

DOI 10.33920/MED-12-2102-03

УДК 577.161.2:612

ВИТАМИН D И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

М.А. Бочкарева¹, С.В. Булгакова², А.В. Меликова¹

¹ ООО «Клиника Пяти Благ», г. Самара

² Кафедра гериатрии и возрастной эндокринологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

Резюме. Аллергические заболевания, в частности атопический дерматит, становятся глобальной проблемой в здравоохранении из-за стремительного распространения и как самостоятельное заболевание, и как предиктор развития бронхиальной астмы. Раскрытие всех процессов патогенеза атопического дерматита даст большие возможности в профилактике и лечении данного заболевания. В связи с этим особое внимание занимает витамин D, который с каждым годом приобретает всё большую популярность во всём мире. Кроме известных и изученных последствий дефицита витамина D для здоровья костной системы и минерального обмена, недавние исследования показали, что кальцитриол — активная форма витамина D участвует во многих биологических процессах в организме, включая регуляцию иммунной системы. Открытие рецептора к витамину D на различных клетках организма открывает новые перспективы к изучению течения различных заболеваний, таких как сахарный диабет, атеросклероз сосудов, ожирение, аутоиммунные заболевания, онкология и аллергия. Данной проблеме будет посвящен обзор. Цитировано 38 зарубежных и 2 отечественных источника.

Ключевые слова: витамин D, рецептор к витамину D, атопический дерматит.

VITAMIN D AND ATOPIC DERMATITIS

М.А. Bochkareva¹, S.V. Bulgakova², A.V. Melikova¹

¹ООО (LLC) «Klinika Pyati Blag», bld. 3, 3 Osipenko str., Samara

²Department of Geriatrics and Age Endocrinology, FSBEI HE Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, chief geriatrician of the Ministry of Health of the Samara Region, 89 Chapayevskaya str., Samara, Russian Federation

Abstract. Allergic diseases, in particular, atopic dermatitis, are becoming a global health problem due to the rapid spread, both as an independent disease and as a predictor of the development of bronchial asthma. Discovery of all the processes of the pathogenesis of atopic dermatitis will provide great opportunities for the prevention and treatment of this disease. In this regard, special attention is paid to vitamin D, which becomes more and more popular all over the world every year. In addition to the known and studied consequences of vitamin D deficiency for skeletal system health and mineral metabolism, recent studies have shown that calcitriol, the active form of vitamin D, is involved in many biological processes in the body, including the regulation of the immune system. The discovery of the vitamin D receptor on various cells of the body opens up new prospects for studying the course of various diseases, such as diabetes mellitus, vascular atherosclerosis, obesity, autoimmune diseases, oncology and allergies. The review will be devoted to this problem. 38 foreign and 2 domestic sources are cited.

Keywords: vitamin D, vitamin D receptor, atopic dermatitis.

Необходимость приема витамина D для поддержания здоровья костной системы хорошо известна и изучена.

Опубликованные исследования на данную тему начинаются с 1900-х гг. [1], хотя рахит, по-видимому, был известен

врачам с глубокой древности. В 1650 г. Frances Glisson в своем трактате представил первое полное клиническое и патологоанатомическое описание проявлений рахита [2]. Организм может получать витамин D из двух источников — путем синтеза в собственной коже и с приемом с пищи. Под воздействием солнечных лучей в нашей коже в течение примерно от суток до трех из 7-дегидрохолестерина — провитамина D₃ формируется холекальциферол (D₃), а эргокальциферол (D₂) и D₃ мы получаем из рациона питания или в виде добавок с витамином D. Затем витамины D₂ и D₃ гидроксилируются в печени до 25-гидроксивитамина D (25 (ОН) D), который мы тестируем в лаборатории. Клинически 25 (ОН) D измеряется в сыворотке. Затем 25 (ОН) D дополнительно гидроксилируется до активной формы 1,25-дигидроксивитамина D (1,25 [ОН] 2D) в почках.

Дефицит витамина D стандартно определяется как уровень 25 (ОН) D менее 20 нг/мл в крови, хотя оптимальное количество витамина D, необходимое для профилактики костных и «внекостных» заболеваний, остается спорным [3].

Открытие «внекостных» эффектов витамина D и его роли в регуляции экспрессии важнейших генов в последние годы приковало к этому витамину внимание врачей всех специальностей, заставило по-новому взглянуть на его место в метаболизме клеток и значительно расширило спектр заболеваний, при которых требуется мониторинг уровня витамина D. Дефицит витамина D не только может способствовать развитию рахита или остеопороза, но также связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, рассеянным склерозом, инфекционными и аллергическими заболеваниями, онкологией [4].

Атопический дерматит (АД) — хроническое, рецидивирующее, аллергическое заболевание кожи, возникаю-

щее преимущественно в младенческом возрасте, у пациентов с отягощенной наследственностью к аллергическим заболеваниям. Для атопического дерматита всегда характерны повреждение кожи и кожный зуд, который существенно влияет на качество жизни пациентов, в особенности маленьких детей, доставляя физический и психический дискомфорт [5].

Атопический дерматит достаточно распространенное заболевание, им страдают более 20 % детей во всех странах мира, и в последние годы отмечается тенденция к росту, особенно в развитых странах, с более высокими темпами развития, в северных широтах с длинными зимними месяцами, в странах с низким уровнем доходов [6, 8].

Понимание всех процессов патогенеза атопического дерматита не только существенно расширяет возможности в лечении заболевания, но и будет способствовать сохранению качества жизни пациентов, которое значительно страдает при данном заболевании. По оценкам, в Соединенных Штатах Америки распространенность атопического дерматита достигает 25 % у детей и 7 % у взрослых [7].

Невозможно не учитывать финансовые затраты на уровне отдельного человека, семьи и системы здравоохранения — 4,2 млрд долл. США в год была оценена только для США, при этом индивидуальные затраты на здравоохранение для пациентов с АД были выше на 28,3–67,9 % по сравнению с пациентами без АД [9].

Патогенез атопического дерматита включает в себя сложное взаимодействие между измененными барьерными свойствами кожи и дисфункцией врожденной и адаптивной иммунной систем [10].

В реализации иммунного ответа задействованы ряд иммунокомпетентных клеток разнонаправленного действия. Первоначально АД рассматривался исключительно как Th₂-зависимый про-

цесс, однако со временем было накоплено достаточно свидетельств о роли Th1-клеток в хроническую фазу заболевания. В острую фазу при воздействии на кожу больного причинно-значимого аллергена происходит активация антиген-представляющих клеток — клеток Лангерганса и дендритных клеток. Активированные клетки инициируют высвобождение цитокинов и миграцию их в лимфатические узлы, где, в свою очередь, происходит активация Th₂-лимфоцитов, секретирующих провоспалительные цитокины в кожу, последние необходимы для переключения синтеза иммуноглобулинов на IgE ответ. Нарушение баланса в продукции сывороточных иммуноглобулинов с преимущественным синтезом иммуноглобулинов класса E — ведущее звено патогенеза в возникновении клинических проявлений атопии [11,12]. Помимо повреждения и дисфункции эпидермального барьера и дисбаланса между Th₁- и Th₂-клетками, недостаток антимикробных пептидов на поверхности кожи приводит к значительному увеличению риска бактериальных и вирусных кожных инфекций.

Пациенты с атопическим дерматитом демонстрируют склонность к инфицированию и колонизации рядом микробных организмов, в первую очередь золотистым стафилококком, инфицированность которым еще больше усиливает проницаемость кожного барьера, поддерживая воспаление. В лечении атопического дерматита необходим многосторонний подход, направленный на защиту кожного барьера и устранение иммунной дисрегуляции. Согласно гипотезе кожного барьера, атопический дерматит связан с мутациями гена филаггрина. Филаггрин — это структурный белок кожи, необходимый для поддержания целостности эпидермиса путем связывания кератиноцитов вместе, мутации в конечном итоге приводят к нарушению этапов дифференцировки эпидермиса

кожи, потере воды, делают кожу более чувствительной к воздействию аллергенов и других раздражителей. По мере того как кожа становится суше, аллергены легче проникают, что приводит к аллергической сенсibilизации [6, 20].

По данным многочисленных исследований и публикаций, можно сделать выводы о существовании достаточно большого интереса в понимании роли витамина D и его недостаточности в развитии атопического дерматита. Одни исследования документально подтвердили обострение атопического дерматита в зимний период времени, когда уровень 25 (ОН) D в крови в это время года особенно низок. По данным других исследований отмечалось улучшение симптомов течения заболевания атопического дерматита, где витамин D применялся в виде добавок в пищу [12–14]. Также изучались генетические полиморфизмы, включая полиморфизм рецептора витамина D (VDR) и мутацию гена филаггрина (до 50 % популяции АД, в зависимости от конкретной мутации), изменения в данных генах рассматривались как один из факторов, способствующих развитию атопического дерматита [6].

Рецептор к витамину D (VDR) обнаружен в различных тканях и иммунных клетках, включая клетки врожденного и адаптивного иммунитета: T- и B-лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки, и регулирует более 2000 различных генов [15]. Через VDR рецептор витамин D модулирует клетки иммунной системы, усиливая защитные механизмы и подавляя воспалительную активность [16].

Amon et al. (2018) в своем обсуждении показали влияние витамина D через VDR-рецепторы на подавление продукции моноцитов (через Toll-подобные рецепторы), снижение презентации антигена дендритными клетками и увеличение высвобождения противовоспалительных цитокинов тучными клетками. Также витамин D снижает вы-

свобождение провоспалительных цитокинов и ингибирует высвобождение IgE за счет снижения функциональной активности В-клеток [17]. Витамин D стимулирует развитие и повышает активность Treg-клеток, которые, в свою очередь, регулируют активность эффекторных Т-лимфоцитов, поддерживают толерантность к собственным антигенам и предотвращают развитие аутоиммунных заболеваний [18].

Витамин D улучшает работу врожденного иммунитета за счет производства антимикробных пептидов — кателицидина и дефенсина, дефицит которых увеличивает восприимчивость пациентов к кожным инфекциям, что актуально для атопического дерматита и его основного сопутствующего осложнения — бактериальной суперинфекции. Следует отметить, что витамин D играет роль в барьерной функции кожи, поскольку он влияет на структурные белки ороговевшего слоя дермы, регулируя содержание гликозерамидов, необходимых для гидратирующего защитного липидного барьера, который сохраняет кожу увлажненной [19], что, в свою очередь, способствует уменьшению хронического воспаления в коже.

Оптимальный уровень 25 (ОН) D для профилактики или реабилитации воспалительных кожных заболеваний пока неизвестен. В настоящее время для здоровья костей Эндокринное общество США рекомендует классифицировать уровни 25 (ОН) D в сыворотке крови менее 20 нг/мл как недостаточные и 21–29 нг/мл как достаточные.

Рекомендации Научного консультативного комитета Великобритании по питанию предлагают уровень витамина D в крови 25 нмоль/л или выше в качестве популяционного защитного уровня для здоровья костной системы. В настоящее время необходимы дополнительные исследования не только для оценки текущего статуса уровня 25 (ОН) D у пациентов с атопическим дерматитом, но и для определения

оптимальной концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови для данных пациентов [21].

Sharief S, et al (2005–2006) продемонстрировали обратную корреляцию между уровнем витамина D в сыворотке крови и продукцией как общего, так и специфических иммуноглобулинов E [22].

По данным рандомизированных контролируемых исследований (использованы базы данных MEDLINE, EMBASE и Cochrane), которые включали в себя данные об уровне 25 (ОН) D в сыворотке крови контрольной и исследуемой групп, оценивалась тяжесть АД по шкале SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), которая является одной из распространенных методов оценки в клинической практике. SCORAD объединяет объективные (распространенность кожного процесса, интенсивности клинических проявлений) и субъективные критерии (кожный зуд и нарушение сна). Атопический дерматит легкой степени тяжести выставляется при наборе менее 25 баллов, умеренной тяжести от 25 до 50 баллов и тяжелый — более 50 баллов [23]. По сравнению с контрольной группой уровень 25 (ОН) D в сыворотке крови был ниже у пациентов с атопическим дерматитом всех возрастов и преимущественно у детей. Кроме того, индекс SCORAD снизился после приема витамина D в исследуемой группе. Этот метаанализ демонстрирует, что уровень витамина D в сыворотке был ниже у пациентов с проявлениями атопии, и добавление добавок витамина D в схему лечения атопического дерматита приводило к положительной динамике в течение заболевания [24].

Систематический обзор, проведенный Sonal R. et al (2019), показывает значительно более низкие уровни 25 (ОН) D в крови в группе пациентов с атопическим дерматитом, особенно в педиатрической подгруппе.

Введение добавок витамина D в пищу показало клинически значимые улуч-

шения при средней дозе 1500–1600 МЕ в сутки на срок до трех месяцев. Практикующие врачи должны рассмотреть вопрос о приеме соответствующих добавок после оценки концентрации 25 (ОН) D в крови. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить влияние витамина D на степень тяжести атопического дерматита, а также влияние на течение инфекционного процесса, включая бактериальные осложнения на фоне приема местных топических стероидов [25].

Выявлено, что добавление витамина D в пищу на весь период беременности снижает риск развития атопии у детей в возрасте 3–5 лет [26].

По данным исследований, проведенных Urszula Daniluk et al (2016) с участием двух групп детей — основной (29 детей с атопическим дерматитом в возрасте от 1 до 15 лет) и контрольной группы, составившей 22 ребенка в возрасте от 2 до 15 лет с отрицательным аллергическим анамнезом, — низкая концентрация витамина D в крови, менее 20 нг/мл, наблюдалась у пациентов с тяжелым течением атопического дерматита (77,8 %) по сравнению с детьми с легкой или умеренной формой (25 %) или контрольной группой (31,8 %). Было сделано предложение: детям с атопическим дерматитом следует регулярно мониторировать уровень витамина D в крови, особенно во время обострения заболевания [27].

В следующем дизайне исследования, проведенного Ji Hyeon Baek, et al (2014), была поставлена задача изучить связь между уровнем витамина D в сыворотке крови, сенсibilизацией к пищевым аллергенам и тяжестью атопического дерматита у детей. Исследовали уровни 25 (ОН) D и специфические иммуноглобулины E к пищевым аллергенам в крови у 226 младенцев с атопическим дерматитом.

Тяжесть атопического дерматита измеряли по шкале индекса SCORAD. Сенсibilизация к пищевому аллерги-

ну была классифицирована по количеству сенсibilизированных аллергенов и степени сенсibilизации. По полученным результатам, между группами были обнаружены значительные различия в уровнях 25 (ОН) D. Группа с поливалентной сенсibilизацией имела значительно более низкие уровни 25 (ОН) D, чем группа с отсутствием сенсibilизации и моносенсibilизацией.

Группа с высоким уровнем сенсibilизации имела более низкие уровни 25 (ОН) D по сравнению с группой с необнаруженной и низкой сенсibilизацией. Дефицит витамина D увеличивает риск сенсibilизации к пищевым аллергенам, особенно к молоку и пшенице, которые, в свою очередь, занимают лидирующее место в структуре пищевой аллергии у детей младшего возраста [28].

Национальным центром статистики здравоохранения США в 2005–2006 гг. проведено исследование, где была выявлена взаимосвязь дефицита витамина D с более высоким уровнем сенсibilизации у детей и подростков. Анализировалась связь между дефицитом 25 (ОН) D в сыворотке крови (менее 15 нг/мл) и недостаточностью (15–29 нг/мл) и аллергической сенсibilизацией, измеренной по уровням сывороточного IgE. Репрезентативная выборка проводилась из 3136 детей и подростков и 3454 взрослых.

По полученным результатам у детей и подростков аллергическая сенсibilизация определялась к 11 из 17 аллергенов, чаще встречалась у лиц с дефицитом 25 (ОН) D по сравнению с уровнем витамина D более 30 нг/мл, в отличие от взрослой когорты, где не было выявлено такой устойчивой связи [29].

Современные данные фундаментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что предлагаемые дозы витамина D недостаточны для компенсации его дефицита в организме и профилактики связанной с ним коморбидной патологии [30].

Интересные данные были получены при анализе 21 клинического исследования. Отобранные публикации соответствовали определенным критериям: возрастная группа 0–18 лет, назначение витамина D в виде монопрепарата, получение клинически значимого результата в виде достижения уровня витамина D в крови не менее 30 нг/мл или снижение риска развития D-зависимой патологии, подтвержденный статистически. Уровень 25 (ОН) D в крови 21–29 нг/мл рассматривался как недостаточный, а уровень более 30 нг/мл рассматривался как компенсированный.

Основные исследования были направлены на неполную компенсацию дефицита витамина D (уровень 25 (ОН) D > 20 нг/мл) [31–34], и только в одном исследовании уровень 25 (ОН) D был более 30 нг/мл [35]. Это может быть связано с тем, что основная часть исследователей ориентировались на профилактику нарушений в костном и минеральном обменах, что достигается относительно низким уровнем 25 (ОН) D в крови — 20 нг/мл. Однако профилактика внекостной патологии, связанная с дефицитом витамина D (ожирение, сахарный диабет, рецидивы острых респираторных заболеваний, аутоиммунные, аллергические заболевания и др.), наиболее эффективно предупреждается при достижении уровня 25 (ОН) D 30 нг/мл [36].

В среднем длительность приема витамина D составляла 6 месяцев, курс непрерывный. Средние дозы составляли от 800 до 4000 МЕ в сутки.

ВЫВОД

Результаты проведенных исследований наглядно демонстрируют, что увеличение потребления витамина D на каждые 100 МЕ в сутки влечет за собой повышение содержания 25 (ОН) D в крови на 1 нг/мл. Отсюда следует вывод: с целью достижения оптимального уровня 25 (ОН) D в крови у детей (более 30 нг/мл) требуется прием 1000–3000 МЕ витамина D в сутки [37].

В ходе последних исследований была выявлена взаимосвязь между дефицитом витамина D и детским ожирением за счет влияния данного нутриента на адипонектин, гормон, регулирующий накопление и обмен жировой ткани. В группе подростков 12–18 лет с ожирением, получавших витамин D в течение года в дозе 2000 МЕ в сутки, к завершению исследования содержание 25 (ОН) D в плазме крови в среднем увеличилось на 6 нг/мл. Меньшие дозы витамина D не имели статистически значимого эффекта, а прием витамина D в дозе 3000 МЕ в сутки приводил к повышению уровня адипонектина [38].

Следующее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием детей и подростков в возрасте 10–17 лет демонстрирует безопасность долгосрочного приема витамина D в дозе 2000 МЕ/сут. Прием витамина D осуществлялся в дозах 1400 или 14 000 МЕ в неделю на протяжении года. Средняя концентрация 25 (ОН) D увеличилась с 15 ± 8 до 19 ± 7 нг/мл у пациентов, получавших 1400 МЕ в неделю, и с 15 ± 7 до 36 ± 22 нг/мл — у тех, кто принимал по 14 000 МЕ витамина D в неделю. На всем протяжении исследования концентрация кальция в плазме крови не изменялась в основной группе и группе получающих плацебо, что может свидетельствовать о безопасном употреблении витамина D в детских группах в дозах 2000 МЕ в сутки с целью нормализации содержания 25 (ОН) D в крови [39].

Метаанализ клинических исследований по использованию препаратов витамина D для компенсации дефицита данного нутриента у детей позволяет утверждать, что неблагоприятные последствия приема витамина (прежде всего, гиперкальциемия) наблюдаются при однократном приеме исключительно высоких доз витамина D (более 400 000 МЕ). При нагрузочных тестах с дозами витамина D < 400 000 МЕ (что соответствует в среднем 10 000 МЕ/кг)

у детей не наблюдали ни гиперкальциемии, ни гиперкальциурии, что демонстрирует нормализацию концентрации 25 (ОН) D при суточном потреблении холекальциферола 1000–4000 МЕ/сут.

Достижению концентрации 25 (ОН) D до 30 нг/мл в течение месяца в когортах детей с дефицитом данного витамина способствовал прием 3000–4000 МЕ витамина в сутки [40].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wacker M, Holick MF. Vitamin D — effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013; 5: 111–48.
2. Frances Glisson. De rachitide sive Morbo puerili, qui vulgò The Rickets dicitur, tractatus. 1650.
3. Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: Shedding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (2): 324–9.
4. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2 (1): 76–89.
5. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ / под общ. ред. Р.М. Хаитова, А. А. Кубановой. — М., 2002. Кн. 1. 192 с.
6. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2014; 69 (1): 3–16.
7. Boguniewicz M., Fonacier L., Guttman-Yassky E., Ong P.Y., Silverberg J., Farrar J.R. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120: 10–22.
8. Weiland S.K., Husing A., Strachan D.P., Rzehak P., Pearce N. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup. Environ. Med*. 2004; 61: 609–615.
9. Drucker A.M., Wang A.R., Li W.-Q., Sevetson E., Block J.K., Qureshi A.A. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J. Investig. Dermatol*. 2017; 137: 26–30.
10. D'Auria E., Banderali G., Barberi S., Gualandri L., Pietra B., Riva E., Cerri A. Atopic dermatitis: Recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. 2016; 34: 98–108.
11. Th Bieber. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy*. 2012 Dec; 67 (12): 1475–82.
12. Sidbury R., Sullivan A., Thadhani R., Camargo C. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: A pilot study. *Br. J. Dermatol*. 2008; 159: 245–247.
13. Weiland S.K., Husing A., Strachan D.P., Rzehak P., Pearce N. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup. Environ. Med*. 2004; 61: 609–615.
14. Camargo C.A., Ganmaa D., Sidbury R., Erdenedelger K., Radnaakhand N., Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014; 134: 831–835.
15. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10: 482–96.
16. Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam Horm*. 2011; 86: 23–62.
17. Amon U., Baier L., Yaguboglu R., Ennis M., Holick M.F., Amon J. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with skin diseases including psoriasis, infections, and atopic dermatitis. *Dermatoendocrinology*. 2018; 10: e1442159.
18. Adorini L, Penna G. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. *Human Immunol*. 2009; 70: 345–52.
19. Su C., Yang T., Wu Z., Zhong J., Huang Y., Huang T., Zheng E. Differentiation of T-helper cells in distinct phases of atopic dermatitis involves Th1/Th2 and Th17/Treg. *Eur. J. Inflamm*. 2017; 15: 46–52.
20. Liang Y., Chang C., Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2016; 51: 315–328.
21. SACN Vitamin D and Health. (accessed on 21 October 2018); Available online: <https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition>.

22. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 1195–202.
23. Kunz B, Oranje A.P., Labrèze L., Stalder J.F., Ring J., Täieb A. Clinical Validation and Guidelines for the SCORAD Index: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1997; 195: 10–19.
24. Kim MJ, Kim SN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2016 Dec 3; 8 (12): 789.
25. Sonal R. Hattangdi-Haridas, Susan A. Lanham-New, 1 Wilfred Hing Sang Wong, 2 Marco Hok Kung Ho, Andrea L. Darling. *Nutrients.* Vitamin D Deficiency and Effects of 43. Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children. *Nutrients.* 2019 Aug 9; 11 (8): 1854.
26. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, 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: 788–95.
27. Daniluk U, Filimoniuk A, Kowalczyk-Krystoń M, Alifier M, Karpińska J, Kaczmarek MG, Lebensztejn DM. Association of antioxidants and vitamin D level with inflammation in children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2019 Sep; 58 (9): 1056–1061.
28. Baek JH, Shin YH, Chung IH, Kim HJ, Yoo EG, Yoon JW, Jee HM, Chang YE, Han MY. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr.* 2014 Oct; 165 (4): 849–54.e1.
29. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 May; 127 (5): 1195–202.
30. Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Яблочкова С. В., Евсеева Е. А. Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 134–140.
31. Raftery T, O'Sullivan M. Optimal vitamin D levels in Crohn's disease: a review. *Proc Nutr Soc.* February 1, 2015; 74 (1): 56–66.
32. Camargo C. A., Jr, Ganmaa D., Sidbury R., Erdenedelger Kh., Radnaakhand N., Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134 (4): 831–835.
33. Walker R. E., Bartley J., Camargo C. A., Flint D., Thompson J. M. D., Mitchell E. A. Higher serum 25 (OH) D concentration is associated with lower risk of chronic otitis media with effusion: a case-control study. *Acta Paediatr.* 2017; 106 (9): 1487–1492.
34. 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
35. Weernink M. G., van Wijk R. M., Groothuis-Oudshoorn C. G., Lanting C. I., Grant C. C., van Vlimmeren L. A., Boere-Boonekamp M. M. Insufficient vitamin D supplement use during pregnancy and early childhood: a risk factor for positional skull deformation. *Matern Child Nutr.* January 1, 2016; 12 (1): 177–88.
36. Nader N. S., Aguirre Castaneda R., Wallace J., Singh R., Weaver A., Kumar S. Effect of vitamin D3 supplementation on serum 25 (OH) D, lipids and markers of insulin resistance in obese adolescents: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Horm Res Paediatr.* 2014; 82 (2): 107–112
37. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин D — смена парадигмы / под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2017. — С. 417–420.
38. Koszowska A. U., Nowak J., Dittfeld A., Bronczyk-Puzon A., Kulpok A., Zubelewicz-Szkodzinska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol.* 2014; 39 (2): 260–264.
39. Radhakishun N. N., van Vliet M., Poland D. C., Weijer O., Beijnen J. H., Brandjes D. P., Diamant M., von Rosenstiel I. A. Efficacy and tolerability of a high loading dose (25 000 IU weekly) vitamin D3 supplementation in obese children with vitamin D insufficiency/deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2014; 82 (2): 103–106.

40. Marchisio P, Consonni D, Baggi E, Zampiero A, Bianchini S, Terranova L, Tirelli S, Esposito S, Principi N. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32 (10): 1055–1060.
41. Abrams S.A., Hawthorne K.M., Chen Z. Supplementation with 1000 IU vitamin D/d leads to parathyroid hormone suppression, but not increased fractional calcium absorption, in 4–8-y-old children: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97 (1): 217–223.

REFERENCES

1. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5:111–48.
2. Frances Glisson. De rachitide sive Morbo puerili, qui vulgò The Rickets dicitur, tractatus. 1650.
3. Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: Shedding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 ;131(2):324-9.
4. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):76–89.
5. Atopicheskiei dermatit: rekomendatsii dlia prakticheskikh vrachei. Rossiiskii natsionalnyi soglasitelnyi dokument [Atopic Dermatitis: Recommendations for practitioners. Russian national conciliation document] / Edited by R.M. Khaitova. A.A. Kubanova. M., 2002. Book 1. 192 p. (In Russ.)
6. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy.* 2014;69(1):3–16.
7. Boguniewicz M., Fonacier L., Guttman-Yassky E., Ong P.Y., Silverberg J., Farrar J.R. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018;120:10–22.
8. Weiland S.K., Husing A., Strachan D.P., Rzehak P., Pearce N. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup. Environ. Med.* 2004;61:609–615.
9. Drucker A.M., Wang A.R., Li W.-Q., Severson E., Block J.K., Qureshi A.A. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J. Investig. Dermatol.* 2017;137:26–30.
10. D'Auria E., Banderali G., Barberi S., Gualandri L., Pietra B., Riva E., Cerri A. Atopic dermatitis: Recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2016;34:98–108.
11. Th Bieber. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy.* 2012 Dec;67(12):1475-82.
12. Sidbury R., Sullivan A., Thadhani R., Camargo C. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: A pilot study. *Br. J. Dermatol.* 2008;159:245–247.
13. Weiland S.K., Husing A., Strachan D.P., Rzehak P., Pearce N. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup. Environ. Med.* 2004;61:609–615.
14. Camargo C.A., Ganmaa D., Sidbury R., Erdenedelger K., Radnaakhand N., Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;134:831–835
15. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10:482–96.
16. Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam Horm.* 2011;86:23-62.
17. Amon U., Baier L., Yaguboglu R., Ennis M., Holick M.F., Amon J. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with skin diseases including psoriasis, infections, and atopic dermatitis. *Dermatoendocrinology.* 2018;10:e1442159.
18. Adorini L, Penna G. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. *Human Immunol.* 2009;70:345–52.
19. Su C., Yang T., Wu Z., Zhong J., Huang Y., Huang T., Zheng E. Differentiation of T-helper cells in distinct phases of atopic dermatitis involves Th1/Th2 and Th17/Treg. *Eur. J. Inflamm.* 2017;15:46–52.
20. Liang Y., Chang C., Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016;51:315–328.

21. SACN Vitamin D and Health. [(accessed on 21 October 2018)]; Available online: <https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition>.
22. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1195–202.
23. Kunz B, Oranje A.P., Labrèze L, Stalder J.F., Ring J., Taïeb A. Clinical Validation and Guidelines for the SCORAD Index: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997;195:10–19.
24. Kim MJ, Kim SN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2016 Dec 3;8(12):789.
25. Sonal R. Hattangdi-Haridas, Susan A. Lanham-New,1 Wilfred Hing Sang Wong,2 Marco Hok Kung Ho, Andrea L. Darling. *Nutrients*. Vitamin D Deficiency and Effects of 43. Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children. *Nutrients*. 2019 Aug 9;11(8):1854.
26. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, 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;85:788–95.
27. Daniluk U, Filimoniuk A, Kowalczyk-Krystoń M, Alifier M, Karpińska J, Kaczmarski MG, Lebensztejn DM. Association of antioxidants and vitamin D level with inflammation in children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2019 Sep;58(9):1056–1061.
28. Baek JH, Shin YH, Chung IH, Kim HJ, Yoo EG, Yoon JW, Jee HM, Chang YE, Han MY. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr*. 2014 Oct;165(4):849–54.e1.
29. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 May;127(5):1195–202.
30. Zakharova I.N., Dmitrieva Iu.A., Iablochkova S.V., Evseeva E.A. Nedostatochnost i defitsit vitamina D: chto novogo? [Vitamin D deficiency: What is new?]. *Voprosy sovremennoi pediatrii [Questions of modern pediatrics]*. 2014;13(1):134–140. (In Russ.)
31. Raftery T., O'Sullivan M. Optimal vitamin D levels in Crohn's disease: a review. *Proc Nutr Soc*. February 1, 2015;74(1):56–66.
32. Camargo C.A., Jr, Ganmaa D., Sidbury R., Erdenedelger Kh., Radnaakhand N., Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):831–835.
33. Walker R.E., Bartley J., Camargo C.A., Flint D., Thompson J.M.D., Mitchell E.A. Higher serum 25(OH)D concentration is associated with lower risk of chronic otitis media with effusion: a case-control study. *Acta Paediatr*. 2017;106(9):1487–1492.
34. 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
35. Weernink M.G., van Wijk R.M., Groothuis-Oudshoorn C.G., Lanting C.I., Grant C.C., van Vlimmeren L.A., Boere-Boonekamp M.M. Insufficient vitamin D supplement use during pregnancy and early childhood: a risk factor for positional skull deformation. *Matern Child Nutr*. January 1, 2016;12(1):177–88.
36. Nader N.S., Aguirre Castaneda R., Wallace J., Singh R., Weaver A., Kumar S. Effect of vitamin D3 supplementation on serum 25(OH)D, lipids and markers of insulin resistance in obese adolescents: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(2):107–112
37. Gromova O.A., Torshin I.Iu. Vitamin D — smena paradigm [Vitamin D is a paradigm shift]. Eds. RAS acad. E.I. Gusev, prof. I.N. Zakharova. M.: GEOTAR-Med. 2017. P. 417–420. (In Russ.)
38. Koszowska A.U., Nowak J., Dittfeld A., Bronczyk-Puzon A., Kulpok A., Zubelewicz-Szkodzinska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol*. 2014;39(2):260–264.
39. Radhakishun N.N., van Vliet M., Poland D.C., Weijer O., Beijnen J.H., Brandjes D.P., Diamant M., von Rosenstiel I.A. Efficacy and tolerability of a high loading dose (25 000 IU weekly) vitamin D3 supplementation in

- obese children with vitamin D insufficiency/deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):103–106.
40. *Marchisio P, Consonni D, Baggi E, Zampiero A, Bianchini S, Terranova L, Tirelli S, Esposito S, Principi N.* Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(10):1055–1060
41. *Abrams S.A., Hawthorne K.M., Chen Z.* Supplementation with 1000 IU vitamin D/d leads to parathyroid hormone suppression, but not increased fractional calcium absorption, in 4–8-y-old children: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(1):217–223.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бочкарева Мария Александровна — канд. мед. наук, ООО «Клиника Пяти Благ», врач-педиатр, аллерголог-иммунолог; 443110, г. Самара, ул. Осипенко, д. 3, стр. 3; +7 927 705 1857; e-mail: bochkareva1783@mail.ru.

Булгакова Светлана Викторовна — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный гериатр Минздрава Самарской области; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; +7 902 338 2439; e-mail: osteoporosis63@gmail.com.

Меликова Анула Викторовна — ООО «Клиника Пяти Благ», директор, врач — акушер-гинеколог; 443110, г. Самара, ул. Осипенко, д. 3, стр. 3; +7 927 733 9929; e-mail: melanabel@mail.ru.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONTACT INFORMATION

Bochkareva Mariya Aleksandrovna — PhD Candidate in Medicine, pediatrician, allergist-immunologist, ООО (LLC) «Klinika Pyati Blag», tel. +7 927 7051857, e-mail: bochkareva1783@mail.ru, address: bld. 3, 3 Osipenko str, Samara, 443110.

Bulgakova Svetlana Viktorovna — PhD in Medicine, associate professor, head of the Department of Geriatrics and Age Endocrinology, FSBEI HE Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, chief geriatrician of the Ministry of Health of the Samara Region, tel. +7 902 3382439, e-mail: osteoporosis63@gmail.com, address: 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation.

Melikova Anula Viktorovna — director, obstetrician-gynecologist, ООО (LLC) «Klinika Pyati Blag», tel. +7 927 7339929, e-mail: melanabel@mail.ru, address: bld. 3, 3 Osipenko str, Samara, 443110.

Conflict of interest

The authors declares that there is no conflict of interest.