

# О значении реализации программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации» для улучшения противои инфекционного иммунитета и долгосрочного прогноза состояния здоровья детей

С.И. Малявская<sup>✉</sup>

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

## Аннотация

В статье приведены данные литературы, свидетельствующие об иммуномодулирующих свойствах витамина D, и результаты исследований, в которых отмечено повышение риска и частоты возникновения разных респираторных инфекций при его дефиците у детей. Витамин D относится к классу секостероидов и, обладая плейотропным механизмом действия, играет важную роль в поддержании основных регулирующих функций в организме во все периоды онтогенеза. Как показывают многочисленные исследования, адекватная обеспеченность витамином D способствует снижению заболеваемости, в том числе инфекционной, и с его низким уровнем сопряжено много негативных моментов в отношении ряда заболеваний (онкологические, аллергические, аутоиммунные, кардиологические). Способность витамина D выступать протективным фактором, обеспечивающим иммуномодулирующий ответ и, напротив, при наличии дефицита выступать фактором риска развития и течения респираторной вирусной инфекции делает актуальным поиск взаимосвязей и причинно-следственных факторов. Использование препаратов витамина D необходимо для профилактики и лечения детей и взрослых при комплексном подходе к терапии инфекций, в том числе и SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** витамин D, 25-гидроксиколекальциферол, острая респираторная вирусная инфекция, COVID-19, иммунитет, недостаточность и дефицит витамина D, адаптация, инфекционные заболевания

**Для цитирования:** Малявская С.И. О значении реализации программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации» для улучшения противои инфекционного иммунитета и долгосрочного прогноза состояния здоровья детей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2021;4:362–368. DOI: 10.26442/26586630.2021.4.201330

## REVIEW

# On the importance of implementing the vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation program to improve anti-infectious immunity and long-term health prognosis in children

Svetlana I. Malyavskaya<sup>✉</sup>

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

## Abstract

The article presents the literature data on the immunomodulatory properties of vitamin D and the results of studies in which the increased risk and frequency of various respiratory infections in children with its deficiency were noted. Vitamin D belongs to the class of secosteroids and, having a pleiotropic mechanism of action, plays an important role in maintaining basic regulatory functions in the body during all periods of ontogenesis. As numerous studies show, adequate provision of vitamin D helps to reduce morbidity, including infectious, and its low level is associated with many negative aspects in relation to a number of diseases (cancer, allergies, autoimmune, cardiac). The ability of vitamin D to act as a protective factor, providing an immunomodulatory response and, conversely, in the presence of deficiency to act as a risk factor for the development and course of respiratory viral infection makes it relevant to search for relationships and causal factors. Use of vitamin D preparations is necessary for prevention and treatment of children and adults at complex approach to therapy of infections, including SARS-CoV-2.

**Keywords:** vitamin D, 25-hydroxycholecalciferol, acute respiratory viral infection, COVID-19, immunity, vitamin D insufficiency and deficiency, adaptation, infectious diseases

**For citation:** Malyavskaya SI. On the importance of implementing the vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation program to improve anti-infectious immunity and long-term health prognosis in children. Pediatrics. Consilium Medicum. 2021;4:362–368.

DOI: 10.26442/26586630.2021.4.201330

## Информация об авторе / Information about the author

<sup>✉</sup>Малявская Светлана Ивановна – д-р мед. наук, проф., проректор по научно-инновационной работе, зав. каф. педиатрии ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: malyavskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2521-0824; SPIN-код: 6257-4400; Author ID: 376463

<sup>✉</sup>Svetlana I. Malyavskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University. E-mail: malyavskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2521-0824; SPIN code: 6257-4400; Author ID: 376463

В обеспечении биохимических реакций организма каталитическое действие витаминов играет ключевую роль. Среди последних особое значение, как показали результаты многочисленных крупномасштабных, беспрецедентных по своему значению для улучшения популяционного здоровья исследований, имеет витамин D. Его нормальное содержание в течение всего онтогенетического цикла обеспечивает гармоничность развития и параметры здоровья [1–4]. Но в настоящее время нормальный уровень витамина D у индивидуума – явление нечастое, поскольку неадекватная обеспеченность витамином D в человеческой популяции приобрела масштабы «глобальной, немой, неинфекционной пандемии» и является актуальнейшей проблемой общественного здравоохранения [5]. Многочисленные данные российских и международных эпидемиологических исследований демонстрируют, что частота низкой концентрации витамина D во всех странах на всех континентах составляет не менее 70% (50–90%) как взрослого, так и детского населения, считающегося так или иначе здоровым [6, 7]. В отдельных популяциях распространенность может достигать 95–100% [8]. Как показано на большой выборке детей, обеспеченность витамином D [25-гидрокси-холекальциферол – 25(OH)D]>30 нг/мл выявляется не более чем у 10% детей в возрасте от 7 до 14 лет [8–11]. Распределение уровней обеспеченности витамином D в разных возрастных группах жителей Архангельска приведено в табл. 1 [8].

### Витамин-D-эндокринная система

Новые данные о метаболизме и биологических функциях витамина D в корне изменили понимание его роли в формировании человеческого здоровья. Этот витамин прошел путь от описания и представления его как метаболического регулятора фосфорно-кальциевого обмена и обнаружения его плеiotропных эффектов до отнесения его к классу секостероидов. Витамин D считается гормоном, а в целом говорят о витамин-D-эндокринной системе. Рецепторы к витамину D (vitamin D receptors – VDR) выявлены более чем в 30 тканях организма человека, в них осуществляется экспрессия VDR, при этом белок CYP24A1, участвующий непосредственно в синтезе 1,25-дигидроксиальциферола – 1,25(OH)<sub>2</sub>D, присутствует во всех клетках разных тканей, содержащих VDR. Экстракренальная продукция 1,25(OH)<sub>2</sub>D осуществляется в моноцитах, макрофагах, клетках эндокринной системы, нервной ткани, клетках легких и др. [12–15]. Нескелетные эффекты витамина D являются системными, но при этом клеточно-специфичными [15, 16]. Многолетний хронический дефицит витамина сопровождается негативными изменениями в состоянии здоровья человека, что доказано на популяционном уровне. Снижение обеспеченности влечет за собой снижение экстракренальной синтеза 1,25(OH)<sub>2</sub>D во многих органах и системах, и с этих позиций понятно, что дефицит витамина D может выступать эпифеноменом соматической патологии [6] и дезадаптации [2, 17].

### Витамин D и иммунная система

**Иммуномодулирующие эффекты витамина D у детей.** Многочисленными исследованиями доказана иммуномодулирующая роль витамина D. Его пол-

**Таблица 1. Распределение уровней обеспеченности витамином D в разных возрастных группах жителей Архангельска**  
Table 1. Distribution of vitamin D availability levels in different age groups of Arkhangelsk residents

| Возрастная группа, абс. (%) | Обеспеченность витамином D [по содержанию 25(OH)D, нг/мл] |          |         |         |
|-----------------------------|---|----------|---------|---------|
|                             | <10   | 10–19    | 20–30   | >30     |
| Новорожденные               | 17 (31)   | 20 (36)  | 14 (26) | 4 (7)   |
| Матери                      | 3 (5)   | 18 (33)  | 15 (27) | 19 (35) |
| 0–3 года                    | 12 (8)  | 35 (23)  | 38 (25) | 70 (45) |
| 6–7 лет                     | 18 (22)   | 39 (49)  | 16 (20) | 7 (9)   |
| 13–15 лет                   | 52 (14)   | 249 (66) | 71 (19) | 4 (1)   |
| Студенты                    | 22 (8)  | 103 (40) | 34 (32) | 51 (20) |
| Взрослые                    | 3 (4)   | 25 (29)  | 34 (41) | 22 (26) |

ногеномный анализ установил наличие 155 белков, участвующих в противовирусной защите, экспрессия генов которых регулируется витамином D [17]. В настоящее время сформирована концепция: дефицит витамина D связан с повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям разной природы, включая вирусные, бактериальные и грибковые инфекции [18]. Защитное действие витамина D в патогенезе воспалительных заболеваний обеспечивается его взаимодействием с VDR, локализованными на клетках иммунной системы [3, 13]. Активные формы витамина D способны влиять на функционирование разных звеньев врожденного и адаптивного иммунного ответа [19]. Дефицит витамина D сопровождается дисбалансом иммунной системы, проявляющимся нарушением иммунного ответа на инфекционные агенты, с последующим повышением, активацией хемотаксиса и фагоцитарной активностью моноцитов и макрофагов, активацией естественных киллеров. Эффект витамина D и его активных метаболитов в отношении иммунной системы обычно реализуется главным образом на уровне клеток – лимфоцитов и моноцитов/макрофагов [12–15]. Макрофаги и эпителиальные клетки имеют CYP27B1 и VDR, что при наличии субстрата (нормальная обеспеченность) – 25(OH)D – приводит к синтезу 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Витамин D ингибирует пролиферацию T-хелперов 1-го типа (Th1) и снижает продукцию провоспалительных цитокинов Th1: интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерферона  $\gamma$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$ , а также цитокинов Th9 – ИЛ-9 и Th22 – ИЛ-22. С другой стороны, витамин D стимулирует пролиферацию Th2 и секрецию противовоспалительных цитокинов Th2 (ИЛ-3, 4, 5, 6, 10, 13) [20–23]. В клетках в очаге воспаления отмечается локальное повышение концентрации активных метаболитов витамина D, что имеет выраженный защитный характер [24]. Хорошо известны и описаны иммуномодулирующее действие, активация синтеза эпителиальными клетками респираторного тракта кателицидина, препятствующего проникновению патогенов в нижние дыхательные пути [25–27]. Экспериментальные данные подтверждают участие витамина D в противовирусном ответе, особенно в отношении оболочечных вирусов. По всей вероятности, вирулицидная активность витамина D опосредована его способностью индуцировать экспрессию антимикробных пептидов – HBD-2 и кателицидина (LL-37) [25, 26, 28].

## Витамин D и инфекционные заболевания у детей

**Связь дефицита витамина D и ОРВИ.** В 1981 г. R. Норе-Simpson предположил наличие связи между солнечным излучением и сезонностью эпидемии гриппа [29, 30]. Витамин D является фактором повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у взрослых [31, 32] и детей [11, 33]. Эта взаимосвязь прослеживается с ранних периодов онтогенеза – у новорожденных, имеющих низкий уровень витамина D при рождении, наблюдается повышенный риск развития острой инфекции нижних дыхательных путей [34]. Низкий уровень витамина D, а не рост вирусной активности в настоящее время рассматривается как причина увеличения респираторной заболеваемости в течение зимних месяцев [30, 34]. Уже давно показаны существующие устойчивые взаимосвязи между уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> и сезонным ростом заболеваемости ОРВИ [31]. На основании анализа данных III Национального исследования здоровья и питания населения США [23], Европейского и Североамериканского обществ по детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии была еще раз подтверждена выраженная обратно пропорциональная связь между концентрацией 25(OH)D<sub>3</sub> [25(OH)D] в сыворотке крови и уровнем заболеваемости острыми респираторными (ОРИ) и кишечными инфекциями. Таким образом, эпидемиологические исследования свидетельствуют, что дефицит витамина D увеличивает риск заболевания гриппом и другими острыми инфекциями дыхательных путей. В другом масштабном исследовании 18 883 подростков, изучавшем связь уровня 25(OH)D в крови с частотой инфекций верхних дыхательных путей, показано, что частота ОРИ была на 25–35% меньше при высокой обеспеченности витамином D [34]. Другие исследования демонстрируют подобные результаты [23, 35]. Показана зависимость между уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> и частотой госпитализации по поводу острых респираторных заболеваний у детей [18]. В мета-анализе данных 25 рандомизированных контролируемых исследований (10 933 пациента) показан общий защитный эффект приема витамина D для профилактики ОРИ. Уровень 25 нг/мл является критическим порогом дефицита витамина D и связан с повышенным риском развития ОРИ [21, 32, 33]. Лица с наименьшим уровнем 25(OH)D имеют наибольший риск заболеваемости ОРВИ, а также более тяжелое течение и длительность заболевания. Ежедневный или еженедельный прием витамина D снижает этот риск [26, 35]. По результатам двойных слепых плацебо-контролируемых исследований применение витамина D в зимнее время снижает заболеваемость гриппом, особенно у школьников. В японском исследовании при дополнительном приеме школьниками витамина D 1200 МЕ/сут заболеваемость гриппом снизилась на 42%. У школьников 7–10 лет добились снижения заболеваемости ОРИ в зимнее время на 50% путем приема в течение 7 нед витамина D в дозе 300 МЕ/сут [36].

**Витамин D и COVID-19. Итоги 2020–2021 гг.** Как показали исследования последних двух лет, дефицит витамина D связан с повышенной частотой, степенью тяжести, выраженностью респираторной дисфункции и смертностью от COVID-19 [37]. Низкие уровни сильно коррелируют со смертностью и другими аспектами неблагопри-

ятного исхода [38]. Экспериментальные исследования показали, что витамин D проявляет несколько видов биологической активности, считающихся протективными по отношению к COVID-19. К ним относятся иммуномодулирующее действие на врожденный и адаптивный иммунитет системы, регулирующие эффекты на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему в почках и легкие и защитные эффекты против эндотелиальной дисфункции и тромбоза [39]. Витамин D активирует экспрессию многих генов, участвующих в поддержании иммунитета против коронавирусов и других одноцепочечных РНК-вирусов (интерферонзависимая защита), ослабляет эффекты цитокинового шторма, способствует компенсации хронической коморбидной патологии.

Уровень витамина в крови оказывает влияние на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции: низкий показатель связан с тяжелым течением заболевания, повышенным уровнем госпитализации и смертностью [3, 40–45].

В Европе, Италии [46] и Испании, странах с наибольшей распространенностью низкого уровня 25(OH)D, как известно, эпидемия протекала тяжелее. Более высокая смертность в США наблюдалась по мере удаления от экватора. Установлено, что тяжелые формы COVID-19 более распространены у пациентов с дефицитом витамина D [44, 46]. Выявлена высокая частота дефицита витамина D у пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии [47]. Уровни меньше 30 нг/мл установлены у 75% пациентов и у 85% больных в отделении интенсивной терапии [44]. Выявленная взаимосвязь дефицита витамина D с нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением позволяет предположить иммунопосредованное влияние на исход у пациентов с COVID-19 [46, 47]. Тяжелый дефицит витамина D чаще определялся у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом и ассоциировался с повышенной летальностью среди больных [47].

Адекватная обеспеченность и прием витамина D связаны со снижением риска заражения COVID-19 и смерти [46]. В исследовании А. D'Avolio и соавт. показано, что в случае положительного результата полимеразной цепной реакции средний уровень витамина D составил 11,1 нг/мл в сравнении с 24,6 нг/мл среди тех, у кого был отрицательный результат теста на COVID-19 [48]. У пациентов с острым тяжелым течением COVID-19 средний уровень витамина D был ниже, чем у бессимптомных больных – 14 нг/мл против 28 нг/мл [44].

В настоящее время уже накоплены научные данные, свидетельствующие, что оптимальный уровень 25(OH)D (30–60 нг/мл) в крови снижает риски COVID-19 (снижение риска инфицирования, снижение риска тяжелого заболевания, сниженный риск смерти) [39]. Таким образом, компенсация дефицита витамина D и поддержание его на должном уровне в течение всей жизни – важный компонент профилактики COVID-19 [49, 50]. Так, по мнению S. Wimalawansa, рекомендуемая суточная доза витамина D<sub>3</sub> 1000–2000 МЕ для детей и 4000–5000 МЕ для взрослых имеет очевидный эффект и низкий риск токсичности [39, 46, 51].

## Адаптация, дезадаптация и риски для здоровья при дефиците витамина D

Конец XX и начало XXI в. характеризуются резким (драматически) ухудшением здоровья детей. Здоровье – спо-

способность организма сохранять свой гомеостаз в процессе адаптации к разным факторам внешней среды. При определенных негативных условиях или, например, дефицитных состояниях, возникают дезадаптация и нарушение гомеостаза, проявляющиеся в ряде разных функциональных и структурных повреждений систем организма и в конечном итоге – развитием патологических процессов. Последствиями длительно сохраняющейся дезадаптации являются изменение функционального состояния организма, омоложение возраста дебюта хронической патологии, ускорение темпов биологического старения, хронизация болезней. Совершенно очевидно, что наиболее эффективными мерами по предупреждению формирования хронической патологии выступают раннее выявление функциональных расстройств и своевременное лечение заболеваний, устранение дефицитных состояний. Хорошо известно, что эффективность работы основных регулирующих систем детского организма обеспечивается во многом ресурсным состоянием – достаточным непрерывным поступлением основных групп питательных веществ, адекватных потребностям растущего организма в процессе пре- и постнатального развития. Адаптационные реакции, как писал И.В. Давыдовский, действуют по принципу опережающего отражения событий [52]. Поэтому в дебюте адаптационной реакции деятельность организма осуществляется при полной мобилизации функциональных резервов, в связи с чем сначала возникает фаза напряженной адаптации, которая может смениться фазами относительной компенсации и декомпенсации [53]. Физиологическое значение стрессовой реакции в основном заключается в энергетическом обеспечении специфических компонентов адаптации. Ресурсное состояние определяет исход хронической стрессовой реакции, при этом витамин D играет роль в ее преодолении при инфекционном процессе.

### **Необходимость изучения статуса витамина D у индивидуума**

Несколько важных обстоятельств профилактики и лечения требует особого обсуждения. Во-первых, необходимо отчетливо представлять, что обеспеченность витамином D – непостоянная величина, это динамический параметр, который существенно зависит от сезона, диеты, географической широты, физической активности, времени сна, ожирения и приема витамина D [54]. Более постоянным является индекс ответа на витамин D – статическая величина, мало меняющаяся в течение жизни человека. Во-вторых, и в многочисленных исследованиях, и в клинической практике N. Binkley (2010 г.) показана существенная индивидуальная вариабельность ответа витамин D – гормональной системы на одну и ту же дозу витамина D. Эта вариабельность зависит от многих причин, основная – генетическая (индекс ответа на витамин). Так, известно, что около 25% взрослых и, вероятно, детей и подростков имеют низкий ответ [21, 32, 55]. В этом случае они должны получать более высокие суточные дозы витамина D, чем пациенты с высоким уровнем ответа. Но чаще всего речь идет о наличии у индивидуума нескольких факторов риска, приводящих к повышению потребности в витамине D (ожирение, инсулинорезистентность и пр.) и/или нарушающих его поступление (например, функциональные и органические заболева-

ния желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением процесса мицеллирования витамина D) [17].

Рекомендации для достижения оптимального статуса витамина D, определяющего состояние здоровья человека, должны быть персонализированы (в рутинной клинической практике, как правило, назначаются фиксированные дозы витамина D для всех пациентов) [17, 55, 56]. Лучший способ подобрать оптимальную дозу – это адаптировать ее к конкретному человеку путем измерения сывороточного 25(OH)D и корректировки дозы витамина D для достижения уровня 25(OH)D более 30 нг/мл. Необходимо помнить, что естественный механизм усвоения витамина D требует образования мицеллярного раствора в организме человека, который зависит от состояния пищеварительной системы, приема и состава пищи. Именно поэтому выбор формы препарата (жирорастворимая, мицеллированная) должен базироваться на оценке состояния желудочно-кишечного тракта по способности метаболизации витамина, т.е. оптимальным будет назначение водорастворимых форм витамина D [57]. Эффективность применения препаратов водного раствора холекальциферола (Аквадетрим) доказана в многочисленных исследованиях [58]. Использование препарата, созданного на основе мицеллированного раствора холекальциферола (Аквадетрим), обуславливает хорошую степень всасывания независимо от состава пищи, приема лекарств или состояния желудочно-кишечного тракта. В Российской Федерации зарегистрировано несколько лекарственных препаратов витамина D, а также на рынке присутствует большое количество биологически активных добавок (БАД), содержащих холекальциферол. При выборе препарата необходимо учитывать эффективность и профиль безопасности лекарств. Важно помнить, что недостаточность/дефицит витамина D являются заболеваниями (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра E55), требующим лечения, и только в инструкции по применению лекарственных препаратов есть такие показания. Тогда как применение БАД – источника витамина D ограничено для профилактики суточной нормы при отсутствии дефицита или недостаточности витамина D, при этом верхний допустимый уровень потребления не может превышать 600 МЕ/сут (утвержденные величины суточного потребления БАД для взрослых в составе специализированных пищевых продуктов и БАД к пище, решение Комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 №299; ред. от 09.09.2019).

В-третьих, широкий спектр факторов риска дефицита витамина D, часто определяющих его статус у конкретного индивидуума, диктует необходимость их дальнейшего изучения для уточнения категории лиц, которым показан прицельный биохимический скрининг с последующим применением современных схем медикаментозной коррекции. Принципиально важный момент: для активации VDR необходим адекватный уровень витамина D в крови – 25(OH)D, свидетельствующий о нормальной обеспеченности субстратом для последующего внутриклеточного синтеза 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

### **Заключение**

Значимость своевременного выявления и коррекции дефицита и недостаточности витамина D у ребенка – актуальная проблема, решение которой способно повлиять на

снижение роста заболеваемости и увеличение числа здоровых детей. Системные нарушения, ассоциирующиеся с дефицитом витамина D в организме, требуют скринингового и целенаправленного обследования населения на содержание витамина D в плазме крови с его последующей коррекцией, при этом надо четко понимать, что прием витамина D должен быть постоянным, длительным.

Во всем мире для решения проблемы дефицита витамина D сделано очень много. Существуют и определены современные стратегии его преодоления. Разработаны национальные руководства, клинические рекомендации для взрослых. Несомненным достижением современной педиатрии стала национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» при инициативном руководстве профессора И.Н. Захаровой и непосредственном участии фармкомпаний «Акрихин». Накоплен большой массив данных, идут постоянный анализ и систематизация полученных результатов. Огромная задача – работа по выявлению и устранению факторов риска у индивидуума и в популяции в целом, как это делается в других странах [54]. В настоящее время нужна разработка национальной программы по проблеме лечения и профилактики витамина D у детей старших возрастов. Необходимо срочное и обязательное включение в политику здравоохранения всех стран долгосрочных программ решения проблемы дефицита витамина D (разработка алгоритма скрининга, профилактики и лечения D-дефицитного синдрома) для всех категорий населения, особенно детей, подростков и беременных женщин.

**Раскрытие информации.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure.** The author declares that she has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

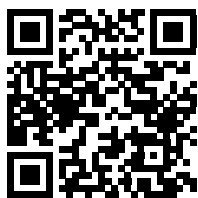
#### Литература/References

1. Боровик Т.Э., Громова О.А., Захарова И.Н., и др. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. Национальная программа. 2-е изд. М., 2021 [Borovik TE, Gromova OA, Zaharova IN, et al. 'Nedostatocnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossijskoi Federatsii: sovremennye podhody k korrektsii. Natsional'naja programma. 2-e izd. Moscow, 2021 (in Russian)].
2. Дроздов В.Н. Дефицит витамина D как фактор полиморбидности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;118(6):82-8 [Drozдов VN. Vitamin D deficiency as a factor polymorbidity. *Eksperimental'naja i klinicheskaia gastroenterologija*. 2015;118(6):82-8 (in Russian)].
3. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):353-73. DOI:10.4065/81.3.353

4. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):18-28. DOI:10.1093/ajcn/84.1.18
5. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos*. 2012;7:155-72. DOI:10.1007/s11657-012-0093-0
6. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):976-89. DOI:10.1016/j.autrev.2013.02.004
7. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):671-80. DOI:10.1016/j.beem.2011.06.007
8. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., и др. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска. *Экология человека*. 2018;1:60-4 [Malyavskaya SI, Kostrova GN, Lebedev AV, et al. 25(OH)D Levels in the population of Arkhangel'sk city in different age groups. *Ekologiya cheloveka*. 2018;1:60-4 (in Russian)].
9. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н., и др. Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2021;66(1):78-84 [Kondratyeva EI, Loshkova EV, Zakharova IN, et al. Assessment of vitamin D supply in children of Moscow and the Moscow Region. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. 2021;66(1):78-84 (in Russian)]. DOI:10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84
10. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):84-92 [Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84-92 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12736
11. Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Сардарян И.С., и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия*. 2015;94(2):175-84 [Torshin IYu, Limanova OA, Sardaryan IS, et al. Provision of vitamin D in children and adolescents aged 7 to 14 years and the relationship of deficiency of vitamin D with violations of children's health: the analysis of a large-scale sample of patients by means of data mining. *Pediatrics*. 2015;94(2):175-84 (in Russian)].
12. Palermo NE, Holick MF. Vitamin D, bone health, and other health benefits in pediatric patients. *J Pediatr Rehabil Med*. 2014;7(2):179-92. DOI:10.3233/PRM-140287
13. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys*. 2000;374(2):334-8. DOI:10.1006/abbi.1999.1605
14. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol*. 1997;154(Suppl.):S57-73.
15. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocr Metab*. 2001;86(2):888-94. DOI:10.1210/jcem.86.2.7220
16. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):26-34. DOI:10.1210/jc.2008-1454
17. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D – smena paradigmy. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
18. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., и др. Взаимосвязь инфекционной заболеваемости и недостаточности витамина D: современное состояние проблемы. *Инфекционные болезни*. 2018;16(3):69-78 [Zakharova IN, Klimov LYa, Kasyanova AN, et al. Interrelationships between the incidence of infectious diseases and vitamin D deficiency: the current state of the problem. *Infektsionnye bolezni*. 2018;16(3):69-78 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2018-3-69-78
19. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Immunol*. 2017;7:697. DOI:10.3389/fimmu.2016.00697
20. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol*. 2011;186(10):5968-74. DOI:10.4049/jimmunol.1003332
21. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология*. 2015;36(1):62-6 [Pigarova EA, Pleshchev AV, Dzeranova LK. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunologiya*. 2015;36(1):62-6 (in Russian)].
22. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):365-79. DOI:10.1016/j.ecl.2010.02.010

23. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):384-90. DOI:10.1001/archinternmed.2008.560
24. Panda DK, Miao D, Tremblay ML, et al. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D alpha-hydroxylase enzyme: evidence for skeletal reproductive and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(13):7498-503. DOI:10.1073/pnas.131029498
25. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., и др. Современные представления об иммуотропных эффектах витамина D. *Вопросы практической педиатрии.* 2019;14(1):7-17 [Zakharova IN, Klimov LYa, Kasyanova AN, et al. Modern conception about vitamin D immunotropic effects. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2019;14(1):7-17 (in Russian)]. DOI:10.20953/1817-7646-2019-1-7-17
26. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Заплатников А.Л., и др. Влияние витамина D на иммунный ответ организма. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2020;2:29-37 [Zakharova IN, Maltsev SV, Zaplatnikov AL, et al. Influence of vitamin D on the immune response of the organism. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2020;2:29-37 (in Russian)]. DOI:10.26442/26586630.2020.2.200238
27. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Высочина И.Л., Завгородняя Н.Ю. Дефектины и дефензин-зависимые заболевания. Одесса: ВМВ, 2011 [Abaturon AE, Gerasimenko ON, Vysochina IL, Zavgorodnyaya NYu. Defenziny i defenzin-zavisimye zabolevaniya. Odessa: VMV, 2011 (in Russian)].
28. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* 2011;50(3):194-200. DOI:10.1016/j.jcv.2010.12.006
29. Hope-Simpson RE. The role of season in the epidemiology of influenza. *J Hyg (Lond).* 1981;86(1):35-47. DOI:10.1017/s0022172400068728
30. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr.* 2011;106(9):1433-40. DOI:10.1017/S0007114511001991
31. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129-40. DOI:10.1017/S0950268806007175
32. Каронова Т.Л., Васькова М.А., Гусев Д.А., и др. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(3):295-303 [Karonova TL, Vashukova MA, Gusev DA, et al. Vitamin D deficiency as a factor for immunity stimulation and lower risk of acute respiratory infections and COVID-19. *Arterial Hypertension.* 2020;26(3):295-303 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303
33. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. DOI:10.1136/bmj.i6583
34. Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, et al. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(4):473-7. DOI:10.1038/sj.ejcn.1602960
35. Zhou J, Du J, Huang L, et al. Preventive effects of vitamin D on seasonal influenza a in infants: a multicenter, randomized, open, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(8):749-54. DOI:10.1097/INF.0000000000001890
36. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1255-60. DOI:10.3945/ajcn.2009.29094
37. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-6. DOI:10.1001/jama.2020.4683
38. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China summary of a report of 72,314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. DOI:10.1001/jama.2020.2648
39. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and its potential benefit for the covid-19 pandemic. *Endocr Pract.* 2021;27(5):484-93. DOI:10.1016/j.eprac.2021.03.006
40. Taha R, Abureesh S, Alghamdi S, et al. The relationship between vitamin D and infections including COVID-19: any hopes? *Int J Gen Med.* 2021;14:3849-70. DOI:10.2147/IJGM.S317421

41. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, et al. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.19722
42. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020;12(11):3361. DOI:10.3390/nu12113361
43. Benskin LL. A basic review of the preliminary evidence that COVID-19 risk and severity is increased in vitamin D deficiency. *Front Public Health*. 2020;8:513. DOI:10.3389/fpubh.2020.00513
44. Vasheghani M, Jannati N, Baghaei P, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and the severity of COVID-19 disease and its mortality. *Sci Rep*. 2021;11(1):17594. DOI:10.1038/s41598-021-97017-9
45. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. DOI:10.1001/jama.2020.1585
46. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronaviruses – COVID-19: What can we do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci*. 2020;7:432-8.
47. Бычинин М.В., Мандель И.А., Клыпа Т.В., и др. Распространенность гиповитаминоза D у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая практика*. 2021;12(1):25-32 [Bychinin MV, Mandel' IA, Klypa TV, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in COVID-19 patients in the intensive care unit. *Klinicheskaja praktika*. 2021;12(1):25-32 (in Russian)]. DOI:10.17816/clinpract64976
48. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359. DOI:10.3390/nu12051359
49. Громова О.А., Торшин И.Ю., Малявская С.И., Лапочкина Н.П. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19. *РМЖ*. 2020;28(9):32-8 [Gromova OA, Torshin IYu, Malyavskaia SI, Lapochkina NP. About the prospects of using vitamin D and other micronutrients in the prevention and therapy of COVID-19. *RMZh*. 2020;28(9):32-8 (in Russian)].
50. Громова О.А., Торшин И.Ю., Габдулина Г.Х. Пандемия COVID-19: защитная роль витамина D. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):132-45 [Gromova OA, Torshin IYu, Gabdulina GH. COVID-19 pandemic: protective role of vitamin D. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):132-45 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.044
51. WHO Director-General's opening remarks at the Special Session of the World Health Assembly. 29 November 2021. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-special-session-of-the-world-health-assembly---29-november-2021>. Accessed: 30.12.2021.
52. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина, 1969 [Davydovskii IV. Obshchaia patologiia cheloveka. Moscow: Meditsina, 1969 (in Russian)].
53. Судаков К.В. Эволюция концепции стресса. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2008;11:59-66 [Sudakov KV. Evolution of the stress concept. *Vestnik Rossijskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2008;11:59-66 (in Russian)].
54. Valtueña J, González-Gross M, Huybrechts I, et al. Factors associated with vitamin D deficiency in European adolescents: the HELENA study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59(3):161-71. DOI:10.3177/jnsv.59.161
55. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-84 [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(4):60-84 (in Russian)].
56. COVID-19 rapid guideline: vitamin D. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 17 December 2020. NICE Guideline. 2020;187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566063/>. Accessed: 30.12.2021.
57. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. *Фарматека*. 2015;1(294):28-35 [Gromova OA, Torshin IYu, Pronin AV. Osobennosti farmakologii vodorastvorimoi formy vitamina D na osnove mitsell. *Farmateka*. 2015;1(294):28-35 (in Russian)].
58. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-10. DOI:10.1093/ajcn/77.1.204



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021