам витамина D (VDR) в различных клетках и тканях организма. Рецепторы к витамину D обнаружены: в тканях сердечно-сосудистой системы (эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры сосудов, кардиомиоциты); гипофизе; поджелудочной железе; паращитовидных, половых железах и плаценте. Столь значимое влияние витамина D на различные физиологические процессы связано не только с широкой распространенностью рецепторов, но и с участием витамина D в транскрипции более 200 генов [7, 15]. В настоящий момент большое внимание уделяется именно внекостным эффектам витамина D, которые включают в себя стимуляцию образования гормонов и биологически активных веществ, а также макрофагов; регуляцию процессов клеточной пролиферации; ингибирование процессов ангиогенеза. Витамин D влияет на экспрессию генов, определяя тесную связь с нарушениями аутоиммунного генеза, сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также онкопатологией [7, 14–15]. Таким образом, помимо регуляции фосфорно-кальциевого обмена, витамин D необходим человеку для реализации большого числа различных физиологических процессов в организме [10]. Особое внимание, учитывая современную эпидемиологическую обстановку, уделяется изучению влияния витамина D на иммунитет и воспалительные реакции [14, 16–17].

**Недостаточность и дефицит витамина D и его количественная характеристика.** Для количественной оценки витамина D рекомендуется определять содержание в крови его метаболита  $25(\text{OH})\text{D}$ , период полураспада которого составляет около 3 недель, в то время как полураспад  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  происходит в течение 4 ч. Кроме того, концентрация  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в крови в 1 000 раз меньше в сравнении с  $25(\text{OH})\text{D}$ , поэтому концентрация  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  не является показателем запасов витамина D в организме, а следовательно, не может быть использована в качестве мониторинга. Количественная оценка  $25(\text{OH})\text{D}$  в крови отражает наличие 2 основных форм: кальцидиола и эргокальциферола, измеряемых в эквимольных соотношениях [2, 8, 15]. В этой связи  $25(\text{OH})\text{D}$  (кальцидиол) в настоящее время является

тем метаболитом, который широко используется для определения статуса витамина D в организме [15].

Установлены факторы, влияющие на уровень обеспеченности витамином D, а также на развитие его недостаточности или дефицита: от периода беременности матери и периода вскармливания до особенностей питания семьи, территории проживания, двигательной активности, наличия хронических заболеваний, приема определенных групп препаратов. Необходимо отметить, что территория России расположена преимущественно в северных широтах и с географической точки зрения практически полностью является зоной сниженной инсоляции с высоким риском формирования дефицита и недостаточности витамина D. Между южными и северными регионами нашей страны имеются значительные различия в длительности светового дня, продолжительности холодного периода года, но недостаточность витамина D выявляется как на северных, так и на южных территориях [4]. Особенности образа жизни (гиподинамия) значительно усугубляют недостаточность витамина D в организме, вне зависимости от возраста и территории проживания [4, 18–19].

В 1997 г. М. С. Charuy et al. доказано, что концентрация  $25(\text{OH})\text{D}$  30–40 нг/мл определяет баланс и целевую сывороточную концентрацию витамина D выше 30 нг/мл и обеспечивает реализацию всех положительных эффектов витамина D на организм человека. По мнению большинства экспертов профессиональных ассоциаций, уровень витамина D 21–29 нг/мл рассценивается как недостаточность, менее 20 нг/мл – как дефицит [5, 15, 19].

**Витамин D и иммунитет.** Иммуномодулирующее действие витамина D признано более четверти века, но только в последние годы стало очевидно его значение для нормальных физиологических функций человека.  $1,25$ -дигидроксивитамин  $\text{D}(\text{D}_3)$  ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) – активная форма витамина D – участвует в регуляции обмена кальция и фосфора, являясь «ключевым игроком» не только в формировании костной ткани, но также в физиологической роли, выходящей за рамки его функции в гомеостазе скелета [1, 3, 9, 14]. Более поздние исследования показывают, что многие инфекции также могут быть связаны с низким уровнем  $25$ -гидроксивитамина D [13, 17, 20–21]. Все больше полученных данных свидетельствуют о связи недостаточности витамина D со значительной распространенностью иммунных нарушений вследствие экспрессии рецепторов витамина D среди клеток врожденной и приобретенной иммунной системы. При стимуляции дендритных клеток и макрофагов осуществляется продукция белка кателицидина (HCAP-18), который усиливает спектр антимикробного поражения фагоцитов и активирует анафилактические факторы, определяющие нейтрофильную и моноцитарную миграцию в область инфекции [17, 22]. В рамках иммунного ответа витамин D подавляет продукцию потенциально повреждающих провоспалительных цитокинов и хемокинов, включающих IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  [22–23]. Таким образом, недостаточность/дефицит витамина D является фактором риска возникновения вирусной инфекции у ребенка, а также влияет на ее тяжесть.

Непосредственно сами клетки иммунной системы содержат все механизмы, необходимые для преобразования  $25$ -гидроксивитамина D

в активный 1,25-дигидроксивитамин D и включения его в последующие реакции. Открытие, что иммунные клетки экспрессируют рецептор витамина D и участвуют в метаболизме циркулирующего 25-гидроксивитамина D в его активную форму (1,25-дигидроксивитамин D), стало революционным в определении регуляторных механизмов врожденной и адаптивной иммунной системы, участвующей в стимуляции антимикробных реакций в ответ на патогены в макрофагах и регуляции созревания антиген презентующих дендритных клеток как ключевом механизме, с помощью которого витамин D участвует в контроле функции Т-лимфоцитов. Т-клетки также проявляют прямые реакции на 1,25-дигидроксивитамин D и определяют развитие регуляторных Т-клеток-супрессоров. Достижение адекватной обеспеченности организма витамином D является одной из составляющих противовирусного иммунитета [23–24]. С одной стороны, витамин D способствует ингибированию деления Т-лимфоцитов-хелперов, с другой – стимулирует деление Т-лимфоцитов регуляторных, что упрощает синтез интерлейкинов. Иммунорегулирующий эффект витамина D определяется и воздействием кальцитриола на метаболизм и активность макрофагов [21–22, 25]. Моноциты, макрофаги, В-клетки, Т-клетки имеют рецепторы (VDR) витамина D и витамин-D<sub>3</sub>-метаболизирующих ферментов, благодаря которым клетки иммунной системы синтезируют активную форму витамина для поддержания клеточного иммунитета. В свою очередь, активный метаболит витамина D (кальцитриол) снижает уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-альфа, CXCL8-10), стимулирует синтез антимикробных белков с противовирусными свойствами [17, 21].

Витамин D важен для поддержания не только первичного, но и вторичного иммунитета. Эти эффекты витамина D обусловлены его воздействием на Т-лимфоциты памяти. Многочисленные исследования показывают, что витамин D влияет на функцию и созревание Т-клеток через его рецептор, однако в детской возрастной группе число таких исследований ограничено. В 2017 г. было опубликовано популяционное проспективное исследование, посвященное связи между уровнем 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови и памятью Т-лимфоцитов в популяции здоровых детей до 5 лет, поскольку большая часть Т-клеточной памяти формируется в первые годы жизни [22]. В исследовательскую когорту вошли 3 189 детей со средним возрастом 6,0 лет (95 %-й диапазон – 5,7–7,9 года), у которых были определены уровни 25(OH)D и проведено иммунофенотипирование Т-лимфоцитов памяти. Проведен многомерный линейный регрессионный анализ для определения связи между 25(OH)D и созреванием Т-лимфоцитов у детей с учетом социально-демографических и других факторов, влияющих на образ жизни. Дополнительно проведен многофакторный логистический регрессионный анализ для определения ассоциаций между 25(OH)D и детскими инфекциями [22]. В исследовании была установлена связь уровня 25(OH)D с количеством Т-лимфоцитов: увеличение 25(OH)D на каждые 10 нмоль/л было связано с более высоким уровнем маркера Т-лимфоцита памяти CD<sub>4</sub>TemRA – на 2,2 % (95 % ДИ 0,54–3,89; p = 0,009); маркера CD<sub>4</sub>TemRO (95 % ДИ 0,38–2,62; p = 0,008) – на 1,50 %;

клеток CD<sub>8</sub>TemRA (95 % ДИ 0,11–3,56; p = 0,037) – на 1,82 %. Более сильные ассоциации наблюдались в группе мальчиков. При этом уровни 25(OH)D не были достоверно связаны с серопозитивностью к герпесу и крапивницей. Авторами были сделаны выводы, что витамин D повышает клеточный иммунитет у детей допубертатного возраста [22].

**Витамин D и респираторные инфекции.** Острые инфекции дыхательных путей – одна из наиболее частых причин заболеваемости во всех возрастных группах, в том числе среди детей и подростков. Целый ряд исследований представляет ассоциации между низкими концентрациями 25(OH)D и восприимчивостью к острым респираторным инфекциям (ОРИ). Активные метаболиты витамина D участвуют в поддержании индукции антимикробных белков в ответ на вирусные и бактериальные стимулы, с помощью которых может быть опосредована защита от респираторных патогенов, индуцируемая витамином D [16, 20–22, 26].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований показал защитное действие витамина D в отношении возникновения ОРИ. Большой эффект отмечен при применении витамина D у лиц с выраженным дефицитом (менее 10 нг/мл) при условии приема препарата ежедневно или еженедельно [25, 27].

Наиболее значимый метаанализ включал 25 исследований, в которых приняли участие 11 321 рандомизированных пациентов [28]. Проведена оценка влияния витамина D на всех участников, перенесших не менее одной инфекции дыхательных путей (с учетом пола и возраста). В группе пациентов с дополнительным приемом витамина D снизилось число зарегистрированных острых инфекций дыхательных путей (одна и более) (ОШ = 0,88, 95 %; ДИ 0,81–0,96; p = 0,003) [28]. Были определены потенциальные факторы, изменяющие влияние дополнительного приема витамина D на риск развития острой инфекции дыхательных путей, и выявлена тенденция к снижению концентрации витамина D в сыворотке крови в старшей возрастной группе. Более значимое защитное влияние витамина D выявлено у пациентов с исходно низким базовым уровнем 25(OH)D (< 25 нмоль/л) (ОШ = 0,58, 0,40–0,82, p = 0,002), в то время как у лиц с уровнем витамина D > 25 нмоль/л статистически значимых отличий не было. Сравнение режимов приема витамина D показало, что ежедневное, еженедельное использование витамина D защищало от острой инфекции дыхательных путей участников с более высокими исходными концентрациями 25-гидроксивитамина D (ОШ = 0,75, 0,60–0,95; p = 0,02), а его болюсное введение не защищало даже пациентов с исходно более низкой концентрацией 25-гидроксивитамина D в крови (< 25 нмоль/л (ОШ = 0,82, 0,51 к 1,33; p = 0,43).

Таким образом, представленный метаанализ показал, что прием витамина D снижал риск возникновения, по крайней мере, одной острой инфекции дыхательных путей. Анализ подгрупп свидетельствовал, что ежедневные или еженедельные добавки витамина D без дополнительных болюсных доз защищали от острой инфекции дыхательных путей, в то время как схемы, содержащие только большие болюсные дозы, такого эффекта не имели. Среди тех, кто получал витамин D ежедневно или еженедельно, защитные эффекты были наиболее сильными у лиц с глубоким дефицитом витамина D

в исходном состоянии. Но и у тех участников, у которых исходные концентрации 25-гидроксивитамина D были выше, также выявлены определенные преимущества. Использование витамина D было безопасным: потенциальные побочные реакции были редки, риск таких событий сопоставим в группах исследования и контроля [28].

Метаанализ 13 плацебо-контролируемых исследований, включающих более 6 000 пациентов, подтвердил защитный эффект приема препаратов витамина D против инфекций дыхательных путей (OR = 0,64; 95 % ДИ 0,49–0,84). Было показано, что защитный эффект был достоверно выше при ежедневном приеме витамина D (средняя доза 1 600 МЕ/сут., 2–4 мес.) по сравнению с болюсной дозировкой (100 000 МЕ, однократно за 3 мес.). При ежедневном приеме витамина D риск инфекций снижался на 49 % (OR = 0,51), при использовании болюсной дозировки – на 14 % (OR = 0,86;  $p = 0,01$ ). Таким образом, режим приема витамина D необходимо учитывать при разработке профилактических программ [21, 29].

Принципиальным является также возрастной фактор. Результатами 25 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 11 321 участника всех возрастных групп (от 0 до 95 лет), установлено, что добавки витамина D снижали риск острой инфекции дыхательных путей у всех, вне зависимости от возраста (ОШ = 0,88, 95 %, ДИ 0,81–0,96;  $p < 0,001$ ) [21]. Побочные эффекты при назначении витамина D не выявлены, наибольший эффект подтвержден у пациентов с выраженным дефицитом витамина D и у тех, кто не получал болюсные дозы.

Возникает вопрос: с чем связано отсутствие эффекта болюсной дозы витамина D для профилактики острой инфекции дыхательных путей? Одно из объяснений – неблагоприятные последствия значительных колебаний циркулирующих концентраций 25-гидроксивитамина D, которые наблюдаются после применения болюсных доз и которые отсутствуют при ежедневном или еженедельном приеме витамина D. Кроме того, высокие циркулирующие концентрации после болюсного введения могут нарушать активность ферментов, ответственных за синтез и деградацию активного метаболита витамина D – 1,25-дигидроксивитамина D, что ведет к снижению концентрации этого метаболита во внепочечных тканях. Повышенная эффективность витамина D у лиц с более низким исходным уровнем витамина D логична, поскольку люди, испытывающие наибольший дефицит микроэлемента, дают быструю положительную реакцию на его поступление в организм [21, 28].

Информация об оценке влияния витамина D на респираторную патологию по результатам 14 клинических исследований, 14 когортных исследований, а также исследований по типу «случай – контроль» несколько противоречива. Во многом это связано с различными подходами к их проведению, выбором разных критериев отбора, режимов дозирования и исходного статуса обеспеченности витамином D включенных в исследования пациентов. Однако в целом, с учетом объективных подходов к оценке проведенных исследований, можно и нужно рассматривать 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> как иммуномодулятор, направленный на различные иммунные клетки, включая моноциты, ма-

крофаги, дендритные клетки, Т-лимфоциты и В-лимфоциты, для достижения адаптивных иммунных реакций [21, 28]. Помимо того, что иммунные клетки являются мишенями, они экспрессируют ферменты, активирующие витамин D, что позволяет локально преобразовывать неактивный витамин D в активный 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в иммунной системе, при этом сам 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> играет значимую роль в поддержании иммунного гомеостаза [30].

Витамин D и его метаболиты повышают иммунитет к широкому спектру возбудителей респираторных заболеваний. Многочисленные observationalные исследования *in vitro* показали, что дефицит витамина D относится к факторам риска развития ОРВИ различной этиологии [25, 28]. Несколькими метаанализами подтверждено, что дотации витамина D определяют более легкое течение ОРВИ, вызванных различными инфекциями респираторного тракта, не только у взрослых, но и у детей [22, 25]. В клетках дыхательного эпителия витамин D способствует синтезу ингибитора белка NF- $\kappa$ b, поддерживающего противовирусные и иммуномодулирующие эффекты  $\gamma$ -интерферона. Особый интерес в отношении инфекционных заболеваний представляет 1,25-дигидроксивитамин D, который напрямую запускает выработку антимикробных пептидов со способностью убивать патогены [12, 16–17, 22].

Витамин D-индуцированные механизмы, обладающие противовирусной активностью, влияют на несколько звеньев патогенеза инфекции: корректировку врожденного иммунного ответа (интерфероны) и активацию специфических противовирусных микро-РНК за счет повышения уровней кателицидина и дефенсина. Белок кателицидин – компонент витамина D-зависимого врожденного антимикробного иммунитета. Витамин D усиливает действие интерферона за счет уменьшения синтеза вирусных белков в зараженных вирусами клетках. Антимикробные белки встраиваются в мембрану вирусов и бактерий, нарушая их целостность, а также связываются с отрицательно заряженными ДНК и РНК, способствуя гибели вирусов и бактерий [22–23, 29].

Рецептор витамина D регулирует экспрессию многих генов защиты организма против РНК-вирусов. Полногеномный анализ рецептора витамина D показал, что многие белки, принимающие непосредственное участие в торможении жизненного цикла одноцепочечных РНК-вирусов, зависят от содержания витамина D и целого ряда микронутриентов. Речь идет о таких генах, как TRIM25/ISG15, SIRT1, SAMHD1, ZC3HAV1, ZFP36, ISG20, а также ряде других, определяющих активность VDR-зависимых белков в интерферон-зависимой противовирусной защите организма. Белок E3 убиквитин лигаза ISG15 запускает продукцию интерферонов, степень выраженности реакции зависит от концентрации витамина A и присутствия Zn<sup>2+</sup>. Антивирусный белок-1 ZAP способствует удалению белковой защиты вирусной РНК, кофактором в этих реакциях выступает Zn<sup>2+</sup>. Белок-активатор распада мРНК ZFP36 подавляет синтез ФНО-альфа в интерферон-индуцированных макрофагах при наличии также Zn<sup>2+</sup>. Таким образом, белки и микронутриенты, такие как цинк, магний, марганец, кальций, железо, селен, витамины A и PP, играют значимую роль в ингибировании различных стадий жизненного цикла одноцепочечных РНК-вирусов. Недостаточность нутриентов снижает активность соответствующих белков, ухудшая эффек-

тивность интерфероновой противовирусной защиты. В этой связи применение препаратов витамина D в сочетании с микронутриентами является патогенетически обоснованным [1, 21–23].

В работах отечественных ученых также показана связь между уровнем обеспеченности организма витамином D и синтезом антимикробных пептидов (дефензинов и кателицидина). В работах И. Н. Захаровой [2, 18] приводятся результаты, свидетельствующие о прямом влиянии оптимального уровня витамина D на продукцию  $\beta$ -дефензинов (HBD-1-3), что определяет снижение заболеваний. Среди механизмов воздействия витамина D – его способность индуцировать экспрессию антимикробных пептидов (HBD-2 и LL-37). В промоторной части генов, кодирующих синтез дефензинов и кателицидина – DEF<sub>4</sub>A и CAMP соответственно, имеются рецепторы витамина D. Взаимодействие витамина D с VDR-промотором генов DEF4A и CAMP определяет индукцию синтеза HBD-2 и кателицидина (LL-37) [22–23].

В клинической практике увеличение частоты случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) наблюдается как у новорожденных, так и у детей старшего возраста с недостаточным уровнем витамина D [24]. Некоторые исследования, проведенные в США, показывают, что новорожденные с низким уровнем сывороточного витамина D более подвержены случаям острых назофарингитов, инфекциям нижних дыхательных путей и РС-ассоциированным бронхоолитов [24]. Кроме того, снижение риска инфекций нижних дыхательных путей в течение первых 3 лет жизни выявлено у тех детей, матери которых во 2-м триместре беременности имели более высокий уровень 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови [6, 24].

Значительно меньше исследований посвящено изучению взаимосвязи уровня 25-ОН-витамина D с тяжестью заболевания ОРВИ. При оценке состояния детей младше 2 лет с клиникой ОРВИ, подтвержденной выделением вирусов из мазков со слизистых носа, по таким критериям, как гиперемия зева, температура, кашель, одышка, потребность в интенсивной терапии, было отмечено, что частота внутривенной инфузии, реанимационных мероприятий, искусственной вентиляции легких и применения антибиотикотерапии была значительно выше в группе детей с выявленным дефицитом витамина D (< 30 мг/мл) по сравнению с детьми с достаточным содержанием 25-ОН-витамина D в сыворотке крови [25, 30].

Убедительные доказательства влияния витамина D на снижение риска заболевания вирусной респираторной инфекцией получены в проспективных исследованиях профилактического назначения витамина D [14–17, 25, 28]. Имеются данные о связи дефицита витамина D с развитием заболеваний, ассоциированных с вирусом гриппа типа А. Доказано, что дети, получающие добавки витамина D, имеют в 2 раза меньший риск заболеть гриппом по сравнению с детьми, не получающими препараты витамина D: 10 % и 19 % соответственно ( $p = 0,04$ ) [16, 22]. Добавка витамина D была безопасной, в целом защищала от острой инфекции дыхательных путей, наибольшую пользу получили пациенты с выраженным дефицитом витамина D [25].

В России также была исследована взаимосвязь между обеспеченностью детей раннего возраста витамином D и частотой ОРВИ. Наибольшая частота встречаемости витамин D-дефицитных состояний наблю-

дается на 3-м году жизни ребенка. Так, кратность ОРВИ в группе детей с низкой обеспеченностью витамином D была более чем в 5 раз выше, чем у детей с достаточным уровнем его содержания [18]. Это можно объяснить ранней отменой его профилактического приема и отсутствием дальнейшей профилактики витамином D после первого года жизни.

Собраны фундаментальные исследования, посвященные антимикробной функции витамина D, в которых также отмечено, что снижение уровня 25(ОН)D способствует нарушению иммунитета и стимуляции избыточного воспаления [21]. Такое влияние обеспеченности 25(ОН)D у детей на риск развития заболеваний связано не только с текущим уровнем витамина D, но и с внутриутробной его обеспеченностью [28]. Витамин D может регулировать как приобретенные, так и врожденные иммунные реакции на границе плода и матери и функционировать в качестве внутриклеточного регулятора в трофобластах, обеспечивая новый механизм активации врожденных иммунных реакций в плаценте [16]. 1,25-дигидроксивитамин D уменьшает выраженность бактериальных инфекций, индуцируя кателицидин в тканях, включая клетки матери и плода плаценты. Достаточное количество витамина D может повышать уровень его рецептора для производства антимикробных пептидов через путь, подобный толлин-рецепторам, тогда как дефицит витамина D может повышать восприимчивость к инфекции, нарушая таким же образом индукцию антимикробных пептидов [16, 24].

Таким образом, все больше убедительных доказательств в отношении регуляции врожденного иммунитета, обусловленного изменением экспрессии генов, кодирующих внутриклеточный синтез антимикробных пептидов под влиянием кальцидиола, что клинически определяет увеличение резистентности к инфекционным заболеваниям. Сложно переоценить роль витамина D, а следовательно, и его профилактическое использование для поддержания достаточного уровня 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови и коррекции дефицитных состояний как у детей, так и у взрослых [1–3, 7, 10, 14, 22].

В ряде исследований сделан акцент на новом показании для приема витамина D – профилактике острой инфекции дыхательных путей. Предпочтительным является использование ежедневных, еженедельных добавок витамина D в сравнении с болюсными приемами. Витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол) для профилактики и предотвращения прогрессирования респираторно-вирусных инфекций следует применять на постоянной основе в профилактических дозах (000 1–2 000 МЕ/сутки). Результаты исследований подтверждают необходимость внедрения мер общественного здравоохранения, таких как обогащение пищевых продуктов для улучшения статуса витамина D, особенно в условиях распространения дефицита витамина D во всех возрастных группах, в том числе у детей и подростков [5, 25, 30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достаточная обеспеченность витамином D оказывает положительное влияние как на первичный, так и на вторичный иммунитет, способствуя тем самым повышению эффективности противовирусной защиты организма. Витамин D активизирует различ-

ные механизмы противовирусного иммунитета: увеличивает экспрессию кателицидина, дефенсина, интерферона-альфа, противовирусных микроРНК, повышает уровень рецептора витамина D для производства антимикробных пептидов.

В условиях высокой распространенности недостаточности витамина D во всех возрастных группах, в том числе у детей и подростков, требуется своевременная диагностика его недостаточности и коррекция с целью профилактики респираторных заболеваний. Принципиальное значение имеют два фактора: ре-

жим приема препарата и исходный уровень активного метаболита витамина D. Защитные эффекты витамина D наиболее выражены при ежедневном или еженедельном режиме приема во всех возрастных группах, а нежелательные явления при его приеме крайне редки. В этой связи оптимизация профилактических программ компенсации недостаточности и дефицита витамина D у детей является перспективным направлением.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Долбня С. В., Курьянинова В. А., Абрамская Л. М. и др. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 2. Некальциемические эффекты витамина D // Вестник молодого ученого. 2015. Т. 11, № 4. С. 24–34.
2. Захарова И. Н., Яблочкова С. В., Дмитриева Ю. А. Известные и неизвестные факты о витамине D // Вопросы современной педиатрии. 2013. № 12 (2). С. 26–31.
3. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин D – смена парадигмы / под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой. М.: ТОРУС ПРЕСС, 2017. 576 с.
4. Захарова И. Н., Мальцев С. В., Боровик Т. Э. и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. 2015. Т. 94, № 1. С. 62–67.
5. Баранов А. А., Тутельян В. А., Мошетова Л. К. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ. 2018. 96 с.
6. Ходченко Е. В., Гирш Я. В. Уровень витамина D у детей первых лет жизни в зависимости от приема его во время беременности // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере: сб. материалов V Всерос. науч.-практич. конф. 2020. Сургут. С. 261–267.
7. Древал А. В., Крюкова И. В., Барсуков И. А., Тевосян Л. Х. Внекостные эффекты витамина D: обзор литературы // РМЖ. 2017. № 1. С. 53–56.
8. Holick M. F. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application // Ann Epidemiol. 2009. Vol. 19, Is. 2. P. 73–78.
9. Maxwell C. S., Wood R. J. Update on Vitamin D and Type 2 Diabetes // Nutr Rev. 2011. Vol. 69, Is. 5. P. 291–295.
10. Костромин А. В., Панова Л. Д., Малиевский В. А., Кривкина Н. Н., Ярукова Е. В., Акульшина А. Н., Шамсутдинова А. Э. Современные данные о влиянии витамина D на иммунитет и роль в профилактике острых респираторных инфекций // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 5. URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_41258219\\_79354989.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_41258219_79354989.pdf) (дата обращения: 03.10.2021).
11. Карпова Е. П., Тулупов Д. А. О роли различных этиологических факторов в развитии хронической патологии носоглотки у детей // Лечащий врач. 2013. № 1. С. 26–30.
12. Ходченко Е. В., Гирш Я. В. Обеспеченность витамином D и патология лимфоглоточного кольца у детей, проживающих на территории Краснодарского края // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 4. С. 339–340.
13. Eroglu C., Demir F., Erge D. et al. The Relation Between Serum Vitamin D Levels, Viral Infections and Severity of

## REFERENCES

1. Dolbnya S. V., Kuryaninova V. A., Abramskaya L. M. et al. Vitamin D and Its Biological Role in the Organism. Report Noncalcemic Effects of Vitamin D // Journal of Young Scientist. 2015. Vol. 11, No. 4. P. 24–34. (In Russian).
2. Zakharova I. N., Yablochkova S. V., Dmitrieva Yu. A. Well-known and Indeterminate Effects of Vitamin D // Current Pediatrics. 2013. No. 12 (2). P. 26–31. (In Russian).
3. Gromova O. A., Torshin I. Yu. Vitamin D – smena paradigm / Ed. Academician of the RAS E. I. Gusev, Prof. I. N. Zakharova. Moscow: TORUS PRESS, 2017. 576 p. (In Russian).
4. Zakharova I. N., Maltsev S. V., Borovik T. E. et al. Results of a Multicenter Research “RODNICHOK” for the Study of Vitamin D Insufficiency in Infants in Russia // Journal “Pediatria” named after G. N. Speransky. 2015. Vol. 94, No. 1. P. 62–67. (In Russian).
5. Baranov A. A., Tutelyan V. A., Moshetova L. K. Natsionalnaia programma “Nedostatochnost vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii”. Moscow: Pediatr. 2018. 96 p. (In Russian).
6. Khodchenko E. V., Girsh Ya. V. Vitamin D Level in Children of the First Years of Life, Depending of Its Intake During Pregnancy // Fundamentalnye i prikladnye problemy zdorovesberezheniia cheloveka na Severe: Proceedings of the V All-Russian Research-to-Practice Conference. 2020. Surgut. P. 261–267. (In Russian).
7. Dreval A. V., Kryukova I. V., Barsukov I. A., Tevosyan L. Kh. Extra-Osseous Effects of Vitamin D (a Review) // RMJ. 2017. No. 1. P. 53–56. (In Russian).
8. Holick M. F. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application // Ann Epidemiol. 2009. Vol. 19, Is. 2. P. 73–78.
9. Maxwell C. S., Wood R. J. Update on Vitamin D and Type 2 Diabetes // Nutr Rev. 2011. Vol. 69, Is. 5. P. 291–295.
10. Kostromin A. V., Panova L. D., Malievsky V. A., Kryvkina N. N., Yarukova E. V., Akulshina A. N., Shamsutdinova A. E. Modern Data About the Influence of Vitamin D on Immunity and Its Role in Prevention of Acute Respiratory Infections // Modern Problems of Science and Education. 2019. No. 5. URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_41258219\\_79354989.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_41258219_79354989.pdf) (accessed: 03.10.2021). (In Russian).
11. Karpova E. P., Tulupov D. A. On the Meaning of Different Etiological Factors in the Development of Chronic Pathology of Nasopharynx in Children // Lechaschi Vrach Journal. 2013. No. 1. P. 26–30. (In Russian).
12. Khodchenko E. V., Girsh Ya. V. Obespechennost vitaminom D i patologiiia limfoglotochnogo koltsa u detei, prozhivaiushchikh na territorii Krasnoiarского kraia // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020. Vol. 65, No. 4. P. 339–340. (In Russian).

- Attacks in Children with Recurrent Wheezing // *Allergol Immunopathol.* 2019. Vol. 47, Is. 6. P. 591–597.
14. Vanherwegen A.-S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity // *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017. Vol. 46, Is. 4. P. 1061–1094.
  15. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. Vol. 96, Is. 7. P. 1911–1930.
  16. Sundaram M. E., Coleman L. A. Vitamin D and Influenza // *Adv Nutr.* 2012. Vol. 3, Is. 4. P. 517–525.
  17. Gysin D. V., Dao D., Gysin C. M. et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, Is. 9. P. e0162996.
  18. Захарова И. Н., Климов Л. Я., Мальцев С. В. и др. Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности // *Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского.* 2017. № 96 (5). С. 66–73.
  19. Hilger J., Friedel A., Herr R. et al. A Systematic Review of Vitamin D Status in Populations Worldwide // *Brit J Nutr.* 2014. Vol. 111, Is. 1. P. 23–45.
  20. Korf H., Decallonne B., Mathieu C. Vitamin D for Infections // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014. Vol. 21, Is. 6. P. 431–436.
  21. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of Inflammatory and Immune Responses by Vitamin D // *J Autoimmun.* 2017. Vol. 85. P. 78–97.
  22. Looman K. I. M., Jansen M. A. E., Voortman T. et al. The Role of Vitamin D on Circulating Memory T Cells in Children: The Generation R Study // *Pediatr Allergy Immunol.* 2017. Vol. 28, Is. 6. P. 579–587.
  23. Charan J., Goyal J. P., Saxena D., Yadav P. Vitamin D for Prevention of Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Pharmacol Pharmacother.* 2012. Vol. 3, Is. 4. P. 300–303.
  24. Ziegler E. E., Nelson S. E., Jeter J. M. Vitamin D Supplementation of Breastfed Infants: A Randomized Dose-Response Trial // *Pediatr Res.* 2014. Vol. 76, No. 2. P. 177–183.
  25. Martineau A. R., Jolliffe D. A., Hooper R. L. et al. Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data // *BMJ.* 2017. Vol. 356, Is. 8093. P. i6583.
  26. Hewison M. Vitamin D and Immune Function: An Overview // *Proc Nutr Soc.* 2012. Vol. 71, Is. 1. P. 50–61.
  27. Вербовой А. Ф., Долгих Ю. А., Вербовая Н. И. Многоликий витамин D // *Фарматека.* 2020. № 4. URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Mnogolikii-vitamin-D.html> (дата обращения: 03.10.2021).
  28. Bergman P., Lindh A. U., Björkhem-Bergman L., Lindh J. D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, Is. 6. P. e65835.
  29. Громова О. А., Торшин И. Ю., Учайкин В. Ф., Лиманова О. А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, противовирусного и общего противои инфекционного иммунитета // *Инфекционные болезни.* 2014. Т. 12, № 4. С. 65–74.
  30. Munns C. F., Shaw N., Kiely M. et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets // *J Clin Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 101, Is. 2. P. 394–415.
  13. Eroglu C., Demir F., Erge D. et al. The Relation Between Serum Vitamin D Levels, Viral Infections and Severity of Attacks in Children with Recurrent Wheezing // *Allergol Immunopathol.* 2019. Vol. 47, Is. 6. P. 591–597.
  14. Vanherwegen A.-S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity // *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017. Vol. 46, Is. 4. P. 1061–1094.
  15. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. Vol. 96, Is. 7. P. 1911–1930.
  16. Sundaram M. E., Coleman L. A. Vitamin D and Influenza // *Adv Nutr.* 2012. Vol. 3, Is. 4. P. 517–525.
  17. Gysin D. V., Dao D., Gysin C. M. et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, Is. 9. P. e0162996.
  18. Zakharova I. N., Klimov L. Ya., Maltsev S. V. et al. Prophylaxis and Correction of Vitamin D Deficiency in Early Childhood: Efficiency and Safety Balance // *Journal "Pediatria" named after G. N. Speransky.* 2017. No. 96 (5). P. 66–73. (In Russian).
  19. Hilger J., Friedel A., Herr R. et al. A Systematic Review of Vitamin D Status in Populations Worldwide // *Brit J Nutr.* 2014. Vol. 111, Is. 1. P. 23–45.
  20. Korf H., Decallonne B., Mathieu C. Vitamin D for Infections // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014. Vol. 21, Is. 6. P. 431–436.
  21. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of Inflammatory and Immune Responses by Vitamin D // *J Autoimmun.* 2017. Vol. 85. P. 78–97.
  22. Looman K. I. M., Jansen M. A. E., Voortman T. et al. The Role of Vitamin D on Circulating Memory T Cells in Children: The Generation R Study // *Pediatr Allergy Immunol.* 2017. Vol. 28, Is. 6. P. 579–587.
  23. Charan J., Goyal J. P., Saxena D., Yadav P. Vitamin D for Prevention of Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Pharmacol Pharmacother.* 2012. Vol. 3, Is. 4. P. 300–303.
  24. Ziegler E. E., Nelson S. E., Jeter J. M. Vitamin D Supplementation of Breastfed Infants: A Randomized Dose-Response Trial // *Pediatr Res.* 2014. Vol. 76, No. 2. P. 177–183.
  25. Martineau A. R., Jolliffe D. A., Hooper R. L. et al. Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data // *BMJ.* 2017. Vol. 356, Is. 8093. P. i6583.
  26. Hewison M. Vitamin D and Immune Function: An Overview // *Proc Nutr Soc.* 2012. Vol. 71, Is. 1. P. 50–61.
  27. Verbovoy A. F., Dolgikh Yu. A., Verbovaya N. I. The Many Faces of Vitamin D // *Farmateka.* 2020. No. 4. URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Mnogolikii-vitamin-D.html> (accessed: 03.10.2021). (In Russian).
  28. Bergman P., Lindh A. U., Björkhem-Bergman L., Lindh J. D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, Is. 6. P. e65835.
  29. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Uchaikin V. F., Limanova O. A. The Role of Vitamin D in Support of Anti-Tuberculosis, Antiviral and General Anti-Infection Immunity // *Infectious Diseases.* 2014. Vol. 12, No. 4. P. 65–74. (In Russian).
  30. Munns C. F., Shaw N., Kiely M. et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets // *J Clin Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 101, Is. 2. P. 394–415.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Ходченко Елена Валерьевна** – аспирант кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: elena-khodchenko@rambler.ru

**Гирш Яна Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: prof.girsh@yandex.ru

**ABOUT THE AUTHORS**

**Elena V. Khodchenko** – Postgraduate, Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: elena-khodchenko@rambler.ru

**Yana V. Girsh** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: prof.girsh@yandex.ru