

УДК 616-056.3-053.2:577.161.2

Ю.В. Марушко, С.І. Єсіпова, Т.В. Гищак, Н.С. Бойко

Забезпеченість вітаміном D та вплив його дефіциту на перебіг алергічних захворювань у дітей

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 101-108. doi 10.15574/SP.2022.126.101

For citation: Marushko YuV, Yesipova SI, Hyshchak TV, Boyko NS. (2022). Vitamin D sufficiency and the effect of its deficiency on the course of allergic diseases in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 101-108. doi 10.15574/SP.2022.126.101.

Поширеність алергічної патології значно зростає як у дорослих, так і в дітей, водночас із цим проблема дефіциту вітаміну D залишається досі актуальною. Слід зауважити, що в роботах останніх років виявлено тісний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком алергічних захворювань у дітей. Окрім ролі в метаболізмі кісток і кальцію, недавні спостереження показали його можливу роль як імуномодулятора при алергічних захворюваннях. Це пов'язано з наявністю рецепторів вітаміну D в більшості клітин людського організму. Однією з найважливіших функцій вітаміну D є модулювання реакції імунної системи, як вродженої, так і адаптивної. Наразі немає єдиної думки про можливі механізми участі вітаміну D в патогенезі алергії. Вважається, що роль вітаміну D в патогенезі алергічних захворювань зумовлена його регулюючою дією на імунну систему, участю в протимікробному захисті та забезпеченні бар'єрної функції шкіри та слизових. У зв'язку з цим значну увагу приділяють вивченню ролі вітаміну D в розвитку та перебігу алергічних захворювань у дітей.

Мета — узагальнити дані наукових публікацій щодо біологічної ролі вітаміну D і впливу його дефіциту на перебіг алергічних захворювань у дітей.

Результати та висновки. У більшості наукових досліджень встановлено несприятливий вплив дефіциту вітаміну D на алергічний процес. Виявлено недостатній рівень 25(OH)D у сироватці крові у дітей з астмою, алергічним ринітом, atopічним дерматитом і харчовою алергією. Рядом авторів виявлено зв'язок між статусом вітаміну D та ризиком розвитку і загострення або показниками тяжкого перебігу алергічного захворювання. Водночас іншими дослідниками заперечено такий зв'язок. Незважаючи на суперечливість даних літератури, можна зазначити вагому роль вітаміну D у розвитку і перебігу алергічних захворювань у дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вітамін D, діти, дефіцит, алергічні захворювання.

Vitamin D sufficiency and the effect of its deficiency on the course of allergic diseases in children

Yu.V. Marushko, S.I. Yesipova, T.V. Hyshchak, N.S. Boyko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The prevalence of allergic pathology is increasing significantly in both adults and children, and at the same time, the problem of vitamin D deficiency remains relevant. Recent studies have revealed a close connection between vitamin D deficiency and the development of allergic diseases in children. In addition to its role in bone and calcium metabolism, recent observations have shown its possible role as an immunomodulator in allergic diseases. This is due to the presence of vitamin D receptors in most cells of the human body. One of the most important functions of vitamin D is to modulate the response of the immune system, both innate and adaptive. Currently, there is no consensus on the possible mechanisms of vitamin D involvement in the pathogenesis of allergies. It is believed that the role of vitamin D in the pathogenesis of allergic diseases is due to its regulatory effect on the immune system, participation in antimicrobial protection and ensuring the barrier function of the skin and mucous membranes. In this regard, considerable attention is paid to the study of the role of vitamin D in the development and course of allergic diseases in children.

The purpose — to summarize the literature data on the biological role of vitamin D and the impact of its deficiency on the course of allergic diseases in children.

Results and conclusions. In most scientific studies, the adverse effect of vitamin D deficiency on the allergic process has been established — an insufficient level of 25(OH)D in blood serum was found in children with asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergies. Also, a number of authors found a connection between the status of vitamin D and the risk of development and exacerbation of an allergic disease or indicators of a severe course. Although other researchers deny such relationship. Despite the inconsistencies in the literature, it is possible to note the important role of vitamin D in the development and course of allergic diseases in children.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: vitamin D, children, deficiency, allergic diseases.

На сьогодні значно зростає рівень поширеності алергічної патології як у дорослих, так і в дітей, у зв'язку з чим Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала алергію хворобою XXI століття [24,79]. Лише за останні три десятиліття її частота зросла у вісім разів, однак фахівці вважають, що рівень захворюваності на алергію ще не досяг свого піку. За даними офіційної статистики, близько 50% жителів країн Європи мають симптоми алергії, серед них 30% дітей

[17,59]. Найбільш поширеними алергічними захворюваннями є бронхіальна астма (БА), алергічний риніт (АР) та atopічний дерматит (АД) [50,51,71]. Зростання частоти алергії пояснюються генетичними, імунними, екологічними та багатьма іншими факторами [17,24,71].

Водночас із цим проблема дефіциту вітаміну D не припиняє привертати увагу дослідників. Його недостатність відмічається в 50% населення світу та, за даними ВООЗ, має характер пандемії [32,48,49].

Слід зазначити, що в роботах останніх років виявлено тісний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком алергічних захворювань у дітей [3,9,15,16,19]. Збільшилася кількість наукових робіт, присвячених впливу вітаміну D на формування, особливості перебігу та можливості профілактики алергічної патології [22,26,29,36,41,60].

Мета дослідження — узагальнити дані літератури щодо забезпеченості вітаміном D та впливу його дефіциту на перебіг алергічних захворювань у дітей.

Широко відома традиційна роль вітаміну D в гомеостазі та метаболізмі кальцію, натомість останніми роками накопичуються дані про його участь у модуляції запалення та імунної відповіді. Практично всі клітини імунної системи (Т- та В-лімфоцити, нейтрофіли, макрофаги, дендритні клітини) експресують рецептори до вітаміну D та ферменту 1- α -гідроксилази [47,53]. У зв'язку з цим недостатність вітаміну D може бути причиною зміни імунної відповіді та ініціювати патологію імунної системи, а це відіграє ключову роль у розвитку алергії.

Однією з найважливіших функцій вітаміну D є модулювання вродженої та адаптивної відповіді імунної системи, що впливає на розвиток і перебіг алергічних захворювань [31,52]. У системі вродженого імунітету вітамін D поліпшує антимікробний захист у цілому — індукує ендогенну експресію протимікробного пептиду кателіцидину в шкірі, моноцитах і легенях [25,65], стимулює аутофагію в макрофагах людини, знижує експресію Toll-подібних рецепторів (TLR) у моноцитах і пригнічує опосередковане цими рецепторами запалення [63].

Участь в адаптивному імунітеті відбувається завдяки впливу на функції клітин Th₁ і Th₂, зниженню експресії імунних рецепторів на дендритних клітинах [21], гальмуванню секреції прозапальних цитокінів [33,57] та проліферації Т-клітин [5]. Зокрема відомо, що вітамін D активує продукцію IL-10 і знижує секрецію IL-2 регуляторними Т-клітинами (Treg), чим забезпечує стан гіпореактивності [33,7]. Також він інгібує функцію В-лімфоцитів і модулює гуморальну імунну відповідь, що призводить до зниження секреції IgE [28].

У дослідженнях *in vitro* під впливом вітаміну 1,25(OH)₂D на Т-клітини CD4 людини доведено їх перетворення на Treg-клітини, що секретують IL-10; водночас відбувається гальмування

продукції IgE В-клітинами з продукцією проти-запальних і толерогенних цитокінів [75,12].

Отже, вітамін D зумовлює нормалізацію імунної відповіді, знижує синтез ряду прозапальних і підвищує активність протизапальних цитокінів, що має важливе протективне значення при шкірних і респіраторних формах алергії.

Значна кількість наукових праць свідчить про зв'язок дефіциту вітаміну D з атопією в дітей [81,43]. З іншого боку, існує думка, що ставить під сумнів цей зв'язок [72] і пояснюється авторами відсутністю встановлених даних про оптимальні рівні вітаміну D в сироватці крові дітей [76].

Вивчення поширеності алергії в різних регіонах світу показує, що такі географічні фактори, як географічна широта й тривалість сонячної інсоляції, впливають на захворюваність на БА [58,22]. Оскільки від ступеня ультрафіолетового опромінення шкірних покривів безпосередньо залежить синтез вітаміну D в організмі людини, можна припустити, що дефіцит цього вітаміну здатний впливати на розвиток алергічних респіраторних захворювань.

Z. Aryan та співавт. [3] проведено систематичний огляд та метааналіз статусу вітаміну D та АР. Виявлено, що в дітей з рівнем 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) понад 30 нг/мл імовірність розвитку АР є нижчою.

Проте дані щодо зв'язку рівня вітаміну D з тяжкістю перебігу АР суперечливі. Так, в одному з досліджень показано значний зворотний зв'язок між рівнем вітаміну D і тяжкістю перебігу АР [62]. Однак в інших дослідженнях [9,15] не виявлено кореляції між рівнем вітаміну D у сироватці крові та тяжкістю АР, хоча рівень цього вітаміну в дітей з АР був достовірно нижчим, ніж у здорових дітей.

Роль вітаміну D у розвитку та лікуванні БА залишається активною областю досліджень. Висловлено припущення, що дефіцит вітаміну D спричиняє збільшення захворюваності на БА. Механістичні дослідження на тваринних моделях і дослідження людини *in vitro* показали, що вітамін D бере участь у розвитку та дозріванні легень плода, а також у функціонуванні імунних клітин [34,60]. Оскільки БА починається в ранньому віці, передбачається, що рівень вітаміну D в матері може відігравати роль у розвитку БА та алергії в дитини.

У метааналізі, проведеному S. Shen та співавт. [69], виявлено зв'язок між антенатальними концентраціями 25(OH)D у матері та розвитком

БА в дитини. У цьому ж дослідженні встановлено статистично значущий зворотний зв'язок між споживанням вітаміну D жінками під час вагітності та розвитком БА в дитини через три роки після народження. Водночас у метааналізі Feng et al. [20] повідомлено про відсутність достовірних зв'язків між рівнем 25(OH)D в крові матері та розвитком астми в дитини і наявність достовірного зв'язку між рівнем 25(OH)D пуповинної крові та розвитком хрипів у дитини ($p < 0,001$).

Ряд наукових досліджень присвячено вивченню поширеності БА в дітей та залежності загострень захворювання від дефіциту вітаміну D [19,39,74]. Так, у дослідженні Veena Anand (2021) показано значний рівень поширеності дефіциту вітаміну D серед дітей з БА, однак рівні вітаміну D не завжди пов'язані з ступенем контролю БА [74]. N. Esfandiari та співавт. (2016) доведено, що наявність БА пов'язана зі зниженим рівнем вітаміну D (OR=1,068, 95% CI: 1,027–1,110; $p=0,001$). У групах з БА і без неї поширеність дефіциту вітаміну D становила 73,6% і 49,1%. При цьому нормальний рівень вітаміну D виявлено у 7,5% і 32,1% ($p=0,005$) дітей відповідно. Ризик розвитку БА в дітей з дефіцитом вітаміну D був у 6,3 раза вищим, ніж у дітей з нормальним рівнем вітаміну D. Водночас авторами не виявлено зв'язків між рівнем вітаміну D і тяжкістю перебігу БА [19].

Вченими зі США та Перу вивчено асоціації між дефіцитом вітаміну D і поширеністю БА в когорті дітей та підлітків віком від 9 до 19 років, які проживають у Перу [61]. Виявлено зворотну залежність між ризиками розвитку БА та рівнями сироваткового 25(OH)D при його концентрації менше 27,5 нг/мл і відсутність взаємозв'язку між цими ж показниками при концентрації останнього більше 27,5 нг/мл. У загальній популяції дослідження зниження концентрації сироваткового 25(OH)D на 10 нг/мл не було значною мірою пов'язане з відносним ризиком розвитку БА. Однак при дефіциті вітаміну D (<20 нг/мл) таке зменшення виявилось пов'язаним з 1,6-кратним збільшенням ризиків розвитку БА.

До метааналізу 2017 року включено 23 дослідження за участю 13160 дітей віком до 18 років. У 5 дослідженнях середні рівні 25(OH)D у дітей із БА виявилися значно нижчими порівняно з дітьми без неї. В інших 5 дослідженнях середні рівні 25(OH)D не відрізнялися залежно від наявності БА в дитини. Загалом

дефіцит вітаміну D спостерігався у 28,5% дітей з БА, ще у 26,7% дітей з БА відмічалася недостатність цього вітаміну. У 10 дослідженнях середні рівні 25(OH)D були значно нижчими в дітей з БА порівняно з дітьми без неї. Інші автори заперечують залежність ризику виникнення нападів БА в дітей від рівня вітаміну D [39].

У численних наукових дослідженнях визначено зв'язок між дефіцитом вітаміну D і тяжкістю БА в дітей [9,14,67]. Так, у роботі M. Dogru доведено зв'язок тяжкості БА (у тому числі формування неконтрольованої БА), кількості загострень і потреби в системних глюкокортикоїдах із рівнем вітаміну D [14].

У роботі A. Sharif показано, що в 59,2% пацієнтів з БА та в 44,6% пацієнтів контрольної групи рівень 25(OH)D був нижчим за 30 нг/мл ($p < 0,001$) [67]. При цьому в групі дітей з БА на тлі низьких показників рівня вітаміну D, за даними спірометрії, 62,7% пацієнтів мали тяжку форму захворювання, а 37,3% – легку. Середнє значення 25(OH)D у підгрупі з легкою БА становило $28,05 \pm 16,98$ нг/мл, у групі з тяжкою БА – $21,41 \pm 15,20$ нг/мл. Виявлено статистично значущий зв'язок між рівнями 25(OH)D і тяжкістю БА ($p < 0,002$). У дослідженні van Oeffelen A. вказано на залежність тяжкості БА від рівня вітаміну D тільки в дітей дошкільного віку. У дітей молодшого шкільного віку і старших такої залежності не виявлено [73].

У метааналізі 2019 року показано, що існує позитивна кореляція між рівнем вітаміну D та основними показниками функції легень (об'єм форсованого видиху за 1 хвилину – ОФВ₁), форсована життєва ємність легень – (ФЖЄЛ) як у дітей, так і в дорослих з БА [46]. Виявлено позитивний зв'язок між вітаміном D та ОФВ₁ ($r=0,12$), ФЖЄЛ ($r=0,17$), ОФВ₁/ФЖЄЛ ($r=0,4$) та рівнем контролю астми (АСТ) ($r=0,33$).

У частині досліджень повідомлено про зворотну кореляцію між рівнями вітаміну D і загальним IgE в дітей, які страждають на БА [2,64,18], але не з кількістю еозинофілів [8]. Іншими дослідниками такий зв'язок заперечено [6,13,70].

Отже, зараз не існує єдиної думки про роль дефіциту вітаміну D у виникненні розвитку АР, БА в дітей та дорослих. Проте більшість авторів показують, що низький сироватковий рівень 25(OH)D має зв'язок із ризиком розвитку бронхолегеневих алергічних захворювань та визначає більш виражені симптоми патології, збільшення частоти та тяжкості її загострень.

Останніми роками в науковій літературі велику увагу приділено виявленню зв'язків рівня вітаміну D і ризиком розвитку АД.

Оскільки в ряді досліджень доведено зв'язок ультрафіолетового світла з симптомами АД у дітей, можна зробити припущення про вплив вітаміну D на перебіг алергічних захворювань шкіри. Вищий рівень поширеності АД реєструється в дітей, народжених восени та взимку, порівняно з тими, що народилися навесні та влітку [38,41,53].

У 2016 р. M.J. Kim та співавт. опубліковано метааналіз і систематичний огляд 11 статей, 7 обсерваційних досліджень та 4 клінічні випробування. Порівняно зі здоровими дітьми в пацієнтів з АД рівень вітаміну D був статистично нижчим [40]. Іншими авторами виявлено, що сироватковий рівень 25(OH)D нижчий у пацієнтів із тяжкою і середньотяжкою формами АД порівняно з легким перебігом захворювання [16,45,55].

M. Dogru та співавт. (2018) вивчено забезпеченість вітаміном D у 69 дітей з АД та 70 здорових дітей контрольної групи. Середній рівень 25(OH)D був нижчим у групі пацієнтів з АД порівняно з контрольною групою і становив $19,86 \pm 6,7$ нг/мл і $24,07 \pm 9,08$ нг/мл відповідно ($p=0,002$). Дефіцит вітаміну D був більш вираженим у дітей з тяжкою ($p=0,005$) і середньотяжкою ($p=0,018$) формами АД порівняно зі здоровими дітьми. Виявлено негативну кореляцію між рівнями 25(OH)D і тяжкістю АД ($r=-0,480$; $p=0,001$). У пацієнтів, що були повторно оцінені через 4 роки, рівні 25(OH)D були вищими в групі ремісії порівняно з групою персистуючого перебігу АД ($p<0,05$) [16].

У ретроспективному дослідженні випадок-контроль (2019) доведено, що дефіцит вітаміну D є визначальним фактором тяжкості захворювання в малайзійських дітей з АД [45]. Рівні вітаміну D були значно нижчими в дітей з тяжкою формою АД порівняно з дітьми з АД легкого та середнього ступенів тяжкості (16,0 нг/мл проти 26,3 нг/мл; $p=0,021$). А імовірність дефіциту вітаміну D у дітей з тяжкою формою АД була в 3,82 раза вищою, ніж у дітей з нетяжкою формою АД.

Тяжкість перебігу АД, що оцінюється за шкалою SCORAD, показала зворотний зв'язок із рівнями 25(OH)D сироватки крові в дослідженні Munawwarah Laily [55]. Середній індекс SCORAD у дітей з АД становив 32,0 (із діапазоном від 10,9 до 71,4), а середній рівень 25(OH)D — 41,1 нг/мл (з діапазоном 10–137 нг/мл). Спо-

стерігалася помірна кореляція між рівнем 25(OH)D у сироватці та індексом SCORAD ($r=-0,591$), при цьому більш високий індекс SCORAD був пов'язаний з нижчим рівнем 25(OH)D у сироватці ($p=0,01$).

Проте існують і протилежні дані. Наприклад, вище споживання вітаміну D протягом першого року життя дитини корелювало з підвищеним ризиком розвитку АД протягом перших шести років. Незалежно від сімейного анамнезу це захворювання було найбільш поширене в дітей з найвищим споживанням вітаміну D у дозі від 13,2 мкг до 25,1 мкг (520–1000 МО) [4]. Іншими дослідниками не виявлено асоціації між розвитком АД у дітей, ступенем його тяжкості та дефіцитом вітаміну D [11].

У дослідженні H. Ibrahim [36] оцінено взаємозв'язок між рівнем вітаміну D₃ та сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу в патогенезі АД. Встановлено високу негативну кореляцію рівня вітаміну D₃ як зі специфічним IgE для кліщів домашнього пилу ($r=-0,62$; $p<0,001$), так і з рівнем загального IgE ($r=-0,55$; $p<0,001$). Іншими дослідниками [35] виявлено статистично значущу ($p=0,0001$) нелінійну залежність між рівнями 25(OH)D і загального IgE. Найнижчі концентрації IgE встановлено в осіб зі значеннями 25(OH)D у межах від 100 нмоль/л до 125 нмоль/л. А підвищення рівнів IgE відмічено в учасників дослідження як із низькими показниками 25(OH)D (<25 нмоль/л), так і з високими значеннями (>135 нмоль/л).

Ряд наукових праць присвячено вивченню вітаміну D в дітей з харчовою алергією [23,26,78,80]. Встановлено залежність загострень захворювання від дефіциту вітаміну D, у тому числі при харчовій алергії без підвищення рівня загального IgE [26,23].

Дослідженнями встановлено, що вітамін D підтримує цілісність слизового бар'єру, запобігаючи впливу харчових алергенів на імунну систему кишечника і знижуючи проникність слизової оболонки кишечника для алергенів [80]. Відомо, що бар'єрна функція слизової оболонки кишечника має важливе значення для профілактики харчової алергії. Нестача вітаміну D призводить до пошкоджень цього бар'єру. Пошкоджена слизова оболонка кишечника дає змогу незначним дозам харчових білків проникати у кровотік, що стимулює В-лімфоцити виробляти більше IgE, а потім посилює алергічну імунну відповідь Th₂-типу, викликаючи порушення вродженого епітеліального захисту [78].

За опублікованими даними, дефіцит вітаміну D також корелює з вираженістю харчової сенсibilізації. S.A. Lee та співавт. [44] при обстеженні 157 хворих на АД у віці від 0 до 15 років виявлено, що серед 36 пацієнтів із харчовою сенсibilізацією середні рівні сироватки 25(OH)D₃ були значно вищими ($p < 0,05$) у пацієнтів із легким перебігом АД ($21,2 \pm 5,18$ нг/мл) порівняно з рівнями в пацієнтів із помірним ($17,9 \pm 4,02$ нг/мл) або тяжким перебігом ($13,3 \pm 5,11$ нг/мл) захворювання.

У національному обстеженні здоров'я та харчування у США серед 3136 дітей оцінено взаємозв'язок між 17 алергенами та дефіцитом вітаміну D. Порівняно з дітьми з нормальним рівнем вітаміну D в дітей з дефіцитом цього вітаміну частіше виникає алергія на арахіс, амброзію та дуб [68].

У дослідженні R. Segovia–Ortí показано, що статус вітаміну D пов'язаний із сенсibilізацією до пилових кліщів та лупи кішок і собак [66].

У великомасштабному когортному дослідженні, проведеному в Австралії, здійснено порівняння даних 5276 дітей і виявлено, що діти з дефіцитом вітаміну D більш ніж удвічі частіше страждають на множинні харчові алергії порівняно з дітьми без дефіциту цього вітаміну. Імовірність харчової алергії в дітей з дефіцитом вітаміну D в 6 разів вища, ніж у звичайних дітей, і у них частіше буває алергія на арахіс та яйця [1]. Навпаки, якщо діти з харчовою алергією не уникають продуктів, що викликають алергію, у них також значно зростає ризик розвитку дефіциту вітаміну D [54].

Проте в окремих дослідженнях показано відсутність значущих зв'язків між рівнем вітаміну D та IgE-опосередкованою харчовою алергією й окремими алергенами [27,77].

Деякі дослідження присвячено вивченню прямого зв'язку між збільшенням географічної широти та випадками анафілаксії, призначенням адреналіну або госпіталізацією, пов'язаною з харчовою алергією [10,42,56].

У корейському дослідженні [41] виконано порівняння захворюваності на харчову анафілаксію та рівня вітаміну D в сироватці між двома регіонами з високим і низьким рівнем сонячної радіації. S. Kim та співавт. [41] обстежено рівні вітаміну D в сироватці 2814 пацієнтів із харчовою анафілаксією та 15367 осіб контрольної групи. Після стратифікації за віком, статтю та районом проживання в регіонах із нижчим рівнем сонячної радіації виявлено вищу частоту

харчової анафілаксії та нижчі значення вітаміну D ($16,5$ нг/мл проти $17,8$ нг/мл).

C. Samargo та співавт. [10] вивчено регіональні показники призначення автоінжекторів адреналіну у США і виявлено сильний градієнт із півночі на південь. R. Mullins та співавт. [56] оцінено призначення автоінжекторів адреналіну та частоту госпіталізацій з приводу анафілаксії в Австралії. У дітей від народження до 4 років відмічено зниження призначення адреналіну в міру зменшення абсолютної широти. Аналогічний градієнт встановлено і щодо частоти госпіталізацій у зв'язку з анафілаксією.

Проте в цих же роботах вказано на труднощі доказів того, що харчова алергія пов'язана з рівнем вітаміну D, а не будь-яким іншим географічним, сезонним або сонячним фактором.

Ряд наукових праць присвячено вивченню асоціацій генетичних поліморфізмів генів, що беруть участь у метаболізмі вітаміну D, та ризиком розвитку алергічних захворювань, тяжкістю їхнього перебігу [30,37].

Встановлено дані про кореляцію тяжкості АД і поліморфізмом гена VDR [30]. Досліджено частоту чотирьох найпоширеніших поліморфізмів цього гена в пацієнтів з АД та їхнє потенційне функціональне значення. Гаплотипи VDR частіше зустрічалися в пацієнтів із тяжким перебігом АД. Цей факт свідчить про те, що VDR сприяє контролю АД та може впливати на регуляцію функції епідермального бар'єру і/або місцевої імунної відповіді.

Єгипетськими вченими вивчено поліморфізми генів вітамін-D-зв'язуючого білка та VDR у 51 дитини з БА і в 33 здорових осіб. Наявність двох поліморфізмів – GC (rs2282679) та VDR (rs2228570) – показала достовірний зв'язок із ризиком БА ($p = 0,02$ і $p = 0,002$ відповідно). Алель «G» поліморфізму GC (rs2282679) підвищувала схильність до розвитку БА у 2,22 раза, а алель «F» VDR (rs2228570) – у 2,68 раза. Крім того, гаплотип «GG» поліморфізму гена вітамін-D-зв'язуючого білка визначав тяжчий перебіг БА, знижені показники ОФВ₁ і підвищені значення загального IgE порівняно з носіями генотипів «GT» і «TT» [37].

Нами проведено аналіз рівня вітаміну D₃ в сироватці крові 57 дітей віком від 8 до 16 років з алергічними станами. Серед обстежених пацієнтів діагноз AP встановлено у 29 (50,9%) дітей, БА – у 16 (28,1%) дітей, АД – у 12 (21,1%) дітей. Серед них – 31 (54,4%) дівчинка та 26 (45,6%) хлопчиків. Обстеження пацієнтів про-

ведено на базі клініки сімейної та функціональної медицини алергоцентру «FхMed» і клінічних базах кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна). У результаті дослідження встановлено, що зниження рівня вітаміну D₃ виявлено в 13 (48,3%) дітей з АР, 7 (43,8%) пацієнтів із БА та в 7 (58,3%) дітей з АД.

Таким чином, незважаючи на суперечності отриманих результатів у дослідженнях, присвячених вивченню ролі вітаміну D при алергії, у більшості випадків встановлено несприятливий вплив дефіциту вітаміну D на алергічний процес.

Дані проведеного огляду дають змогу зробити висновок, що більшість наукових досліджень свідчать про недостатній рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей з БА, АР, АД і харчовою алергією.

У ряді опублікованих досліджень проведено паралелі між статусом вітаміну D та ризиком розвитку і загострення алергічного захворювання або показниками тяжчого перебігу. Але є автори, які заперечують такий зв'язок, тому можна констатувати суперечливість даних літератури щодо впливу рівня вітаміну D на розвиток і прогресування алергічних захворювань.

Отже, спектр життєво важливих біологічних ефектів вітаміну D є надзвичайно широким, а поширеність його дефіциту досить висока. Саме тому компенсація дефіциту вітаміну D може бути важливою профілактичною та лікувальною стратегією в поліпшенні якості життя дітей з різними формами алергічної патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL et al. (2013). Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 131: 1109–1116.
- Amorim C, Oliveira JM, Rodrigues A, Furlanetto KC, Pitta F. (2020). Vitamin D: association with eosinophil counts and IgE levels in children with asthma. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* 47 (1): e20200279.
- Aryan Z, Rezaei N, Camargo CA. (2017). Vitamin D status, aeroallergen sensitization, and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Rev Immunol.* 36 (1): 41–53.
- Bäck O, Blomquist HK, Hernell O, Stenborg B. (2009). Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta dermato-venereologica.* 89 (1): 28–32.
- Bartels LE, Jørgensen SP, Agnholt J, Kelsen J, Hvas CL, Dahlerup JF. (2007). 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and dexamethasone increase interleukin-10 production in CD4+ T cells from patients with Crohn's disease. *International immunopharmacology.* 7 (13): 1755–1764.
- Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q. (2012). Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *International archives of allergy and immunology.* 157 (2): 168–175.
- Biggs L, Yu C, Fedoric B, Lopez AF, Galli SJ, Grimbaldston MA. (2010). Evidence that vitamin D (3) promotes mast cell-dependent reduction of chronic UVB-induced skin pathology in mice. *The Journal of experimental medicine.* 207 (3): 455–463.
- Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM et al. (2009). Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 179 (9): 765–771.
- Bugadze L, Manjavidze N, Jorjoliani L. (2018). Asthma control status and lung function in relation to vitamin d level in children with bronchial asthma. *Georgian medical news.* 283: 115–118.
- Camargo CA, Jr Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. (2007). Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 120 (1): 131–136.
- Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, Ali O, Wang T, Holland KE, Galbraith SS, Lyon VB, Drolet BA. (2013). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 69 (1): 40–46.
- Chun RF, Lauridsen AL, Suon L, Zella LA, Pike JW, Modlin RL, Martineau AR, Wilkinson RJ, Adams J, Hewison M. (2010). Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25-hydroxy- and 1,25-dihydroxyvitamin D. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 95 (7): 3368–3376.
- Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, Saglani S. (2011). Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 184 (12): 1342–1349.
- Dogru M, Kirmizibekmez H, Yesiltepe Mutlu RG, Aktas A, Ozturkmen S. (2014). Clinical effects of vitamin D in children with asthma. *International archives of allergy and immunology.* 164 (4): 319–325.
- Dogru M, Suleyman A. (2016). Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels in children with allergic or nonallergic rhinitis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 80: 39–42.
- Dogru M. (2018). Is vitamin D level associated with the natural course of atopic dermatitis? *Allergologia et immunopathologia.* 46 (6): 546–551.
- EAACI. (2016, Aug). Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 11–15 June 2016. Vienna, Austria. *Allergy.* 71 (102): 3–633.
- Elnady, HG, Abdel Hameed E, Fouda E, Abdel Shaheed A, Refaat E, Badawy E. (2011). Serum Vitamin D levels and markers of childhood asthma severity in Greater Cairo. *Intensive Care Med.* 37 (2): S355–356.
- Esfandiari N, Alaei F, Fallah S et al. (2016). Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Ital J Pediatr.* 42: 108.
- Feng H, Xun P, Pike K, Wills AK, Chawes BL, Bisgaard H, Cai W, Wan Y, He K. (2017). In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 139 (5): 1508–1517.
- Ferreira GB, Overbergh L, Verstuyf A, Mathieu C. (2013). 1α,25-Dihydroxyvitamin D₃ and its analogs as modulators of human dendritic cells: a comparison dose-titration study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 136: 160–165.
- Foong RE, Zosky GR. (2013). Vitamin D deficiency and the lung: disease initiator or disease modifier? *Nutrients.* 5 (8): 2880–2900.
- Foong RX, Meyer R, Dziubak R, Lozinsky AC, Godwin H, Reeve K et al. (2017). Establishing the prevalence of low vitamin D in non-immunoglobulin-E mediated gastrointestinal food allergic children in a tertiary centre. *World Allergy Organ J.* 10 (1): 4.

24. Global Health Metrics. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 396 (10258): 1204–1222.
25. Gorman S, Judge MA, Hart PH. (2010). Immune-modifying properties of topical vitamin D: focus on dendritic cells and T cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 121: 247–249.
26. Guo H, Zheng Y, Cai X, Yang H, Zhang Y, Hao L, Jin Y, Yang G. (2018). Correlation between serum vitamin D status and immunological changes in children affected by gastrointestinal food allergy. *Allergologia et immunopathologia*. 46 (1): 39–44.
27. Guo Y, Yu L, Deng YH et al. (2020). Associations between serum 25-hydroxyvitamin D levels and allergic sensitization in early childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 48: 84–89.
28. Hartmann B, Heine G, Babina M, Steinmeyer A, Zügel U, Radbruch A, Worm M. (2011). Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy*. 66 (4): 540–548.
29. Haziroglu Okmen Z, Celiksoy MH, Topal E. (2021). The Effect of Serum Vitamin D Level on Allergic Rhinitis Symptoms in Children. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*. 34 (4): 132–140.
30. Heine G, Hoefer N, Franke A, Nöthling U, Schumann RR, Hamann L, Worm M. (2013). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *British Journal of Dermatology*. 168 (4): 855–858.
31. Hendaus MA, Jomha FA, Ehlayel M. (2016). Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention. *Ther Clin Risk Manag*. 7 (12): 361–372.
32. Holick MF. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 18: 153–165.
33. Hoe E, Nathanielsz J, Toh ZQ, Spry L, Marimla R, Balloch A, Mulholland K, Licciardi PV. (2016). Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D on Human Immune Cells in the Context of Bacterial Infection. *Nutrients*. 8 (12): 806.
34. Hornsby E, Pfeffer PE, Laranjo N, Cruikshank W, Tuzova M, Litonjua AA, Weiss ST, Carey VJ, O'Connor G, Hawrylowicz C. (2018). Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 141 (1): 269–278.e1.
35. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. (2009). Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE — a significant but nonlinear relationship. *Allergy*. 64 (4): 613–620.
36. Ibrahim HM, El-Taieb MA, Hassan MH, Mohamed A, Kotop EA, Abd-Ellah OH, Hegazy EM. (2020). Relations between vitamin D₃, total and specific IgE for house dust mites in atopic dermatitis patients. *Scientific reports*. 10 (1): 21000.
37. Ismail MF, Elnady HG, Fouda EM. (2013). Genetic variants in vitamin D pathway in Egyptian asthmatic children: a pilot study. *Human Immunology*. 74 (12): 1659–1664.
38. Kangmo Ahn, Jihyun Kim, Hyunyoung Jeon, Hyunmi Kim, Youngshin Han, Kwon Jung, Sumi Eo, Mijin Ahn, Young-Min Kim. (2016). Ultraviolet Sun Exposure Is Associated with the Acute Symptoms of Atopic Dermatitis in Young Children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 137 (2): AB153.
39. Kavitha TK, Gupta N, Kabra SK, Lodha R. (2017). Association of Serum Vitamin D Levels with Level of Control of Childhood Asthma. *Indian Pediatr*. 54 (1): 29–32.
40. Kim MJ, Kim SN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. (2016). Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 8 (12): 789.
41. Kim SH, Ban GY, Park HS, Kim SC, Ye YM. (2016). Regional differences in vitamin D levels and incidence of food-induced anaphylaxis in South Korea. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 116 (3): 237–243.e1.
42. Kim YM, Kim J, Lee JY, Kim M, Kim H, Jung K, Eo S, Ahn M, Ahn K. (2017). Impact of solar ultraviolet radiation on atopic dermatitis symptoms in young children: A longitudinal study. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 28 (6): 551–556.
43. Kolokotroni O, Middleton N, Kouta C, Raftopoulos V, Yiallourouros PK. (2015). Association of Serum Vitamin D with Asthma and Atopy in Childhood: Review of Epidemiological Observational Studies. *Mini Rev Med Chem*. 15 (11): 881–899.
44. Lee SA, Hong S, Kim HJ, Lee SH, Yum HY. (2013). Correlation between serum vitamin d level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy, asthma & immunology research*. 5 (4): 207–210.
45. Lee YW, Choon SE, Izham S. (2019). Serum 25-Hydroxyvitamin D deficiency in Malaysian children with severe atopic dermatitis. *The Medical journal of Malaysia*. 74 (4): 259–265.
46. Liu J, Dong YQ, Yin J, Yao J, Shen J, Sheng GJ, Li K, Lv HF, Fang X, Wu WF. (2019). Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respiratory research*. 20 (1): 161.
47. Marino R, Misra M. (2019). Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 11 (7): 1460. doi: 10.3390/nu11071460. PMID: 31252594; PMCID: PMC6683065.
48. Marushko YuV, Hyshchak TV. (2021). Prevention of vitamin D deficiency in children. The state of the problem in the world and in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 4: 116. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ. (2021). Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей. Стан проблеми у світі та Україні. Сучасна педіатрія. Україна. 4 (116): 36–45].
49. Marushko YuV, Esipova SI, Gishchak TV. (2021). Influence of vitamin D provision on the course of acute respiratory infections in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 7 (119): 73–80. [Марушко ЮВ, Єсіпова СІ, Гишчак ТВ. (2021). Вплив забезпечення вітаміном D на перебіг гострих респіраторних інфекцій у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 7 (119): 73–80].
50. Marushko Y, Hyshchak T, Chabanovych O. (2021). Features of the combined course of acute tonsillitis and pharyngitis in children with allergic rhinitis and the possibility of local therapy. *Pediatrics Eastern Europe*. 9 (4): 686–697. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ, Чабанович ОВ. (2021). Особенности сочетанного течения острого тонзиллита и фарингита у детей с аллергическим ринитом и возможности местной терапии. Педиатрия Восточная Европа: 686–697].
51. Marushko YuV, Moskovenko OD, Halushko BL. (2021). Cetirizine is an effective and safe antihistamine (literature review, results of clinical researches). *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8 (120): 55–61. [Марушко ЮВ, Московенко ОД, Галушко БЛ. (2021). Цетиризин — ефективний та безпечний антигістамінний препарат (огляд літератури, результати клінічних досліджень). Сучасна педіатрія. Україна. 8 (120): 55–61].
52. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. (2020). Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*. 12: 1248.
53. Mesquita K de C, Igreja AC, Costa IM. (2013). Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. *Brazilian Annals of Dermatology*. 88 (6): 945–953.
54. Meyer R, De Koker C, Dziubak R et al. (2015). A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children. *Clin Transl Allergy*. 5: 11.
55. Munawwarah L, Evalina R, Sofyani S. (2018). Serum 25-hydroxyvitamin-D level and atopic dermatitis severity in children. *Paediatrica Indonesiana*. 57 (5): 234–238.
56. Mullins RJ, Clark S, Camargo CA. (2009). Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 103 (6): 488–495.
57. Muthian G, Raikwar HP, Rajasingh J, Bright JJ. (2006). 1,25 Dihydroxyvitamin-D3 modulates JAK-STAT pathway in IL-12/

- IFN γ axis leading to Th1 response in experimental allergic encephalomyelitis. *Journal of neuroscience research*. 83 (7): 1299–1309.
58. Oktaria V, Dharmage SC, Burgess JA, Simpson JA, Morrison S, Giles GG, Abramson MJ, Walters EH, Matheison MC. (2013). Association between latitude and allergic diseases: a longitudinal study from childhood to middle-age. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 110 (2): 80–85.
 59. Pawankar R. (2014). Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J*. 7: 1–3.
 60. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. (2018). Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials. *Chest*. 153 (5): 1229–1239.
 61. Pollard SL, Lima JJ, Romero K, Tarazona–Meza C, Mougey E, Tomaino K, Malpartida–Guzmán G, Hansel NN, Checkley W, GASP Study Investigators. (2017). Associations between serum 25(OH)D concentrations and prevalent asthma among children living in communities with differing levels of urbanization: a cross-sectional study. *Asthma research and practice*. 3: 5.
 62. Saad K, Abdelmoghny A, Aboul–Khair MD, Abdel–Raheem YF, Gad EF, Hammour AE, Hawary B, Zahran AM, Alblihed MA, Elhoufey A. (2020). Vitamin D Status in Egyptian Children with Allergic Rhinitis. *Ear Nose Throat J*: 508–512.
 63. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, Zügel U, Steinmeyer A, Pollak A, Roth E, Boltz–Nituлесcu G, Spittler A. (2006). Vitamin D₃ down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *European journal of immunology*. 36 (2): 361–370.
 64. Santos H, Silva S, Paula E, Pereira–Ferrari L, Mikami L, Riedi CA, Chong–Neto HJ, Rosário NA. (2018). Vitamin D receptor gene mutations and vitamin d serum levels in asthmatic children. *mutações do gene do receptor de vitamina d e níveis séricos de vitamina d em crianças com asma*. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*. 36 (3): 269–274.
 65. Schaubert J. (2006). Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli. *Immunology*. 118: 509–519.
 66. Segovia–Ortí R, Barceló Bannasar A, De Sotto–Esteban D et al. (2021). Association between vitamin D status and allergen sensitization in pediatric subjects in the Balearic Islands. *Pediatr Allergy Immunol*. 32: 1183–1189.
 67. Sharif A, Haddad Kashani H, Sharif MR. (2020). Association of 25-hydroxy vitamin D with asthma and its severity in children: a case-control study. *Clinical and molecular allergy: CMA*. 18: 7.
 68. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. (2011). Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 127 (5): 1195–1202.
 69. Shen SY, Xiao WQ, Lu JH, Yuan MY, He JR, Xia HM, Qiu X, Cheng KK, Lam K. (2018). Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*. 18 (1): 120.
 70. Tamašauskienė L, Gasiūnienė E, Lavinskienė S, Sakalauskas R, Šitkauskienė B. (2015). Evaluation of vitamin D levels in allergic and non-allergic asthma. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 51 (6): 321–327.
 71. Thomsen SF. (2015). Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J*: 2.
 72. Tolppanen AM, Sayers A, Granell R, Fraser WD, Henderson J, Lawlor DA. (2013). Prospective association of 25-hydroxyvitamin d3 and d2 with childhood lung function, asthma, wheezing, and flexural dermatitis. *Epidemiol*. 24 (2): 310–319.
 73. Van Oeffelen AA, Bekkers MB, Smit HA, Kerkhof M, Koppelman GH, Haveman–Nies A, van der ADL, Jansen EH, Wijga AH. (2011). Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PIAMA birth cohort study. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 22 (8): 784–793.
 74. Veena Anand, Induprabha Yadev, Bindusha Sasidharan Anand et al. (2021). Vitamin D in Asthma Childhood Asthma and Vitamin D-case Control Study in an Academic Tertiary Care Hospital. *J Pediatr Res*. 8 (2): 188–194.
 75. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB et al. (2010). Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet (London, England)*. 376 (9736): 180–188.
 76. Willits EK, Wang Z, Jin J, Patel B, Motosue M, Bhagia A et al. (2017). Vitamin D and food allergies in children: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 38 (3): 21–28.
 77. Willits EK, Wang Z, Jin J et al. (2017). Vitamin D and food allergies in children: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 38: 21–28.
 78. Wollenberg A, Seba A, Antal AS. (2014). Immunological and molecular targets of atopic dermatitis treatment. *The British journal of dermatology*. 170 (1): 7–11.
 79. World Health Organization. (2017). Asthma key facts.
 80. Wu J, Zhong Y, Shen X, Yang K, Cai W. (2018). Maternal and early-life vitamin D deficiency enhances allergic reaction in an ovalbumin-sensitized BALB/c mouse model. *Food & nutrition research*: 62. doi: 10.29219/fnr.v62.1401.
 81. Yang AR, Kim YN, Lee BH. (2016). Dietary intakes and life-style patterns of Korean children and adolescents with atopic dermatitis: Using the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV, V), 2007–11. *Ecology of food and nutrition*. 55 (1): 50–64.
 82. Yoo B, Park Y, Park K, Kim H. (2015). A 9-year Trend in the Prevalence of Allergic Disease Based on National Health Insurance Data. *Journal of preventive medicine and public health = Ye-bang Uihakhoe chi*. 48 (6): 301–309.

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н, проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13.

<http://orcid.org/0000000180669369>.

Єсіпова Світлана Іванівна — к.мед.н, доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13.

<https://orcid.org/0000-0002-8872-936X>.

Гишак Тетяна Віталіївна — д.мед.н, проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13.

<http://orcid.org/0000000279207914>.

Бойко Наталія Сергіївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13.

<http://orcid.org/0000-0001-6162-1407>.

Стаття надійшла до редакції 08.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.