

© Коллектив авторов, 2008

О.А. Громова^{1,2}, Е.М. Гупало^{1,2}, А.Н. Галустян³

МЕСТО ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ РАХИТА У ДЕТЕЙ

¹РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО, ²ГОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, ³ГОУ ВПО Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия, РФ

Рахит – заболевание, обусловленное недостатком в организме витамина D и характеризующееся нарушением обмена веществ, преимущественно кальциевого и фосфорного, расстройством костеобразования и дисфункцией ряда внутренних органов. В 1919 г. Mellanby Е. с помощью искусствен-

ной диеты вызвал у щенков рахит и сделал заключение, что заболевание можно предотвратить, добавив в пищу жиры. Наиболее активными оказались жиры, содержащие в значительном количестве витамин А, например, рыбий жир. Как известно, рахит является хроническим заболеванием,

при котором нарушается нормальное отложение солей кальция (Ca) в растущих костях. В 1922 г. McCollum E.V. с сотрудниками на основании экспериментов пришли к выводу, что, кроме известных уже трех витаминов (А, В и С), существует четвертый, обладающий специфическими свойствами «регулировать метаболизм костей». Витамин был назван витамином D [1].

Проявления рахита были известны с древних времен, а в средние века европейские художники иногда изображали детей с деформированной грудной клеткой, «олимпийским лбом», утолщенными эпифизами длинных костей конечностей. Интерес к этой болезни был вызван тем обстоятельством, что в России в конце XIX и в начале XX веков признаки рахита выявлялись у 96% детей в возрасте до одного года (Петербург) и у 80% детей до 3 лет, родившихся в Москве. Мак-Коллум с сотрудниками (1922) впервые доказали, что антирахитические свойства рыбьего жира обусловлены большим содержанием в нем особого вещества, названного витамином D. В тот период значительное распространение рахита регистрировалось в Норвегии, Югославии, Австралии, Японии, Китае, Индии. В Европе, даже в средиземноморских странах, признаки недостатка витамина D отмечены у 40% обследованных молодых людей. В США данный гиповитаминоз распространен меньше из-за того, что там, где это возможно, пищевые продукты обогащаются витамином D [2].

Для оценки распространенности рахита, обусловленного дефицитом витамина D, были обследованы 433 школьницы в возрасте 12–15 лет (Королевство Саудовская Аравия, 2003–2004 гг.). Оценивались характер рациона, солнечного воздействия, клинические и биохимические показатели рахита. При этом исследовании было отмечено, что 81% девочек имели сниженный уровень витамина D в крови. Выявлена положительная корреляция между низким содержанием Ca в пищевых продуктах, уменьшенной инсоляцией и низкими уровнями витамина D в крови. 96% обследованных лиц имели нормальное количество фосфора в крови; 40% – нормальную активность щелочной фосфатазы (ЩФ). Авторы проведенного исследования обращают особое внимание на важность адекватного потребления молока и достаточного воздействия солнца. Это должно быть предусмотрено как приоритет в любой программе улучшения здоровья [3].

Следует иметь в виду, что помимо описываемых причин возникновения рахита существует и ряд других – эндогенных и экзогенных. К эндогенным причинам можно отнести недоношенность, усиленный рост ребенка в возрасте от 3 мес до 3 лет, характер питания женщины во 2-й половине беременности. Экзогенными причинами, способствующими появлению недостатка витамина D в организме ребенка, может быть ряд заболеваний:

пневмония, вирусные инфекции, болезни с нарушенным пищеварением, всасыванием и продолжительными поносами.

Исследования, проведенные И.А. Шабадом [4] и позже Ромингером [5], показали, что на высоте заболевания нарушается обмен Ca с уменьшением его содержания в организме. Кроме того, было отмечено, что одновременно с нарушением метаболизма Ca увеличивается выделение фосфора, которое превосходит эквивалентное количество Ca в костной ткани. Был сделан вывод о том, что нарушение обмена фосфора является доминирующим в патогенезе рахита.

Достаточно убедительно установлено, что минеральный состав кости плода и новорожденного прямо зависит от материнского потребления молока и уровня витамина D и Ca в крови у матери. Причем от этого зависит состояние скелета и в более позднем возрасте [6]. В Веллингтонской больнице (Новая Зеландия) был отмечен рост младенческого рахита. При обследовании 90 беременных женщин (Веллингтон, Новая Зеландия) в 87% случаев был выявлен дефицит витамина D, а у 10 из этих женщин были обнаружены симптомы вторичного гиперпаратиреозидизма с нарушением фосфорно-кальциевого обмена [7].

Заболеваниями костей, связанными с характером пищи, являются остеомаляция и остеопороз. Остеомаляция вызывается дефицитом витамина D, дефицитом фосфата или избытком алюминия и кадмия. Остеопороз обусловлен низким потреблением Ca и ряда других нутриентов. Перелому бедренной кости может способствовать дефицит меди, избыток витамина А, некоторые лекарства и пищевые добавки [8].

Эпидемический бич рахита в XIX столетии был вызван дефицитом витамина D, недостаточной инсоляцией, социальными проблемами и сопровождался замедлением роста детей, мышечной слабостью, уродствами скелета, гипокальциемией, тетанией. Обогащение молока витамином D, увеличение времени солнечного воздействия способствовали почти полному исчезновению рахита. В настоящее время отмечается эпидемический рост дефицита витамина D, дефицита потребления Ca, расстройств метаболизма фосфора и, как следствие этого, учащение случаев заболевания рахитом [9–11]. У младенцев дефицит витамина D нередко сопровождается осложнениями – гипокальциемическими припадками, рахитом, болями в конечностях, переломами. Главный фактор риска для них – это материнский дефицит витамина D. Для определенной категории детей дополнительными факторами риска становятся темный цвет кожи, длительное кормление грудью, ограничение воздействия солнечных лучей, недостаток Ca в рационе, социальные условия.

Рахит, особенно средней и тяжелой степени, перенесенный в раннем детстве, может оказать неблагоприятное влияние на последующее разви-

тие детей. У таких детей может развиваться плоскостопие, сужение тазового кольца, уплощение и деформация тазовых костей, зубной кариес, близорукость. Убедительно доказана роль рахита в развитии остеопении и остеопороза детей старшего возраста. Как известно, данная патология имеет значительную распространенность у подростков.

Как известно, рахит обусловлен недостатком в организме витамина D, а в настоящее время растет число публикаций по так называемому пищевому рахиту, который встречается преимущественно в Африке, странах тропической Азии и вызывается недостатком в пище Ca. Если витаминный рахит проявляется в первые 18 месяцев жизни ребенка, то пищевой рахит – после прекращения грудного вскармливания или даже на 2-м году жизни ребенка [12].

Пищевой рахит (nutritional rickets) проявляется гипокальциемией, изменениями в скелете ребенка, тетанией, диареей, нарушением формирования зубов, задержкой развития ребенка [12]. Количество детей, у которых диагностируется пищевой рахит, увеличивается. Это, главным образом, темнокожие младенцы, которых длительное время вскармливают грудным молоком без добавления витаминов. У детей некоторых нигерийских женщин на фоне низкого потребления Ca и нормального уровня витамина D развивается пищевой рахит. При обследовании было установлено, что у этих женщин понижено содержание Ca в грудном молоке, что признано причиной рахита [20]. Рахит стал проблемой для здравоохранения. Обсуждается вопрос о сроках начала витаминотерапии у детей, в частности, витамином D: например, с возраста 1 мес, 6 мес, до 5-летнего возраста и др. Существуют опасения о передозировках витамина D с соответствующими последствиями [13].

Как известно, к пищевому рахиту стали относить те случаи, при которых в детской пище существенно не хватает Ca и фосфора, хотя не исключается и роль дефицита витамина D. Хотя пищевой рахит не редкость в некоторых районах Африки и Азии, отдельные наблюдения появились и в Европе. Несомненно, пищевой рахит – многофакторное заболевание. Однако несколько факторов являются наиболее существенными – это недостаток в рационе Ca, фосфора, нехватка солнечного света, витамина D, позднее прекращение грудного кормления [14].

Рахит вследствие недостаточности витамина D в первые годы жизни детей обычно ликвидируется дополнительной витаминизацией. Устойчивость организма к дополнительному поступлению витамина D может быть связана с отсутствием рецепторов или с изменениями гормон- или ДНК-связывающих участков этих рецепторов. В ограниченном числе случаев выявляется пострецепторная устойчивость. Рахит развивается, когда нарушается минерализация костей. Пищевой рахит обусловлен обычно неадекватным потреблением пищевых веществ, особенно витамина D и Ca. Это ча-

ще случается с темнокожими детьми при ограничении инсоляции или продолжительном исключительно грудном вскармливании. Типы рахита, резистентного к витамину D, это семейный гипофосфатемический рахит и наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией. Другие причины рахита – почечные заболевания и синдром мальабсорбции [4] (см. таблицу).

Существует группа рахитоподобных заболеваний, при которых имеются костные деформации, сходные с рахитом (синдром Олбрайта, де-Тони–Добре–Фанкони, почечный канальцевый ацидоз и др.). Рахитоподобные заболевания являются тубулопатиями, при которых нарушен транспорт различных веществ в результате повреждения канальцев. Нарушение всасывания форфора и бикарбонатов в канальцах приводит к гипофосфатемии, гиперхлоремическому метаболическому ацидозу. Хронический метаболический ацидоз способствует деминерализации костей и гиперкальциурии. В результате этого развиваются изменения в костной ткани.

Витамин D объединяет группу близких по строению стероидоподобных соединений, обладающих общим свойством – предупреждать и лечить рахит. Витамин D₁ представляет собой смесь нескольких веществ. Витамин D₂, или кальциферол, образуется из облученных дрожжей и хлеба. Витамин D₃, или холекальциферол, постоянно образуется в коже под действием ультрафиолетовых (УФ) лучей, являясь основным источником витамина D. Меньшая его часть поступает с пищей (печень рыб, облученное молоко). По действию в организме человека витамины D₂ и D₃ сходны как качественно, так и количественно. В группе витамина D наиболее активными соединениями являются эргокальциферол (витамин D₂) и холекальциферол (витамин D₃). С появлением различных производных, в том числе водорастворимых форм витамина D, встал вопрос о сравнении липофильных и менее липофильных витаминеров витамина с рецепторами к витамину D.

Суточная потребность в витамине D₂ – 500–1000 МЕ. Источником витамина является печень животных, желток яиц, молоко, масло, сметана, икра [1].

Фармакодинамика. Витамин D₂ имеет природный провитамин – эргостерин, относящийся к стеринам растительного происхождения. Для витамина D₃ им является 7-дегидрохолестерин, содержащийся в животных тканях, в частности, в коже. Он превращается в витамин под влиянием солнечного света.

Количество витамина D, синтезируемого в коже под действием солнечного света, зависит от длины волны, пигментации кожи и уровня загрязненности атмосферы. В жарких, но загрязненных районах земного шара, несмотря на высокую инсоляцию, дефицит витамина D чрезвычайно рас-

Таблица

Рабочая классификация рахитоподобных заболеваний*

Витамин D-дефицитный рахит (классический)	Витамин D-зависимый рахит или псевдодефицитный рахит	Витамин D-резистентный рахит	Вторичный рахит
<p>Варианты:</p> <ul style="list-style-type: none"> – кальципенический, – фосфопенический, – без отклонений содержания Ca и P в сыворотке крови от нормы <p>Характер течения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – острое, – подострое, – рецидивирующее <p>Степень тяжести:</p> <ul style="list-style-type: none"> – легкая, – средней тяжести, – тяжелая <p>Периоды заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> – начальный, – разгара, – реконвалесценции, – остаточных явлений 	<p>Тип 1 – генетический дефект синтеза в почках – 1,25-диоксивитамина D 1,25(OH)₂D</p> <p>Тип 2 – генетическая резистентность рецепторов органов-мишеней к 1,25(OH)₂D</p>	<p>Семейный врожденный гипофосфатемический рахит или фосфат-диабет:</p> <p>а) сцепленная с X-хромосомой гипофосфатемия;</p> <p>б) аутосомное доминантное гипофосфатемическое поражение костей;</p> <p>в) аутосомный доминантный гипофосфатемический рахит</p> <p>Болезнь или синдром де-Тони–Дебре–Фанкони (глюкозо-аминофосфатный диабет – полный или неполный вариант)</p> <p>Почечный тубулярный ацидоз Гипофосфатазия</p> <p>Фазы болезни:</p> <ul style="list-style-type: none"> – активная, – клинико-лабораторная ремиссия (полная, неполная) 	<p>При болезнях почек, печени и обструкции желчевыводящих путей</p> <p>При синдроме мальабсорбции</p> <p>При болезнях обмена веществ (цистинурия, тирозинемия и др.)</p> <p>Индукцированный фенобарбиталом либо другими длительно назначаемыми противосудорожными препаратами, глюкокортикостероидами</p>

* по данным [1].

пространен. Препраду витамин D-активному спектру УФО создают пылевые облака и песчаные бури.

Биоусвояемость витамина D зависит от возраста и по мере старения она неуклонно падает. Недостаток витамина D, безусловно, преимущественно зимняя проблема.

Считается, что активной формой витамина D является кальцитриол, который образуется в результате двухэтапного гидроксирования витамина D₃. Химически это – 1,25-(OH)₂-холекальциферол.

Витамин D влияет на общий обмен веществ, метаболизм кальция (Ca²⁺) и фосфата (HPO₄²⁻); важным эффектом витамина при этом процессе является повышение проницаемости эпителия кишечника для Ca и фосфора.

Существенное значение для организма имеет участие витамина D в минерализации костной ткани.

Фармакокинетика. Всасывание витамина D происходит в проксимальном отделе тонкого кишечника обязательно в присутствии желчи. Часть витамина D абсорбируется в средних отделах тонкой кишки и незначительная часть – в подвздошной. После всасывания кальциферол обнаруживается в составе хиломикроннов в свободном виде и лишь частично в форме эфира.

Биодоступность обычно составляет 60–90%. Степень всасывания зависит от количества поступающей желчи и резко нарушается, например, при холестазах. В крови большая его часть находится в связанном состоянии с γ-глобулинами и альбуминами. Витамин D депонируется главным образом в жировой ткани. Основные процессы биотрансформации витамина D происходят в коже, печени и почках. В коже под действием УФО образуется витамин D₃ из предшественников. В печени витамин D, гидроксилируясь, превращается в 25-оксихоле-

кальциферол (25-ОН- D_3). Последний в почках с участием паратормона переходит в самый активный метаболит витамина D – 1,25-диоксихолекальциферол (1,25-(ОН) D_3), который рассматривается как сильнодействующий почечный гормон стероидной структуры. 1,25-диОН-D выполняет важную роль в регуляции метаболизма Ca, фосфора и двухвалентных микроэлементов (Cd, Ni, Zn, Hg, Be, Sr и др.). Витамин D имеет период полувыведения около 19 дней [10]. Выводится витамин D из организма путем экскреции с желчью, первоначально в кишечник (от 15 до 30% от введенной дозы в течение суток), где подвергается энтерогепатической циркуляции (повторное всасывание). Оставшаяся часть выводится с содержимым кишечника. Скорость исчезновения исходного витамина из плазмы крови составляет от 19 до 25 ч, но при накоплении в тканях время пребывания в организме может составить до 6 мес [10].

Достаточное воздействие солнечного света может предотвратить дефицит витамина D, но безопасное время воздействия для ребенка пока неизвестно. Munns C. et al. (2006) полагают, что чтобы предотвратить дефицит витамина D, ребенок должен получать 400 IU витамина D ежедневно [16]. Лечение дефицита витамина D предусматривает применение препаратов эргокальциферола или холекальциферола в течение 3 мес (1000 IU/день, если возраст ребенка меньше 1 мес; 3000 IU/день, если возраст ребенка 1–12 мес; 5000 IU/день, если возраст старше 12 мес) [16]. Существуют и другие мнения, например, в 1963 г. Американская академия педиатрии (the American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition) рекомендовала профилактический прием 400 IU витамина D в день для всех младенцев. В конце 70-х годов это стало сомнительной рекомендацией, особенно для младенцев, кормящихся грудью. В 2003 г., однако, Комитет по пище (the Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics) рекомендовал 200 IU/сут витамина D для всех младенцев и детей. Данная рекомендация принимает во внимание следующее: 1) рахит является всего лишь заключительной стадией патологического состояния у растущего ребенка, связанного с дефицитом витамина D; 2) адекватное воздействие солнечного света не может быть определено точно для каждого субъекта; 3) широко используются пищевые продукты, обогащенные витамином D, что снижает потребность в дополнительном применении препаратов витамина.

Все шире распространяется мнение о необходимости нового определения дефицита витамина D, уже на основании концентрации в сыворотке крови 25-гидроксивитамина D_3 (25-hydroxyvitamin D_3). А рекомендованное потребление витамина D 200 IU/сут все же нельзя признать достаточным [17]. Ряд исследователей в то же время полагает, что рекомендованное потребление витамина

D в 400 IU/сут (10 microg/d) матерью во время кормления ребенка грудью было произвольно установлено и недостаточно, особенно у негритянских индивидуумов в некоторых районах Африки и Азии. Было проведено исследование, при котором 18 кормящих матерей после родов стали получать 1600 IU витамина D_2 и 400 IU витамина D_3 или (2-я группа) 3600 IU витамина D_2 и 400 IU витамина D_3 в течение 3 мес. Высокая доза витаминов увеличила концентрации в крови 25-hydroxyvitamin D [25 (O) D] в обеих группах. Антирахитическая способность молока от матерей, получавших 2000 IU/сут витамина D, увеличилась на 34,2 IU/l в среднем, тогда как результат от группы в 4000 IU/сут был равен 94,2 IU/l. При этом концентрации в крови 25 (O) D_2 у младенцев отражали материнское потребление витаминов. Авторы полагают, что материнское потребление витамина D должно быть в пределах 2000–4000 IU/сут [18].

Биологическое воздействие активной формы витамина оказывается через связывание с рецепторами витамина D (VDR), которые в основном расположены в ядрах целевых клеток. VDR, подобно эстроген-рецепторам, является фактором транскрипции, который, в частности, регулирует экспрессию белков, вовлеченных в гомеостаз Ca и фосфора. Так как природный витамин D_3 относится к жирорастворимым витаминам, в большинстве препаратов используются либо растворы в масле, либо таблетированные формы. Теоретически и практически [19] возможно приготовление водорастворимых форм витамина путем синтеза более гидрофильных производных витамина. Однако результаты проведенного нами компьютерного моделирования позволяют предположить, что более гидрофильные (менее липофильные) модификации витамина D_3 могут обладать пониженной биологической активностью (по крайней мере, с точки зрения взаимодействия с VDR). По всей видимости, гидрофильные формы витамина приводят к неблагоприятным изменениям молекулярной энергетике VDR, что обуславливает более низкую энергию связывания.

Более липофильные формы витамина D_3 имеют большее сродство с одноименными рецепторами к витамину D_3 по сравнению с менее липофильными (рис. 1). Это фундаментальное положение весьма существенно в оценке различных фармацевтических препаратов, содержащих витамин D_3 как компонент или, что особенно важно, в виде моноформы.

Рецептор взаимодействует с лигандами посредством 60–70 атомов в лиганд-связывающей полости. Эти атомы рецептора образуют всего лишь 5–7 водородных связей с молекулами дигидроксивитаминов (His-397, His-305 рецептора взаимодействуют с атомом O25 витамина, Ser-275 – с атомом O3, а Arg-274 и Ser-237 – с атомом O1). В то же время основная часть взаимодействий витамин-

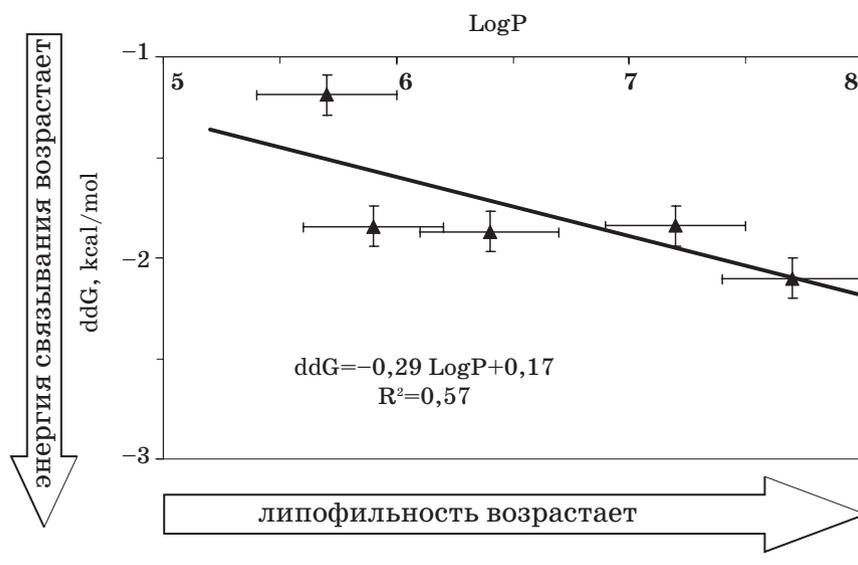


Рис. 1. Корреляция между липофильностью (LogP) и энергией связывания с VDR.

рецептор образована гидрофобными контактами атомов более двух десятков аминокислотных остатков, прежде всего Tyr-143, Phe-150, Leu-233, Val-234, Ile-271, Ser-275, Trp-286, Tyr-295, Val-300, Leu-309 и Leu-313. Преобладание гидрофобных остатков в витамин-связывающем участке рецептора предполагает высокую липофильность лигандов, взаимодействующих с рецептором (рис. 2).

Известно, что в препаратах самая липофильная форма (например, холекальциферол – витамин D₃) наиболее часто используется для лечения и профилактики рахита (масляный раствор витамина D – препарат Вигантол, производства Никомед). Эта форма витамина не только имеет большее сродство к VDR по сравнению с менее липофильными и водо-

растворимыми формами, но и более важные отличия по характеру взаимодействия с белками. Существенным отличием комплексов с низколипофильными лигандами явилось увеличение числа дестабилизирующих остатков при образовании комплекса. Дестабилизация происходит за счет увеличения неблагоприятных электростатических взаимодействий рецептора с атомами кислорода низколипофильных производных. Таким образом, низколипофильные лиганды приводят к увеличению числа отталкивающих электростатических взаимодействий (минус–минус), что приводит к понижению стабильности комплекса витамин–рецептор.

Следовательно, аналогичные природным витаминерам липофильные конформации витамина D

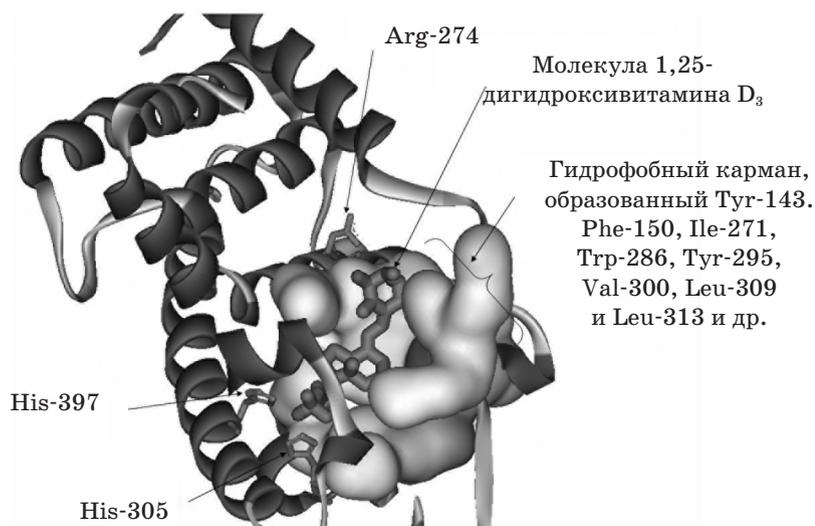


Рис. 2. Структура взаимодействий комплекса витамин–рецептор (на примере 1,25-(OH)D₃, модель на основе PDB файла 2HB8).

имеют не только превосходящее средство с рецепторным аппаратом, но и не обладают дестабилизирующим эффектом на структуру белков. Эти новые

данные актуализируют перспективу лонгитодинальных наблюдений за детьми, получавшими различные варианты лечения рахита витамином D.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Спиричев В.Б.* Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. М.: МЦФЭР, 2004.
2. *Gannage-Yared MH, Tohm A, Halaby G.* Hypovitaminosis D: a major worldwide public health problem. *Presse Med.* 2001; 30 (13): 653–658.
3. *Siddiqui AM, Kamfar HZ.* Prevalence of vitamin D deficiency rickets in adolescent school girls in Western region, Saudi Arabia. *Saudi Med. J.* 2007; 28 (3): 441–444.
4. *Nield LS, Mahajan P, Joshi A, Kamat D.* Rickets: not a disease of the past. *Am Fam Physician.* 2006; 74 (4): 619–626.
5. *Rominger R.* Atypical rickets in congenital alkaline phosphatase deficiency. *Arch Kinderheilkd.* 1957; 155 (2): 105–108.
6. *Abrams SA.* In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (2): 604–607.
7. *Judkins A, Eagleton C.* Vitamin D deficiency in pregnant New Zealand women. *NZ Med. J.* 2006; 119 (1241): 2144.
8. *Hirota T, Ikeda H, Hirota K.* Present knowledge in nutritional aspects of fracture. *Clin Calcium.* 2006; 16 (12): 2017–2025.
9. *Thacher TD, Pettifor FM, Fischer PR, et al.* Case-control study of breast milk calcium in mothers of children with and without nutritional rickets. *Acta Paediatr.* 2006; 95 (7): 826–832.
10. *Ребров В.Г., Громова О.А.* Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
11. *Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM.* Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann. Trop. Paediatr.* 2006; 26 (1): 1–16.
12. *Siddiqui TS, Rai MI.* Presentation and predisposing factors of nutritional rickets in children of Hazara Division. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2005; 17 (3): 29–32.
13. *Cleghorn S.* Do health visitors advise mothers about vitamin supplementation for their infants in line with government recommendations to help prevent rickets? *J. Hum. Nutr. Diet.* 2006; 19 (3): 203–208.
14. *Maiid Molla A, Badawi MH, al-Yaish S, et al.* Risk factors for nutritional rickets among children in Kuwait. *Pediatr Int.* 2000; 42 (3): 280–284.
15. *Лукьянова Е.М., Тараховский М.Л., Бабко С.А. и др.* Особенности адаптации при хроническом стрессе у детей с заболеваниями органов дыхания и пищеварения. *Педиатрия.* 1995; 5: 69–72.
16. *Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, Batch JA.* Paediatric Endocrine Group; Paediatric Bone Australasia. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med. J. Aust.* 2006; 185 (5): 268–272.
17. *Greer FR.* Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80 (6 Suppl): 1759–1762.
18. *Hollis BW, Wagner CL.* Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79 (5): 717–726.
19. *Hourai S, Fujishima T, Kittaka A, et al.* Probing a water channel near the A-ring of receptor-bound 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ with selected 2 alpha-substituted analogues. *J. Med. Chem.* 2006; 49 (17): 5199–5205.

РЕФЕРАТЫ

ВОЗМОЖНА ЛИ ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АСТМЫ?

Астма, которая обычно начинается в детстве и является самым частым хроническим заболеванием в детском возрасте, приняла характер эпидемии. Астма зависит как от генотипа, так и от воздействия внешнесредовых факторов, и все согласны с тем, что «окно возможностей» появляется в раннем детстве, когда на ребенка начинают влиять факторы внешней среды. В данном обзоре рассматриваются биологические и социальные факторы, влияющие на развитие аллергии и астмы. Мета-анализ проведенных исследований показал, что ограничение контакта с одним аллергеном не предупреждает развития астмы. Тем не менее ограничение контакта сразу со многими аллергенами оказывает благоприятное клиническое

воздействие. Мы полагаем, что аллергические заболевания, и астма в том числе, говорят о нарушении нашего взаимодействия с внешней средой, и нарастающая частота астмы и аллергии предвещает повышенный риск возникновения в популяции других воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Лучшее понимание того, какой комплекс факторов значим для развития астмы и аллергии, поможет понять механизм многих других хронических заболеваний.

Becker A, Chan-Yeung M. Curr Allergy Asthma Rep. 2008; 8 (3): 255–261.