

DOI: 10.15690/pf.v12i5.1459

С.Г. Макарова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский медицинский государственный университет им. И.А. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела по клиническим исследованиям в педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2. тел.: +7 (495) 967-04-20, доб. 16-03, e-mail: sm27@yandex.ru

Статья поступила: 22.04.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Известно, что при современном, «западном», типе питания ребенок не может получить достаточного количества всех витаминов и минеральных веществ с обычным рационом. Проблема недостаточной обеспеченности витаминами характерна для значительной части населения нашей страны, включая детей. У детей с аллергической патологией обеспеченность витаминами еще ниже, чем у аналогичных возрастных групп населения без аллергии. Поскольку применение витаминно-минеральных комплексов у детей с аллергическими болезнями вызывает у врачей и родителей определенные опасения в отношении возможных нежелательных реакций, обсуждение необходимости и безопасности витаминпрофилактики и витаминотерапии у этой категории больных стало темой настоящего обзора. В статье приведены современные данные о роли витаминов в формировании иммунного ответа у ребенка, а также в патогенезе аллергических заболеваний. Подробно изложены новые данные о многочисленных биологических эффектах витамина D, в том числе на уровне иммунной системы. Обзор клинических исследований по применению витаминно-минеральных комплексов у детей с аллергией проведен на примере как зарубежных работ, так и отечественных, в том числе представлен значительный клинический опыт, накопленный непосредственно в Научном центре здоровья детей. Показано, что использование витаминов в профилактических целях, а также при лечении аллергических болезней у детей оправдано как с позиций их доказанного воздействия на иммунный ответ, так и установленной роли дефицита ряда витаминов в иммунопатогенезе аллергической патологии.

Ключевые слова: витамины, витаминно-минеральные комплексы, аллергические болезни, пищевая аллергия, иммунный ответ, витамин D, витаминная недостаточность.

(Для цитирования: Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (5): 562–572. doi: 10.15690/pf.v12i5.1459)

ВВЕДЕНИЕ

Витамины относятся к микронутриентам, то есть к таким питательным веществам, которые по сравнению с основными нутриентами — белками, жирами

и углеводами — необходимы человеку в небольших количествах. Однако, несмотря на то, что содержание витаминов в организме достаточно мало, они играют колоссальную роль, участвуя во всех видах обмена

S.G. Makarova^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow Medical State University, Moscow, Russian Federation³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Vitamins in Prevention and Treatment of Allergic Diseases in Children

It is known that a child cannot receive the sufficient amount of all vitamins and minerals with the regular contemporary ("Western") type of diet. The issue of vitamin deficiency is characteristic of a considerable part of population of Russia, including children. Vitamin deficiency is even worse in children with allergic pathologies than in similar age groups. As use of vitamin/mineral complexes in children with allergic diseases raises specific concerns among physicians and parents due to possible adverse reactions, discussion of the need and safety of vitamin prevention and vitamin therapy in this category of patients was chosen as the topic of this review. The article presents the contemporary data on the role of vitamins in a child's immune response formation, as well as in the pathogenesis of allergic diseases. The authors recount new data on numerous biological effects of vitamin D, including the immune system level, in detail. The review of clinical studies of use of vitamin/mineral complexes in children with allergies involved both foreign and Russian studies, including the considerable clinical experience accumulated right at the Scientific Center of Children's Health. It has been shown that use of vitamins both for preventive purposes and for treatment of allergic diseases in children is reasonable not only because it reliably affects immune response, but also due to a deficiency of a range of vitamins in immunopathogenesis of an allergological pathology.

Key words: vitamins, vitamin/mineral complexes, allergic diseases, food allergy, immune response, vitamin D, vitamin deficiency.

(For citation: S.G. Makarova, L.S. Namazova-Baranova. Vitamins in Prevention and Treatment of Allergic Diseases in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 562–572. doi: 10.15690/pf.v12i5.1459)

веществ. Недостаточное поступление в организм витаминов и минеральных веществ является фактором, значительно снижающим устойчивость организма к инфекционным и неинфекционным заболеваниям, а выраженные дефициты сами по себе приводят к различным патологическим состояниям, в том числе опасным для жизни [1]. В последние годы детально изучаются механизмы влияния различных витаминов на иммунный ответ.

Как показывают исследования, при современном, «западном», типе питания ребенок не получает достаточного количества всех витаминов и минеральных веществ с рационом. Дети первого года жизни, как правило, получают необходимое количество витаминов с грудным молоком или через искусственные питательные смеси, а также с продуктами прикорма. У детей старше 1 года появляется проблема витаминдефицита и, соответственно, необходимость дополнительного потребления витаминов в составе обогащенных продуктов или витаминно-минеральных комплексов (ВМК) [2, 3].

Цель. Поскольку применение ВМК у детей с аллергическими заболеваниями вызывает у врачей и родителей ряд опасений в отношении возможных нежелательных реакций, обсуждение необходимости и безопасности витаминотерапии у данной категории больных стало темой настоящего обзора.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ВИТАМИНОВ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Согласно современным представлениям о влиянии витаминов на иммунитет, основная роль в регуляции иммунной функции принадлежит витаминам D и A [4].

Витамин D

Влияние витамина D на иммунный ответ. Активное изучение функции витамина D на протяжении последних 20 лет показало, что помимо хорошо известной ключевой роли в минеральном обмене его активные метаболиты оказывают существенное влияние на все виды обмена веществ, при этом его эффекты опосредуются в основном через эндокринную систему, что позволяет рассматривать витамин как вещество с выраженным гормоноподобным действием [5]. Многочисленные эффекты витамина D на уровне иммунного ответа доказаны. Рецепторы витамина D (VDR), как мембранные, так и нуклеарные, обнаружены почти во всех типах клеток

иммунной системы — нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, Т (CD4 и CD8) и В лимфоцитах, а также дендритных и эпителиальных клетках [6–8].

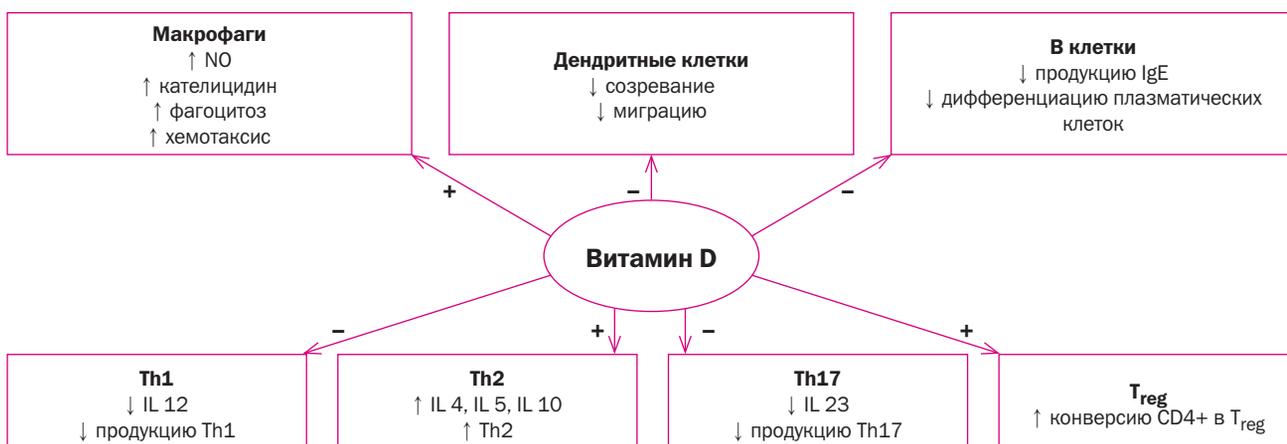
Накапливается все больше данных, доказывающих, что витамин D, помимо влияния на Th1 и Th2 иммунный ответ, способствует индукции регуляторных Т клеток [9]. Значительная концентрация рецепторов витамина D отмечается в популяциях Т лимфоцитов и макрофагов, но самая высокая — в незрелых иммунных клетках тимуса и зрелых CD8 Т лимфоцитах. Витамин D стимулирует выработку трансформирующего фактора роста (Transforming Growth Factor, TGF) β 1 и интерлейкина (IL) 4, что в свою очередь подавляет воспалительную активность Т клеток [10].

Показано, что витамин D оказывает выраженное влияние на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность тучных клеток, тем самым участвуя в аллергических реакциях [6, 11]. Соответственно, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (кальцитриол), с современных позиций, рассматривается как иммуномодулятор, воздействующий на различные клетки иммунной системы [12]. Основные эффекты витамина D на иммунную систему [13] представлены на рис. 1.

Помимо непосредственно иммуномодулирующего влияния, витамин D участвует в производстве дефензинов и кателицидина — антимикробных пептидов, которые обеспечивают естественную защиту от патогенов. Кателицидин активен и в отношении внутриклеточных микобактерий туберкулеза. Это объясняет те факты, что до появления антибиотиков туберкулез кожи успешно лечили с помощью ультрафиолетового облучения, а в 20-е годы прошлого века при туберкулезе легких рекомендовали регулярное пребывание на солнце [14].

Эффекты витамина D на уровне иммунных клеток кишечника могут быть реализованы с участием бактерий кишечной микробиоты. Так, активация моноцитов и эпителиальных клеток кишечника бактериальными продуктами (такими, как липополисахариды грамотрицательных бактерий) и цитокинами (такими, как TGF β и γ -интерферон), приводит к синтезу 1,25(OH) $_2$ D с его влиянием на формирование иммунной толерантности за счет активации регуляторных Т клеток (T $_{reg}$). И, напротив, есть предположение, что модуляция кишечной микробиоты посредством использования пробиотиков способна изменять реакцию иммунных клеток на стимулирующее влияние

Рис. 1. Основные эффекты витамина D на уровне иммунной системы [13]



витамина D за счет повышения экспрессии его рецепторов (VDR) и снижать таким образом воспалительные реакции тканей [15].

Итак, исследования, посвященные влиянию витамина D на иммунный ответ, проведенные за последние 20 лет, показали, что обеспеченность витамином D критически важна для формирования адекватного иммунного ответа и имеет значение в патогенезе различных заболеваний. В настоящее время существует гипотеза, что сокращение времени пребывания людей на солнце, а также использование солнцезащитных кремов, привело к увеличению частоты встречаемости многих болезней по всему миру. В эпидемиологических исследованиях показана связь недостаточности витамина D с иммунными нарушениями, повышенной восприимчивостью к инфекциям, в том числе хроническим, а также с развитием аутоиммунных заболеваний [12]. Напротив, нормальный уровень витамина D формирует адекватный иммунный ответ, обеспечивая нормальное соотношение про- и противовоспалительных цитокинов [14]. Показано, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ может предотвращать или значительно подавлять экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, сахарный диабет 1-го типа и воспалительные заболевания кишечника [10].

Дефицит витамина D. В масштабном исследовании, включившем 18883 подростка, изучалась связь уровня $25(\text{OH})\text{D}$ — основного метаболита витамина D, присутствующего в крови, — с частотой инфекций верхних дыхательных путей: показано, что при высокой обеспеченности витамином D частота острых респираторных инфекций меньше на 25–30% [16].

К сожалению, не только проживание в странах с недостаточной инсоляцией, но и сам по себе «западный» урбанистический образ жизни ведет к недостаточной обеспеченности населения витамином D. Так, результаты исследований показали, что распространенность дефицита витамина D в развитых странах составляет в среднем около 10%, недостаточной обеспеченности — 50%.

Признанным критерием оценки экзогенной обеспеченности витамином D является определение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в крови. Оценка большинства взаимосвязей между потреблением витамина D, состоянием здоровья и различными заболеваниями привела к заключению, что желаемый (или достаточный) уровень циркулирующего витамина D составляет как минимум 30–40 (75–100) нмоль/л [9, 10, 13, 17–19], но для уточнения оптимальной обеспеченности потребуются дальнейшие исследования. Концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ в диапазоне до 20–30 (50–75) нмоль/л рассматривается как относительная недостаточность, выше 100 нг/мл соответствует избыточной обеспеченности, а выше 150 нг/мл считается токсической [20].

Дефицит витамина D документально подтвержден во многих популяциях мира, включая детей [21]. Особенно подвержены риску формирования дефицита витамина D дети младшего возраста, беременные и кормящие женщины, а также новорожденные [22, 23]. Распространенность дефицита витамина D в этих популяциях, по всей видимости, выше, чем принято считать. Так, в исследовании Мичиганского университета при обследовании пациентов родильного отделения городской больницы было показано, что 50% матерей и 65% новорожденных имели дефицит витамина D: уровень витамина в крови составлял менее

12 нг/мл (< 30 нмоль/л), даже несмотря на то, что большинство матерей принимали витамины на протяжении всего периода беременности [23]. Уровень витамина D в пуповинной крови коррелировал с таковым в крови матери [23].

В то же время показано, что низкий уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в пуповинной крови имеет сильную обратную корреляцию с числом острых респираторных вирусных инфекций в первые 3 мес жизни ребенка, а также с заболеваемостью респираторно-синцициальными вирусными инфекциями в первый год жизни [24].

Целью многоцентрового исследования, проведенного в 2013–2014 гг. в России, была оценка обеспеченности витамином D детей раннего возраста [25]. В исследование были включены 1230 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, из них только у 1/3 определен нормальный уровень обеспеченности витамином D (> 30 нг/мл), у 24,4% — недостаточный (21–29 нг/мл), у 41,7% — дефицит (< 20 нг/мл). При этом в худшем положении оказались дети третьего года жизни: в этой возрастной категории процент дефицита витамина D составил 62,05%. По результатам исследования, проведенного в Казани, частота гиповитаминоза D составляет 61,1% у детей первых 3 лет жизни, у 25% находится на уровне дефицита. В группе детей от 2 до 3 лет частота встречаемости гиповитаминоза достигала 90,9% [26].

Монопрепараты витамина D. Для развития костно-мышечной системы ребенка и поддержания оптимального уровня витамина D используют монопрепараты. В конце 2014 г. на российском рынке появился Мульти-табс Витамин D₃ (Пфайзер, США), суточная доза которого удовлетворяет потребность в витамине D у детей старше 3 лет.

В настоящее время считается, что профилактическая доза витамина D 400 МЕ/сут оптимальна для поддержания уровня метаболизма кальция и фосфора, но недостаточна для реализации других функций холекальциферола и его активных метаболитов — «Enough for the bones, not for the body» («То, что достаточно для костей, не достаточно для всего организма») [27]. Вероятно, что после проведения необходимого количества доказательных исследований по эффективности и безопасности (что не менее важно) профилактические дозы витамина D у детей и взрослых могут быть увеличены.

Следует также отметить, что образование гормональной активной формы витамина D и реализация им своих многочисленных эффектов осуществимы исключительно на фоне обеспеченности организма другими витаминами (табл. 1) [5].

Витамин А

Влияние витамина А на иммунную систему. Витамин А, так же, как и витамин D, обладает многочисленными эффектами на иммунную систему. Метаболит витамина А — трансретиноевая кислота (Retinoic Acid, RA) — играет ключевую роль в иммунных реакциях слизистой оболочки: она необходима для дифференцировки лимфоцитов и IgA-секретирующих клеток, модулирует белок FOXP3 (+), T_{reg} клетки и дифференциацию Th17 эффекторных Т-клеток. Таким образом, RA играет ключевую роль в процессе формирования кишечной толерантности [4, 28].

Эффекты активного метаболита ретиноевой кислоты на адаптивный иммунный ответ включают усиление пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов за счет

Таблица 1. Роль витаминов в процессах биосинтеза и реализации функций активных форм витамина D [5]

Витамин С	Необходим для нормального осуществления процессов стероидогенеза
Витамин В ₂	Входит в активные центры флавопротеиновых монооксигеназ, ответственных за гидроксирование витамина D с образованием его активных оксиформ — 25(OH)D, 1,25(OH) ₂ D
Витамин В ₆	Участвует в модификации некоторых белков, в том числе рецепторов стероидных гормонов
Витамин РР	Является источником восстановительных эквивалентов при синтезе оксипроизводных витамина D — 25(OH)D, 1,25(OH) ₂ D и др.
Фолацин (фолиевая кислота)	Играет важную роль в биосинтезе белков, в том числе быстрообновляемых белковых рецепторов активных форм витамина D
Витамин Е (α-токоферолы)	Как антиоксидант выступает в качестве протектора микросомальных и митохондриальных гидроксилаз, участвующих в образовании активных оксиформ витамина D — 25(OH)D, 1,25(OH) ₂ D и др.
Витамин К	Участвует в посттрансляционной модификации кальцийсвязывающих белков

повышения секреции IL 2. Ретиноевая кислота ингибирует как пролиферацию, так и апоптоз В лимфоцитов: показано, что эти действия опосредуются специальными рецепторами (Retinoic Acid Receptors, RAR). Различные метаболиты витамина А воздействуют на В лимфоциты, на активацию и пролиферацию Т лимфоцитов [4]. Так, 14-гидроксиретинол (14HRR) усиливает пролиферацию В клеток, тогда как ангидроретинол блокирует В клетки и индуцирует апоптоз Т лимфоцитов. Однако, рецепторы, обеспечивающие эти эффекты, пока не известны [4].

Показано, что ретиноевая кислота модулирует процесс презентации антигена за счет прямого влияния на дендритные клетки, в частности, обеспечивая противоопухолевый иммунный ответ [29]. Кроме того, в присутствии провоспалительных цитокинов, например фактора некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF), ретиноевая кислота способствует созреванию дендритных клеток и повышает их антигенпрезентирующую способность [30].

Дефицит витамина А. Метаболиты витамина А также влияют на баланс Th1/Th2 лимфоцитов и дифференциацию регуляторных клеток — T_{reg} и Th17. Дефицит витамина А коррелирует со сниженным Th2-клеточным ответом, и, напротив, при высокой обеспеченности витамином А продукция Th1 цитокинов блокируется как *in vitro*, так и *in vivo* [4, 31]. Показано, что подобное влияние витамина А на дифференциацию Th1 и Th2 лимфоцитов обусловлено ретиноевой кислотой, которая усиливает пролиферацию Th2 клеток, индуцируя экспрессию гена IL 4 [4, 32]. Предполагают, что эффекты ретиноевой кислоты на пролиферацию Th2 лимфоцитов могут осуществляться как за счет прямого влияния на RAR-рецепторы, так и опосредованно антигенпрезентирующими клетками [4].

ВИТАМИНЫ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

В последнее время растет число исследований, посвященных взаимосвязи между обеспеченностью витамином D и развитием различной аллергической патологии — пищевой аллергии, риносинусита, эпизодов свистящего дыхания, бронхиальной астмы, а также экземы и атопического дерматита [33–35].

Широкое признание получила гипотеза о том, что рост аллергической патологии может быть отчасти связан с дефицитом витамина D среди населения развитых стран, а большинство исследований показали защитную роль витамина D в отношении аллергических заболева-

ний [33–35]. Однако, отдельные авторы также обсуждают обратную возможность: использование витамина D в качестве добавки к питанию могло спровоцировать рост числа аллергических заболеваний и пандемию аллергии [36, 37].

Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и предрасположенностью к кожным проявлениям аллергии проанализирована в обзоре А.А. Venson с соавт. [13] (табл. 2).

В дальнейших исследованиях была показана более низкая обеспеченность витамином D детей с атопическим дерматитом по сравнению со здоровыми [38].

Изучение уровня обеспеченности витамином D у 498 детей с атопическим дерматитом и 328 детей группы сравнения показало, что дефицит органического соединения ассоциируется с более высоким уровнем IgE, более выраженными проявлениями дерматита по шкале SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) и более тяжелым его течением [39].

Показано также, что для детей со множественной сенсibilизацией к пищевым белкам характерна низкая обеспеченность витамином D по сравнению с детьми с моносенсibilизацией. А наличие дефицита витамина сопряжено с более тяжелым течением атопического дерматита [40].

При обследовании 114 детей с хронической идиопатической крапивницей отмечалось выраженное снижение уровня витамина D в крови пациентов. При этом низкие показатели обеспеченности витамином D сочетались с высокой активностью крапивницы [41]. В то же время в исследовании E. Galli не обнаружено статистически значимых различий уровня 25(OH) витамина D в крови у детей в зависимости от тяжести проявлений экземы, которая оценивалась по индексу SCORAD, а также наличия или отсутствия IgE сенсibilизации. Назначение витамина D₃ в дозе 2000 МЕ/сут в течение 3 мес не повлияло ни на индекс SCORAD, ни на уровень общего IgE по сравнению с группой детей, не получавших витаминотерапию. Однако, следует отметить, что исследование включало небольшое количество наблюдений (89 детей с атопической экземой) [42].

Недостаточная обеспеченность витамином D как фактор риска развития пищевой аллергии изучена в широкомасштабном исследовании с участием 5276 детей в возрасте 1 года, проведенном под эгидой Всемирной организации здравоохранения в Австралии. У детей оценивалось наличие аллергии к наиболее распространен-

Таблица 2. Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и предрасположенностью к кожным проявлениям аллергии [13]

Исследование	Заключение
Атопический дерматит	
Camargo С.А. и соавт. (2007)	Прием беременными витамина D не коррелирует с детской экземой
Sidbury R. и соавт. (2008)	Положительный эффект (статистически незначимый) — снижение тяжести АД на фоне приема витамина D по сравнению с плацебо
Oren E. и соавт. (2008)	Более высокая предрасположенность к АД у детей с дефицитом витамина D
Gale С.Р. и соавт. (2008)	Повышенный уровень витамина D в крови у матери — связь с АД у детей в возрасте 9 мес
Back O. и соавт. (2009)	Избыточное потребление витамина D в раннем детском возрасте коррелирует с повышенным риском АД в возрасте 6 лет
Miyake Y. и соавт. (2010)	Снижение риска АД у детей при нормальном потреблении витамина D во время беременности
Peroni D.G. и соавт. (2011)	Обратная корреляция между уровнем витамина D и тяжестью АД
Javanbakht M.H. и соавт. (2011)	Витамин D и сочетание витаминов D и E значительно снижают SCORAD в сравнении с плацебо
Крапивница	
Thorp W.A. и соавт. (2010)	Уровень витамина D значимо ниже у больных с хронической крапивницей по сравнению с пациентами с аллергическим ринитом
Goetz D.W. (2011)	Эффективность лечения витамином D у больных с идиопатической крапивницей и ангиоотеком — 70%
Контактный дерматит	
Malley R.C. и соавт. (2009)	Лабораторные животные с дефицитом витамина D более предрасположены к контактному дерматиту

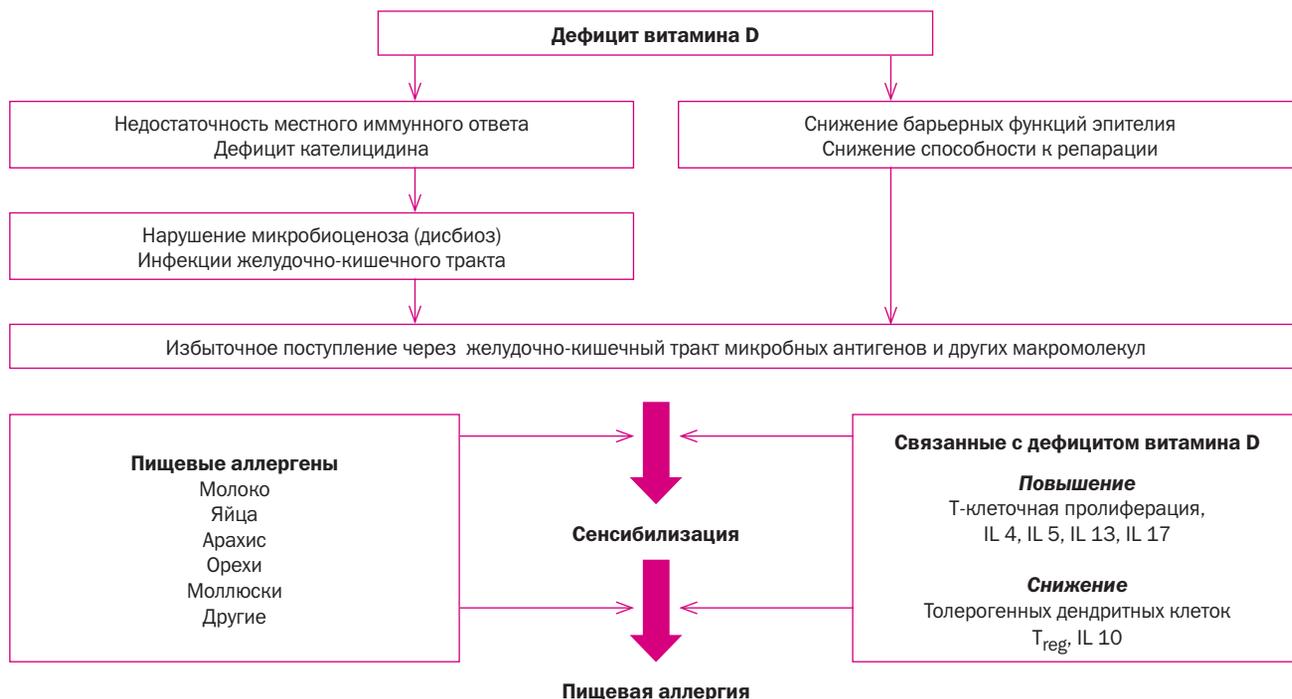
Примечание. АД — артериальное давление, SCORAD — шкала атопического дерматита.

ным пищевым аллергенам — арахису, коровьему молоку, куриному яйцу, кунжуту, креветкам. У 577 младенцев проанализировали сыворотку крови, из них 344 ребенка были с пищевой аллергией, подтвержденной провокационной пробой. На основании полученных данных был сделан вывод, что среди младенцев с недостаточностью витамина D (≤ 50 нмоль/л) значимо преобладали дети австралийского происхождения. При этом у них чаще отмечалась множественная пищевая аллергия [43]. Предполагаемые патогенетические механизмы влияния дефицита витами-

на D на развитие пищевой аллергии у детей представлены на рис. 2 [44].

Уровень 25(OH) витамина D в крови пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом также статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($7,33 \pm 3,61$ и $13,37 \pm 5,42$ нг/мл, соответственно ($p = 0,010$) [45].

Поскольку наибольшая распространенность астмы наблюдается в европеизированных индустриальных странах, возникла гипотеза, что дефицит витамина D при урбанистическом образе жизни может частично объяснить

Рис. 2. Предполагаемые патогенетические механизмы влияния дефицита витамина D на развитие пищевой аллергии у детей [44]

это влияние [35]. При обследовании 1024 детей с легкой и среднетяжелой астмой сниженный уровень витамина D в крови отмечался в 35% случаев. При этом недостаточная обеспеченность витамином D была ассоциирована с высоким риском развития обострений астмы в 4-летний период. По мнению авторов работы, регулярный прием витамина D может выступить дополнительным фактором контроля над астмой к базисной терапии [46].

По всей видимости, влияние витамина D на развитие астмы не ограничивается иммуномодулирующим действием. Показано, что рецепторы витамина D (VDR) присутствуют в гладкомышечных клетках бронхов человека. Что более важно, после стимуляции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в этих клетках регулируется экспрессия многочисленных генов, в том числе отвечающих за предрасположенность к бронхиальной астме и патогенез заболевания. Анализ данных по экспрессии генов позволил разработать различные биологические сценарии, по которым VDR могут быть связаны с развитием астмы, включая сокращение гладкомышечных клеток, воспаление, а также регуляцию глюкокортикоидов и простагландина. Более детальное изучение указало на сеть активируемых генов, влияющих на рост и пролиферацию клеток, клеточную смерть, и которая, вероятно, играет свою роль в ремоделировании воздушных путей, наблюдаемом у некоторых пациентов с бронхиальной астмой.

Таким образом, учитывая сложность механизмов влияния витамина D на различные патологические процессы при астме, требуется большее число исследований по изучению участия генов, регулирующих различные эффекты витамина D в метаболическом пути, а также взаимодействия этих генов [47].

В любом случае в настоящее время изучается возможность использования в комплексном лечении бронхиальной астмы витамина D как препарата, тормозящего ремоделирование дыхательных путей [48].

ВИТАМИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Целью проспективного исследования BAMSE (сокращение от шведского названия «Дети, Аллергические болезни, Окружающая среда, Стокгольм, Эпидемиология») было изучение влияния поливитаминных препаратов на развитие аллергических заболеваний у детей [49]. В период с февраля 1994 по ноябрь 1996 г. в исследовании были последовательно включены 4089 новорожденных. В дальнейшем при достижении детьми возраста 1, 2, 4 и 8 лет их родители заполняли вопросники, где учитывались аллергические симптомы, питание, прием витаминных комплексов. По окончании исследования (в возрасте 8 лет) детям было проведено клиническое обследование. Сыворотки 2470 (60%) детей были протестированы на IgE, специфичные в отношении обычных ингаляционных и пищевых аллергенов. В результате не выявлено какой-либо сильной и стабильной корреляции между приемом витаминной добавки в последние 12 мес и аллергическими проявлениями. Обсуждая результаты, опровергающие расхожее мнение о возможном провоцировании аллергических симптомов приемом витаминно-минеральных комплексов, авторы обращают

внимание на то, что все дети получали добавки витаминов после 1 года жизни.

У детей, начавших прием поливитаминов не позднее 4-летнего возраста, выявлены обратная корреляция с сенсibilизацией к пищевым аллергенам (OR 0,61; 95% CI 0,39–0,97)* и тенденция к обратной корреляции с аллергическим ринитом (OR 0,62; 95% CI 0,38–1,03). Такие же результаты сохранились и после добавления в модель ранних симптомов свистящего дыхания и экземы (OR 0,60; 95% CI 0,37–0,96 — для сенсibilизации к пищевым аллергенам; OR 0,59; 95% CI 0,34–1,00 — для аллергического ринита).

Интересно также отметить, что в обследованной популяции родители детей, принимавших добавки, чаще имели более высокий социально-экономический статус, а сами наблюдаемые — наследственную отягощенность по аллергии и симптомы экземы в первый год жизни по сравнению с детьми, в рационе которых ВМК отсутствовали. Другими словами, данные о снижении аллергической заболеваемости на фоне приема витаминно-минеральных комплексов получены на группе детей, более склонных к атопии, что делает полученные результаты еще более убедительными.

Показана эффективность витамина D в лечении детей с атопическим дерматитом [38]. Так, повторное обследование после применения витамина D₃ в дозе 2000 МЕ/сут в течение 3 мес детьми с атопическим дерматитом и исходно низкой обеспеченностью витамином D продемонстрировало улучшение показателей: уровень витамина в крови значимо повысился (с $22,97 \pm 8,03$ до $29,41 \pm 10,73$ нг/мл; $p = 0,01$). Одновременно отмечалось снижение индекса SCORAD — с $46,13 \pm 15,68$ на первом визите до $22,57 \pm 15,28$ на втором ($p < 0,001$), а также снижение уровня всех цитокинов, содержание которых было повышено при первом обследовании (IL 2, IL 4, IL 6, IFN γ). На основании результатов авторы сделали вывод, что применение витамина D у детей с атопическим дерматитом не только позволяет уменьшить тяжесть клинических проявлений, но и нормализует показатели Th1 и Th2 иммунного ответа.

Витамины с антиоксидантной активностью. Определенный интерес представляет применение витаминов, обладающих антиоксидантной активностью, при аллергических заболеваниях. Известно, что накопление продуктов перекисного окисления липидов может спровоцировать аллергические реакции. И в то же время любой аллергический процесс сопровождается активацией перекисного окисления липидов, и накопление продуктов перекисной окисления липидов, и накопление продуктов перекисной окисления липидов, и накопление продуктов перекисной окисления липидов создает «оксидативный стресс». Наиболее выраженной антиоксидантной активностью обладают витамины E, A и C.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффекта приема витамина E у 300 детей в возрасте от 5 до 17 лет со среднетяжелой астмой было показано уменьшение клинических проявлений болезни и улучшение показателей функции внешнего дыхания [50].

В проспективном исследовании S. Martindale и соавт. [51], в которое были включены 1924 пациента, изучалось влияние витаминов-антиоксидантов в период бере-

* OR (от англ. Odds Ratio) — отношение шансов, CI (от англ. Confidence Interval) — доверительный интервал.

менности на формирование у детей до 2 лет атопической экземы и свистящего дыхания. Дети обследовались в возрасте 6, 12 и 24 мес. На основании полученных данных авторы пришли к следующим выводам:

- употребление во время беременности витамина E имело отрицательную корреляцию с наличием свистящего дыхания у детей второго года жизни;
- у детей, матери которых имели признаки атопических заболеваний, реже наблюдали проявления атопической экземы, если во время беременности мать получала витамин E;
- употребление витамина C во время беременности снижало риск формирования атопической экземы на первом году жизни ребенка.

Изучена связь «антиоксидантного» питания с риском формирования атопического дерматита у детей дошкольного возраста: 180 (5,3 ± 0,9 лет) — с атопическим дерматитом, 242 (5,2 ± 1,0 лет) — без атопического дерматита. Авторы показали, что прием β-каротина, витамина E (OR 0,33; 95% CI 0,16–0,67), фолиевой кислоты (OR 0,37; 95% CI 0,18–0,73) и железа (OR 0,39; 95% CI 0,19–0,79) снижал риск формирования атопического дерматита [52].

В метаанализе S. Saboori и соавт. [53] было изучено влияние дополнительного приема витамина E на уровень C-реактивного белка в сыворотке. Были проанализированы 4374 публикации, из них 2121 исключена как дублирующая. После отбора только тех работ, где изучалось изолированное действие витамина E, в окончательный анализ были включены 12 рандомизированных исследований с применением контроля. В результате было показано, что дополнительный прием витамина E снижает уровень C-реактивного протеина, являющегося маркером воспалительных реакций.

В то же время в метаанализе исследований, посвященных эффективности витамина C и его влиянию на хроническое воспаление при атопической бронхиальной астме различной степени тяжести, в котором были суммированы результаты 11 рандомизированных клинических исследований с участием 419 детей и взрослых, сделано заключение, что гипотеза об эффективности приема витамина C с целью уменьшения тяжести течения астмы требует дальнейшего изучения и доказательства [54].

Дети с аллергическими заболеваниями имеют более низкую обеспеченность витаминами, чем здоровые сверстники. В исследовании, проведенном в НЦЗД, показано, что пациенты с бронхиальной астмой чаще, чем здоровые дети, имели дефицит витаминов B₁, B₂, B₆, C, A [55].

Особую категорию по обеспеченности витаминами представляют собой дети с пищевой аллергией, поскольку длительное соблюдение элиминационных диет способствует еще большему дефициту микронутриентов, чем это отмечается в среднем в популяции [56–58].

Так, у детей с IgE-опосредованной пищевой аллергией показан дефицит таких микронутриентов, как витамин D, кальций и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, у детей с не-IgE-опосредованной формой — сниженное потребление микроэлементов, в том числе цинка, селена и магния [57, 59, 60]. Длительное соблюдение элиминационной диеты увеличивает риск развития витаминно-минерального дефицита с соответствующими функциональными нарушениями [56, 57]. В связи с этим

во многих международных согласительных документах по ведению детей с ПА указывается на необходимость оценки нутритивного статуса и рекомендаций по созданию адекватного рациона [61, 62].

Если у детей первого года жизни адекватность гипоаллергенного рациона обеспечивается за счет достаточного количества микроэлементов и витаминов, содержащихся в специализированных лечебных смесях и продуктах прикорма промышленного производства, то у детей старше 1 года для адекватной обеспеченности витаминами необходимо назначение ВМК.

При анализе рационов в исследовании R. Meyer и соавт. показано, что, даже несмотря на использование витаминно-минеральных комплексов, у детей с ПА, находящихся на элиминационных диетах, сохраняется дефицитное потребление витамина A в 9%, ниацина — в 22%, кальция — в 30%, рибофлавина — в 14%, витамина D — в 27% случаев. В результате авторы пришли к выводу о необходимости персонализированной коррекции потребления витаминов и микроэлементов с учетом состава рациона у детей, находящихся на элиминационных диетах [63].

Витаминные комплексы целенаправленного действия. В связи с вышесказанным о влиянии витаминов на реализацию иммунного ответа и роли их недостаточности в иммунопатогенезе аллергических болезней большой интерес представляют разработка и применение в клинической практике витаминных комплексов целенаправленного действия. Так, витаминный комплекс Мульти-табс Эзби содержит профилактические дозировки витаминов A, D₃ и C, то есть витаминов с наиболее выраженным влиянием на формирование иммунного ответа у детей. Синергичный эффект трех витаминов на уровне иммунной системы позволяет рекомендовать такую витаминную формулу как с профилактической целью, так и в комплексном лечении детей с различной патологией.

В НЦЗД было проведено несколько исследований по применению витаминов у детей с аллергической патологией.

В исследовании комплексного препарата, содержащего органическую форму селена и витамин E, приняли участие 39 детей в возрасте от 10 до 17 лет с пищевой аллергией, из них 19 в комплексном лечении получали препарат, содержащий витамин E и селен, 20 детей вошли в группу сравнения. Препарат применяли у детей с атопическим дерматитом вне периода обострения заболевания [64].

Наряду с хорошей клинической переносимостью препарата изучение состояния перекисного окисления липидов показало, что соответствующие средние показатели в группе детей, получавших препарат, имели тенденцию к снижению, а уровень малонового диальдегида 1 на фоне лечения снизился статистически значимо. В группе сравнения все изученные характеристики перекисного окисления липидов изменялись недостоверно, а для параметров механического и перекисного гемолиза отмечалась даже тенденция к нарастанию [64].

В другом исследовании, проведенном в НЦЗД, была показана эффективность и хорошая переносимость детьми в возрасте 7–9 лет с различными аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит, крапивница атопический дерматит) отечественного напитка (в виде сиропа), обогащенного комплексом

витаминов (витамин С, витамины В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, фолиевая кислота, пантотеновая кислота, биотин, витамины А, Д, Е) и двумя микроэлементами — железом и йодом. Известно, что дефицит витаминов провоцирует развитие железодефицитных состояний: витамины С и В₂ влияют на всасывание и транспорт железа, В₆ участвует в синтезе гема, фолиевая кислота и витамин В₁₂ — в эритропоэзе [1, 65]. Дефицит железа в организме может развиться в результате несоответствия потребности в нем и поступления с пищей, многое зависит от биодоступности и потерь этого микроэлемента. Как показывают исследования, железодефицитная анемия часто сопровождается поливитаминовой недостаточностью [66, 67]. В нашем наблюдении дети находились на реабилитационном этапе лечения. Недостаточная обеспеченность витамином С (уровень аскорбиновой кислоты в крови < 0,7 мг/дл) отмечалась у 37% детей. На фоне применения продукта не отмечено кожных, гастроинтестинальных или других реакций, в том числе у детей с пищевой и лекарственной аллергией. Длительность приема продукта составила 3 нед [68]. У детей, получавших сироп, в среднем по группе отмечено достоверное различие между исходным (125,9 г/л) уровнем гемоглобина в крови и после 3-недельного приема сиропа (130,5 г/л), а также достоверная положительная динамика содержания железа в сыворотке крови (19,35 ± 4,97 и 25,33 ± 4,49 мкмоль/л, соответственно) в отличие от детей группы сравнения. Обеспеченность витамином С при повторном исследовании у всех детей основной группы соответствовала норме. Проведенное исследование показало хорошую переносимость напитка и его эффективность в качестве вспомогательного средства в терапии, а также в целях профилактики анемии и гиповитаминоза у детей, страдающих аллергическими заболеваниями.

В НЦЗД было проведено также исследование витаминной обеспеченности и оценена эффективность витаминотерапии у 300 детей с атопическим дерматитом [69]. При оценке исходного содержания в крови витаминов А, Е, С, В₂, В₆ только у 13 (4,3%) детей установлена адекватная обеспеченность витаминами, у 115 (38,3%) пациентов уровень был ниже средневозрастных значений, у остальных наблюдался явный дефицит витаминов.

Была установлена прямая связь между продолжительностью заболевания атопическим дерматитом и пока-

зателями обеспеченности витаминами. Так, у 195 (65%) детей с длительным течением болезни (≥ 4 лет) и 21 (36,2%) пациента при длительности заболевания < 3 лет выявлялся полигиповитаминоз (снижение в сыворотке крови всех исследуемых витаминов).

Дети, принявшие участие в исследовании, были рандомизированы в 5 групп по 60 человек в каждой. Пациенты I–IV групп в дополнение к комплексной традиционной терапии атопического дерматита получали различные витаминные препараты. Применение лечебной технологии у детей I и II групп обеспечивало дополнительное поступление витаминов В₁, В₆ и В₁₂ в высоких дозировках. Пациенты III и IV групп получали профилактические ВМК с дозами витаминов, приближенных к суточной потребности детей дошкольного возраста. Детям V группы (группы сравнения) была назначена только стандартная терапия атопического дерматита.

Эффективность лечения оценивали по динамике состояния и самочувствия ребенка, уменьшению/исчезновению зуда и других проявлений дерматита, увеличению содержания исследуемых витаминов в сыворотке крови, улучшению/восстановлению свойств кожи при ее ультразвуковом исследовании.

При наблюдении в течение 1 мес не было обнаружено побочных эффектов при использовании изучаемых витаминных препаратов в комплексе с другими фармакологическими средствами. Клиническая эффективность комплексной терапии с включением препарата, обеспечивающего дополнительное поступление витаминов в высоких лечебных дозировках (лечебная технология), была продемонстрирована в первые дни лечения (рис. 3).

Таким образом, в период острых проявлений атопического дерматита использование лечебной технологии витаминотерапии предпочтительнее по сравнению с профилактической, поскольку позволяет более значительно ускорить регрессию кожных проявлений аллергии.

У больных III и IV групп, получавших комплекс водорастворимых витаминных препаратов в дозах, приближенных к суточной потребности, эффективность назначения ВМК продемонстрирована в более отдаленные сроки наблюдения: отмечено увеличение периода ремиссии атопического дерматита и уменьшение частоты обострений, а также амбулаторных обращений к специалистам (аллергологам и/или пульмонологам): продолжительность

Рис. 3. Динамика кожных проявлений аллергии и зуда на фоне проводимой терапии (в днях) [69]

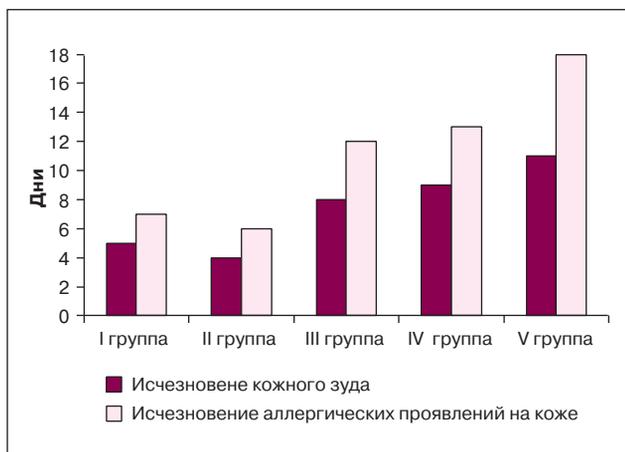


Рис. 4. Длительность ремиссии атопического дерматита в течение последующих 6 мес наблюдения [69]

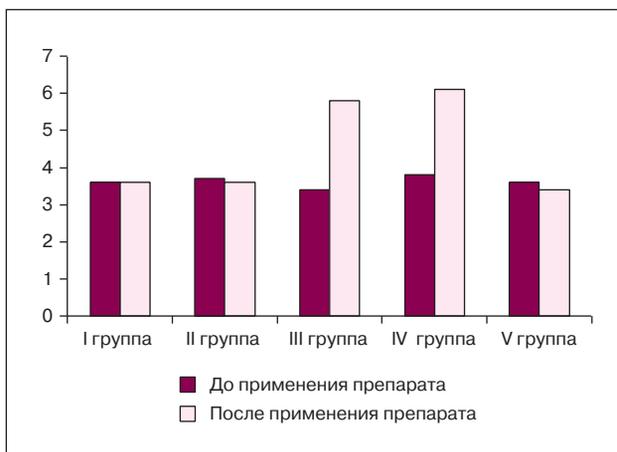


Таблица 3. Критерии нормальной обеспеченности витаминами организма здоровых взрослых и детей старше 7 лет [70]

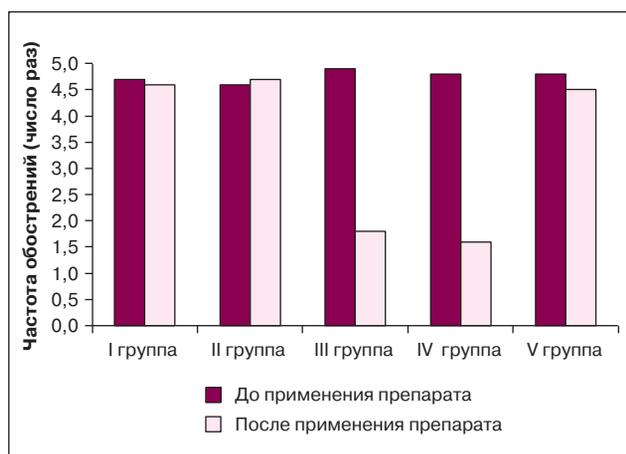
Витамин	Показатель	Нормальные значения	
		В традиционных единицах	В единицах СИ
С	Концентрация аскорбиновой кислоты в плазме крови	0,4–1,5 мг/дл	22,7–85 мкмоль/л
B ₁	Тиаминдифосфат-эффект	1,00–1,25	
B ₂	Флавинадениндинуклеотид-эффект	1,00–1,25	
	Концентрация рибофлавина в эритроцитах	> 130 нг/мл	> 345 нмоль/л
	Концентрация рибофлавина в плазме крови	5,0–20,0 нг/мл	13,3–53,1 нмоль/л
B ₆	Пиридоксальфосфат-эффект	1,0–2,5	
	Концентрация пиридоксаль-5'-фосфата в плазме крови	8–20 нг/мл	30–71 нмоль/л
Ниацин	Концентрация окисленных никотинамидных коферментов (НАД + НАДФ) в эритроцитах	> 40 мкг/мл	-
A	Концентрация ретинола в плазме крови	30–80 мкг/дл	1,0–2,8 мкмоль/л
E	Концентрация токоферолов в плазме крови	0,8–1,5 мг/дл	19–35 мкмоль/л
B ₁₂	Концентрация цианкобаламина в плазме крови	> 170 пг/мл	> 125 пмоль/л
ФК	Концентрация фолиевой кислоты в плазме крови	> 1,5 нг/мл	> 3,0 нмоль/л
D	Концентрация 25-ОН D в сыворотке крови	15–40 нг/мл	40–140 нмоль/л

Примечание. НАД/НАДФН — никотинамидадениндинуклеотид/ никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

ремиссий увеличилась до 6 мес, что почти в 2 раза превышало длительность ремиссии до начала терапии, а частота обострений сократилась почти в 2,7 раза (рис. 4, 5). Также статистически значимо улучшилась обеспеченность исследуемыми витаминами детей I–IV групп.

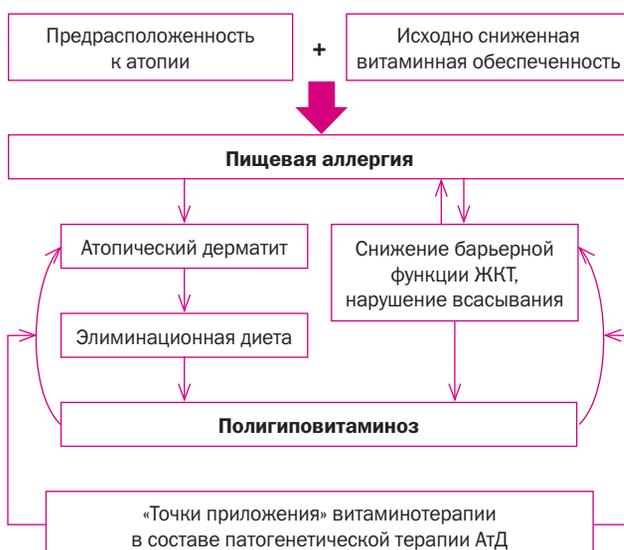
Дети, страдающие атопическим дерматитом, больше, чем другие, нуждаются в коррекции витаминного статуса. Длительное соблюдение ими элиминационных диет служит дополнительным фактором риска гиповитаминоза. Известно, что коррекция гипоаллергенных рационов по микронутриентам представляется достаточно сложной задачей [69]. Проведенный нами анализ гипоаллергенных рационов у детей показал, что при адекватном их составе по основным нутриентам в большинстве случаев отмечается недостаточное содержание большинства витаминов, кальция и полиненасыщенных жирных кислот [64, 69].

Рис. 5. Частота обострений атопического дерматита на протяжении 6-месячного наблюдения у детей после применения «лечебной» (I и II группа) и «профилактической» (III и IV группа) технологии витаминотерапии [69]



Выявленные значительные дефициты водо- и жирорастворимых витаминов в гипоаллергенных рационах, а также снижение их уровня в крови наряду с клиническими признаками гиповитаминоза диктуют необходимость включения ВМК в комплексную терапию детей с атопическим дерматитом [69]. При длительном соблюдении элиминационной диеты детям целесообразно периодически проводить полную оценку нутритивного статуса, включая обеспеченность витаминами, а по результатам обследования — индивидуальную коррекцию их витаминного статуса. Разработанные НИИ питания критерии обеспеченности витаминами детей старше 7 лет представлены в табл. 3 [70].

Рис. 6. Порочный круг полигиповитаминоза при пищевой аллергии и атопическом дерматите (АтД) у детей, а также «точки приложения» и предполагаемые эффекты витаминотерпии в составе комплексного лечения детей с атопическим дерматитом



Очевидно, что витаминотерапия у детей с пищевой аллергией и атопическим дерматитом имеет несколько точек приложения (рис. 6). Поскольку большинство детей с этой патологией страдают различными нарушениями со стороны органов пищеварения с изменением процесса всасывания и барьерной функции желудочно-кишечного тракта, замыкается своего рода «порочный круг», и только назначение ВМК позволяет разорвать его за счет улучшения трофики кожи, кишечника, а также влияния на состояние иммунного ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение витаминов в профилактике и лечении аллергических болезней оправдано с позиций их многочисленных доказанных эффектов на иммунный ответ, а также данных о роли дефицита ряда витаминов в иммунопатогенезе аллергических заболе-

ваний. В связи с расширением представлений о физиологической роли витамина D в организме человека, очевидно, что в ближайшее время должны быть пересмотрены взгляды на его профилактические дозы и разработаны алгоритмы применения у различных групп населения.

У детей с аллергическими заболеваниями отмечается более низкая обеспеченность витаминами, чем в среднем в популяции. Именно поэтому ВМК должны применяться у детей с аллергией, несмотря на то, что назначение витаминотерапии детям с аллергическими заболеваниями связано с боязнью негативных реакций. К тому же исследования, проведенные в НЦЗД, показали их хорошую переносимость и эффективность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник. Чехов: МЦФР. 2004. 240 с.
2. Громов И.А., Баранник В.А., Торшхоева Р.М., Намазова Л.С. Применение поливитаминов у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4 (6): 38–41.
3. Торшхоева Р.М., Намазова Л.С., Вишнева Е.А., Баранник В.А., Алексеева А.А. Прием витаминов: реальная необходимость или опасное излишество? *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4 (2): 58–61.
4. 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): 685–698.
5. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия*. 2011; 90: 113–119.
6. Yu C., Fedoric B., Anderson P.H., Lopez A.F., Grimbaldston M.A. Vitamin D3 signalling to mast cells: A new regulatory axis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011; 43 (1): 41–46.
7. Vassallo M.F., Camargo C.A., Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 (2): 217–222.
8. Abuzeid W.M., Akbar N.A., Zacharek M.A. Vitamin D and chronic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12 (1): 13–17.
9. Gregori S., Giarratana N., Smiroldo S., Uskokovic M., Adorini L. A 1 α , 25-dihydroxyvitamin D (3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2002; 51: 1367–1374.
10. Deluca H.F., Cantorina M.T. Vitamin D: its role and uses in immunology. *Faseb J*. 2001; 15 (14): 2579–2585.
11. Baroni E., Biffi M., Benigni F., Monno A., Carlucci D., Carmeliet G., Bouillon R., D'Ambrosio D. VDR dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Leukoc Biol*. 2007; 81 (1): 250–262.
12. Baeke F., Takiishi T., Korf H., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10 (4): 482–496.
13. Benson A.A., Toh J.A., Vernon N., Jariwala S.P. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy*. 2012; 67 (3): 296–301.
14. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol*. 2010; 124 (5): 465–469.
15. Lucas Robyn M., Gorman Sh., Geldenhuys S., Hart Prue H. Vitamin D and immunity. *F1000Prime Reports*. 2014; 6: 118.
16. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2012; 169 (4): 384–390.
17. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357 (3): 266–281.
18. Ginde A.A., Liu M.C., Camargo C.A. Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (6): 626–632.
19. Hollis B.W., Wagner C.L., Drezner M.K., Binkley N.C. Circulating vitamin D (3) and 25-hydroxyvitamin D in humans: An important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007; 103: 631–634.
20. Cannell J., Hollis B. Use of vitamin D in clinical practice *Alternative medicine review*. 2008; 13 (1): 6–20.
21. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 353–373.
22. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D deficiency during pregnancy: an ongoing epidemic. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 273.
23. Lee J.M., Smith J.R., Philipp B.L., Chen T.C., Mathieu J., Holick M.F. Vitamin d deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007; 46: 42–44.
24. Belderbos M.E., Houben M.L., Wilbrink B., Lentjes E., Bloemen E.M., Kimpfen J.L., Rovers M., Bont L. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics*. 2011; 127 (6): 1513–1520.
25. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьяникова В.А., Творогова Т.М., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования «Родничок» (2013–2014 гг.). *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (6): 30–34.
26. Мальцев С.В., Шакирова Э.М., Сафина Л.З., Закирова Л.М., Сулейманова З.Я. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков. *Педиатрия*. 2014; 93 (5): 32–37.
27. Vieth R., Bischoff-Ferrari H., Boucher B.J., Dawson-Hughes B., Garland C.F., Heaney R.P., Holick M.F., Hollis B.W., Lamborg-Allardt C., McGrath J.J., Norman A.W., Scragg R., Whiting S.J., Willett W.C., Zittermann A. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 649–650.
28. Cassani B., Villablanca E.J., De Calisto J., Wang S., Mora J.R. Vitamin A and immune regulation: role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance. *Mol Aspects Med*. 2012; 33 (1): 63–76.
29. Darmanin S., Chen J., Zhao S., Cui H., Shirkoobi R., Kubo N., Kuge Y., Tamaki N., Nakagawa K., Hamada J., Moriuchi T., Kobayashi M. All-trans retinoic acid enhances murine dendritic cell migration to draining lymph nodes via the balance of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *J Immunol*. 2007; 179: 4616–4625.
30. Geissmann F., Revy P., Brousse N., Lepelletier Y., Folli C., Durandy A., Chambon P., Dy M. Retinoids regulate survival and antigen presentation by immature dendritic cells. *J Exp Med*. 2003; 198: 623–634.

31. Iwata M., Eshima Y., Kagechika H. Retinoic acids exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors. *Int Immunol.* 2003; 15: 1017–1025.
32. Lovett-Racke A.E., Racke M.K. Retinoic acid promotes the development of Th2-like human myelin basic protein-reactive T cells. *Cell Immunol.* 2002; 215: 54–60.
33. Osborne N.J., Ukoumunne O.C., Wake M., Allen K.J. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129 (3): 865–867.
34. Jones A.P., Tulic M.K., Rueter K., Prescott S.L. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel? *Nutrients.* 2012; 4 (1): 13–28.
35. Bozzetto S., Carraro S., Giordano G., Boner A., Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy.* 2012; 67 (1): 10–17.
36. Searing D.A., Leung D.Y. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010; 30 (3): 397–409.
37. Weiss S.T., Litonjua A.A. Vitamin D in asthma and allergy: what next? *Eur Respir J.* 2011; 38 (6): 1255–1257.
38. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D., Cingolani A., Attanasi M., Petrosino M.I., Chuang K., Di Pillo S., Chiarelli F. Vitamin D Supplementation Modulates the Immune System and Improves Atopic Dermatitis in Children. *Arch Allergy Immunol.* 2015; 166 (2): 91–96.
39. Wang S.S., Hon K.L., Kong A.P., Pong H.N., Wong G.W., Leung T.F. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25 (1): 30–35.
40. Baek J.H., Shin Y.H., Chung I.H., Kim H.J., Yoo E.G., Yoon J.W., Jee H.M., Chang Y.E., Han M.Y. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr.* 2014; 165 (4): 849–854.
41. Movahedi M., Tavakol M., Hirbod-Mobarakeh A., Gharagozlou M., Aghamohammadi A., Tavakol Z., Momenzadeh K., Nabavi M., Dabaghzade A., Mosallanejad A., Rezaei N. Vitamin D Deficiency in Chronic Idiopathic Urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015; 14 (2): 222–227.
42. Galli E., Rocchi L., Carello R., Giampietro P.G., Panei P., Meglio P. Serum Vitamin D levels and Vitamin D supplementation do not correlate with the severity of chronic eczema in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015; 47 (2): 41–47.
43. Allen K.J., Koplin J.J., Ponsonby A.L., Gurrin L.C., Wake M., Vuillermin P., Martin P., Matheson M., Lowe A., Robinson M., Tey D., Osborne N.J., Dang T., Tina Tan H.T., Thiele L., Anderson D., Czech H., Sanjeevan J., Zurzolo G., Dwyer T., Tang M.L., Hill D., Dharmage S.C. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (4): 1109–1116.
44. Vassallo M.F., Camargo C.A. Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (2): 217–222. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.011. Epub 2010 Jul 10.
45. Yenigun A., Dadaci Z., Oncel M. Plasma vitamin D levels of patients with allergic rhino-conjunctivitis with positive skin prick test. *Am J Rhinol Allergy.* 2015; 29 (2): 46–49.
46. Brehm J.M., Schuemann B., Fuhlbrigge A.L., Hollis B.W. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (1): 52–58.
47. Bosse Y., Maghni K., Hudson T.J. 1alpha, 25-dihydroxy vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility and remodeling processes. *Physiol Genomics.* 2007; 29: 161–168.
48. Rachel L. Clifford and Alan J. Knox Vitamin D — a new treatment for airway remodelling in asthma? *Br J Pharmacol.* 2009; 158 (6): 1426–1428.
49. Marmsoj K., Rosenlund H., Kull I., Hakansson N., Wickman M., Pershagen G., Bergstrom A. Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8 year old children. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90 (6): 1693–1698.
50. Ghaffari J., Farid Hossiani R., Khalilian A., Nahanmoghdam N., Salehifar E., Rafatpanah H. Vitamin E supplementation, lung functions and clinical manifestations in children with moderate asthma: a randomized double blind placebo controlled trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2014; 13 (2): 98–103.
51. Martindale S., McNeill G., Devereux G., Campbell D., Russell G., Seaton A. Antioxidant Intake in Pregnancy in Relation to Wheeze and Eczema in the First Two Years of Life. *Am J Respiratory and Critical Care Medicine.* 2005; 171: 121–128.
52. Oh S.Y., Chung J., Kim M.K., Kwon S.O., Cho B.H. Antioxidant nutrient intakes and corresponding biomarkers associated with the risk of atopic dermatitis in young children. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64: 245–252.
53. Saboori S. *Eur J of Clin Nutr.* 2015; 69 (8): 1–7.
54. Milan S.J., Hart A., Wilkinson M. Vitamin C for asthma and exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 10: CD010391. doi: 10.1002/14651858.CD010391.pub2.
55. Громов И.А., Намазова Л.С., Торшхоева Р.М., Боровик Т.Э., Степанова Т.Н., Макарова С.Г., Скворцова В.А. Обеспеченность витаминами и минеральными веществами детей с аллергическими заболеваниями в современных условиях. *Педиатрическая фармакология.* 2008; 5 (3): 76–81.
56. Christie L., Hine R.J., Parker J.G., Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc.* 2002; 102: 1648–1651.
57. Noimark L., Cox H.E. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 188–195.
58. Fox A.T., Du T.G., Lang A., Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15: 566–569.
59. Sova C., Feuling M.B., Baumler M., Gleason L., Tam J.S., Zafra H. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE mediated food allergies. *Nutr Clin Pract.* 2013; 28: 669–675.
60. Ojuawo A., Lindley K.J., Milla P.J. Serum zinc, selenium and copper concentration in children with allergic colitis. *East Afr Med J.* 1996; 73: 236–238.
61. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S. et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55: 221–229.
62. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A., Plaut M., Cooper S.F., Fenton M.J., NIAID-Sponsored Expert Panel, Arshad SH, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Lucciolli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwanger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID sponsored expert panel report. *Nutr Res.* 2011; 31: 61–75.
63. Meyer R., De Koker C.I., Dziubak R., Skrapac A.K., Godwin H., Reeve K., Chebar-Lozinsky A., Shah N. A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children. *Clinical and Translational Allergy.* 2015; 5: 11.
64. Макарова С.Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различных возрастных периодах Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2008. 60 с.
65. Ладодо К.С., Спиричев В.Б. Витамины и здоровье детей. *Педиатрия.* 1987; 3: 110–115.
66. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Малова Н.Е. Современные аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2002; 4 (1): 60–62.
67. Хотимченко С.А., Алексеева И.А., Батурин А.К. Распространенность и профилактика дефицита железа у детей и беременных женщин: влияние пищевого фактора. *Российский педиатрический журнал.* 1999; 1: 21–29.
68. Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Баканов М.И., Спиричев В.Б., Чибисов И.В., Спиричева Т.В., Скрипченко Н.Д. Диетологическая профилактика анемии и гиповитаминоза у детей с аллергическими заболеваниями. *Педиатрическая фармакология.* 2006; 3 (3): 62–64.
69. Баранник В.Н. Клинико-биохимическое обоснование коррекции витаминной недостаточности у детей с atopическим дерматитом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2012. 27 с.
70. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Спиричев В.Б. Изменение обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации за период 1987–2009 гг. (к 40-летию лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН). *Вопросы питания.* 2010; 79 (3): 68–72.