

Анафилаксия и витамин D: ассоциации и перспективы

И.Н. Захарова¹, А.Н. Пампура^{1,2}, М.А. Симакова¹, В.А. Курьянинова³, Л.Я. Климов³, Д.А. Сычев¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

Anaphylaxis and vitamin D: associations and perspectives

I.N. Zakharova¹, A.N. Pampura^{1,2}, M.A. Simakova¹, V.A. Kuryaninova³, L.Ja. Klimov³, D.A. Sychev¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Во всем мире наблюдается тенденция к росту числа острых системных аллергических реакций, особенно связанных с пищевой аллергией. В ряде исследований зафиксирована связь между распространенностью анафилаксии в популяции и географическим расположением (географической широтой) проживания изучаемой выборки пациентов. Это позволило выдвинуть гипотезу о связи снижения частоты развития анафилаксии с более высоким содержанием витамина D в организме. В настоящее время механизмы, посредством которых витамин D влияет на развитие аллергических заболеваний, до конца не изучены. Эффективность дополнительного приема витамина D в профилактике и лечении атопического дерматита и бронхиальной астмы остается дискуссионной. В статье проанализированы результаты исследований, оценивших возможную ассоциацию между обеспеченностью организма витамином D и анафилаксией.

Ключевые слова: дети, анафилаксия, витамин D, эпидемиология, эпинефрин.

Для цитирования: Захарова И.Н., Пампура А.Н., Симакова М.А., Курьянинова В.А., Климов Л.Я., Сычев Д.А. Анафилаксия и витамин D: ассоциации и перспективы. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 31–36. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-31-36

Worldwide there is a tendency of increasing acute systemic allergic reactions, especially those associated with food allergies. Numerous studies have revealed a relationship between the prevalence of anaphylaxis in the population and the geographical location (latitude) of the patient. This fact produced the hypothesis of an association between the anaphylaxis frequency reduction due to the higher contents of vitamin D. At the moment the role of vitamin D has not been fully studied in the development of allergic diseases. The effectiveness of additional vitamin D in the prevention and treatment of atopic dermatitis and bronchial asthma remains debatable. The article analyzes the data of possible association between vitamin D and anaphylaxis.

Key words: children, anaphylaxis, vitamin D, epidemiology, epinephrine.

For citation: Zakharova I.N., Pampura A.N., Simakova M.A., Kuryaninova V.A., Klimov L.Ja., Sychev D.A. Anaphylaxis and vitamin D: associations and perspectives. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(5): 31–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-31-36

Анафилаксия – острая генерализованная или системная реакция гиперчувствительности, представляющая потенциальную угрозу для жизни [1]. Тяжесть возникающих при анафилаксии реакций определяет интерес ученых к данным о ее распространенности, летальности, методам диагностики и лечения, вопросам профилактики. Статистические данные о частоте развития анафилаксии, а также о

летальности от нее различаются в разных странах и в настоящее время подвергаются переоценке [2, 3]. Это, в частности, связано с отсутствием общепризнанного определения и единодушного принятия медицинским сообществом диагностических критериев анафилаксии.

На основании общепринятых клинических критериев анафилаксии, предложенных на симпозиуме

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-4200-4598 e-mail: zakharova-irina@yandex.ru

Симакова Мария Александровна – асп. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-7994-3751

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-4496-3680

123242 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Пампура Александр Николаевич – д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, рук. отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-5039-8473 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Курьянинова Виктория Александровна – к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0731-7153

Климов Леонид Яковлевич – д.м.н., доц., зав. кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7248-1614

355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310

в 2005 г. (Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network – NIAID/FAAN), диагноз анафилаксии устанавливают в случае, если имеется хотя бы один из трех перечисленных клинических критериев [1]:

1. Острая реакция (от нескольких минут до нескольких часов), вовлекающая кожу и/или слизистые оболочки (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка), и хотя бы один из следующих критериев:

а) респираторные симптомы (например, диспноэ, бронхоспазм, стридор, гипоксемия и пр.);

б) снижение артериального давления и ассоциированные с ним симптомы поражения органов-мишеней (например, гипотензия, коллапс, синкопе и пр.).

2. Два события или более из нижеперечисленного происходят сразу (от минут до нескольких часов) после воздействия вероятного аллергена:

а) вовлечение кожи и/или слизистой оболочки (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка и пр.);

б) респираторные симптомы (например, диспноэ, бронхоспазм, стридор, гипоксия и пр.);

в) снижение артериального давления и ассоциированные с ним симптомы поражения органов-мишеней (например, гипотензия, коллапс, синкопе и пр.).

г) персистирующие желудочно-кишечные симптомы (например, спастические боли в животе, рвота).

3. Снижение артериального давления после воздействия известного аллергена в течение минут – нескольких часов.

а) дети: снижение систолического артериального давления более чем на 30% от нормы (оценивается в соответствии с возрастом – низкое систолическое артериальное давление у детей: <70 мм рт. ст. – от 1 мес до 1 года; <[70 мм рт. ст. + (2 · возраст)] – от 1 до 10 лет; <90 мм рт. ст. – от 11 до 17 лет);

б) взрослые: снижение систолического артериального давления <90 мм рт. ст. либо более чем на 30% от обычного значения.

Согласно мнению экспертного совета NIAID/FAAN установление таких клинических критериев позволило идентифицировать случаи анафилаксии с высокой точностью, дополнительно проанализировать данные о наиболее эффективном лечении заболевания и наметить исследовательские потребности в этой области [1].

В 2006 г. группой экспертов Американской академии аллергии, астмы и иммунологии было предложено в качестве индикатора анафилаксии для эпидемиологических исследований использовать количество рецептов, выписанных/предъявленных на аутоинъекторы с эпинефрином [4]. Необходимо подчеркнуть, что данные о распространенности анафилаксии, полученные согласно количеству выписанных рецеп-

тов, были ожидаемо выше, чем в случае постановки диагноза на основании клинических критериев. Объяснение этому лежит в плоскости лекарственного обеспечения больных с высоким риском развития анафилаксии, а также осознания специалистами юридической ответственности в случае развития фатального исхода.

Оценка распространенности анафилаксии по такому дополнительному критерию выявила интересную закономерность: чем выше географическая широта проживания исследуемой популяции, тем больше распространенность в ней анафилаксии [5]. Впоследствии такая зависимость частоты выявления анафилаксии от обеспеченности организма витамином D/уровня инсоляции в регионе проживания была подтверждена и в других исследованиях [6–11]. Это позволило с учетом известных иммунологических свойств витамина D выдвинуть гипотезу о влиянии низкой обеспеченности организма витамином D на частоту и степень тяжести анафилаксии [12]. В то же время дефицит витамина D широко распространен по всему миру; известны и предикторы недостаточной обеспеченности витамином D у детей и взрослых [13–15].

Эти факты, наряду с тенденцией к увеличению распространенности анафилаксии по всему миру, определяют необходимость дальнейшего изучения влияния витамина D на частоту развития системных аллергических реакций. Для определения стратегии планирования подобных клинических исследований и последующего формирования практических рекомендаций необходим максимально объективный анализ проведенных исследований.

Цель обзора – анализ результатов опубликованных к настоящему времени исследований, посвященных взаимосвязи обеспеченности организма витамином D и распространенности анафилаксии. Следует отметить, что в приведенных в данном обзоре проспективных исследованиях имеется ряд ограничений, связанных с включением в анализ случаев анафилаксии, зарегистрированных до принятия современных критериев диагноза, а также с затруднениями, возникающими при кодировании анафилаксии по системе МКБ-10 [1].

В 2007 г. Jг.С. Samargo и соавт. [5] показали разницу по количеству выписанных в 2004 г. аутоинъекторов с эпинефрином во всех штатах США – большее количество рецептов выписано в северных штатах, чем в южных, причем данная тенденция сохранилась как при оценке абсолютного количества выписанных аутоинъекторов, так и при перерасчете среднего показателя на 1000 жителей штата [5]. Многофакторный анализ, включающий процент женского населения штата, количество медицинских работников (особенно аллергологов) на 1000 человек населения и частоту назначения лекарственных препаратов в целом, не выявил статистически значимого влияния перечисленных социально-демографических показате-

телей на наблюдаемый градиент север/юг. Исследование имело ряд ограничений, связанных с недоступностью данных по всем штатам об обеспеченности витамином D: в своей работе ученые использовали показатели заболеваемости меланомой в качестве общепризнанного дополнительного критерия воздействия солнца и соответственно косвенно свидетельствующего об обеспеченности витамином D. Тем не менее проживание на северо-востоке США было самым сильным независимым предиктором количества рецептов на эпинефриновые аутоинъекторы на 1000 человек населения [5].

Подобные работы по изучению регионального распределения количества выписанных эпинефриновых аутоинъекторов и госпитализации в связи с анафилаксией проведены в ряде других стран. Так, в 2009 г. R. Mullins и соавт. [6] оценили географическое распределение частоты госпитализаций по поводу анафилаксии и количества выписанных рецептов на эпинефрин в Австралии [6]. Количество выписанных рецептов (на 100 тыс. населения в год) были больше для детей от рождения до возраста 4 лет ($n=951$) и для детей в возрасте от 5 до 14 лет ($n=1024$) по сравнению с теми, кто старше 15 лет (среднее значение по возрасту $n=324$). Большее количество эпинефриновых аутоинъекторов было выписано в южных широтах (меньше солнечного света в Австралии) по сравнению с северными регионами. Многофакторный анализ, учитывающий средний возраст, пол, гражданство, страну рождения, средний еженедельный доход семьи, этническую принадлежность, долю коренного населения, показатели достатка, образования или доступа к медицинской помощи, не ослаблял взаимосвязь между географической широтой проживания популяции и частотой назначения эпинефриновых аутоинъекторов [6]. Необходимо отметить, что, по мнению австралийских специалистов, наличие у больного симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и кожи при пищевой аллергии без симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы и/или дыхательных путей не является анафилаксией и не требует введения эпинефрина. Другими словами, рецепты выписывались преимущественно детям с анафилаксией, проявлявшейся симптомами поражения респираторной и сердечно-сосудистой систем. Вместе с тем не представляется возможным исключить данные о выписке эпинефрина детям, имевшим только риск развития анафилаксии [16]. Следует отметить, что частота назначения эпинефрина в австралийском исследовании была выше у детей младшего возраста. В данной возрастной группе этиологическим триггером анафилаксии чаще всего служили пищевые аллергены [6, 17].

Сходные результаты несколько позднее получила другая группа исследователей, проанализировав данные госпитализации и обращения за неотложной помощью в связи с анафилаксией – распространен-

ность пищевой анафилаксии на севере США была почти в 2 раза выше, чем на юге (0,31 против 0,17; относительный риск – ОР 1,81; 95% доверительный интервал – ДИ 1,66–1,98; $p<0,001$) [7]; оценка показателей за более длительный промежуток времени выявила сходные результаты (ОР 1,33; 95% ДИ 1,14–1,56; $p<0,001$) [8].

В настоящее время имеются данные об ассоциации сезона рождения с обеспеченностью организма витамином D: дети, рожденные в зимне-весенний сезон, имеют более низкий уровень витамина D, а также риск сохранения низкого уровня витамина D в последующем [18, 19]. В 2010 г. M. Vassallo и соавт. [9] определили зависимость частоты госпитализации детей с пищевой анафилаксией от сезона рождения ребенка. В совокупности дети, госпитализированные по поводу пищевой анафилаксии за период с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2008 г., рождались чаще осенью/зимой, чем весной/летом (54% против 46%; $p<0,001$) [9].

Демографические характеристики и случаи госпитализации в связи с анафилаксией детей в период с 2001 по 2010 г. в Чили были представлены R. Hoyos-Bachiloglou и соавт. [10], показавшими статистически значимый градиент увеличения распространенности анафилаксии в южных регионах, более удаленных от экватора по сравнению с северными ($p=0,01$). Была выявлена сильная корреляция между дозой солнечной радиации в зависимости от географической широты региона с распространенностью анафилаксии в этом регионе ($p=0,009$). Учитывая возможность особенностей кодировки анафилаксии по МКБ-10 (например, попадание больных с анафилаксией в статистическую группу ангионевротического отека), в данном исследовании также провели повторную оценку взаимосвязи обеспеченности организма витамином D с учетом госпитализаций по поводу ангионевротического отека. И географическая широта, и количество солнечного излучения были в значительной степени связаны с частотой госпитализации по поводу ангионевротического отека ($p=0,006$ и $p=0,004$ соответственно). При объединении случаев анафилаксии и ангионевротического отека была выявлена более сильная, чем при оценке только случаев анафилаксии, связь географической широты проживания и солнечной радиации с частотой госпитализаций [10].

В 2015 г. S.-H. Kim и соавт. [11] проанализировали взаимосвязь обеспеченности организма витамином D с частотой возникновения пищевой анафилаксии, используя доступные статистические данные медицинского страхования, которым широко охвачено население Южной Кореи. В этом исследовании было показано, что средний уровень витамина D в сыворотке крови был очень низким – в целом 17,0 нг/мл (95% ДИ 16,7–17,2 нг/мл). Риск развития пищевой анафилаксии был в 1,2 раза выше в городских реги-

онах (Сеул, Чунгбук, Инчонен, Чунгнам, Канвондо, Кенги, Чеджу и Кванджу) со среднегодовой солнечной радиацией 4470,2 (180,2) МДж/м² по сравнению с сельскими областями (Ульсан, Кенбук, Чонбук, Чоннам, Кеннам, Пусан, Тэджон и Тэгу), в которых солнечное излучение оценивалось на уровне 5217,9 (105,9) МДж/м² (ОР 1,23; 95% ДИ 1,09–1,39; $p < 0,001$) [11]. Это единственное в настоящее время исследование, для которого доступны данные об обеспеченности витамином D включенной в исследование популяции.

Безусловно, данные об обеспеченности организма витамином D необходимы для подтверждения его профилактической роли в развитии анафилаксии, так как эпидемиологические исследования не дают достаточную доказательную базу для формирования практических рекомендаций. Более того, на результаты эпидемиологических исследований влияет множество факторов, таких как социально-экономический и этнический. В Великобритании частота госпитализаций по поводу анафилаксии была значительно ниже на севере ($\approx 56^\circ$ северной широты), чем на юге ($\approx 50^\circ$ северной широты), и это отчасти объяснялось социально-экономическими различиями (доход семьи, проживание в сельской или городской местности, возраст и пол) между указанными регионами [20].

По данным исследования социально-экономических, расовых и этнических факторов, в школах штата Массачусетс страдающим аллергией на арахис, лесной орех или укусы насекомых детям из числа национальных меньшинств выписано значительно меньше доз адреналина, чем детям белых американцев [13]. Помимо этого, требуется изучение конкретного уровня витамина D как предиктора риска возникновения анафилаксии, поскольку пока нет единого мнения об оптимальном уровне этого витамина, необходимого для адекватной работы иммунной системы.

В России до сих пор отсутствуют эпидемиологические данные о распространенности анафилаксии как у детей, так и у взрослых. Вместе с тем информация об удельной доле триггеров анафилаксии среди детей, госпитализированных вне острого эпизода в отделение аллергологии 3-го уровня, свидетельствует о преобладании пищевой аллергии (более 80%), а частота развития системной угрожающей жизни реакции на конкретный пищевой триггер зависит от возраста пациентов. Основными триггерами пищевой анафилаксии у детей служили аллергены коровьего молока (40%), рыбы/морепродуктов (33%), орехов деревьев (24%), куриного яйца (21%), фруктов (20%) и арахиса (10%) [14]. Таким образом, это распределение причин анафилаксии у детей в Российской Федерации в целом соответствует данным, полученным в детской популяции других стран. Информация о распространенности и этиологии ана-

филаксии у взрослых в Российской Федерации в рамках отделения неотложной помощи или аллергологии отсутствует.

Распространенность дефицита витамина D у детей в России изучена в ряде многоцентровых клинических исследований [21, 22] и отражена в принятой Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018) [23]. По данным многоцентрового клинического исследования «РОДНИЧОК», только у каждого третьего ребенка в возрасте 1–3 года был определен нормальный уровень 25(OH)D (>30 нг/мл). У 300 (24,4%) детей содержание 25(OH)D в плазме крови указывало на недостаточность витамина D, у 513 (41,7%) – на его дефицит [21]. В подростковой популяции недостаточность витамина D (<30 нг/мл) выявлена у 336 детей (93,3%), из которых 79 (23,5%) имели тяжелый дефицит и только у 6,7% детей продемонстрирована достаточная обеспеченность витамином D [22]. Содержание 25(OH)D сыворотки крови менее 10 нг/мл определялось как тяжелый дефицит витамина D; уровень от 10 до 20 нг/мл – как дефицит; от 20 до 30 нг/мл – недостаточность; адекватный уровень витамина D соответствовал более 30 нг/мл [23].

Началу изучения иммунологических свойств витамина D положило обнаружение рецепторов витамина D (VDR) на поверхности ряда клеток иммунной системы, включая моноциты, Т- и В-лимфоциты [24]. Витамин D синтезируется путем преобразования D_3 в коже под воздействием ультрафиолета или после приема D_2 или D_3 . Затем он гидроксидируется в печени в 25-гидроксивитамин D (25(OH)D), который циркулирует в комплексе с витамин D-связывающим белком, а затем превращается в почках в его активную форму – 1,25-дигидроксивитамин D. Витамин D может стимулировать Т-регуляторные клетки к секреции интерлейкина-10, тем самым снижая активность Th2-иммунного ответа [25]. Уровень витамина D коррелировал с количеством Т-клеток Foxp3+, а применение дополнительно витамина D повышало количество Т-клеток Foxp3+ в сыворотке крови [26] и дыхательных путях у больных бронхиальной астмой [27].

К.Н. Yip и соавт. [28] *in vitro* показали, что тучные клетки мыши и человека могут локально преобразовывать 25(OH)D в $1,25(OH)_2D$ через активность CYP27B1. Кроме того, оба метаболита могут подавлять опосредованную иммуноглобулином E продукцию тучными клетками человека провоспалительных медиаторов в зависимости от генотипа VDR. Установлено, что эти метаболиты значительно снижают опосредованную иммуноглобулином E пассивную реакцию кожной анафилаксии [28].

В 2015 г. А. Jones и соавт. [29] выявили ассоциацию между более высоким уровнем витамина D у младенцев при рождении и более низким профилем цитокинов интерлейкина-5 и интерлейкина-13 к аллергенам

клещей домашней пыли в возрасте 6 мес ($p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно). Кроме того, более высокий уровень 25(OH)D в пуповинной крови был связан со снижением риска возникновения экземы через 6 мес ($p = 0,011$) и 12 мес ($p = 0,034$) [29].

В отношении ряда других аллергических заболеваний — пищевой аллергии, атопического дерматита и астмы — профилактический потенциал витамина D более изучен в интервенционных исследованиях, однако некоторые результаты носят противоречивый характер [30–32]. Наибольший профилактический эффект дополнительного приема витамина D был выявлен для снижения степени тяжести атопического дерматита [31] и профилактики тяжелых приступов бронхиальной астмы [32].

Все эти исследования предполагают, что частота возникновения анафилаксии может варьировать в зависимости от географической широты проживания пациента и дополнительно подтверждает возможную роль инсоляции и витамина D в развитии анафилаксии. В то же время проживание на территории, расположенной в более удаленных от экватора широтах, не всегда отражает реальную картину обеспеченности витамином D, поэтому необходимы дополнительные исследования для изучения взаимосвязи уровня кальцидиола в сыворотке крови в популяции с тяжестью аллергических реакций.

При рассмотрении сезонности частоты возникновения анафилаксии в связи с большим количеством солнечного света летом и соответственно более высо-

кими уровнями витамина D в крови необходимо учитывать этиологический фактор анафилаксии. Данные приведенных исследований подчеркивают большее влияние витамина D на пищевую анафилаксию, не имеющую сезонных особенностей в частоте возникновения, и это тоже следует принимать во внимание при планировании клинических исследований. В связи с описанными ограничениями исследований, а также отсутствием полного понимания механизмов, посредством которых витамин D реализует свои иммунные эффекты, необходимо также рассмотреть другие факторы, влияющие на частоту развития анафилаксии.

С учетом явной тенденции к росту распространенности анафилаксии и ее потенциально угрожающим жизни характером крайне актуальной представляется разработка биомаркеров, позволяющих прогнозировать развитие данного заболевания, его тяжесть, ответ на терапию и т.д. [33]. Вероятно, одним из перспективных биомаркеров анафилаксии с точки зрения организации системы ее профилактики является витамин D. Более того, в случае подтверждения значимой ассоциации низкой обеспеченности организма витамином D с эпидемиологическими характеристиками анафилаксии возможно проведение интервенционного исследования с использованием данного препарата. Не вызывает сомнения, что для формирования четких клинических рекомендаций требуется анализ крупных, хорошо спланированных клинических и лабораторных исследований.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sampson H.A., Muñoz-Furlong A., Campbell R.L., Adkinson N.F. Jr., Bock S.A., Branum A. et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2): 391–397. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303
2. Turner P.J., Worm M., Ansotegui I.J., El-Gamal Y., Rivas M.F., Fineman S., WAO Anaphylaxis Committee. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *The World Allergy Organ J* 2019; 12(10): 100066. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100066
3. Tanno L.K., Bierrenbach A.L., Simons F., Cardona V., Thong B.Y., Molinari N., & on behalf the Joint Allergy Academies. Critical view of anaphylaxis epidemiology: open questions and new perspectives. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14: 12. DOI: 10.1186/s13223-018-0234-0
4. Lieberman P., Camargo C.A., Bohle K., Jick H., Miller R.L., Sheikh A., Simons F.E.R. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Annals of Allergy, Asthma Immunol* 2006; 97(5): 596–602. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61086-1
5. Camargo C.A., Clark S., Kaplan M.S., Lieberman P., Wood R.A. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: The potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (1): 131–136. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.03.049
6. Mullins R.J., Clark S., Camargo C.A. Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103(6): 488–495. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60265-7
7. Sheehan W.J., Graham D., Ma L., Baxi S., Phipatanakul W. Higher incidence of pediatric anaphylaxis in northern areas of the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(4): 850–2.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.044
8. Rudders S.A., Espinola J.A., Camargo C.A. Jr. North-south differences in US emergency department visits for acute allergic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(5): 413–416. DOI: 10.1016/j.anai.2010.01.022
9. Vassallo M.F., Banerji A., Rudders S.A., Clark S., Camargo C.A. Season of birth and food-induced anaphylaxis in Boston. *Allergy* 2010; 65(11): 1492–1493. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02384.x
10. Hoyos-Bachiloglu R., Morales P.S., Cerda J., Talesnik E., González G., Camargo C.A., Borzutzky A. Higher latitude and lower solar radiation influence on anaphylaxis in Chilean children. *Ped Allergy Immunol* 2014; 25(4): 338–343. DOI: 10.1111/pai.12211
11. Kim S.-H., Ban G.-Y., Park H.-S., Kim S., Ye Y.-M. Regional differences in vitamin D levels and incidence of food-induced anaphylaxis in South Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116(3): 237–243.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2015.12.021

12. *Taback S.P., Simons F.E.* Anaphylaxis and vitamin D: a role for the sunshine hormone? [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (3): 532]. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(1): 128–130. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.05.020
13. *Hannaway P.J., Connelly M.E., Cobbett R.M., Dobrow P.J.* Differences in race ethnicity, and socioeconomic status in schoolchildren dispensed injectable epinephrine in 3 Massachusetts school districts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 143–148. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61203-3
14. *Esakova N.V., Treneva M.S., Okuneva T.S., Pampura A.N.* Food anaphylaxis: reported cases in Russian Federation children. *Am J Public Health Res* 2015; 5: 187–191. DOI: 10.12691/ajphr-3-5-2
15. *Holick M.F.* The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18(2): 153–165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1
16. <https://www.allergy.org.au/hp/papers/acute-management-of-anaphylaxis-guidelines>
17. *Пампура А.Н., Есакова Н.В.* Анафилаксия у детей: проблемы и пути их решения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(3): 5–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-5-XX [Pampura A.N., Esakova N.V. Anaphylaxis in children: problems and solutions. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2020; 65(3): 5–10. (in Russ.)]
18. *Keet C.A., Matsui E.C., Savage J.H., Neuman-Sunshine D.L., Skripak J., Peng R.D., Wood R.A.* Potential mechanisms for the association between fall birth and food allergy. *Allergy* 2012; 67(6): 775–782. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02823.x
19. *Vinkhuyzen A., Eyles D.W., Burne T.H., Blanken L., Kruihof C.J., Verhulst F. et al.* Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: The Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 161–167. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.018
20. *Sheikh A., Alves B.* Age, sex, geographical and socio-economic variations in admissions for anaphylaxis: analysis of four years of English hospital data. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1571–1576. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2001.01203.x
21. *Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малавская С.И., Вахлова И.В. и др.* Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2015; 94(1): 62–67. [Zakharova I.N., Mal'tsev S.V., Borovik T.E., Jatsyk G.V., Mal'yavskaya S.I., Vahlova I.V. et al. Results of a multicenter research «RODNICHOK» for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo* 2015; 94(1): 62–67. (in Russ.)]
22. *Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А., Евсеева Е.А., Лазарева С.И., Майкова И.Д., Сугян Н.Г.* Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. *Педиатрическая фармакология* 2015; 12(5): 528–531. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1453 [Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Gromova O.A., Evseyeva E.A., Lazareva S.I., Sugyan N.G. Vitamin D insufficiency in adolescents: results of year-round screening in Moscow. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12(5): 528–531. (in Russ.)]
23. *Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Вахлова И.В., Горелов А.В., Гуменюк О.И., Гусев Е.И. и др.* Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков российской федерации: современные подходы к коррекции». М., 2018; 96. [Zakharova I.N., Borovik T.E., Vakhlova I.V., Gorelov A.V., Gumenyuk O.I., Gusev E.I. et al. National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». Moscow, 2018; 96. (in Russ.)]
24. *Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C.* 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983; 221(4616): 1181–1183. DOI: 10.1126/science.6310748
25. *Xystrakis E., Kusumakar S., Boswell S., Peek E., Urry Z., Richards D.F. et al.* Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006; 116(1): 146–155. DOI: 10.1172/JCI21759
26. *Chambers E.S., Nanzer A.M., Richards D.F., Ryanna K., Freeman A.T., Timms P.M. et al.* Serum 25-dihydroxyvitamin D levels correlate with CD4(+) Foxp3(+) T-cell numbers in moderate/severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(2): 542–544. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.022
27. *Urry Z.L., Chambers E.S., Xystrakis E., Dimeloe S., Richards D.F., Gabryšová L. et al.* The role of 1α, 25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3+ and IL-10+ CD4+ T cells. *Eur J Immunol* 2012; 42(10): 2697–2708. DOI: 10.1002/eji.201242370
28. *Yip K.H., Kolesnikoff N., Yu C., Hauschild N., Taing H., Biggs L. et al.* Mechanisms of vitamin D metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5): 1356–1364, 1364.e1–14. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.030
29. *Jones A.P., D'Vaz N., Meldrum S., Palmer D.J., Zhang G., Prescott S.L.* 25-hydroxyvitamin D3 status is associated with developing adaptive and innate immune responses in the first 6 months of life. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(1): 220–231. DOI: 10.1111/cea.12449
30. *Peters R.L., Neeland M.R., Allen K.J.* Primary Prevention of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17(8): 52. DOI: 10.1007/s11882-017-0718-x
31. *Kim M.J., Kim S.N., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J.* Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2016; 8(12): 789. DOI: 10.3390/nu8120789
32. *Martineau A.R., Cates C.J., Urashima M., Jensen M., Griffiths A.P., Nurmatov U. et al.* Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9(9): CD011511. DOI: 10.1002/14651858.CD011511.pub2
33. *Yu J.E., Lin R.Y.* The epidemiology of anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 54(3): 366–374. DOI: 10.1007/s12016-015-8503-x

Поступила: 15.07.20

Received on: 2020.07.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.