

Т.С. Кашинская¹, Н.В. Шахова¹, Ю.Ф. Лобанов¹, Е.М. Камалтынова²¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Распространенность недостаточности/дефицита витамина D и их влияние на риск развития и течение атопического дерматита у детей

Контактная информация:

Кашинская Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета

Адрес: 656038, Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел.: +7 (3852) 61-91-82, e-mail: kashinskaya_agmu@mail.ru

Статья поступила: 16.06.2022, принята к печати: 26.08.2022

В последние десятилетия получены убедительные данные об участии витамина D в патогенезе атопического дерматита (АтД). В большом количестве исследований у пациентов с АтД обнаружена низкая концентрация 25(OH)D в крови, которая, по некоторым данным, ассоциирована с высокой концентрацией аллерген-специфических IgE. Представлен анализ распространенности низкой концентрации 25(OH)D, ассоциации недостаточности витамина D с тяжестью АтД и сенсibilизацией к аллергенам, а также связи нарушений приема витамина D с риском развития АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, 25(OH)D, специфические IgE, дефицит, витамин D

Для цитирования: Кашинская Т.С., Шахова Н.В., Лобанов Ю.Ф., Камалтынова Е.М. Распространенность недостаточности/дефицита витамина D и их влияние на риск развития и течение атопического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(4):305–310. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i4.2435>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — хронический аллерго-дерматит, развитие которого связано с генетическими факторами, нарушениями иммунной системы, дефектами кожного барьера, а также влиянием факторов окружающей среды [1, 2]. В последние десятилетия появились убедительные данные об участии витамина D в патогенезе АтД, что связано с наличием специфического рецептора к витамину D (vitamin D receptor; VDR), расположенного на клетках иммунной системы, таких как лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки [3, 4]. Опосредованно через этот рецептор витамин D

влияет на иммунный ответ в коже, препятствуя активации дендритных клеток, угнетая выработку иммуноглобулина E (IgE) и провоспалительных цитокинов — интерлейкинов IL-2 [5], IL-4 [6], IL-12 [7], IL-13 [6], IL-17 [8], интерферона гамма (IFN γ) [9], а также стимулируя выработку противовоспалительного цитокина IL-10 [10]. Опубликованы данные о стимулирующем влиянии витамина D на выработку кератиноцитами антимикробного пептида кателицидина [11, 12], снижение концентрации которого приводит к нарушениям в системе местного иммунного ответа и барьерной функции кожи, что является ключевыми звеньями патогенеза АтД [13–15].

Tatiana S. Kashinskaya¹, Natalia V. Shakhova¹, Yriy F. Lobanov¹, Elena M. Kamaltynova²¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Prevalence of Vitamin D Insufficiency/Deficiency and Their Role in Atopic Dermatitis Development and Course in Children

Various conclusive evidence on the role of vitamin D in the pathogenesis of atopic dermatitis (AD) has been obtained in recent decades. Many studies have shown that patients with AD have low concentration of 25(OH)D in blood associated with high concentration of allergen specific IgE (according to several reports). The analysis of low 25(OH)D concentration prevalence, association of vitamin D deficiency with AD severity and sensitization to allergens, and association of vitamin D disorders with risk of AD development is presented.

Keywords: atopic dermatitis, children, 25(OH)D, specific IgE, deficiency, vitamin D

For citation: Kashinskaya Tatiana S., Shakhova Natalia V., Lobanov Yriy F., Kamaltynova Elena M. Prevalence of Vitamin D Insufficiency/Deficiency and Their Role in Atopic Dermatitis Development and Course in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(4):305–310. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i4.2435>

В ряде исследований продемонстрирована более низкая концентрация 25(OH)D у детей с АтД по сравнению с таковой у здоровых сверстников [16, 17], а также ассоциация концентрации 25(OH)D со степенью тяжести АтД [18–20] и уровнем специфических IgE в сыворотке крови [14, 21]. Определение общего 25(OH)D в сыворотке крови, включая его метаболиты 25(OH)D₂ (эргокальциферол) и 25(OH)D₃ (холекальциферол), позволяет оценить статус обеспеченности витамином D, а также проводить мониторинг при коррекции дефицитного состояния [22].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Недостаточность витамина D рекомендуется устанавливать при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови в пределах 21–29 нг/мл, дефицит — < 20 нг/мл [23]. Однако в разных исследованиях пороговые значения концентрации 25(OH)D, используемые для определения недостаточности/дефицита витамина D, могут сильно варьировать. Как результат, варьируют и показатели распространенности этих состояний. Так, по результатам международного исследования Vitamin D Standardization Program (14 стран Европейского союза) концентрация 25(OH)D в сыворотке крови < 30 нмоль/л обнаружена у 13% населения, среди детей в возрасте 1–6 лет — у 4–7%, 7–14 лет — у 1–8%, 15–18 лет — у 12–40% [24]. В Канаде концентрация 25(OH)D < 50 нмоль/л зафиксирована у 32% детей первых двух лет жизни [25], в Норвегии < 30 нмоль/л — менее чем у 2%, < 50 нмоль/л — почти у 25% [26], на севере США (штат Аляска) < 15 нг/мл — у 11%, < 25 нг/мл — у 20% детей того же возраста [27]. Высокая распространенность недостаточности и дефицита витамина D отмечается также и в южных странах: в Иордании концентрация 25(OH)D < 20 нг/мл выявлена у 56,5% детей дошкольного возраста, < 12 нг/мл — у 19,8% [28], в Саудовской Аравии дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) в детской и взрослой популяциях, по разным данным, варьирует в пределах от 63,5 до 81% [29, 30], в Иране среди детей в возрасте младше двух лет концентрация 25(OH)D 10–30 нг/мл была у 46,6%, < 10 нг/мл — у 7,9%; < 30 нг/мл отмечена у 42,9% детей той же возрастной группы [31]. В странах Азии (Индонезия, Таиланд, Вьетнам, Малайзия) распространенность недостаточности/дефицита витамина D (25(OH)D < 50 нмоль/л) среди детей составляет от 40 до 50% [32]. Несмотря на повышенную инсоляцию, высокая распространенность недостаточности и дефицита витамина D в детской популяции регистрируется и в таких странах, как Новая Зеландия и Австралия. Так, в Новой Зеландии концентрация 25(OH)D < 25 нмоль/л была у 7% детей, < 50 нмоль/л — у 48% [33]. Среди подростков (12–17 лет), проживающих в Австралии, у 17% концентрация 25(OH)D в сыворотке крови была < 50 нмоль/л [34]. По данным российского многоцентрового исследования «РОДНИЧОК», проведенного с ноября 2013 по октябрь 2014 г. среди детей первых трех лет жизни, распространенность дефицита витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) составила 27% в Москве, 29% — в Екатеринбурге, 30% — в Архангельске, 65% — в Новосибирске, 67% — в Казани, 73% — во Владивостоке [35]. Следует отметить и неуклонный рост распространенности недостаточности/дефицита витамина D. Например, в Южной Корее в период с 2004 по 2014 г. распространенность этого состояния

(25(OH)D < 50 нмоль/л) выросла с 51 до 68% у мужчин и с 75 до 82,5% у женщин [36]. В США также зарегистрировано снижение средней концентрации 25(OH)D у взрослых на 5–20 нмоль/мл в период с 1988–1992 по 2000–2004 гг. [37].

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

АтД является многофакторным заболеванием, патогенез которого связан с взаимодействием генетических и иммунологических механизмов, нарушением кожного барьера, а также воздействием факторов внешней среды [1, 2]. Однако ключевым звеном патогенеза АтД являются иммунологические нарушения. Контакт кожи с аллергеном приводит к активации дендритных клеток (клетки Лангерганса), которые мигрируют в регионарные лимфоузлы, где стимулируют дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Th2-лимфоциты с развитием Th2-иммунного ответа, сопровождающегося повышенной секрецией провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-31) [38, 39]. Наиболее значимыми цитокинами Th2-иммунного ответа являются IL-4 и IL-13, которые способствуют миграции эозинофилов в очаг воспаления и стимулируют выработку IgE [5, 6]. При хроническом течении АтД преобладает Th1-иммунный ответ с повышенным синтезом IFN γ и IL-5 [40]. В ответ на выработку провоспалительных цитокинов снижается экспрессия генов, отвечающих за синтез филагрина и лорикрина, что может приводить к нарушению кожного барьера и вторичному инфицированию кожи [41, 42].

Влияние витамина D на иммунный ответ в коже обусловлено наличием на лимфоцитах, нейтрофилах, макрофагах и дендритных клетках рецептора VDR [3, 4], связываясь с которым активные метаболиты витамина D ингибируют активацию этих клеток и выработку IgE [5], а также провоспалительных цитокинов (IL-2 [5], IL-4 [6], IL-12 [7], IL-13 [6], IL-17 [8], IFN γ [9]). К.Н. Yip и соавт. в исследовании *in vitro* показали подавление метаболитами витамина D продукции IgE, а также в условиях *in vivo* при эпикутанном воздействии метаболитов витамина D обнаружили снижение выраженности IgE-опосредованной воспалительной реакции [43]. Кроме того, показано, что витамин D стимулирует выработку тучными клетками противовоспалительного цитокина IL-10 [9]. В исследовании P. Di Filippo и соавт. продемонстрировано значительное снижение концентрации IL-4 (в среднем с 9,0 до 1,4 пг/мл; $p < 0,001$) у детей с АтД после приема витамина D в дозе 1000 МЕ/сут в течение 3 мес [9]. А. Lipińska-Opałka и соавт. выявили у детей с АтД при снижении концентрации 25(OH)D менее 20 нг/мл более высокий уровень IL-17 по сравнению с контрольной группой (5,99 и 0,00 пг/мл соответственно) [44]. J. Anderson и соавт. в условиях *in vitro* зафиксировали снижение концентрации IL-17 при воздействии активным метаболитом витамина D [45].

Контроль защитной функции кожи витамин D осуществляет, не только влияя на иммунологические механизмы, но и усиливая синтез кератиноцитами антимикробных пептидов, таких как кателицидин [11, 12, 25]. Витамин D может напрямую регулировать дифференцировку кератиноцитов посредством взаимодействия с VDR, что продемонстрировано в исследованиях *in vitro* [46, 47]. Соответственно, снижение концентрации 25(OH)D в кро-

ви приводит к нарушению местного иммунного ответа кожи и нарушению ее барьерной функции, что на фоне сенсibilизации к внешним аллергенам и влечет за собой развитие АтД [13–15].

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА РИСК РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению ассоциации концентрации 25(OH)D в крови беременных женщин и в пуповинной крови новорожденных с развитием АтД, вопрос о влиянии дефицита витамина D на риск развития АтД остается спорным. Так, M. Smith и соавт. зафиксировали почти 5-кратное повышение риска развития АтД к двум годам жизни у детей, матери которых имели концентрацию 25(OH)D < 30 нмоль/л в I триместре беременности [48]. Аналогичные результаты были продемонстрированы ранее в метаанализе 2016 г. [49]. Однако по данным метаанализа, опубликованного в 2020 г., снижение риска развития АтД после приема витамина D (дозы в разных исследованиях от 400 до 200 000 МЕ/сут) во время беременности или в первые годы жизни ребенка статистически не подтверждено (отношение шансов (ОШ) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–1,11) [50]. При изучении ассоциации концентрации 25(OH)D в пуповинной крови новорожденных с риском развития АтД в детском возрасте M.M. Li и соавт. выявили более высокую частоту АтД у детей при концентрации 25(OH)D в пуповинной крови < 30 нг/мл в сравнении с таковой при концентрации 25(OH)D ≥ 30 нг/мл (57 и 46% соответственно; $p < 0,05$) [51]. D.J. Palmer и соавт. отметили снижение риска развития АтД у детей трех лет жизни на 8% при повышении концентрации 25(OH)D в пуповинной крови на 10 нмоль/л (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,86–0,97; $p = 0,005$) [52]. Вместе с тем результаты метаанализа (2018) не подтверждают наличие этой связи [53]. K. Rueter и соавт. не обнаружили профилактического эффекта от приема витамина D в дозе 400 МЕ/сут на первом году жизни на риск развития АтД к 2,5 годам жизни (ОШ 1,19; 95% ДИ 0,79–1,80) [54], хотя O. Väsk и соавт. показали повышение риска развития АтД у детей к шести годам при содержании витамина D в рационе питания на первом году жизни более 520 МЕ/сут (ОШ 2,44; 95% ДИ 1,0–5,95) [55]. По результатам российского пилотного исследования с участием детей в возрасте 3–6 лет была установлена связь высокого риска развития АтД с нарушением приема витамина D на первом году жизни [56].

КОНЦЕНТРАЦИЯ 25(OH)D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

В большинстве исследований зафиксированы более низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у детей и взрослых с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками. Однако в разных исследованиях величина различий была неодинаковой. Так, например, по данным H.M. Cheng и соавт., концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у взрослых и детей с АтД была лишь незначительно ниже, чем у здоровых ($18,58 \pm 0,29$ и $19,20 \pm 0,15$ нг/мл соответственно; $p = 0,02$) [57]. Подобные результаты получены и в исследовании T.Y. Nap и соавт. ($15,06 \pm 4,64$ и $16,25 \pm 6,60$ нг/мл у больных с АтД и здоровых соответственно; $p = 0,036$) [16], тогда как в исследовании

B.R. Cheon и соавт. различия были более заметными ($23,1 \pm 1,7$ и $35,9 \pm 2,9$ нг/мл соответственно; $p = 0,05$) [17]. Метаанализ, опубликованный в 2019 г., подтвердил, что у детей с АтД концентрация 25(OH)D ниже, чем у их здоровых сверстников [58]. Отечественными авторами также зафиксированы статистически значимые различия концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у детей в возрасте 3–6 лет с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками (медианные значения — 25,1 (межквартильный интервал 18,9–30,4) и 32,7 (25,1–36,4) нг/мл соответственно; $p = 0,003$) [59]. Однако ряд исследователей не обнаружили различий концентрации 25(OH)D у пациентов с АтД и контрольной группы [60, 61].

АССОЦИАЦИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ 25(OH)D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С ТЯЖЕстью АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Ряд исследователей продемонстрировали ассоциацию концентрации 25(OH)D со степенью тяжести АтД. Так, O. Su и соавт. зафиксировали статистически значимую разницу в концентрации 25(OH)D у детей в возрасте 2–16 лет со среднетяжелым и тяжелым течением АтД по сравнению с пациентами с легким течением заболевания [18]. Похожие результаты получены в исследованиях R. Sanmartin и соавт. [19], S. Farajzadeh и соавт. [20], P. Chaweeakultra и соавт. [62], B.R. Cheon и соавт. [17], A. Akan и соавт. [63], а также в исследовании отечественных авторов [59]. Однако в некоторых исследованиях такие различия не были обнаружены. Так, не выявили статистически значимых различий концентрации 25(OH)D при легком, среднетяжелом и тяжелом течении АтД у детей R. Robl и соавт. ($22,1 \pm 7,3$; $20,8 \pm 6,5$ и $21,9 \pm 9,3$ нг/мл соответственно; $p = 0,60$) [64], а также Y.W. Lee и соавт. ($27,2$; $23,1$ и $16,0$ нг/мл соответственно; $p = 0,072$) [60].

Опубликованы исследования, демонстрирующие положительное влияние приема витамина D на тяжесть АтД. Так, M. Amestejani и соавт. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показали статистически значимое снижение индекса SCORAD при добавлении к лечению витамина D в дозе 1600 МЕ/сут в течение 60 сут ($24,8 \pm 4,1$ балла до начала приема витамина D до $15,3 \pm 3,1$ балла на фоне лечения; $p < 0,05$), но не в группе плацебо [65]. В проспективном наблюдательном исследовании R.R. Imoto и соавт. прием витамина D в течение 3 мес привел к статистически значимому увеличению средней концентрации 25(OH)D в сыворотке крови по сравнению с исходным значением ($35,9$ и $23,7$ нг/мл соответственно; $p < 0,001$) и снижению тяжести АтД (индекс SCORAD 19,4 и 12,3 балла соответственно; $p < 0,001$) [66]. Положительное влияние приема витамина D на тяжесть АтД подтверждено в двух метаанализах, опубликованных в 2016 г.: установлено снижение индекса SCORAD на 5,85 балла (95% ДИ от –7,66 до –4,05; 11 исследований, из них 4 — рандомизированные) и на 5,81 балла (95% ДИ от –9,03 до –2,59; 9 исследований, из них 4 — рандомизированные) [67, 68]. По данным двух независимых метаанализов (включено 14 и 8 исследований соответственно), опубликованных в 2019 г., снижение индекса SCORAD составило 11 баллов (95% ДИ от –13 до –9) при приеме витамина D в дозе 1000–2000 МЕ/сут в течение 1–2 мес [58] и 5,96 балла (95% ДИ от –7,69 до –4,23) при приеме витамина D в дозе 1600–5000 МЕ/сут в течение 1–3 мес [69].

АССОЦИАЦИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ 25(ОН)D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С УРОВНЕМ СПЕЦИФИЧЕСКИХ IGE

Данные об ассоциации концентрации 25(ОН)D с уровнем специфических IgE (sIgE) к пищевым и/или ингаляционным аллергенам у пациентов с АТД противоречивы. N. Ergas и соавт. не выявили ассоциации концентрации 25(ОН)D с сенсибилизацией к пищевым аллергенам [70]. Аналогичные результаты продемонстрированы Н.М. Cheng и соавт. [57] и J.U. Baek и соавт. [71]. В то же время Y. Guo и соавт. показали связь концентрации 25(ОН)D у детей с АТД с концентрацией sIgE к эпителию собаки, тогда как ассоциации с концентрацией sIgE к клещам домашней пыли и пищевым аллергенам не выявлено [21]. S. Sharief и соавт. выявили снижение концентрации 25(ОН)D при повышении уровня sIgE к большинству ингаляционных и пищевых аллергенов [14]. Подобные результаты получены и в отечественном исследовании у детей в возрасте 3–6 лет — выявлена отрицательная корреляция концентрации 25(ОН)D с концентрацией sIgE к клещам домашней пыли ($r = -0,797$; $p = 0,010$) [72]. Подобные результаты представлены Н.М. Ibrahim и соавт. ($r = -0,62$; $p < 0,001$) [73] и Y.M. Jang и соавт. ($r = -0,254$ для *D. pteronyssinus* и $r = -0,283$ для *D. farinae*; $p < 0,05$) [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточность и дефицит витамина D широко распространены в детской и взрослой популяциях. К настоящему времени опубликовано крайне мало работ, посвященных изучению влияния нарушения приема витамина D на первом году жизни на риск развития АТД, что тре-

бует дальнейших исследований. Остаются противоречивыми данные о корреляции концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови со степенью тяжести АТД, а также о связи концентрации 25(ОН)D с выраженностью сенсибилизации к аллергенам, что может быть обусловлено особенностями (дизайном) исследований. Таким образом, к настоящему времени нет единого подхода в изучении влияния витамина D на риск развития и течение АТД, что требует дальнейших исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Т.С. Кашинская

<http://orcid.org/0000-0001-8184-9230>

Н.В. Шахова

<http://orcid.org/0000-0002-7143-8259>

Ю.Ф. Лобанов

<http://orcid.org/0000-0001-7801-0223>

Е.М. Камалтынова

<http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bickers DR, Lim HW, Margolis D, Weinstock MA, et al. American Academy of Dermatology Association; Society for Investigative Dermatology. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(3):490–500. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.05.048>
- Hallit S, Raheerison C, Malaeb D, et al. The AAA Risk Factors Scale: A New Model to Screen for the Risk of Asthma, Allergic Rhinitis and Atopic Dermatitis in Children. *Med Princ Pract.* 2018;27(5):472–480. doi: <https://doi.org/10.1159/000490704>
- McDonnell DP, Mangelsdorf DJ, Pike JW, et al. Molecular cloning of complementary DNA encoding the avian receptor for vitamin D. *Science.* 1987;235(4793):1214–1217. doi: <https://doi.org/10.1126/science.3029866>
- Prieti B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502–2521. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5072502>
- Tsoukas CD, Provvedini DM, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science.* 1984;224(4656):1438–1440. doi: <https://doi.org/10.1126/science.6427926>
- Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. *Cytokine.* 2015;75(1):68–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2015.05.014>
- D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest.* 1998;101(1):252–262. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI1050>
- Chirumbolo S. Role of vitamin D₃ in atopic dermatitis and immunity: some comments. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(3):234–235. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2015.34.3843>
- Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(2):91–96. doi: <https://doi.org/10.1159/000371350>
- Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001;167(9):4974–4980. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.9.4974>
- Lowry MB, Guo C, Borregaard N, Gombart AF. Regulation of the human cathelicidin antimicrobial peptide gene by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ in primary immune cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;143:183–191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.02.004>
- Chung C, Silwal P, Kim I, et al. Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 2020;20(2):e12. doi: <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e12>
- Bikle DD. Vitamin D and the skin. *J Bone Miner Metab.* 2010;28(2):117–130. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0153-8>
- Sharief S, Jariwala S, Kumar J, et al. 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(5):1195–1202. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.017>
- Antal AS, Dombrowski Y, Koglin S, et al. Impact of vitamin D₃ on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression. *Dermatoendocrinol.* 2011;3(1):18–22. doi: <https://doi.org/10.4161/derm.3.1.14616>
- Han TY, Kong TS, Kim MH, et al. Vitamin D Status and Its Association with the SCORAD Score and Serum LL-37 Level in

- Korean Adults and Children with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol.* 2015;27(1):10–14. doi: <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.1.10>
17. Cheon BR, Shin JE, Kim YJ, et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-31 levels, and the severity of atopic dermatitis in children. *Korean J Pediatr.* 2015;58(3):96–101. doi: <https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.3.96>
18. Su O, Bahali AG, Demir AD, et al. The relationship between severity of disease and vitamin D levels in children with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(3): 224–227. doi: <https://doi.org/10.5114/pdia.2017.66054>
19. Sanmartin R, Pardos C, Doste D, et al. The association between atopic dermatitis and serum 25-hydroxyvitamin D in children: Influence of sun exposure, diet, and atopy features-A cross-sectional study. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(2):294–300. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14049>
20. Farajzadeh S, Reghabatpour L, Afatoonian M, et al. Assessment of serum level of 25-hydroxy-vitamin D in Iranian children with atopic dermatitis, in Kerman city, an area with high sun exposure. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* 2015;25(2):96–100.
21. Guo Y, Yu L, Deng YH, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D levels and allergic sensitization in early childhood. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(1):84–89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.06.016>
22. Руденко Э.В. Современные тенденции в диагностике, профилактике и лечении дефицита витамина D // *Медицинские новости.* — 2020. — № 8. — С. 31–36. [Rudenko EV. Sovremennyye tendentsii v diagnostike, profilaktike i lechenii defitsita vitamina D. *Meditsinskie novosti.* 2020;(8):31–36. (In Russ).]
23. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–1930. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
24. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4): 1033–1044. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
25. Maguire JL, Birken CS, O'Connor DL, et al. Prevalence and predictors of low vitamin D concentrations in urban Canadian toddlers. *Paediatr Child Health.* 2011;16(2):e11–e15. doi: <https://doi.org/10.1093/pch/16.2.e11>
26. Petrenya N, Lamberg-Allardt C, Melhus M, et al. Vitamin D status in a multi-ethnic population of northern Norway: the SAMINOR 2 Clinical Survey. *Public Health Nutr.* 2020;23(7):1186–1200. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980018003816>
27. Gessner BD, Plotnik J, Muth PT. 25-hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska. *J Pediatr.* 2003;143(4):434–437. doi: [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00410-4](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00410-4)
28. Nichols EK, Khatib IM, Aburto NJ, et al. Vitamin D status and associated factors of deficiency among Jordanian children of preschool age. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(1):90–95. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.142>
29. Al-Alyani H, Al-Turki HA, Al-Essa ON, et al. Vitamin D deficiency in Saudi Arabians: A reality or simply hype: A meta-analysis (2008–2015). *J Family Community Med.* 2018;25(1):1–4. doi: https://doi.org/10.4103/jfcm.JFCM_73_17
30. Al-Daghri NM. Vitamin D in Saudi Arabia: Prevalence, distribution and disease associations. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:102–107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.017>
31. Torkaman M, Abolghasemi H, Amirjalali S, et al. Comparison of the Vitamin D Status of Children Younger and Older Than 2 Years in Tehran: Are Supplements Really Necessary? *Int J Endocrinol Metab.* 2016;14(2):e34676. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.34676>
32. Poh BK, Rojroongwasinkul N, Nguyen BK, et al. SEANUTS Study Group. 25-hydroxy-vitamin D demography and the risk of vitamin D insufficiency in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS). *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(3):538–548. doi: <https://doi.org/10.6133/apjcn.092015.02>
33. Cairncross CT, Stonehouse W, Conlon CA, et al. Predictors of vitamin D status in New Zealand preschool children. *Matern Child Nutr.* 2017;13(3):e12340. doi: <https://doi.org/10.1111/mcn.12340>
34. Horton-French K, Dunlop E, Lucas RM, et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in a nationally representative sample of Australian adolescents and young adults. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75(11):1627–1636. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00880-y>
35. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2013. — Т. 91. — № 1. — С. 62–67. [Zaharova IN, Maltsev SV, Borovik TE, et al. Results of a multicenter research «Rodnichok» for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2013;91(1):62–67. (In Russ).]
36. Park JH, Hong IY, Chung JW, Choi HS. Vitamin D status in South Korean population: Seven-year trend from the KNHANES. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(26):e11032. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011032>
37. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1519–1527. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26182>
38. Vijay K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future. *Int Immunopharmacol.* 2018;59: 391–412. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.002>
39. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4130. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22084130>
40. Елисютина О.Г. Клинические фенотипы и молекулярно-генетическая характеристика эндотипов атопического дерматита: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2019. — 48 с. [Elisyutina OG. *Klinicheskie fenotipy i molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika endotipov atopicheskogo dermatita.* [abstract of dissertation]. Moscow; 2019. 48 p. (In Russ).]
41. Novak N, Bieber T. FcεRI-Toll-like receptor interaction in atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:47–53. doi: <https://doi.org/10.1159/000323295>
42. Стукова Е.И., Кениксфест Ю.В. Патогенетическое значение золотистого стафилококка при атопическом дерматите // *Фундаментальные исследования.* — 2013. — № 7 (ч. 3). — С. 680–687. [Stukova EI, Keniksfest YV. Patogenesis significance of staphylococcus aureus in atopic dermatitis. *Fundamental Research.* 2013;(7 Pt 3):680–687. (In Russ).]
43. Yip KH, Kolesnikoff N, Yu C, et al. Mechanisms of vitamin D₃ metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1356–1364, 1364.e1–e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.030>
44. Lipińska-Opalka A, Tomaszewska A, Kubiak JZ, Kalicki B. Vitamin D and Immunological Patterns of Allergic Diseases in Children. *Nutrients.* 2021;13(1):177. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13010177>
45. Anderson J, Do LAH, Toh ZQ, et al. Vitamin D Induces Differential Effects on Inflammatory Responses During Bacterial and/or Viral Stimulation of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Front Immunol.* 2020;11:602. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00602>
46. Xie Z, Komuves L, Yu QC, et al. Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth. *J Invest Dermatol.* 2002;118(1):11–16. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01644.x>
47. Bikle DD, Gee E, Pillai S. Regulation of keratinocyte growth, differentiation, and vitamin D metabolism by analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Invest Dermatol.* 1993;101(5):713–718. doi: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12371681>
48. Smith M, O'Brien EC, Alberdi G, et al. Association between vitamin D status in early pregnancy and atopy in offspring in a vitamin D deplete cohort. *Ir J Med Sci.* 2020;189(2):563–570. doi: <https://doi.org/10.1007/s11845-019-02078-5>
49. 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. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12593>

50. Luo C, Hong D-D, Sun Y-N, et al. Early life Vitamin D supplementation for preventing allergic diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Authorea*. 2020. October 08. Available online: <https://www.authorea.com/users/365342/articles/485479-early-life-vitamin-d-supplementation-for-preventing-allergic-diseases-a-systematic-review-and-meta-analysis-of-randomized-controlled-trials?commit=7dceab91720eebce7d63fd270fa884a430cb1dac>. Accessed on August 25, 2022.
51. Li MM, Lu CY, Wang XM. Predictive value of cord blood 25(OH)D₃ for early infantile atopic dermatitis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2018;20(4):303–307. doi: <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2018.04.010>
52. Palmer DJ, Sullivan TR, Skeaff CM, et al. Higher cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations reduce the risk of early childhood eczema: in children with a family history of allergic disease. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):28. doi: <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0077-9>
53. Pacheco-González RM, García-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29(3):243–253. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12876>
54. Rueter K, Jones AP, Siafarikas A, et al. In “High-Risk” Infants with Sufficient Vitamin D Status at Birth, Infant Vitamin D Supplementation Had No Effect on Allergy Outcomes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(6):1747. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061747>
55. Bäck O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol*. 2009;89(1):28–32. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-0541>
56. Кашинская Т.С., Шахова Н.В. Нарушения приема витамина D у детей первого года жизни, как риск развития атопического дерматита у дошкольников // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 4. — С. 232–233. [Kashinskaya TS, Shakhova NV. Narusheniya priema vitamina D u detei pervogo goda zhizni, kak risk razvitiya atopicheskogo dermatita u doshkol'nikov. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2021;66(4): 232–233. (In Russ).]
57. Cheng HM, Kim S, Park GH, et al. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;33(4):1048–1055. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.055>
58. Hattangdi-Haridas SR, Lanham-New SA, Wong WHS, et al. Vitamin D Deficiency and Effects of Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children. *Nutrients*. 2019;11(8):1854. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11081854>
59. Кашинская Т.С., Шахова Н.В. Ассоциация концентрации 25(OH)D с атопическим дерматитом и его тяжестью у детей в возрасте 3–6 лет: одномоментное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 3. — С. 232–237. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i3/2273> [Kashinskaya TS, Shakhova NV. Association Between 25(OH)D Concentration and Atopic Dermatitis and Its Severity Children Aged from 3 to 6 Years: Cross Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(3):232–237. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i3/2273>]
60. Lee YW, Choon SE, Izham S. Serum 25-Hydroxyvitamin D deficiency in Malaysian children with severe atopic dermatitis. *Med J Malaysia*. 2019;74(4):259–265.
61. Hata TR, Audish D, Kotal P, et al. A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):781–789. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12176>
62. Chaweekulrat P, Suppasilp C, Suktitipat B. A Systematic Review and Meta-analysis of Association between Serum Vitamin D and Atopic Dermatitis. *Siriraj Med J*. 2015;67:219–226.
63. Akan A, Azkur D, Ginis T, et al. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(3):359–363. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12058>
64. Robl R, Uber M, Abagge KT, et al. Serum Vitamin D Levels Not Associated with Atopic Dermatitis Severity. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(3):283–288. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12795>
65. Amestejani M, Salehi BS, Vasigh M, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(3):327–330.
66. Imoto RR, Uber M, Abagge KT, et al. Vitamin D supplementation and severity of atopic dermatitis: pre-post assessment. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(2):66–71. doi: <https://doi.org/10.15586/aei.v49i2.67>
67. Kim MJ, Kim SN, Lee YW, et al. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2016;8(12):789. doi: <https://doi.org/10.3390/nu8120789>
68. Kim G, Bae JH. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2016;32(9):913–920. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.01.023>
69. Zhu Z, Yang Z, Wang C, Liu H. Assessment of the Effectiveness of Vitamin Supplement in Treating Eczema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019; 2019:6956034. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/6956034>
70. Ercan N, Bostanci İB, Ozmen S, Tekindal MA. Is there an association between vitamin D levels and cow's milk protein allergy at infancy? *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(5):306–313. doi: <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.306>
71. Baek JU, Hwangbo JW, Lee HR, Lee SY. Vitamin D insufficiency is associated with food sensitization in children under 2 years with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Respir Dis*. 2013;1(3):211–215.
72. Кашинская Т.С., Шахова Н.В. Ассоциация уровня витамина D со степенью тяжести и сенсибилизацией к аллергенам при атопическом дерматите у детей 3–6 лет // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 4. — С. 185. [Kashinskaya TS, Shakhova NV. Assotsiatsiya urovnya vitamina D so stepen'yu tyazhesti i sensibilizatsiei k allergenam pri atopicheskom dermatite u detei 3–6 let. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2021;66(4):185. (In Russ).]
73. Ibrahim HM, El-Taieb MA, Hassan MH, et al. Relations between vitamin D₃, total and specific IgE for house dust mites in atopic dermatitis patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):21000. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77968-1>
74. Jang YH, Sim HB, Moon SY, Lee WJ, Lee SJ, Jin M, Kim SH, Kim DW. House Dust Mite Sensitization Is Inversely Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D₃ Levels in Patients with Severe Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol*. 2017;29(4):400–406. doi: <https://doi.org/10.5021/ad.2017.29.4.400>