

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.33-002.44-053.2/.6+616.36+616.995.1-02

Поливанова Т.В., Вшивков В.А., Аникина К.А.**Дефицит витамина D у детей и патология органов пищеварения**

«Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, 660022, Красноярск, Россия

В обзоре показана связь дефицита витамина D с различными формами патологии органов желудочно-кишечного тракта. Распространённость дефицита витамина D в России имеет региональные и возрастные особенности и достигает 42%. Установлено, что кроме ключевой роли в качестве регулятора кальциевого обмена, обеспечивающего рост и формирование структуры костной ткани, витамин D влияет на течение различных форм патологии желудочно-кишечного тракта. При этом он выступает как регулятор врождённого иммунитета. В других случаях эффекты витамина D направлены на активацию противовоспалительных факторов, которые обуславливают его позитивное влияние на течение болезней посредством антиоксидантного действия. Представлены данные о влиянии дефицита витамина D на формирование различных форм патологии кишечника с воспалительным и иммунным механизмом развития. Авторы указывают на первичность дефицита витамина D при воспалительных заболеваниях кишечника. Независимо от первичности воспалительных заболеваний кишечника или дефицита витамина D коррекция последнего оказывает выраженное положительное влияние на течение заболевания.

Ключевые слова: обзор; дефицит витамина D; рецептор витамина D; патология; органы пищеварения; дети

Для цитирования: Поливанова Т.В., Вшивков В.А., Аникина К.А. Дефицит витамина D у детей и патология органов пищеварения *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(3): 212–217. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-3-212-217> <https://elibrary.ru/mdzwli>

Для корреспонденции: Поливанова Тамара Владимировна, доктор мед. наук, гл. науч. сотр., клиническое отделение патологии пищеварительной системы у взрослых и детей «НИИ медицинских проблем Севера» — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН, tamara-polivanova@yandex.ru

Участие авторов: Поливанова Т.В. — концепция и дизайн исследования; Вшивков В.А. — сбор и обработка материала; Вшивков В.А., Аникина К.А. — статистическая обработка; Поливанова Т.В., Аникина К.А. — написание текста; Поливанова Т.В. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.04.2023
Принята к печати 16.05.2023
Опубликована 27.06.2023

Tamara V. Polivanova, Vitaliy A. Vshivkov, Kseniya A. Anikina**Vitamin D deficiency in children and pathology of the digestive system**

Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences — Scientific Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

The review shows the relationship of vitamin D deficiency (VDD) with various forms of pathology of the gastrointestinal tract. The VDD prevalence in Russia has regional and age characteristics and reaches 42%. In addition to the key role as a regulator of calcium metabolism, which ensures the growth and formation of the structure of bone tissue, vitamin D was established to affect the course of various forms of pathology of the gastrointestinal tract. At the same time, it acts as a regulator of innate immunity. In other cases, the effects of vitamin D are aimed at activating anti-inflammatory factors, which determine its positive effect on the course of diseases through antioxidant action. Data on the VDD impact on the formation of various forms of intestinal pathology with an inflammatory and immune mechanism of development are presented. The authors point to the VDD impact in inflammatory bowel diseases. Regardless of the VDD primacy of inflammatory bowel disease, the correction of the VDD has a pronounced positive effect on the course of the disease.

Keywords: review; vitamin D deficiency; vitamin D receptor; pathology; digestive organs; children

For citation: Polivanova T.V., Vshivkov V.A., Anikina K.A. Vitamin D deficiency in children and pathology of the digestive system. *Rossiyskiy Peditricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(3): 212–217. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-3-212-217> <https://elibrary.ru/mdzwli>

For correspondence: Tamara V. Polivanova, Dr. Sci. (Med.), Chief scientist, Clinical division of digestive system pathology in adults and children, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences — Scientific Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation, tamara-polivanova@yandex.ru

Contribution: Polivanova T.V. — concept and design of the study; Vshivkov V.A. — collection and processing of material; Vshivkov V.A., Anikina K.A. — statistical processing; Polivanova T.V., Anikina K.A. — writing the text; Polivanova T.V. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all part of the article.

Information about the authors:

Polivanova T.V., <https://orcid.org/0000-0003-3842-9147>

Vshivkov V.A., <https://orcid.org/0000-0002-1410-8747>

Anikina K.A., <https://orcid.org/0000-0002-7930-7130>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: April 21, 2023

Accepted: May 16, 2023

Published: June 27, 2023

Проблема заболеваний желудка и двенадцатипёрстной кишки актуальна в связи с их широкой распространённостью, отсутствием динамики её снижения и утяжелением течения [1, 2]. Несмотря на то что патологические процессы желудка и двенадцатипёрстной кишки в детских популяциях характеризуются меньшей тяжестью, чем у взрослых, они являются стартовой площадкой для формирования таких форм патологии, как рак желудка и язвенная болезнь у взрослых, морфологической единицей которой является гастрит [2, 3]. Неблагоприятным периодом у детей, характеризующимся ростом заболеваний желудка, считается школьный [4]. Негативную роль играет семейная предрасположенность к развитию патологии [1, 5, 6], особенно к раку желудка [7–9]. Генетической основой предрасположенности является специфика нейрогуморальной регуляции, морфофункциональные особенности желудка у детей [10]. Сам этот факт предполагает формирование атрофии и метаплазии, что сопряжено с особенностями прогрессирования гастрита [11].

В последние годы существенно увеличился интерес к изучению значения дефицита витамина D как в формировании патологии органов желудочно-кишечного тракта, так и в её прогрессировании.

Витамин D по химической структуре — циклопентановое полигидрофенантроновое гидрофобное соединение. В организме человека определяются эргокальциферол (витамин D₂) и холекальциферол (витамин D₃). Основное количество витамина D (холекальциферол), которое синтезируется в коже из провитамина D (7-дигидрохолестерол) под воздействием ультрафиолетовых лучей, циркулирует в организме в виде неактивной формы. Другой путь у эргокальциферола — поступление из содержащей его пищи [12]. В дальнейшем все формы витамина D (D₂ и D₃) подвергаются двум последовательным реакциям гидроксилирования в печени и почках с образованием молекул 25-гидроксивитамина D (кальцидиол) и 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриол). Кальцитриол является самым активным метаболитом витамина D. Функциональные параметры кальцитриола в организме реализуются посредством ядерных рецепторов витамина D. Существуют два типа рецепторов, самые известные — ядерный и мембранный (протеиндисульфидизомеразы) [13, 14]. Экспрессия этих рецепторов наблюдается в адипоцитах, коже, тонком и толстом кишечнике и др. Рецепторы витамина D и рецептор ретиноевой кислоты образуют гетеродимер, который в комплексе с кальцитриолом на уровне ядра связывается с элементом ответа на витамин D и регулирует экспрессию многих генов [15].

Кожный покров является ведущим органом, меланоциты которого активно синтезируют витамин D под действием ультрафиолетового излучения солнца. Этот путь обеспечивает потребность растущего организма в витамине D на 90% [16].

Дефицит витамина D сегодня выявляется почти у миллиарда людей и является масштабной проблемой здравоохранения как развивающихся, так и развитых стран [17]. При этом распространённость дефицита витамина D в странах Европы, Ближнего Востока, Южной и Северной Америки, Африки и других регионах варьирует в широком диапазоне от 20 до 90% и имеет существенные различия [18, 19]. В России также наблюдаются существенные колебания распространённости дефицита витамина D в зависимости от региона, который определялся в 32–41% случаев [20]. Особое значение имеет связь дефицита витамина D с сезонами года: дефицит формируется преимущественно в зимний и весенний периоды, а недостаточность — в период с июля по декабрь [20]. Дефицит витамина D у детей характеризуется более выраженными клиническими проявлениями, что объясняется его структурно-функциональными особенностями [21]. У детей имеются адаптивные механизмы усвоения витамина D, которые заключаются в повышенной способности кожи детей продуцировать его при инсоляции и увеличении соотношения площади поверхности тела к его объёму. В связи с этим для обеспечения оптимального роста костей и их минерализации детям требуется меньше время солнечной инсоляции, чем взрослым [22].

Сведения о распространённости дефицита витамина D у детей достаточно скудны. В США 14% детей в возрасте 12–19 лет имеют дефицит витамина D [23]. Среди подростков в Австралии дефицитное состояние по витамину D определяется в 17% случаев [24]. Метаанализ данных об обеспеченности витамином D населения европейских стран, в котором использованы данные 14 971 детей и подростков, выявил существенную зависимость распространённости дефицита витамина D от возраста: у детей в возрасте 1–6 лет дефицит витамина D составил 4–7%; 7–14 лет — 1–8%; 15–18 лет — 2–40%. Эти данные свидетельствуют о том, что распространённость дефицита витамина D увеличивается с возрастом [25], что способствует формированию различных форм патологии лёгких (хронической обструктивной болезни лёгких) [26], канцерогенеза [27] и др.

На дефицит витамина D остро реагирует желудочно-кишечный тракт. Установлено, что длительное нахождение организма в темноте или снижение потребления витамина D с пищей сопровождаются развитием

дефицита, при котором увеличивается число эпимеров (3-эпи-25(OH)D3 и 3-эри-25(OH)D2), зимогенных клеток, усиливается апоптоз и существенно уменьшаются кислотообразование и пролиферация клеток слизистой оболочки желудка. Эти изменения свидетельствуют о значимости поддержания необходимого уровня витамина D в организме для сохранения функций желудка и его морфологической структуры. Длительный дефицит витамина D, помимо ингибирования клеточной пролиферации, сопровождается изменением множественных линий эпителиальных клеток желудка [28]. Дефицит витамина D оказывает неблагоприятное влияние на состояние микробиоты желудка и кишечника [29, 30], течение бактериальной инфекции, что сопровождается уменьшением продукции кателицидинов — важных антимикробных пептидов, обеспечивающих нейтрализацию инфекционных агентов [31, 32]. Ярко демонстрирует неблагоприятное течение инфекционного процесса в условиях дефицита витамина D значимое уменьшение эффективности эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции: при отсутствии эрадикации бактерий подтверждён дефицит витамина D [33]. При этом определяется ассоциация активности кателицидинов с длительностью инвазии и степенью бактериальной обсеменённости слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* [34]. В связи с этим для адекватной эрадикации и повышения эффективности проводимой медикаментозной терапии *Helicobacter pylori* применяют высокие дозы витамина D [33].

Установлена взаимосвязь низкого содержания витамина D у больных аутоиммунным гастритом [35]. Связь хронического атрофического аутоиммунного гастрита и дефицита витамина D обсуждается давно. При этом обследование больных гастритом показало значимое уменьшение содержания витамина D в сыворотке крови (ниже 20 нг/мл) [36, 37]. Однако вопрос о взаимосвязи хронического атрофического аутоиммунного гастрита и низкого уровня витамина D пока не решён. В качестве ведущей причины рассматривается атрофический процесс в слизистой оболочке желудка, который способствует гипохлоргидрии, сопровождаемой избыточным бактериальным ростом и нарушениями микробиоты, что приводит к нарушениям всасывания витамина D [38], которое физиологически осуществляется на уровне двенадцатиперстной кишки. Установлена определённая связь между тяжестью атрофии слизистой оболочки желудка и содержанием витамина D в организме, которую объясняют большей скоростью всасывания витамина D у больных с лёгкой атрофией при остаточной продукции желудочного сока в сравнении с умеренной или тяжёлой атрофией. Однако при прогрессировании атрофии остаточная желудочная секреция отсутствует, что приводит к дефициту витамина D [39].

Очевидно, что причинами дефицита витамина D являются не только недостаточная инсоляция и неадекватный приём витамина D с пищей или его препаратов. Большое значение имеют нарушения всасывания витамина D при мальабсорбции, синдроме короткой кишки и других заболеваниях тонкого кишечника. В качестве причинного фактора дефицита витамина D могут также рассматриваться нарушения микробиоты тонкой кишки при избыточном росте микроорганизмов, терапия стеро-

идными препаратами при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) [30, 40].

Среди этиологических факторов формирования ВЗК рассматриваются генетические, иммунные, экологические, микробные агенты, но при этом ВЗК у детей характеризуются как болезни с неясной этиологией. Дефицит витамина D чаще встречается у пациентов с ВЗК, нежели у здоровых лиц. При этом формы ВЗК — болезнь Крона или язвенный колит — не имели значения. Дефицит витамина D также был более выражен при тяжёлых формах ВЗК [41], что связывают с недостаточной его абсорбцией при ВЗК, хотя всё ещё не ясно, является ли дефицит витамина D фактором формирования или следствием развития ВЗК [42]. Назначение высоких дозировок витамина D приводит к уменьшению числа рецидивов ВЗК.

Не менее важным фактором, обуславливающим ассоциацию витамина D и ВЗК, является активность рецептора витамина D. Его экспрессия в кишечном эпителии характеризуется особой значимостью в сохранении здоровья, т.к. выполняет протективную роль. Значимость экспрессии рецептора витамина D в эпителиальных клетках кишечника в этой связи актуальна как в развитии патологии, так и при проведении медикаментозной терапии ВЗК. У пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом наблюдается её снижение или полное отсутствие [43], что сопряжено со снижением противовоспалительного эффекта витамина D. Именно этот эффект позволил рекомендовать высокие концентрации витамина D в качестве дополнительного лечения ВЗК. Установлено, что в случае отсутствия экспрессии рецептора витамина D уменьшается образование белка плотных контактов эпителия кишечника (клаудина-2), что приводит к снижению барьерной функции кишечника [44]. Уменьшение экспрессии рецептора витамина D приводит к нарушениям количественного и качественного баланса кишечной микробиоты и увеличивает риск развития колита, патофизиологической основой чего является снижение экспрессии *Atg16l1* — гена риска ВЗК, контролирующего функциональное состояние кишечника [45, 46]. В свою очередь нарушения кишечной микробиоты в отсутствие репликации рецептора витамина D сопровождаются уменьшением метаболической активности бактерий и снижением активации кишечного транскрипционного ядерного фактора карра В (NF-κB). Следствием этого является формирование воспалительной реакции в слизистой оболочке кишечника, отсутствие взаимодействия NF-κB с его ингибитором, что сопровождается избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и развитием ВЗК [47]. Установлено, что приём высокодозированных препаратов витамина D уменьшает содержание условно-патогенных микроорганизмов в микробиоте кишечника, что приводит к снижению воспаления в кишечнике. В свою очередь, низкая воспалительная среда кишечника способствует регрессии чужеродных микроорганизмов и сохранению оптимального состава собственной микробиоты кишечника, что является его главной защитой от воспаления [48].

Использование препаратов витамина D в качестве дополнения к лечению ВЗК объясняется и некоторыми другими функциями витамина D. Он действует на клеточный иммунитет, на CD4⁺-Т-клетки, усиливая

пролиферацию и дифференцировку Th2-клеток и подавляя пролиферацию Th1-клеток [30, 49, 50]. При этом витамин D увеличивает уровень экспрессии интерлейкина-10 и уменьшает продукцию интерлейкина-12, что приводит к снижению продукции провоспалительного фактора некроза опухоли- α . Наряду с этим витамин D восстанавливает слизистый барьер кишечной стенки [51]. Этот патомеханизм объясняется усилением под воздействием витамина D плотных контактов между клетками в эпителии кишечника за счёт усиления синтеза белков плотных контактов (ZO-1, клаудина-1 и окклюдина). Очевидно, что эти эффекты витамина D способствуют улучшению нарушенного баланса микробиоты кишечника. Происходит это благодаря усилению продукции кателицидина, выступающего в качестве антимикробного пептида, воздействующего на клеточные стенки микробов [48].

Установлено позитивное влияние включения препаратов витамина D в комплексную терапию больных муковисцидозом. Для этих больных характерны выраженные нарушения кишечного микробиома, обусловленные как чрезмерным ростом бактерий в результате моторных нарушений кишечника, так и широким применением антибиотикотерапии при муковисцидозе [52]. Выявлено выраженное противовоспалительное действие витамина D на слизистую оболочку желудка у больных муковисцидозом, характеризующееся снижением продукции провоспалительных маркеров NF- κ B и интерлейкина-8, а также снижением показателей эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и снижением апоптоза её клеток [53].

В последние годы получены данные о том, что недостаточность витамина D у детей ассоциируется с распространённостью аллергической патологии, в том числе с пищевой аллергией, формирующейся уже в раннем возрасте, например, при переводе на искусственное вскармливание [29, 30, 54, 55]. Агонисты рецепторов витамина D воздействуют на функцию клеток Th1 и Th2, что сопровождается снижением эндогенного синтеза IgE, ингибированием созревания дендритных клеток и формированием толерогенных дендритных клеток. Далее наблюдается индукция регуляторных CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-T-клеток [55]. Рассматриваются несколько потенциальных механизмов негативного влияния дефицита витамина D в развитии пищевой аллергии: нарушения целостности кишечного барьера, что приводит к усилению его проницаемости вследствие колонизации патогенной микробиотой и неадекватными эффектами пищевых аллергенов на иммунную систему. Другой потенциальный механизм определяется возможностью повышенной чрескожной сенсибилизации у детей с дефицитом витамина D [56, 57]. При анализе этих процессов следует учитывать генетические механизмы предрасположенности, которые формируют повышенную восприимчивость к развитию пищевой аллергии [58].

Коррекция дефицита витамина D может оказать положительное влияние на прогноз пищевой аллергии, подчёркивая эффект домино между недостаточным воздействием солнечного света, дефицитом витамина D, нарушением целостности кишечного барьера, иммунного ответа и пищевой аллергией [59]. Однако имеются

данные о том, что повышенный уровень витамина D может увеличивать вероятность сенсибилизации и формирования пищевой аллергии [60].

Таким образом, витамин D является важным регуляторным фактором, обеспечивающим физиологические параметры функций всех органов и систем, в том числе органов желудочно-кишечного тракта. В условиях дефицита витамина D может развиваться широкий круг патологических процессов пищеварительного тракта. Механизмы реализации патологического влияния дефицита витамина D в формировании болезней органов желудочно-кишечного тракта различаются. В ряде случаев дефицит витамина D сопровождается патологическими иммунными реакциями, являющимися основой развития патологии. Другие механизмы сопряжены со снижением противовоспалительного, антимикробного влияния витамина D, приводящего к нарушениям микробиома пищеварительного тракта и возникновению воспаления. Данные изменения характерны для ВЗК у детей, особенно с наличием семейной предрасположенности. Причём независимо от первичности дефицита витамина D или ВЗК показана необходимость коррекции дефицита витамина D, что улучшает течение различных форм патологии органов пищеварительной системы.

Литература

(п.п. 5–9; 11–16; 18; 19; 21–28; 31–33; 35–39; 41–51; 53; 55–60 см. References)

1. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А. Место детской гастроэнтерологии в современной педиатрии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(3): 9–12. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-9-12> <https://elibrary.ru/xrhvch>
2. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Запруднов А.М. От идеи к реальности: современные успехи детской гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; (11): 4–15. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-4-15> <https://elibrary.ru/cdopkn>
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Горгун Ю.В., Калиаскарова К.С., Каримов М.М., Кононов А.В. и др. Патогенетическое лечение гастрита как основа профилактики рака желудка в странах — членах Содружества Независимых Государств. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2018; 28(4): 7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-7-14>
4. Зрячкин Н.И., Чеботарева Г.И., Бучкова Т.Н. Хронический гастрит и гастродуоденит у детей дошкольного и школьного возраста. *Вопросы детской диетологии*. 2015; 13(4): 46–51. <https://elibrary.ru/umodov>
10. Лопатина В.В. Факторы риска в развитии язвенной болезни. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНСО*. 2011; (12): 16–8. <https://elibrary.ru/ooqwkn>
11. Авдеева В.А., Суплотова Л.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрационного неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67(2): 84–92. <https://doi.org/10.14341/probl12736> <https://elibrary.ru/zeteue>
17. Вильмс Е.А., Добровольская Е.В., Турчанинов Д.В., Быкова Е.А., Сохошко И.А. Обеспеченность взрослого населения Западной Сибири витамином D: данные популяционного исследования. *Вопросы питания*. 2019; 88(4): 75–82. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10044> <https://elibrary.ru/xdcigz>
20. Смирнова Г.И., Манкуте Г.Р. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(6): 46–53. <https://elibrary.ru/vkgooj>
29. Смирнова Г.И., Румянцев Р.Е. Витамин D и аллергические болезни у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(3):

- 166–72. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20\(3\)-166-172](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20(3)-166-172) <https://elibrary.ru/yuivjh>
 30. Яковлева Н.В., Смирнова Г.И., Корсунский А.А. Современные аспекты хеликобактерной инфекции. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(1): 67–74. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-1-67-74>
 34. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Абрамска Л.М., Стоян М.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В. и др. Витамин D и хронические заболевания кишечника: роль в патогенезе и место в терапии. *Практическая медицина*. 2017; (5): 59–64. <https://elibrary.ru/zgwtxt>
 40. Горинова Ю.В., Симонова О.И., Лазарева А.В., Черневич В.П., Смирнов И.Е. Опыт длительного применения ингаляций раствора тобрамицина при хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(3): 50–3. <https://elibrary.ru/uaxnwb>
 52. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: достижения и перспективы. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(2): 99–107. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-2-99-107> <https://elibrary.ru/yhgnib>
- ## References
1. Zaprudnov A.M., Grigor'ev K.I., Kharitonova L.A. The place of pediatric gastroenterology in modern pediatrics. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 63(3): 9–12. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-9-12> <https://elibrary.ru/xrhvch> (in Russian)
 2. Kharitonova L.A., Grigor'ev K.I., Zaprudnov A.M. From an idea to realities: modern successes of children's gastroenterology. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; (11): 4–15. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-4-15> <https://elibrary.ru/cdopkn> (in Russian)
 3. Ivashkin V.T., Maev I.V., Gorgun Yu.V., Kaliaskarova K.S., Karimov M.M., Kononov A.V., et al. Pathogenetic treatment of gastritis as a basis for the prevention of gastric cancer in the countries of the commonwealth of independent states. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2018; 28(4): 7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-7-14> (in Russian)
 4. Zryachkin N.I., Chebotareva G.I., Buchkova T.N. Chronic gastritis and gastroduodenitis in preschool and school children. *Voprosy detskoy dietologii*. 2015; 13(4): 46–51. <https://elibrary.ru/umodov> (in Russian)
 5. Dunlap J.J., Patterson S. Peptic ulcer disease. *Gastroenterol. Nurs.* 2019; 42(5): 451–4. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000478>
 6. Mehraban Far P., Alshahrani A., Yaghoobi M. Quantitative risk of positive family history in developing colorectal cancer: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25(30): 4278–91. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i30.4278>
 7. Safae A., Moghimi-Dehkordi B., Fatemi S.R., Maserat E., Zali M.R. Family history of cancer and risk of gastric cancer in Iran. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2011; 12(11): 3117–20.
 8. Yaghoobi M., McNabb-Baltar J., Bijarchi R., Hunt R.H. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(13): 2435–42. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i13.2435>
 9. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., van Grieken N.C., Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020; 396(10251): 635–48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
 10. Lopatina V.V. Risk factors in the development of ulcer disease. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZnSO*. 2011; (12): 16–8. <https://elibrary.ru/ooqwkn> (in Russian)
 11. Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2019; 11(9): 665–78. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i9.665>
 12. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017; 18(2): 153–65. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
 13. Sirajudeen S., Shah I., Al Menhali A. A narrative role of vitamin D and its receptor: with current evidence on the gastric tissues. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(15): 3832. <https://doi.org/10.3390/ijms20153832>
 14. Boyan B.D., Sylvia V.L., Dean D.D., Del Toro F., Schwartz Z. Differential regulation of growth plate chondrocytes by 1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ and 24R,25-(OH) $_2$ D $_3$ involves cell-maturation-specific membrane-receptor-activated phospholipid metabolism. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 2002; 13(2): 143–54. <https://doi.org/10.1177/154411130201300205>
 15. Mărginean C.O., Meliș L.E., Borka Balas R., Văsieșiu A.M., Fleșeriu T. The crosstalk between Vitamin D and pediatric digestive disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(10): 2328. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102328>
 16. Saggese G., Vierucci F., Prodam F., Cardinale F., Cetin I., Chiappini E., et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital. J. Pediatr.* 2018; 44(1): 51. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7>
 17. Avdeeva V.A., Suplotova L.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Troshina E.A. 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. *Problemy endokrinologii*. 2021; 67(2): 84–92. <https://doi.org/10.14341/probl12736> <https://elibrary.ru/zeteue> (in Russian)
 18. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger M., Berisha A.T., et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020; 74(11): 1498–513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
 19. Lips P., Cashman K.D., Lamberg-Allardt C., Bischoff-Ferrari H.A., Obermayer-Pietsch B., Bianchi M.L., et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur. J. Endocrinol.* 2019; 180(4): 23–54. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736>
 20. Vil'ms E.A., Dobrovol'skaya E.V., Turchaninov D.V., Bykova E.A., Sokhoshko I.A. Provision of vitamin D in the adult population of western Siberia: a population-based study. *Voprosy pitaniya*. 2019; 88(4): 75–82. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10044> <https://elibrary.ru/xdcigz> (in Russian)
 21. Weydert J.A. Vitamin D in children's health. *Children (Basel)*. 2014; 1(2): 208–26. <https://doi.org/10.3390/children1020208>
 22. Paller A.S., Hawk J.L.M., Honig P., Giam Y.C., Hoath S., Mack M.C., et al. New insights about infant and toddler skin: implications for sun protection. *Pediatrics*. 2011; 128(1): 92–102. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1079>
 23. Mansbach J.M., Ginde A.A., Camargo C.A.Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics*. 2009; 124(5): 1404–10. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2041>
 24. Nair R., Maseeh A. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2012; 3(2): 118–26. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.95506>
 25. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Gonzalez-Gross M., Valtueña J., De Henauw S., et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 103(4): 1033–44. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
 26. Russo C., Valle M.S., Casabona A., Spicuzza L., Sambataro G., Malaguarnera L. Vitamin D impacts on skeletal muscle dysfunction in patients with COPD promoting mitochondrial health. *Biomedicines*. 2022; 10(4): 898. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040898>
 27. Bhutia S.K. Vitamin D in autophagy signaling for health and diseases: Insights on potential mechanisms and future perspectives. *J. Nutr. Biochem.* 2022; 99: 108841. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108841>
 28. Sirajudeen S., Shah I., Ayoub M.A., Karam S.M., Al Menhali A. Long-term vitamin D deficiency results in the inhibition of cell proliferation and alteration of multiple gastric epithelial cell lineages in mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(12): 6684. <https://doi.org/10.3390/ijms23126684>
 29. Smirnova G.I., Mankute G.R. Intestinal microbiota and atopic dermatitis in children. *Rossiyskiy peditricheskiy zhurnal*. 2015; 18(6): 46–53. <https://elibrary.ru/vkgooj> (in Russian)
 30. Smirnova G.I., Rummyantsev R.E. Vitamin D and allergic diseases in children. *Rossiyskiy peditricheskiy zhurnal*. 2017; 20(3): 166–72. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20\(3\)-166-172](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20(3)-166-172) <https://elibrary.ru/yuivjh> (in Russian)
 31. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R., et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006; 311(5768): 1770–3. <https://doi.org/10.1126/science.1123933>
 32. Veldman C.M., Cantorna M.T., DeLuca H.F. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch. Biochem. Biophys.* 2000; 374(2): 334–8. <https://doi.org/10.1006/abbi.1999.1605>

33. Feng L., Wen M.Y., Zhu Y.J., Men R.T., Yang L. Sequential therapy or standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: an updated systematic review. *Am. J. Ther.* 2016; 23(3): e880–93. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000191>
34. Yakovleva N.V., Smirnova G.I., Korsunskiy A.A. Modern aspects of *Helicobacter pylori* infection. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2023; 26(1): 67–74. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-1-67-74> (in Russian)
35. Antico A., Tozzoli R., Giavarina D., Tonutti E., Bizzaro N. Hypovitaminosis D as predisposing factor for atrophic type a gastritis: a case-control study and review of the literature on the interaction of vitamin D with the immune system. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 2012; 42: 355–64. <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8255-1>
36. Knox T.A., Kassarian Z., Dawson-Hughes B., Golner B.B., Dalal G.E., Arora S., et al. Calcium absorption in elderly subjects on high- and low-fiber diets: effect of gastric acidity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53: 1480–6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/53.6.1480>
37. Adachi Y., Shiota E., Matsumata T., Iso Y., Yoh R., Kitano S. Bone mineral density in patients taking H2-receptor antagonist. *Calcif. Tissue Int.* 1998; 62(4): 283–5. <https://doi.org/10.1007/s002239900431>
38. Ludden J., Flexner J., Wright I. Studies on ascorbic acid deficiency in gastric diseases: Incidence, diagnosis, and treatment. *Am. J. Digest. Dis.* 1941; 8: 249–52. <https://doi.org/10.1007/BF02998342>
39. Massironi S., Cavalcoli F., Zilli A., Del Gobbo A., Ciafardini C., Bernasconi S., et al. Relevance of vitamin D deficiency in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2018; 18(1): 172. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0901-0>
40. Klimov L.Ya., Zakharova I.N., Abramskaya L.M., Stoyan M.V., Kur'yaninova V.A., Dolbnya S.V., et al. Vitamin D and chronic bowel diseases: role in pathogenesis and place in therapy. *Prakticheskaya meditsina*. 2017; (5): 59–64. <https://elibrary.ru/zgwtxt> (in Russian)
41. Dumitrescu G., Mihai C., Dranga M., Prelipcean C.C. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and inflammatory bowel disease characteristics in Romania. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(9): 2392–6. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2392>
42. Vernia F., Valvano M., Longo S., Cesaro N., Viscido A., Latella G. Vitamin D in inflammatory bowel diseases. Mechanisms of action and therapeutic implications. *Nutrients*. 2022; 14(2): 269. <https://doi.org/10.3390/nu14020269>
43. Liu W., Chen Y., Golan M.A., Annunziata M.L., Du J., Dougherty U., et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(9): 3983–96. <https://doi.org/10.1172/JCI65842>
44. Golan M.A., Liu W., Shi Y., Chen L., Wang J., Liu T., et al. Transgenic expression of vitamin D receptor in gut epithelial cells ameliorates spontaneous colitis caused by interleukin-10 deficiency. *Dig. Dis. Sci.* 2015; 60(7): 1941–7. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3634-8>
45. Wu S., Zhang Y.G., Lu R., Xia Y., Zhou D., Petrof E., et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis. *Gut*. 2015; 64(7): 1082–94. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307436>
46. Wu S., Yoon S., Zhang Y.G., Lu R., Xia Y., Wan J., et al. Vitamin D receptor pathway is required for probiotic protection in colitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2015; 309(5): G341–9. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00105.2015>
47. Wu S., Liao A.P., Xia Y., Li Y.C., Li J.D., Sartor R.B., et al. Vitamin D receptor negatively regulates bacterial-stimulated NF- κ B activity in intestine. *Am. J. Pathol.* 2010; 177(2): 686–97. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090998>
48. Bashir M., Prietl B., Tauschmann M., Mautner S.I., Kump P.K., Treiber G., et al. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur. J. Nutr.* 2016; 55(4): 1479–89. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0966-2>
49. Mora J.R., Iwata M., von Andrian U.H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8(9): 685–98. <https://doi.org/10.1038/nri2378>
50. Boonstra A., Barrat F.J., Crain C., Heath V.L., Savelkoul H.F., O'Garra A. 1 α , 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. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.9.4974>
51. Zhao H., Zhang H., Wu H., Li H., Liu L., Guoet J., et al. Protective role of 1,25(OH)2 vitamin D3, in the mucosal injury and epithelial barrier disruption in DSS-induced acute colitis in mice. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 57. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-57>
52. Gorinova Yu.V., Simonova O.I., Lazareva A.V., Chernevich V.P., Smirnov I.E. Experience of the sustainable use of inhalations of tobramycin solution in chronic pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18(3): 50–3. <https://elibrary.ru/uaxnwb> (in Russian)
53. Morin G., Orlando V., Crites K.S.M., Patey N., Mailhot G. Vitamin D attenuates inflammation in CFTR knockdown intestinal epithelial cells but has no effect in cells with intact CFTR. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2016; 310(8): 539–49. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00060.2015>
54. Smirnova G.I. Current concepts of atopic dermatitis in children: problems and prospects. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2017; 20(2): 99–107. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-2-99-107> <https://elibrary.ru/yhgnib> (in Russian)
55. Allen K.J., Koplin J.J., Ponsonby A.L., Gurrin L.C., Wake M., Vuillermin P., et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2013; 131(4): 1109–16. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.017>
56. Peroni D.G., Boner A.L. Food allergy: the perspectives of prevention using vitamin D. *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* 2013; 13(3): 287–92. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283360ed9c>
57. Vassallo M.F., Camargo C.A.Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *Allergy. Clin. Immunol.* 2010; 126(2): 217–22. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.011>
58. Poole A., Song Y., Brown H., Hart P.H., Zhang G.B. Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy. *J. Cell. Mol. Med.* 2018; 22(7): 3270–7. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13607>
59. Matsui T., Tanaka K., Yamashita H., Saneyasu K.I., Tanaka H., Takasato Y., et al. Food allergy is linked to season of birth, sun exposure, and vitamin D deficiency. *Allergol. Int.* 2019; 68(2): 172–7. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.12.003>
60. Giannetti A., Bernardini L., Cangemi J., Gallucci M., Masetti R., Ricci G. Role of vitamin D in prevention of food allergy in infants. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 447. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00447>

Сведения об авторах:

Вишневский Виталий Алексеевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр СО РАН «НИИ медицинских проблем Севера», vitali1983@mail.ru; **Аникина Ксения Александровна**, аспирант, ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр СО РАН «НИИ медицинских проблем Севера», kсения.аникина@mail.ru