

Обеспеченность витамином D, респираторные вирусные инфекции и персистирующие хрипы у детей: насколько значима взаимосвязь?

Л.Ю. Барычева^{1,2✉}, for_ludmila@inbox.ru, С.В. Долбня^{1,2}, А.А. Толкунова^{1,2}, Л.Я. Климов¹, В.В. Кузнецова^{1,2}, В.Р. Понамарева¹, И.Н. Захарова³

¹ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В обзоре обсуждено многостороннее влияние витамина D на противовирусный иммунитет, индукцию антимикробных пептидов, функциональную активность иммунокомпетентных клеток, процессы аутофагии, клиренс вирусов и вирусных фрагментов. Рассмотрены взаимоотношения витамина D и клеток аллергического воспаления, его модулирующий и толерогенный потенциал. Показано ингибирующее влияние витамина D на эозинофилы, тучные клетки, продукцию провоспалительных и проаллергических медиаторов, синтез IgE. Установлена протективная роль витамина D в развитии ремоделирования и гиперреактивности дыхательных путей за счет снижения количества бокаловидных клеток, гиперсекреции слизи, экспрессии металлопротеиназ. Продемонстрированы эффекты витамина D на репликацию респираторных вирусов и устойчивость к ним в эксперименте путем индукции противомикробных пептидов и других механизмов. Приведены данные клинических исследований о профилактическом влиянии витамина D на частоту респираторных инфекций и эпизодов персистирующих хрипов у детей. Дети с респираторно-синцитиальной инфекцией и дефицитом витамина D чаще нуждались в респираторной поддержке и искусственной вентиляции легких. Показана профилактическая роль витамина D в развитии обструктивного бронхита у детей и тяжелого бронхиолита у младенцев. Установлено, что нормальные показатели 25(OH)D у матери существенно уменьшают риск развития бронхиальной обструкции у ребенка. Обсуждены альтернативные данные, не подтвердившие защитного эффекта витамина D на респираторную заболеваемость и свистящие хрипы у детей. Целесообразны дальнейшие мониторинговые исследования, учитывающие географическое положение, анализ применяемой дозы холекальциферола для оценки его профилактической роли в развитии свистящих хрипов и бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: витамин D, холекальциферол, врожденный и адаптивный иммунный ответ, респираторные вирусные инфекции, синдром бронхиальной обструкции

Для цитирования: Барычева ЛЮ, Долбня СВ, Толкунова АА, Климов ЛЯ, Кузнецова ВВ, Понамарева ВР, Захарова ИН. Обеспеченность витамином D, респираторные вирусные инфекции и персистирующие хрипы у детей: насколько значима взаимосвязь? *Медицинский совет*. 2024;18(1):72–81. <https://doi.org/10.21518/ms2024-007>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D supply, respiratory viral infections and persistent wheezing in children: how significant is the relationship?

Liudmila Yu. Barycheva^{1,2✉}, for_ludmila@inbox.ru, Svetlana V. Dolbnya^{1,2}, Anna A. Tolkunova^{1,2}, Leonid Ya. Klimov¹, Vera V. Kuznetsova^{1,2}, Viktoriya R. Ponomaryova¹, Irina N. Zakharova³

¹ Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The review discusses the multifaceted effect of vitamin D on antiviral immunity, induction of antimicrobial peptides, functional activity of immunocompetent cells, autophagy processes, clearance of viruses and viral fragments. The relationship between vitamin D and allergic inflammatory cells, its modulating and tolerogenic potential is considered. The inhibitory effect of vitamin D on eosinophils, mast cells, the production of pro-inflammatory and proallergic mediators, and the synthesis of IgE has been shown. The protective role of vitamin D in the development of remodeling and hyperresponsiveness of the respiratory tract has been established by reducing the number of goblet cells, mucus hypersecretion, and the expression of metallopro-

teinases. The effects of vitamin D on the replication of respiratory viruses and experimental resistance to them through the induction of antimicrobial peptides and other mechanisms have been demonstrated. Data from clinical studies on the preventive effect of vitamin D on the incidence of respiratory infections and episodes of persistent wheezing in children are presented. Children with respiratory syncytial infection and vitamin D deficiency were more likely to require respiratory support and mechanical ventilation. The preventive role of vitamin D in the development of obstructive bronchitis in children and severe bronchiolitis in infants has been shown. It has been established that normal levels of 25(OH)D in the mother significantly reduce the risk of developing bronchial obstruction in the child. Alternative data that do not support a protective effect of vitamin D on respiratory morbidity and wheezing in children are discussed. Further monitoring studies that take into account geographic location and analysis of the dose of cholecalciferol used to assess its preventive role in the development of wheezing and bronchial asthma in children are advisable.

Keywords: vitamin D, cholecalciferol, innate and adaptive immune response, respiratory viral infections, bronchial obstruction syndrome

For citation: Barycheva LYu, Dolbnya SV, Tolkunova AA, Klimov LYa, Kuznetsova VV, Ponamaryova VR, Zakharova IN. Vitamin D supply, respiratory viral infections and persistent wheezing in children: how significant is the relationship? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):72–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-007>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) широко распространены в педиатрической популяции и являются основным триггером синдрома бронхиальной обструкции у детей [1, 2]. ОРВИ являются причиной более 80% обострений бронхиальной астмы (БА) у детей [3]. У дошкольников с рецидивирующим свистящим дыханием или БА возникает не менее 8 эпизодов ОРВИ в год, пальму первенства среди которых занимает риновирусная инфекция [3].

Показано, что бронхолит, связанный с респираторно-синцитиальной инфекцией, приводит к рецидивам свистящего дыхания у недоношенных детей. У 40% младенцев, госпитализированных по поводу бронхолита РС-вирусной этиологии, в последующем диагностируется бронхиальная астма [4].

Весьма актуальным является поиск профилактических стратегий, направленных на уменьшение рисков развития БА у детей, снижение частоты и тяжести ее обострений на фоне ОРВИ [3, 5]. В этой связи большой интерес вызывают исследования, посвященные роли витамина D как потенциально модифицирующего фактора, способного профилировать развитие синдрома бронхиальной обструкции у детей [6–9], чему и посвящен настоящий обзор.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСЫ И ЕГО МОДУЛЯЦИЯ ВИТАМИНОМ D

Установлено, что кальцитриол регулирует несколько механизмов противовирусного иммунитета [10, 11], в т. ч. экспрессию рецепторов распознавания микробных паттернов (PRR), синтез антимикробных пептидов и цитокинов, образование Т-регуляторных лимфоцитов [10].

При этом клетки иммунной системы (ИК) способны как синтезировать активную форму витамина D – 1,25(OH)₂D, так и реагировать на нее [12]. Несколько популяций ИК, таких как моноциты, макрофаги,

дендритные клетки, продуцируют 1,25(OH)₂D с участием фермента 25-гидрокси витамин D-1α-гидроксилазы (CYP27B1) [12]. Ядерный рецептор для 1,25(OH)₂D (VDR) экспрессируется множеством ИК, включая моноциты/макрофаги, ДК, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, что в сочетании с его локальным синтезом поддерживает иммуномодулирующую роль активного метаболита витамина D в противовирусном и антибактериальном иммунитете [12].

Известно, что вирусные геномы при инфицировании обнаруживаются с помощью внутриклеточных или эндосомальных рецепторов врожденного иммунитета (PRRs), к которым относятся TLR3, TLR7 или TLR9 [13]. Вовлечение PRRs стимулирует сигнальные каскады, которые завершаются продукцией цитокинов, интерферонов 1-го типа и других противовирусных эффекторов, предназначенных для контроля инфекции [13, 14].

Важнейшей функцией витамина D является модуляция врожденных противовирусных ответов с участием антимикробных пептидов [15]. Известно, что локальный синтез кальцитриола приводит к увеличению продукции липокалина и кателицидина LL-37 в клетках врожденного иммунитета, включая нейтрофилы, макрофаги, натуральные киллеры, а также эпителиальные клетки дыхательных путей [10]. Последний способен вмешиваться в различные этапы жизненного цикла респираторных вирусов [16, 17], используя механизмы их прямого разрушения эндоцитоза и детекции с помощью эндосомальных TLR [18–20], стимуляции передачи сигналов от TLR3, TLR7, TLR9, увеличения продукции интерферонов 1-го типа [16].

Одновременно с индукцией антимикробных пептидов кальцитриол усиливает дифференцировку моноцитов и макрофагов, повышает их бактерицидную активность, хемотаксис и фагоцитоз, способность к окислительному взрыву [21, 22]. Примечательно, что окислительный взрыв участвует в разрушении вирусов, при этом его аномальная продукция приводит к повреждению респираторного эпителия [16, 23, 24]. В работе C.L. Greiller

отмечена не только прооксидантная (противовирусная) активность витамина D, но и антиоксидантная – направленная на ликвидацию активных радикалов кислорода и азота (АФК, iNOS) и предотвращение иммунопатологии [16, 24].

Изучено влияние витамина D на миграцию миелоидных дендритных клеток, удаленных от дренирующих лимфатических узлов, где они активируют антигенспецифические CD4+-клетки и В-лимфоциты [25]. Установлено, что кальцитриол усиливает цитотоксическую активность NK-клеток и клеток врожденного иммунитета (ILC), при этом экспрессия их воспалительных цитокинов снижается [26, 27].

Признано, что патогенность респираторных вирусов, таких как COVID-19 или грипп, может быть связана с гиперцитокинемией или цитокиновым штормом, потенциально фатальным самовоспроизводящимся циклом воспалительных реакций [28, 29]. При инфицировании вирусом гриппа отмечено снижение уровней провоспалительных «штормовых» интерлейкинов – IFN- β , TNF- α , IL-8, IL-6, RANTES в эпителиальных клетках легких в ответ на лечение витамином D [30]. В летние месяцы при TLR-стимуляции мононуклеаров периферической крови человека наблюдалось снижение показателей IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ по сравнению с зимой, когда респираторные вирусные инфекции находятся на пике [31].

В последние годы все большее внимание уделяется аутофагии как важному механизму иммунной защиты при вирусных инфекциях, направленному на удаление поврежденных белков и органелл [32, 33]. Показано, что ось «витамин D – кателицидин» инициирует аутофагию в противовес апоптозу, что увеличивает клиренс вирусов и вирусных фрагментов [16].

Модулирующие эффекты витамина D распространяются и на адаптивный иммунитет. При этом роль кальцитриола в механизмах врожденного иммунитета – преимущественно стимулирующая, в реакциях адаптивного – большей частью супрессивная [15]. В масштабных исследованиях установлено, что кальцитриол ингибирует синтез IL-2 и IFN- γ , а значит, Th1-ответы, имеющие стратегическое значение в стимуляции других популяций клеток воспаления и противовирусного иммунитета [34–36], что обсуждается в свете клинических данных, напротив, свидетельствующих об уменьшении числа респираторных инфекций на фоне приема витамина D. В качестве основного механизма рассматривается супрессия ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT) и фактора активатора белка 1 (AP1) [34].

Вместе с тем витамин D может и стимулировать Т-клеточные ответы, усиливая цитотоксическую активность CD8+-лимфоцитов и экспрессию TCR [37].

Многочисленные исследования подтверждают толерогенный потенциал витамина D. Добавление 1,25(OH) $_2$ D в культуру клеток ингибирует дифференцировку, созревание дендритных клеток, а также уменьшает их презентующую способность и хемотаксический ответ [16]. Снижение экспрессии костимулирующих молекул

и MHCII под действием 1,25(OH) $_2$ D приводит к формированию толерогенного фенотипа ДК с недостаточной продукцией IL-12, участвующего в дифференцировке Th1 и IL-23, необходимого для формирования Th17 [16]. Низкий уровень экспрессии IL-12 и IFN- γ смещает баланс Т-лимфоцитов в пользу фенотипа Th2 [38].

Стимулирующее влияние кальцитриола на продукцию IL-10 способствует развитию регуляторных клеток (Treg) – ключевых игроков в формировании иммунопатологических реакций [39, 40]. Показано, что 1,25(OH) $_2$ D как в условиях «in vivo», так и «in vitro» увеличивает количество Treg, что принципиально важно для контроля аллергии и аутоиммунитета [41].

Выявлено и прямое действие 1,25(OH) $_2$ D на Т-лимфоциты, направленное на их пролиферацию и цитокиновый профиль. Показано снижение Th1-праймирующих цитокинов (IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-17, IL-21) и усиление дифференцировки Т-лимфоцитов в сторону Th2 [42]. В результате активации кальцитриолом факторов транскрипции Th2-лимфоцитов отмечено увеличение продукции IL-4, IL-5, IL-10 [43, 44], но есть и альтернативные данные [45].

Установлена способность 1,25(OH) $_2$ D ингибировать пролиферацию, дифференцировку плазматических клеток, продукцию иммуноглобулинов и формирование В-лимфоцитов памяти, что позволяет применять витамин D при аутоиммунных заболеваниях, связанных с образованием аутореактивных антител [46].

Взаимоотношения аллергии и витамина D невероятно сложны и до конца не изучены [47]. Показано, что кальцитриол действует практически на все клетки аллергического воспаления, включая Т-регуляторные лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки [48], участвует в защите целостности эпителия, удерживая ИК от их проникновения в легкие [16]. Сообщалось об ингибирующем влиянии 1,25(OH) $_2$ D на эозинофилы, что подтверждалось данными об обострении эозинофильного воспаления в условиях дефицита витамина D [49, 50].

Продемонстрирована устойчивость тучных клеток благодаря витамину D и их высокая активация в условиях дефицита витамина D [51]. Установлено, что тучные клетки могут активно трансформировать 25(OH)D в 1,25(OH) $_2$ D, что сопровождается снижением собственной экспрессии провоспалительных медиаторов [51].

Под влиянием кальцитриола показано снижение продукции IL-6, IL-8 гладкомышечными клетками дыхательных путей [52], а также IL-9 – Т-регуляторными и Th9-клетками, что уменьшает миграцию лейкоцитов и тучных клеток в очаг аллергического воспаления и развитие гиперреактивности [53, 54]. Существует мнение, что стимуляция провоспалительного действия тучных клеток витамином D может стать новой стратегией уменьшения повреждения тканей при аллергическом воспалении [51].

Под действием витамина D показано снижение активности Th17-клеток, участвующих в аллергических реакциях дыхательных путей при вирус-индуцированных хрипах [55].

Влияние витамина D на проаллергические Th2-лимфоциты неоднозначно. В большинстве экспериментальных работ показано увеличение количества Th2-лимфоцитов под действием метаболитов витамина D [56]. Вместе с тем установлено, что синтез проаллергических цитокинов зависит от условий: в присутствии высоких концентраций кальцитриола и IL-4 их уровень может уменьшаться [56].

Обнаружено, что витамин D снижает синтез IgE и увеличивает продукцию IL-10 *in vitro*, что, однако, не всегда подтверждалось в клинических исследованиях [57, 58].

Принято считать, что в основе персистирующих хрипов лежит сужение дыхательных путей и их повышенное сопротивление в ответ на действие медиаторов воспаления и нейромедиаторов [59]. Важно, что витамин D модулирует не только иммунные, но и структурные клетки бронхиального дерева [52, 60]. Выявлено снижение гиперплазии бокаловидных клеток и гиперсекреции слизи после приема витамина D [61]. Установлено, что витамин D влияет на ремоделирование дыхательных путей, уменьшая пролиферацию гладкомышечных клеток [62, 63], отложение субэпителиального коллагена [63, 64]. Отмечено снижение экспрессии ферментов [62, 63, 65], а также металлопротеиназы (MMP-9) и дезинтегрин металлопротеиназы-33 (MMP-33), участвующих в ремоделировании дыхательных путей и развитии гиперреактивности [52, 66]. Показано, что витамин D может модулировать продукцию хемокинов, тем самым влияя на гиперреактивность [67].

Таким образом, накоплены обширные теоретические данные о протективном потенциале витамина D в развитии ОРВИ и бронхиальной обструкции, что нашло свое подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ ВИТАМИНА D НА РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В исследовании A.G. Telcian показано, что заражение клеток бронхиального эпителия РС-вирусом (RSV) и риновирусом приводит не только к снижению количества рецепторов к витамину D, но и увеличению активности 1 α -гидроксилазы под действием RCV [68]. Установлено, что витамин D ингибирует репликацию риновируса в первичных кистозно-фиброзных бронхиальных клетках путем индукции кателицидина [69].

Экзогенный витамин D снижал репликацию и высвобождение риновирусов, кроме того, усиливал индуцированную риновирусом активность IFN-стимулированных генов и кателицидина [68].

Воздействие на эпителиальные клетки человека dsRNA, которая имитирует вирусные геномы, существенно увеличивало активность фермента CYP27B1 [70]. В стимулированных клетках под действием кальцитриола отмечался устойчивый синтез кателицидина [70].

В исследовании C.L. Greiller витамин D ослаблял индуцированную риновирусом продукцию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и фактора активации

тромбоцитов в клетках респираторного эпителия [27]. Предварительная обработка клеток эпителия дыхательных путей 25 (ОН)D демонстрировала временную устойчивость к риновирусной инфекции [27].

На фоне лечения витамином D отмечена экспрессия ингибитора ядерного фактора активации NF- κ B, что уменьшало активность генов провоспалительных интерлейкинов в трахеобронхиальных клетках, инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом [71, 72].

Однако существуют и альтернативные данные. В исследовании M.T. Cantorna продукция кателицидина, индуцированная витамином D, не влияла на репродукцию вируса гриппа [73]. При обработке бронхиального эпителия витамином D «*in vitro*» не выявлено его воздействия на репликацию риновируса [74]. Другой исследовательской группе также не удалось обнаружить противовоспалительных эффектов витамина D при инфицировании моноцитов периферической крови РС-вирусом в эксперименте [75]. Каковы тонкие механизмы взаимодействия между респираторными вирусами, иммунной системой и витамином D, во многом еще предстоит выяснить.

СТАТУС ВИТАМИНА D И ЕГО СВЯЗЬ С РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И ПЕРСИСТИРУЮЩИМИ ХРИПАМИ У ДЕТЕЙ

Множество клинических исследований показывают корреляцию между недостаточным уровнем витамина D и увеличением частоты ОРВИ. В исследовании C.S. Maxwell дефицит витамина D был связан с повышенным риском вирусных инфекций нижних дыхательных путей, обусловленных вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным и риновирусом [76].

У детей, нуждающихся в госпитализации по поводу ОРВИ, в т. ч. с развитием БОС, вероятность дефицита витамина D была в 1,7 раза выше по сравнению с детьми с легкой формой заболевания [77]. По данным G. Karatekin, снижение сывороточного витамина D у новорожденных и детей 3–15 лет коррелировало с увеличением частоты вирусных инфекций дыхательных путей [78].

Девочки дошкольного возраста с низким уровнем 25 (ОН)D3 были восприимчивее к респираторным вирусным инфекциям, чем мальчики, и получали большее количество курсов антимикробной терапии [79]. Саплементация рациона витамином D за счет активации Th1-ответа и повышения уровня LL-37 приводила к снижению частоты ОРВИ, обострений хронического тонзиллита и аденоидита [80, 81].

Дети со снижением сывороточного витамина D чаще госпитализировались в отделения интенсивной терапии и нуждались в искусственной вентиляции легких на фоне респираторно-синцитиальной и метапневмовирусной инфекции [82].

М. Zdrengea установлено, что профилактика витамином D защищала от респираторных инфекций и была эффективной для лечения респираторных заболеваний

за счет положительного контроля врожденных иммунных ответов [38].

В метаанализе 5 рандомизированных исследований подтверждено, что профилактический прием витамина D значительно снижает вероятность возникновения ОРВИ [83]. В исследовании, проведенном в Новой Зеландии, где прием витамина D, как правило, не рекомендуется, выявлено, что дефицит витамина D при рождении связан с увеличением вероятности госпитализации у детей первого года жизни по поводу ОРВИ [84].

Двойное слепое рандомизированное исследование у школьников показало, что добавление витамина D способствует снижению заболеваемости гриппом А в зимний период [85].

Метаанализ клинических данных, опубликованный исследовательской группой A.R. Martineau, убедительно продемонстрировал, что ежедневный или еженедельный прием витамина D снижает риск острых инфекций дыхательных путей [86]. Расширенный метаанализ, выполненный в 2021 г. этими же авторами, включал 25 рандомизированных клинических исследований и обнаружил существенную неоднородность результатов, но констатировал, что прием витамина D у детей от 1 года до 16 лет приводит к снижению риска ОРВИ, но только при ежедневном приеме с использованием суточных доз 400–1000 МЕ в течение 12 мес. [87].

В двойном слепом интервенционном исследовании выявлено, что назначение холекальциферола (500 МЕ/день) детям с рецидивирующими свистящими хрипами в качестве адъювантной терапии параллельно с ингаляционными глюкокортикостероидами уменьшает риск обострения БОС на фоне ОРВИ [88]. Польза витамина D у детей с дыхательной недостаточностью на фоне ОРВИ подтверждена в исследовании T. Jartti [89].

Особого внимания заслуживают исследования профилактической роли витамина D в развитии бронхиолита у младенцев, хорошо известного в качестве триггерного фактора персистирующих хрипов и БА.

Показано наличие обратной корреляционной связи между материнским уровнем кальцидиола и частотой приступов свистящего дыхания (wheezing) у детей. Ассоциация оказалась более значимой для детей, зачатых зимой и рожденных в осенние месяцы, в период низкого ультрафиолетового облучения [90]. Приступы «wheezing» регистрировались реже в группе детей, матери которых получали витамин D во время беременности, по сравнению с детьми, получавшими витамин D только постнатально [91].

По данным недавнего метаанализа установлено, что нормальное пренатальное содержание 25(OH)D обратно пропорционально риску возникновения свистящих хрипов и/или ОРВИ у младенца, в то время как риск развития БА не был подтвержден [92–94].

В опубликованном систематическом обзоре и метаанализе не обнаружено связи между антенатальным уровнем 25(OH)D в крови и рецидивирующими свистящими хрипами/астмой в старшем возрасте. Однако профилактическое употребление витамина D влияло на

частоту формирования «wheezing» у детей старше 5 лет, хотя авторы указывают на необходимость дальнейших исследований [95].

В исследовании L. Toivonen показано, что госпитализированные младенцы с бронхиолитом, имевшие уровень 25(OH)D < 20 нг/мл, чаще нуждались в интенсивной терапии и длительном пребывании в стационаре [96]. Аналогичные результаты получены и в исследовании K. Balan [97].

Несмотря на многочисленные данные, подтверждающие положительную роль витамина D в профилактике респираторных вирусных инфекций и синдрома бронхиальной обструкции, существуют и альтернативные мнения.

Установлено, что ежедневный прием витамина D в дозе 2000 МЕ по сравнению с 400 МЕ у детей в возрасте от 1 до 5 лет не уменьшал заболеваемость ОРВИ в Канаде [98]. Двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное в течение 5 лет у взрослых в Австралии, показало, что прием витамина D3 по 60 000 М/мес не влияет на заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей [99]. Защитный эффект оставался спорным даже в группах с тяжелым дефицитом витамина D [100, 101].

Дотация витамином D не оказывала защитного действия при респираторных инфекциях, вызванных вирусом гриппа, РСВ или риновирусом [25]. Не обнаружено значимой связи между уровнями витамина D и ответами на вакцинацию против гриппа [102]. Не получено положительного влияния добавок витамина D на заболеваемость пневмонией у детей в возрасте до 5 лет [103].

Дефицит витамина D не играл значимой роли в развитии острого бронхиолита, вызванного РС-инфекцией, у 145 детей раннего возраста [104].

По мнению экспертов, неоднозначные результаты клинических исследований могут быть связаны с рядом факторов, таких как географическое положение пациентов, неоднородность клинических групп [87], различные режимы дозирования витамина D [87, 105], а также генный полиморфизм рецептора VDR и индивидуальная реакция на препараты витамина D [105]. Не всегда удается точно определить, предшествует ли дефицит витамина развитию воспалительного процесса или формируется в ходе его прогрессирования.

Несмотря на некоторую долю публикаций, в которых влияние витамина D на профилактику острых инфекционных заболеваний ставится под сомнение, в большинстве работ на значительном клиническом материале доказательно подтверждено иммуностропное действие холекальциферола, которое приводит к снижению острой заболеваемости в детском возрасте, уменьшению тяжести и сокращению продолжительности ОРВИ. Позитивное влияние нормальной обеспеченности витамином D и негативная роль гиповитаминоза D на заболеваемость ОРВИ, опосредованные активацией факторов врожденного иммунного ответа и продукцией антимикробных пептидов (кателицидина, дефензинов), снижение экспрессии генов, отвечающих за продукцию

провоспалительных цитокинов, играют немалую роль и в профилактике вирус-индуцированной бронхиальной астмы. Особую актуальность поддержание нормального статуса витамина D играет для нашей страны, практически вся территория которой находится в зоне высокого риска формирования гиповитаминоза D и связанных с ним негативных последствий как для индивидуального, так и для популяционного здоровья.

Для восполнения суточной потребности в витамине D у детей используются различные формы выпуска холекальциферола: масляный и водный раствор, таблетки, капсулы. На российском фармацевтическом рынке они регистрируются в качестве лекарственных средств или БАД. Удобную форму выпуска холекальциферола для детей представляет собой БАД ДЕТРИМАКС® в каплях.

Капли ДЕТРИМАКС® – это чистый масляный раствор среднецепочечных триглицеридов из кокосового масла и холекальциферола. Особенностью ДЕТРИМАКС® является специальный помповый дозатор, позволяющий быстро отмерить необходимую дозу витамина D. При дозировании нет необходимости переворачивать флакон, что снижает возможность проливания его содержимого. Помпа-дозатор минимизирует случайное увеличение дозы, что особенно важно у детей младшего возраста, поэтому с помощью дозатора можно капать раствор прямо в рот ребенку. Для детей с рождения производятся капли ДЕТРИМАКС® БЭБИ с дозой 200 МЕ витамина D в капле, а для детей с 3 лет – ДЕТРИМАКС® АКТИВ с дозой 500 МЕ в капле.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль витамина D в развитии ОРВИ и персистирующих хрипов у детей обусловлена преимущественно его противовирусным и толерогенным потенциалом, что подтверждается экспериментальными и клиническими данными, представленными в обзоре.

Оптимальная обеспеченность витамином D может способствовать профилактике рецидивирующих свистящих хрипов («wheezing») благодаря снижению интенсивности воспалительной реакции, гиперреактивности и ремоделированию дыхательных путей.

Доказано, что профилактическое использование препаратов холекальциферола позволяет уменьшить риск развития респираторных инфекций и бронхиальной обструкции у детей, а пренатальные и послеродовые добавки с витамином D эффективны для предотвращения бронхита и персистирующих хрипов.

Однако полная картина иммуномодулирующей роли витамина D в развитии синдрома бронхиальной обструкции еще только формируется. Необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования, учитывающие географическое положение и анализ применяемой дозы для того, чтобы в полной мере использовать эффекты витамина D для профилактики персистирующих хрипов и бронхиальной астмы у детей.

Поступила / Received 10.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2023
Принята в печать / Accepted 18.01.2024



Список литературы / References

- Principi N, Daleno C, Esposito S. Human rhinoviruses and severe respiratory infections: Is it possible to identify at-risk patients early? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(4):423–430. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.890048>.
- Kenmoe S, Bowo-Ngandji A, Kengne-Nde C, Ebogo-Belobo JT, Mbaga DS, Mahamat G et al. Association between early viral LRTI and subsequent wheezing development, a meta-analysis and sensitivity analyses for studies comparable for confounding factors. *PLoS ONE*. 2021;16:e0249831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249831>.
- Jensen ME, Mailhot G, Alos N, Rousseau E, White JH, Khamessan A, Ducharme FM. Vitamin D intervention in preschoolers with viral-induced asthma (DIVA): a pilot randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):353. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1483-1>.
- Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, Bont L. Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1791–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211917>.
- Tibrewal C, Modi NS, Bajoria PS, Dave PA, Rohit RK, Patel P et al. Therapeutic Potential of Vitamin D in Management of Asthma: A Literature Review. *Cureus*. 2023;15(7):e41956. <https://doi.org/10.7759/cureus.41956>.
- Jat KR, Khairwa A. Vitamin D and asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lung India*. 2017;34(4):355–363. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.209227>.
- Liu J, Dong YQ, Yin J, Yao J, Shen J, Sheng GJ et al. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respir Res*. 2019;20(1):161. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1072-4>.
- Tareke AA, Hadgu AA, Ayana AM, Zerfu TA. Prenatal vitamin D supplementation and child respiratory health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Allergy Organ J*. 2020;13(12):100486. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100486>.
- Esposito S, Ballarini S, Argentieri A, Ruggiero L, Rossi GA, Principi N. Microbiota profiles in pre-school children with respiratory infections: Modifications induced by the oral bacterial lysate OM-85. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:789436. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.789436>.
- White JH. Emerging Roles of Vitamin D-Induced Antimicrobial Peptides in Antiviral Innate Immunity. *Nutrients*. 2022;14(2):284. <https://doi.org/10.3390/nu14020284>.
- Захарова ИН, Мальцев СВ, Заплатников АЛ, Климов ЛЯ, Пампура АН, Курьянинова ВА и др. Влияние витамина D на иммунный ответ организма. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;(2):29–37. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.2.200238>.
- Zakharova IN, Maltsev SV, Zaplatnikov AL, Klimov LYa, Pampura AN, Kuryaninova VA et al. Influence of vitamin D on the immune response of the organism. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;(2):29–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.2.200238>.
- Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D. Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(1):58–75. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00577-2>.
- Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol*. 2014;5:461. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00461>.
- Chow KT, Gale M Jr, Loo YM. RIG-I and Other RNA Sensors in Antiviral Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:667–694. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053309>.
- Ghaseminejad-Raeini A, Ghaderi A, Sharafi A, Nematollahi-Sani B, Moossavi M, Derakhshani A, Sarab GA. Immunomodulatory actions of vitamin D in various immune-related disorders: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2023;14:950465. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.950465>.
- Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7(6):4240–4270. <https://doi.org/10.3390/nu7064240>.
- Климов ЛЯ, Курьянинова ВА, Захарова ИН, Долбня СВ, Касьянова АН, Анисимов ГС и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противомикробной защиты. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;96(4):171–179. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179>.

- Klimov LY, Kuryaninova VA, Zaharova IN, Dolbnya SV, Kasyanova AN, Anisimov GS et al. The role of antimicrobial peptides and vitamin D anti-infection protection formation. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2017;96(4):171–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179>.
18. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e25333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025333>.
19. Singh D, Vaughan R, Kao CC. LL-37 peptide enhancement of signal transduction by Toll-like receptor 3 is regulated by pH: identification of a peptide antagonist of LL-37. *J Biol Chem*. 2014;289(40):27614–27624. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.582973>.
20. Scheenstra MR, van Harten RM, Veldhuizen EJA, Haagsman HP, Coorens M. Cathelicidins Modulate TLR-Activation and Inflammation. *Front Immunol*. 2020;11:1137. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01137>.
21. Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol*. 2009;4(9):1151–1165. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.87>.
22. Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand J Immunol*. 1993;38(6):535–540. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1993.tb03237.x>.
23. Strengert M, Jennings R, Davanture S, Hayes P, Gabriel G, Knaus UG. Mucosal reactive oxygen species are required for antiviral response: role of Duox in influenza A virus infection. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(17):2695–2709. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5353>.
24. Lee YH, Lai CL, Hsieh SH, Shieh CC, Huang LM, Wu-Hsieh BA. Influenza A virus induction of oxidative stress and MMP-9 is associated with severe lung pathology in a mouse model. *Virus Res*. 2013;178(2):411–422. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.09.011>.
25. Bryson KJ, Nash AA, Norval M. Does vitamin D protect against respiratory viral infections? *Epidemiol Infect*. 2014;142(9):1789–1801. <https://doi.org/10.1017/S0950268814000193>.
26. Zhou L, Lin Q, Sonnenberg GF. Metabolic control of innate lymphoid cells in health and disease. *Nat Metab*. 2022;4(12):1650–1659. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00685-8>.
27. Greiller CL, Suri R, Jolliffe DA, Kebabdz T, Hirsman AG, Griffiths CJ et al. Vitamin D attenuates rhinovirus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and platelet-activating factor receptor (PAFR) in respiratory epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;187:152–159. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.11.013>.
28. Nicolae M, Mihai CM, Chisnoiu T, Balasa AL, Frecus CE, Mihai L et al. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Respiratory Tract Infections and COVID-19 in Children. *Nutrients*. 2023;15(15):3430. <https://doi.org/10.3390/nu15153430>.
29. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TN et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med*. 2006;12(10):1203–1207. <https://doi.org/10.1038/nm1477>.
30. Khare D, Godbole NM, Pawar SD, Mohan V, Pandey G, Gupta S et al. Calcitriol [1, 25(OH)₂ D₃] pre- and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. *Eur J Nutr*. 2013;52(4):1405–1415. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0449-7>.
31. Khoo AL, Chai LY, Koenen HJ, Sweep FC, Joosten I, Netea MG, van der Ven AJ. Regulation of cytokine responses by seasonality of vitamin D status in healthy individuals. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(1):72–79. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04315.x>.
32. Pant A, Yao X, Lavedrine A, Viret C, Dockerman J, Chauhan S et al. Interactions of Autophagy and the Immune System in Health and Diseases. *Autophagy* Rep. 2022;1(1):438–515. <https://doi.org/10.1080/27694127.2022.2119743>.
33. Richetta C, Faure M. Autophagy in antiviral innate immunity. *Cell Microbiol*. 2013;15(3):368–376. <https://doi.org/10.1111/cmi.12043>.
34. Mrad MF, El Ayoubi NK, Esmerian MO, Kazan JM, Khoury SJ. Effect of vitamin D replacement on immunological biomarkers in patients with multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2017;181:9–15. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.05.017>.
35. Balla M, Merugu GP, Konala VM, Sangani V, Kondakindi H, Pokal M et al. Back to basics: re-view on vitamin D and respiratory viral infections including COVID-19. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020;10(6):529–536. <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1811074>.
36. Konijeti GG, Arora P, Boylan MR, Song Y, Huang S, Harrell F et al. Vitamin D supplementation modulates T cell-mediated immunity in humans: results from a randomized control trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):533–538. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3599>.
37. Sarkar S, Hewison M, Studzinski GP, Li YC, Kalia V. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(2):132–145. <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1094443>.
38. Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol*. 2017;27(1). <https://doi.org/10.1002/rmv.1909>.
39. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in asthma: mechanisms of action and considerations for clinical trials. *Chest*. 2018;153(5):1229–1239. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.005>.
40. Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(1):29–36. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0161-8>.
41. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):286–289. <https://doi.org/10.1017/S0029665110001722>.
42. Chung C, Silwal P, Kim I, Modlin RL, Jo EK. Vitamin D-cathelicidin axis: at the crossroads between protective immunity and pathological inflammation during infection. *Immune Netw*. 2020;20(2):e12. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e12>.
43. Kreindler JL, Steele C, Nguyen N, Chan YR, Pilewski JM, Alcorn JF et al. Vitamin D3 attenuates Th2 responses to *Aspergillus fumigatus* mounted by CD4⁺ T cells from cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Clin Invest*. 2010;120(9):3242–3254. <https://doi.org/10.1172/JCI42388>.
44. Arshi S, Fallahpour M, Nabavi M, Bermanian MH, Javad-Mousavi SA, Nojomi M et al. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):404–409. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.07.005>.
45. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4⁺ T cells. *J Immunol*. 2002;168(3):1181–1189. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.3.1181>.
46. Terrier B, Derian N, Schoindre Y, Chaara W, Geri G, Zahr N et al. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R221. <https://doi.org/10.1186/ar4060>.
47. He W, Deng Y, Luo X. Bibliometric analysis of the global research status and trends of the association between Vitamin D and infections from 2001 to 2021. *Front Public Health*. 2022;10:934106. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.934106>.
48. Chirumbolo S, Björklund G, Sboarina A, Vella A. The role of vitamin D in the immune system as a pro-survival molecule. *Clin Ther*. 2017;39(5):894–916. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.03.021>.
49. Souto Filho JTD, de Andrade AS, Ribeiro FM, Alves PAS, Simonini VRF. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018;11(1):25–29. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.06.003>.
50. Slack MA, Ogbogu PU, Phillips G, Platts-Mills TA, Erwin EA. Serum vitamin D levels in a cohort of adult and pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(1):45–50. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.04.016>.
51. Murdaca G, Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Ricciardi L, Gangemi S. Mast cells and vitamin D status: a clinical and biological link in the onset of allergy and bone diseases. *Biomedicine*. 2022;10(8):1877. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10081877>.
52. Hall SC, Fischer KD, Agrawal DK. The impact of vitamin D on asthmatic human airway smooth muscle. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(2):127–135. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1128326>.
53. Szymczak I, Pawliczak R. The active metabolite of vitamin D3 as a potential immunomodulator. *Scand J Immunol*. 2016;83(2):83–91. <https://doi.org/10.1111/sji.12403>.
54. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D₃ regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4):3011–3021. <https://doi.org/10.3390/nu7043011>.
55. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA Jr, Kerley CP et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2017;5(11):881–890. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30306-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30306-5).
56. Bishop E, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBM Plus*. 2020;5(1):e10405. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10405>.
57. Hartmann B, Heine G, Babina M, Steinmeyer A, Zügel U, Radbruch A, Worm M. Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy*. 2011;66(4):540–548. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02513.x>.

58. Rosser FJ, Han YY, Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW et al. Effect of vitamin D supplementation on total and allergen-specific IgE in children with asthma and low vitamin D levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):440–444.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.037>.
59. Ali NS, Nanji K. A Review on the role of vitamin D in asthma. *Cureus*. 2017;9(5):e1288. <https://doi.org/10.7759/cureus.1288>.
60. Mailhot G, White JH. Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients*. 2020;12(5):1233. <https://doi.org/10.3390/nu12051233>.
61. Feng L, Meng T, Qi Y, Athari SS, Chen X. Study effect of vitamin D on the immunopathology responses of the bronchi in murine model of asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021;20(5):509–519. <https://doi.org/10.18502/ijaa.v20i5.7399>.
62. Banerjee A, Panettieri R Jr. Vitamin D modulates airway smooth muscle function in COPD. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(3):266–274. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.01.014>.
63. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, Saglani S. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1342–1349. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1239OC>.
64. Lai G, Wu C, Hong J, Song Y. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (1,25-(OH)₂D₃) attenuates airway remodeling in a murine model of chronic asthma. *J Asthma*. 2013;50(2):133–140. <https://doi.org/10.3109/02770903.2012.738269>.
65. Johnson LA, Sauder KL, Rodansky ES, Simpson RU, Higgins PD. CARD-024, a vitamin D analog, attenuates the pro-fibrotic response to substrate stiffness in colonic myofibroblasts. *Exp Mol Pathol*. 2012;93(1):91–98. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2012.04.014>.
66. Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling. *J Asthma Allergy*. 2014;7:23–30. <https://doi.org/10.2147/JAA.546944>.
67. Salmanpour F, Kian N, Samieefar N, Khazeei Tabari MA, Rezaei N. Asthma and vitamin D deficiency: occurrence, immune mechanisms, and new perspectives. *J Immunol Res*. 2022;2022:6735900. <https://doi.org/10.1155/2022/6735900>.
68. Telcian AG, Zdrenghea MT, Edwards MR, Laza-Stanca V, Mallia P, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res*. 2017;137:93–101. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.004>.
69. Schögler A, Muster RJ, Kieninger E, Casaulta C, Tapparel C, Jung A et al. Vitamin D represses rhinovirus replication in cystic fibrosis cells by inducing LL-37. *Eur Respir J*. 2016;47(2):520–530. <https://doi.org/10.1183/13993003.00665-2015>.
70. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lohan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol*. 2008;181(10):7090–7099. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.7090>.
71. Hansdottir S, Monick MM, Lohan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF- κ B-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol*. 2010;184(2):965–974. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902840>.
72. Stoppelenburg AJ, von Hegedus JH, Huis in't Veld R, Bont L, Boes M. Defective control of vitamin D receptor-mediated epithelial STAT1 signalling predisposes to severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Pathol*. 2014;232(1):57–64. <https://doi.org/10.1002/path.4267>.
73. Cantorna MT. Vitamin D and lung infection. *Infect Immun*. 2016;84(11):3094–3096. <https://doi.org/10.1128/IAI.00679-16>.
74. Brockman-Schneider RA, Pickles RJ, Gern JE. Effects of vitamin D on airway epithelial cell morphology and rhinovirus replication. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e86755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086755>.
75. Fitch N, Becker AB, HayGlass KT. Vitamin D [1,25(OH)₂D₃] differentially regulates human innate cytokine responses to bacterial versus viral pattern recognition receptor stimuli. *J Immunol*. 2016;196(7):2965–2972. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500460>.
76. Maxwell CS, Carbone ET, Wood RJ. Better newborn vitamin D status lowers RSV-associated bronchiolitis in infants. *Nutr Rev*. 2012;70:548–552. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00517.x>.
77. Grant CC, Kaur S, Waymouth E, Mitchell EA, Scragg R, Ekeroma A et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr*. 2015;104(4):396–404. <https://doi.org/10.1111/apa.12819>.
78. Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, Balci H, Nuhoğlu A. Association of sub-clinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(4):473–477. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602960>.
79. Bodin J, Mihret A, Holm-Hansen C, Dembinski JL, Trieu MC, Tessema B et al. Vitamin D deficiency is associated with increased use of antimicrobials among preschool girls in Ethiopia. *Nutrients*. 2019;11(3):575. <https://doi.org/10.3390/nu11030575>.
80. Захарова ИН, Цуцаева АН, Курьянинова ВА, Климов ЛЯ, Долбня СВ, Заплатников АЛ и др. Влияние комплаенса приема холекальциферола на частоту респираторных инфекций у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2020;(18):142–150. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-142-150>.
- Zakharova IN, Tsutsaeva AN, Kuryaninova VA, Klimov LYa, Dolbnya SV, Zaplatnikov AL et al. Impact of compliance with cholecalciferol administration on the incidence of respiratory infections in young children. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(18):142–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-142-150>.
81. Захарова ИН, Климов ЛЯ, Долбня СВ, Курьянинова ВА, Мальцев СВ, Малявская СИ и др. Пролонгированный прием холекальциферола – основа эффективной профилактики гиповитаминоза D в раннем возрасте. *Медицинский совет*. 2020;(10):16–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-16-26>.
- Zakharova IN, Klimov LYa, Dolbnya SV, Kuryaninova VA, Maltsev SV, Malyavskaya SI et al. Prolonged reception of cholecalciferol – the basis of effective prevention of hypovitaminosis D in young years. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(10):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-16-26>.
82. Hurwitz JL, Jones BG, Penkert RR, Ganseboom S, Sun Y, Tang L et al. Low retinol-binding protein and vitamin D levels are associated with severe outcomes in children hospitalized with lower respiratory tract infection and respiratory syncytial virus or human metapneumovirus detection. *J Pediatr*. 2017;187:323–327. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.061>.
83. Brett NR, Lavery P, Agellon S, Vanstone CA, Goruk S, Field CJ, Weiler HA. Vitamin D status and immune health outcomes in a cross-sectional study and a randomized trial of healthy young children. *Nutrients*. 2018;10(6):680. <https://doi.org/10.3390/nu10060680>.
84. Saraf R, Jensen BP, Camargo CA, Morton SMB, Jing M, Sies CW, Grant CC. Vitamin D status at birth and acute respiratory infection hospitalisation during infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2021;35(5):540–548. <https://doi.org/10.1111/ppe.12755>.
85. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1255–1260. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.29094>.
86. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
87. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):276–292. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6).
88. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1294–1296. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.016>.
89. Jartti T, Ruuskanen O, Mansbach JM, Vuorinen T, Camargo CA. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):1074–1076.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.004>.
90. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):788–795. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.3.788>.
91. Anderson LN, Chen Y, Omand JA, Birken CS, Parkin PC, To T, Maguire JL. Vitamin D exposure during pregnancy, but not early childhood, is associated with risk of childhood wheezing. *J Dev Orig Health Dis*. 2015;6(4):308–316. <https://doi.org/10.1017/S2040174415001063>.
92. Wei Z, Zhang J, Yu X. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(6):612–619. <https://doi.org/10.1111/pai.12593>.
93. Christensen N, Sondergaard J, Fisker N, Christesen HT. Infant respiratory tract infections or wheeze and maternal vitamin D in pregnancy: a systematic review. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(4):384–391. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001452>.
94. Pacheco-Gonzalez RM, Garcia-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: a metaanalysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(3):243–253. <https://doi.org/10.1111/pai.12876>.
95. Shen SY, Xiao WQ, Lu JH, Yuan MY, He JR, Xia HM et al. Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0679-4>.

96. Toivonen L, Hasegawa K, Ajami NJ, Celedón JC, Mansbach JM, Petrosino JF, Camargo CA Jr. Circulating 25-hydroxyvitamin D, nasopharyngeal microbiota, and bronchiolitis severity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(8):877–880. <https://doi.org/10.1111/pai.12977>.
97. Balan KV, Babu US, Godar DE, Calvo MS. Vitamin D and respiratory infections in infants and toddlers: a nutri-shine perspective. In: Watson RR (ed.). *Handbook of vitamin D in human health*. Wageningen: Wageningen Academic Publishers; 2013, pp. 276–297. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.3920/978-90-8686-765-3_16#Abs00161.
98. Aglipay M, Birken CS, Parkin PC, Loeb MB, Thorpe K, Chen Y et al. TARGet Kids! Collaboration. Effect of high-dose vs standard-dose wintertime vitamin D supplementation on viral upper respiratory tract infections in young healthy children. *JAMA*. 2017;318(3):245–254. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.8708>.
99. Pham H, Waterhouse M, Baxter C, Duarte Romero B, McLeod DSA, Armstrong BK et al. The effect of vitamin D supplementation on acute respiratory tract infection in older Australian adults: an analysis of data from the D-Health Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(2):69–81. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30380-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30380-6).
100. Camargo CA, Sluyter J, Stewart AW, Khaw KT, Lawes CMM, Toop L et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on acute respiratory infections in older adults: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020;71(2):311–317. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz801>.
101. Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, Gantsetseg G, Delgerekh B, Enkhmaa D et al. Vitamin D supplements for prevention of tuberculosis infection and disease. *N Engl J Med*. 2020;383(4):359–368. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915176>.
102. Lee MD, Lin CH, Lei WT, Chang HY, Lee HC, Yeung CY et al. Does Vitamin D Deficiency Affect the Immunogenic Responses to Influenza Vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(4):409. <https://doi.org/10.3390/nu10040409>.
103. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD008824. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008824.pub2>.
104. Beigelman A, Castro M, Schweiger TL, Wilson BS, Zheng J, Yin-DeClue H et al. Vitamin D Levels Are Unrelated to the Severity of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Among Hospitalized Infants. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(3):182–188. <https://doi.org/10.1093/jpids/piu042>.
105. Myint A, Sauk JS, Limketkai BN. The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: A guide for clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(7):539–552. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1775580>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Ю. Барычева, С.В. Долбня, А.А. Толкунова

Написание текста – Л.Ю. Барычева, А.А. Толкунова, С.В. Долбня

Обзор литературы – А.А. Толкунова, С.В. Долбня, Л.Ю. Барычева

Перевод на английский язык – А.А. Толкунова, С.В. Долбня

Редактирование – И.Н. Захарова, Л.Я. Климов

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Долбня, Л.Я. Климов, Л.Ю. Барычева, И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Liudmila Yu. Barycheva, Svetlana V. Dolbnya, Anna A. Tolkunova

Text development – Liudmila Yu. Barycheva, Anna A. Tolkunova, Svetlana V. Dolbnya

Literature review – Anna A. Tolkunova, Svetlana V. Dolbnya, Liudmila Yu. Barycheva

Translation into English – Anna A. Tolkunova, Svetlana V. Dolbnya

Editing – Irina N. Zakharova, Leonid Ya. Klimov

Approval of the final version of the article – Svetlana V. Dolbnya, Leonid Ya. Klimov, Liudmila Yu. Barycheva, Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Барычева Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач аллерголог-иммунолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-4069-0566>; for_ludmila@inbox.ru

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Толкунова Анна Александровна, ассистент факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>; anndiatlova@mail.ru

Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Кузнецова Вера Валентиновна, ассистент кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач аллерголог-иммунолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0009-0003-5246-0527>; kuznetsova vera96@mail.ru

Понамарева Виктория Романовна, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0009-0007-9505-3349>; viktoria.ponomareva@yandex.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Liudmila Yu. Barycheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunology with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Allergist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4069-0566>; for_ludmila@inbox.ru

Svetlana V. Dolbnya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Anna A. Tolkunova, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>; anndiatlova@mail.ru

Leonid Ya. Klimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Vera V. Kuznetsova, Resident of the Department of Immunology with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Allergist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-5246-0527>; kuznetsovavera96@mail.ru

Viktoriya R. Ponamaryova, Student of Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9505-3349>; viktoriaPONAMAREVAAA@yandex.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru