

© Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., 2017

С.Г. Макарова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2}

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ МИКРОНУТРИЕНТАМИ И ПРОФИЛАКТИКА АЛЛЕРГИИ – СУЩЕСТВУЕТ ЛИ «ОКНО ПРЕВЕНТИВНОЙ ВИТАМИНИЗАЦИИ»? (ЧАСТЬ 2)

¹Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный научно-практический центр здоровья детей» МЗ РФ, ²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Согласно современным представлениям, мультиморбидность аллергических болезней (АБ) и IgE-полисенситизация взаимосвязаны и обусловлены сохранением или возвратом Th2-иммунного ответа, характерного для фетального периода развития. При этом патологические процессы в тканях разного эмбрионального происхождения на ранних этапах онтогенеза с изменением иммунного ответа в них и становятся причиной развития аллергического воспаления в разных органах и, соответственно, приводят к формированию различных аллергических заболеваний (АЗ) и их коморбидности. Недостаточность микронутриентов в этом периоде может иметь долгосрочные эффекты и в отношении АБ, как отдельно взятых, так и коморбидных аллергических состояний. В обзоре проведен анализ данных о влиянии фактора обеспеченности микронутриентами, в т.ч. витаминами, в отношении развития аллергической патологии у ребенка и значимости его во временном аспекте. Сделано заключение, что обеспеченность микронутриентами, в т.ч. и рядом витаминов, влияет на вероятность формирования АБ и имеет критически важное значение именно в антенатальном периоде. Таким образом, понятие «окно превентивной витаминизации» может быть определено как период, когда достаточная обеспеченность витаминами ребенка играет наиболее важную роль, и в который дотация витаминов имеет наиболее выраженные и долгосрочные эффекты в отношении профилактики у детей различной патологии, в т.ч. и АБ. Этот период, безусловно, приходится на самые ранние, в т.ч. антенатальные, этапы онтогенеза, включает в себя микронутриентный статус матери во время и даже до беременности, а также витаминный статус ребенка в первые годы жизни.

Ключевые слова: витамины, микронутриенты, питание, дети, период беременности, аллергические болезни, атопический дерматит, бронхиальная астма, «свистящее дыхание», витамин D, профилактика.

Цит.: С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова. Обеспеченность микронутриентами и профилактика аллергии – существует ли «окно превентивной витаминизации»? (часть 2). Педиатрия. 2017; 96 (2): 114–121.

S.G. Makarova¹, L.S. Namazova-Baranova^{1,2}

SUFFICIENCY OF MICRONUTRIENTS AND ALLERGY PREVENTION – IS THERE A «PERIOD OF PREVENTIVE VITAMINIZATION»? (PART 2)

¹National Scientific-Practical Center of Children's Health,
²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадиевна – д.м.н., проф.,
зав. отделом профилактической педиатрии
ФГАУ «ННПЦЗД» МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991, г. Москва,
Ломоносовский пр-кт, 2, стр. 1
Тел.: (926) 233-26-68, E-mail: sgmakarova@nczd.ru
Статья поступила 10.01.17,
принята к печати 15.03.17.

Contact Information:

Makarova Svetlana Gennadievna – MD., prof.,
Head of Preventive Pediatrics Department, National
Scientific-Practical Center of Children's Health
Address: Russia, 119991, Moscow,
Lomonosovskiy Prospect, 2/1
Tel.: (926) 233-26-68, E-mail: sgmakarova@nczd.ru
Received on Jan. 10, 2017,
submitted for publication on Mar. 15, 2017.

According to modern concepts, multimorbidity of allergic diseases (AD) and IgE polysensibilization are interconnected and relate to the continuation or return of Th2 immune response, typical for fetal development period. But pathological processes in tissues of different embryonic origins in ontogenesis early stages with immune response changes there become a cause of allergic inflammation in various organs and thus lead to various AD formation and their comorbidity. Micronutrients insufficiency during this period may have long-term effects on AD, both individual and comorbid allergic conditions. This review analyzes impact of micronutrients including vitamins sufficiency factor on allergic pathology development in children and its importance in terms of time. It is concluded that sufficiency of micronutrients including a number of vitamins, affects the probability of AD formation is critically important during antenatal period. Thus, the concept of «period of preventive vitaminization» can be defined as a time when a sufficient vitamins supply lays the most important role, and when vitamins supply has most pronounced and long-term effects in the prevention of various pathologies in children, including AD. This period certainly coincides with the earliest, including antenatal, ontogenesis stages, includes mother micronutrient status during and even before pregnancy, and vitamin status of the child in the first years of life.

Keywords: vitamins, micronutrients, nutrition, children, pregnancy, allergic disease, atopic dermatitis, bronchial asthma, «wheezing», vitamin D, prevention.

Quote: S.G. Makarova, L.S. Namazova-Baranova. Sufficiency of micronutrients and allergy prevention – is there a «period of preventive vitaminization»? (part 2). *Pediatrics*. 2017; 96 (2): 114–121.

Применение витаминов во время беременности, вопросы дозировки

Необходимость профилактического приема витаминно-минеральных комплексов (ВМК) у женщин в периоде беременности и лактации диктуется данными о низкой обеспеченности микронутриентами широких групп населения в различных странах, в т.ч. и в России. Помимо того, потребность в витаминах возрастает во время беременности. Так, согласно утвержденным в России нормам потребления [1], во 2-й половине беременности наиболее значительно возрастает потребность организма женщины в фолатах (на 50%), витамине D (на 25%), пантотеновой кислоте (на 20%), витамине B₁₂ (17%). В большинстве остальных витаминов потребность возрастает на 10–15%. Также увеличивается потребность в минеральных веществах, из которых наиболее значимы железо (потребность возрастает на 83%), йод (на 47%), кальций, фосфор, цинк (на 25–30%). В периоде лактации ряд витаминов и минеральных веществ необходимы женщине еще в большем количестве. Соответственно, необходимость дополнительной дотации витаминов во время беременности (а, вернее, и при подготовке к беременности) не подлежит сомнению [2]. Основными требованиями к комплексам для беременных и кормящих женщин являются полный набор витаминов и дозы, приближенные к физиологической потребности [2].

Вопрос о дополнительной саплементации некоторыми витаминами и влиянии ее на развитие аллергических болезней (АБ) изучается. Необходимость и безопасность дотации фолатов во время беременности обсуждены в 1-й части настоящего обзора. Так, систематический обзор и мета-анализ исследований [3, 4] не подтвердили связи между пренатальной дотацией фолиевой кислоты и повышенным риском бронхиальной астмы (БА) у детей. Тем не менее риск БА возрастал для детей, чьи матери получали высокие дозы фолиевой кислоты (>72 000 мкг в день; отношение шансов (OR)=3,16, при 95%

доверительном интервале (CI)=1,15–8,71) [3]. В любом случае считается, что возможное транзитное увеличение риска аллергии у ребенка никак не сопоставимо по значимости с важностью приема фолиевой кислоты во время беременности с целью предотвращения аномалий нервной трубки [5].

Вопрос влияния различных дозровок витамина D во время беременности в отношении профилактики аллергических заболеваний (АЗ) у детей на сегодня остается открытым. В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, которое проводилось в 3 центрах по всей территории США, женщины были рандомизированы на 2 группы – 1-я группа (440 женщин) ежедневно получала 4000 МЕ витамина D плюс витамины, содержащие 400 МЕ витамина D, и 2-я группа (436 женщин) получала плацебо плюс витамины, содержащие 400 МЕ витамина D. Заболеваемость БА и рецидивирующие эпизоды «свистящего дыхания» к возрасту 3 лет были ниже на 6,1% у детей, родившихся от матерей 1-й группы, получавших 4400 МЕ витамина D, однако разница не была статистически значима. Данное исследование продолжается [6].

Однако в другом исследовании – двойном слепом плацебо-контролируемом когортном исследовании [7], в котором приняли участие 623 женщины, назначение беременным витамина D в дозе 2800 IU в сутки в течение III триместра беременности по сравнению с назначением 400 IU/сут не привело к статистически значимому снижению риска развития персистирующего «свистящего дыхания» у рожденных детей к возрасту 3 лет.

Во впечатляющем по длительности наблюдении – когортном проспективном исследовании, в которое были включены 965 беременных женщин в 1988–1989 гг., уровень 25(OH)D был определен на 30-й неделе гестации (n=850 [88%]). Включенных в исследование наблюдали на основании данных общенациональных реестров до 25

лет ($n=850$ [100%]). Кроме того, лица с АЗ дыхательных путей и легких были обследованы в возрасте 20 лет. В результате исследователи пришли к выводу, что более высокий уровень 25(OH)D (≥ 125 нмоль/л) в крови беременных был связан с повышенным риском госпитализаций в дальнейшем детей по поводу БА (отношение рисков (RR) 1,81; при 95% CI 0,78–4,16) в течение последующих 25 лет по сравнению с контрольной группой ($75 < 125$ нмоль/л). Не было обнаружено связи между 25(OH)D во время беременности и уровнем аллергенспецифических IgE, общего IgE и уровнем эозинофильного катионного белка, а также функциональными показателями легких в 20-летнем возрасте [8].

В рандомизированном исследовании, в которое были включены 4345 здоровых новорожденных, оценивалось влияние однократной саплементации витамином А после рождения (в дозе 50 000 МЕ ретинол пальмитата) на частоту проявлений атопии в возрасте 8–10 лет. Несмотря на то, что такой способ витаминизации не увеличивал общий риск атопии (1,10 RR [95% CI 0,87–1,4]), у девочек была обнаружена связь со значительным увеличением риска атопии (1,78 RR [1,17–2,72]) ($p=0,005$) и «свистящего дыхания» (1,8 RR [1,03–3,17]) ($p=0,05$). Подобная связь отсутствовала в группе лиц мужского пола [9]. Поскольку в исследовании не оценивалась исходная обеспеченность витамином А, безусловно, необходимы дальнейшие исследования для объяснения результатов данного наблюдения.

Подводя итог всему вышесказанному в отношении связи питания матери и ее обеспеченности во время беременности витаминами, следует привести результаты последних мета-анализов. В мета-анализе А.А. Beckhaus, включавшем 32 исследования (в т.ч. 29 когортных), была проанализирована связь между питанием беременных и развитием в дальнейшем у детей БА, эпизодов «свистящего дыхания», экземы и других аллергических проявлений. В анализ включались только исследования, в которых проводился систематический учет диеты в течение гестационного периода (с учетом данных по содержанию в рационах витаминов, микроэлементов, групп продуктов и паттернов питания), а наличие аллергических проявлений у ребенка было зафиксировано медицинской документацией. Мета-анализ показал, что более высокое потребление матерью витамина D ((OR)=0,58, при 95% (CI)=0,38–0,88), витамина Е (OR=0,6, 95% CI=0,46–0,78) и цинка (OR=0,62, 95% CI=0,40–0,97) было связано с более низкой частотой выявления эпизодов «свистящего дыхания» в детстве. Однако достоверной корреляции с частотой выявления БА и других АЗ не было выявлено [10].

Эти результаты согласуются с мета-анализом исследований, посвященных связи питания с аллергией [11], согласно выводам которого достаточная обеспеченность матери во время

беременности витаминами D и E снижает частоту «свистящего дыхания» у младенцев.

Питание и обеспеченность витаминами ребенка в более старшем возрасте – связь с аллергией

В дальнейшем питание ребенка и его обеспеченность витаминами по-прежнему рассматривается как фактор, влияющий на формирование у него АЗ и их течение. Систематический обзор и мета-анализ исследований, посвященных связи питания с аллергией [11], включил 62 исследования, среди которых не было ни одного рандомизированного контролируемого наблюдения. На основании проведенного анализа авторы пришли к выводу, что имеются слабые доказательства протективного эффекта достаточного потребления витаминов А, D, и E; цинка; фруктов и овощей; а также средиземноморской диеты в отношении профилактики БА. Более слабые уровни доказательности отмечались для витамина С и селена. В результате авторы сделали заключение о необходимости новых доказательных исследований.

Наблюдение, основанное на анкетировании родителей 18 737 детей в возрасте 6–7 лет, проживающих в 8 районах Северной и Центральной Италии, показало, что употребление детьми фруктов с высоким содержанием витамина С (цитрусовые и киви) даже 1–2 раза в неделю является независимым защитным фактором в отношении эпизодов одышки. Эффект был сильнее (хотя и не значимо, $p=0,13$) у пациентов с БА в анамнезе [12].

В исследованиях, посвященных средиземноморской диете, показано ее влияние на частоту аллергических проявлений у детей и взрослых, при этом эффект ее был более выражен у жителей Средиземноморья, для которых она является традиционной [13, 14]. Это косвенным образом может указывать на то, что приверженность традиционному типу питания может оказаться важным фактором в отношении сдерживания роста аллергии. Так, в настоящее время изучается феномен быстрого роста аллергической патологии среди иммигрантов, переехавших в развитые страны [15], что во многом может объясняться как раз быстрым и значительным изменением паттернов питания [16].

В проспективном исследовании BAMSE (сокращение шведского названия «Дети, аллергические заболевания, окружающая среда, Стокгольм, эпидемиология») было показано, что у детей, начавших прием поливитаминов не позднее 4-летнего возраста, были выявлены обратная корреляция с сенсibilизацией к пищевым аллергенам (OR: 0,61; 95% CI: от 0,39 до 0,97) и тенденция к обратной корреляции с аллергическим ринитом (АР) (OR: 0,62; 95% CI: от 0,38 до 1,03). Эти результаты сохранились и после добавления в модель ранних симптомов «свистящего дыхания» и экземы (OR: 0,6; 95% CI: от 0,37 до 0,96 для сенсibilизации

к пищевым аллергенам; OR: 0,59; 95% CI: от 0,34 до 1 для AP). Интересно также отметить, что в обследованной популяции дети, принимавшие добавки, чаще имели наследственную отягощенность по аллергии, чаще имели родителей с более высоким социально-экономическим статусом и чаще имели симптомы экземы в первый год жизни по сравнению с детьми, не принимавшими добавок. То есть полученные данные о снижении аллергической заболеваемости на фоне приема ВМК получены на группе детей, более склонных к атопии, чем в группе детей, не принимавших витамины. И это делает полученные результаты еще более убедительными [17]. Помимо этого, данное исследование должно развеять миф о том, что профилактический прием витаминных и витаминно-минеральных комплексов может способствовать развитию АЗ – при таком значительном числе наблюдений, как отмечают авторы, какой-либо сильной и стабильной корреляции между приемом ребенком какой-либо витаминной добавки в последние 12 месяцев и АЗ выявлено не было.

Ряд исследований посвящен влиянию обеспеченности витаминами на течение уже имеющих АБ у детей.

Имеются данные о более высокой предрасположенности к атопическому дерматиту (АтД) среди детей с дефицитом витамина D [18]. С другой стороны, у детей с АтД отмечается более низкая обеспеченность витамином D по сравнению со здоровыми [19], кроме того выявлена обратная корреляция между уровнем витамина D и тяжестью АтД [20].

В исследовании с участием 498 детей с АтД и 328 детей группы сравнения показано, что дефицит витамина D ассоциируется с более высоким уровнем IgE, более выраженными проявлениями АтД по шкале SCORAD и более тяжелым его течением [21, 22]. Более низкая обеспеченность витамином D также более характерна для детей с множественной сенсibilизацией к пищевым белкам по сравнению с детьми с моносенсibilизацией [22].

В то же время в исследовании E. Galli не было обнаружено статистически значимых различий уровня витамина D в крови у детей в зависимости от тяжести проявлений экземы, которая оценивалась по индексу SCORAD, а также наличия или отсутствия IgE-сенсibilизации [23].

Показано, что эффект витамина D у детей с АтД зависит от исходного уровня обеспеченности. Так, после применения витамина D₃ в дозе 2000 МЕ в сутки в течение 3 месяцев у детей с АтД и исходно низкой обеспеченностью витамином D отмечалось улучшение обеспеченности детей витамином D – уровень в крови значимо повысился с 22,97±8,03 до 29,41±10,73 нг/мл (p=0,01). Одновременно отмечалось снижение индекса SCORAD с 46,13±15,68 баллов на первом визите до 22,57±15,28 баллов на втором визите (p<0,001), а также уровня всех цитоки-

нов, содержание которых было повышено при первом обследовании (IL2, IL4, IL6, IFN γ). На основании своих данных авторы сделали вывод о том, что применение витамина D у детей с АтД не только позволяет уменьшить тяжесть клинических проявлений, но и нормализует показатели Th1- и Th2-иммунного ответа [19].

Тем не менее V. Madhok на основании анализа 22 систематических обзоров по АтД, опубликованных с января 2012 по декабрь 2013 гг., заключает, что роль витамина D в профилактике АтД до сих пор окончательно не доказана [24].

Поскольку наибольшая распространенность БА наблюдается в европеизированных, индустриализированных странах, возникла гипотеза, что дефицит витамина D при урбанистическом образе жизни может частично объяснить это влияние [25]. Сниженный уровень витамина D в крови отмечался у 35% детей с легкой и среднетяжелой БА. При этом недостаточная обеспеченность витамином D в одном из исследований была ассоциирована с высоким риском развития обострений БА в 4-летний период [26]. Напротив, низкий уровень обеспеченности витамином D у детей с БА ассоциирован со склонностью к бронхообструкции на физическую нагрузку [27].

В систематическом обзоре 23 исследований, в т.ч. 12 когортных, проведенном R. Cassim и соавт., авторы пришли к заключению, что в совокупности данные свидетельствуют о том, что более высокие сывороточные уровни 25(OH)D связаны с пониженным риском обострений БА, более слабые доказательства имеются в отношении заболеваемости, распространенности и тяжести заболевания. Значительная методическая гетерогенность исследований и несопоставимость их результатов ограничили возможности для мета-анализа. Тем не менее авторы указывают, что применение витамина D может быть эффективным для профилактики обострений БА, но результаты должны быть подтверждены клиническими испытаниями [28].

Исследование CAMP (Childhood Asthma Management Program) показало, что дети с дефицитом витамина D дают значительно меньшее улучшение ОФВ₁ на фоне лечения по сравнению с детьми, обеспеченность которых витамином D соответствует уровню достаточности или недостаточности [29]. Кроме того, был показан синергический эффект стероида и витамина D при добавлении этих компонентов *in vitro* к ткани легких пациентов со стероидрезистентной БА [30]. В совокупности все эти данные позволяют предположить, что витамин D может потенцировать терапевтический ответ на кортикостероиды.

По всей видимости, полиморфизм гена (single nucleotide polymorphisms – SNPs) может определять эффект витамина D у детей с БА [31, 32]. В работе H. Einisman [32] изучались различия полиморфизма гена 3 SNP, кодирующего рецепторы витамина D (VDR), у здоровых детей

и пациентов с БА, а также уровни витамина D в крови. Были обследованы 75 детей с БА (средний возраст 9,1 лет) и 227 здоровых детей (средний возраст 10,3 лет). В целом по группе процент детей, достаточно обеспеченных витамином D, был 14,9%, недостаточно обеспеченных – 44%, детей с дефицитом витамина D – 41,1%, при этом достоверных различий в статусе витамина D у детей с БА и здоровых детей выявлено не было ($p=0,57$). Тем не менее доля выявления достаточного уровня 25(OH)D среди астматиков отличалась у детей и зависела от тяжести заболевания (и уровня терапии в соответствии с Global Initiative for Asthma Treatment – 2, 3 и 4 степени терапии) – 8,6, 16,6 и 43,7% соответственно ($p=0,046$). Все пациенты, получавшие 4-ю степень терапии (16 из 16), были гетерозиготными для C аллеля (FokI VDR SNP). На основании полученных данных авторы делают заключение о возможной связи статуса витамина D и полиморфизма FokI C аллеля с более высокой потребностью в терапии для достижения контроля БА и предполагают, что рецепторы витамина D могут быть задействованы в ответе на терапию.

Показана также связь обеспеченности витамином D с ответом на лечение БА кортикостероидами. Так, недавнее исследование продемонстрировало обратную корреляцию между уровнями 25(OH)D и потребностью в ингаляционных кортикостероидах и ремоделированием бронхов у детей с тяжелой резистентной к терапии формой БА [33]. Улучшение контроля над БА при назначении добавки витамина D₃ (800 МЕ/сут в течение 2 месяцев) отмечено в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в Японии [34].

Вопрос о показаниях к необходимости назначения витамина D при БА в настоящее время не решен. Несмотря на многочисленные данные о низкой обеспеченности витамином D детей с БА, до недавнего времени анализ рандомизированных контролируемых исследований эффективности применения витамина D у детей с БА выявлял только некоторое влияние на частоту обострений БА у пациентов (доказательства низкого качества). Влияние добавок витамина D на другие исходы БА у детей авторы мета-анализа сочли неубедительными [35].

К похожим выводам пришли авторы другого мета-анализа – на основании проведенного систематического обзора 983 источников и мета-анализа, М.М. Fares и соавт. пришли к выводу, что на сегодня имеются лишь слабые доказательства в пользу того, что дотация витамина D уменьшает проявления БА у детей. Поэтому до настоящего времени клиницистам было рекомендовано назначать витамин D детям с БА при недостаточной их обеспеченности. Отмечалось также, что до получения более убедительных данных также невозможно рекомендовать рутинное назначение определения уровня витамина D в крови всем детям с БА [36].

Мета-анализ 5 рандомизированных исследований (2014) продемонстрировал эффектив-

ность и безопасность использования холекальциферола в дозах 500–2000 МЕ/сут у детей с БА. Установлено статистически значимое снижение риска обострения БА (RR 0,41, CI 0,27–0,63) при терапии витамином D по сравнению с группой сравнения [37].

В рандомизированном плацебо-контролируемом сравнительном исследовании применения витамина D в дозе 1000 МЕ/сут, проведенном в Монголии, было показано снижение частоты развития «зимних» обострений АтД у детей (средний возраст 9 ± 5 лет). У всех участников было установлено наличие АтД (10–72 баллов по шкале EASI). По сравнению с плацебо прием витамина D приводил к статистически значимому улучшению состояния больных (снижение балльной оценки по шкале EASI на 6,5 баллов, в группе плацебо – на 3,3 балла; $p=0,04$) [38].

Появившиеся недавно (2015 и 2016 гг.) еще 2 мета-анализа [39, 40] добавляют аргументы в пользу необходимости назначения витамина D детям с БА. Так, на основании мета-анализа 7 рандомизированных клинических исследований по влиянию дотации витамина D на заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ) авторы пришли к выводу, что несмотря на то, что назначение витамина D не было статистически значимо связано со снижением риска развития ОРИ у здоровых детей (RR 0,95, 95% CI 0,72, 1,26), тем не менее, у пациентов с ранее диагностированной БА назначение витамина D привело к снижению риска развития обострения основного заболевания (RR 0,26, 95% CI 0,11, 0,59) на 74% [39].

В мета-анализе 2016 г. [40], в который были включены 7 исследований с участием в общей сложности 435 детей и два исследования с участием в общей сложности 658 взрослых, изучалось влияние назначения витамина D на течение БА. Было показано, что назначение витамина D в составе комплексной терапии БА снижает частоту обострений, требующих применения системных кортикостероидов (OR 0,63, 95% CI от 0,45 до 0,88; 680 участников; 3 исследования, высокое качество доказательств), а также снижает риск тяжелых обострений, требующих неотложной помощи и/или госпитализация (OR 0,39, 95% CI от 0,19 до 0,78). Не было обнаружено влияния приема витамина D на ОФВ₁ (средняя разница (MD) 0,48, 95% CI от –0,93 до 1,89; 387 участников; 4 исследования, высокое качество доказательств) или результаты оценки уровня контроля над БА (MD – 0,08, 95% CI от –0,7 до 0,54; 713 участников; 3 исследования; высокое качество доказательств). Назначение витамина D не оказывает влияния на риск серьезных побочных эффектов (OR 1,01, 95% CI от 0,54 до 1,89; 879 участников; 5 исследований; умеренное качество доказательств). В 2 исследованиях сообщалось о 2 случаях гиперкальциурии (по одному в каждой группе), других каких-либо неблагоприятных событий, предположительно связанных с приемом витамина D, не отмечалось. К сожалению, из-за недостатка данных об

уровне обеспеченности больных витамином D, анализа зависимости эффективности его назначения от исходной обеспеченности в данном мета-анализе не проводилось. Авторы отмечают, что проведенный анализ касается в основном пациентов, страдающих преимущественно БА легкой и средней тяжести, и необходимы дополнительные исследования для оценки эффективности витамина D у больных с тяжелой БА.

В длительном наблюдении Е.М. Hollams и соавт. с мониторингом обеспеченности витамином D у детей в возрасте 0,5, 2 и 3 года было показано, что дефицит витамина D в раннем возрасте ассоциируется с повышенным риском БА у детей в отдаленном периоде наблюдения, что, возможно, связано с влиянием недостаточной обеспеченности витамином D на колонизацию верхних дыхательных путей и сенсибилизацию [41].

По всей видимости, значимость такого фактора, как обеспеченность витаминами, в формировании АБ существенно снижается с возрастом. Так, довольно неожиданные результаты были получены при когортном исследовании обеспеченности витамином D 2815 10-летних детей. Оценивалось наличие АЗ как на момент обследования, так и в анамнезе, а также IgE-сенсибилизация к пищевым и аэроаллергенам. В результате анализа не было обнаружено никаких признаков того, что более высокие уровни в крови 25(OH)D в возрасте 10 лет связаны со снижением частоты каких-либо атопических заболеваний, включая БА, АР и АтД. Более того, была выявлена положительная корреляция концентрации 25(OH)D в сыворотке крови с частотой экземы и выявлением специфического IgE к пищевым и аэроаллергенам. Однако, по мнению самих авторов исследования, полученные результаты требуют уточнения [42].

Имеются данные, что прием витамина E способствует уменьшению клинических проявлений у пациентов с БА и улучшению показателей функций внешнего дыхания [43]. Но авторы мета-анализа исследований по влиянию сапплементации витаминами С и E на БА физической нагрузки приходят к выводу, что доказательная база пока не достаточна для формирования окончательного суждения [44].

Обобщение данных результатов исследований и мета-анализов, посвященных влиянию фактора питания и обеспеченности микронутриентами на развитие аллергической патологии в антенатальном и постнатальном периоде развития представлено на рисунке.

Заключение

Таким образом, анализ имеющихся на сегодня данных, соответствующих требованиям доказательной медицины, говорит о том, что обеспеченность микронутриентами, в т.ч. и рядом витаминов, влияет на вероятность формирования АБ и имеет критически важное значение именно в антенатальном периоде. Влияние это

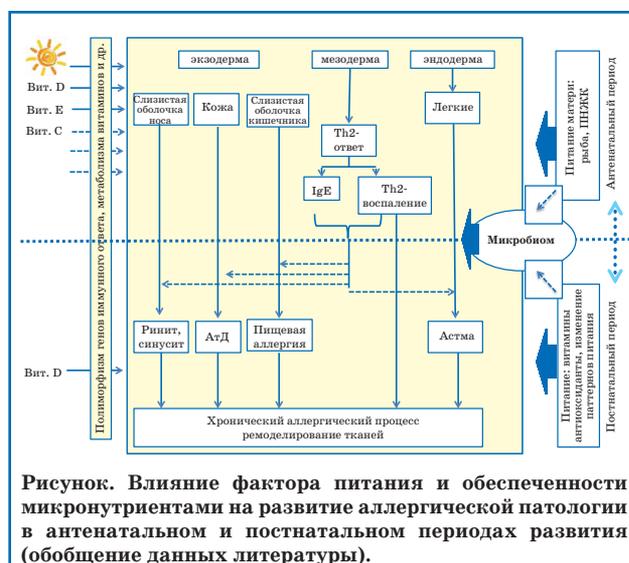


Рисунок. Влияние фактора питания и обеспеченности микронутриентами на развитие аллергической патологии в антенатальном и постнатальном периодах развития (обобщение данных литературы).

распространяется в той или иной мере на все аллергические проявления, что вполне объяснимо с позиций современной модели полиморбидности АЗ [45].

Полиморфизм генов, влияющих на метаболизм витаминов и особенности иммунного ответа, определяет индивидуальный характер реакции на дефицит микронутриентов и вносит значительные поправки в результаты исследований. По всей видимости, результаты генетических исследований помогут выделить группы пациентов, наиболее остро реагирующих на дефицит витаминов в рационе. Еще один фактор, требующий более тщательного изучения – микробиота, особенно микробиоценоз кишечника, влияющий как на метаболизм витаминов, так и на иммунный ответ.

В дальнейшем в постнатальном периоде обеспеченность витаминами, безусловно, тоже важна, однако такой явной связи недостатка микронутриентов с АБ уже не прослеживается, хотя гиповитаминоз является фактором, способствующим более тяжелому течению БА и АтД [19, 29, 33].

На основании всего вышесказанного понятие «окно превентивной витаминизации» может быть определено как период, когда достаточная обеспеченность витаминами ребенка имеет наиболее важное значение. Этот период, безусловно, приходится на самые ранние, в т.ч. антенатальные, этапы онтогенеза, а само понятие превентивной витаминизации включает в себя микронутриентный статус матери во время и даже до беременности, а также витаминный статус ребенка в первые годы жизни (возможно, до 4 лет, как это показано в когортном исследовании К. Marmström и соавт. [17]). Именно в этом периоде дотация витаминов имеет наиболее выраженные и долгосрочные эффекты в отношении профилактики у детей различной патологии, в т.ч. и АБ.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки и/или конфликта интересов, которые необходимо обозначить.

Литература

1. МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М., 2008.
2. Коденцова В.М., Гмошинская М.В., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы для беременных и кормящих женщин: обоснование состава и доз. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015; 3: 73–96.
3. Yang L, Jiang L, Bi M, Jia X, Wang Y, He C, Yao Y, Wang J, Wang Z. High dose of maternal folic acid supplementation is associated to infant asthma. Food Chem. Toxicol. 2015; 75: 88–93. doi: 10.1016/j.fct.2014.11.006. Epub 2014 Nov 13.
4. Crider KS, Cordero AM, Qi YP, Mulinare J, Dowling NF, Berry RJ. Prenatal folic acid and risk of asthma in children: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Clin. Nutr. 2013; 98 (5): 1272–1281. doi: 10.3945/ajcn.113.065623.
5. Gabrielle A. Lockett, Johanna Huoman, John W. Holloway. Does allergy begin in utero? Pediatric Allergy and Immunology. 2015; 26 (5): 394–402. DOI: 10.1111/pai.12408
6. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, Sandel M, Iverson RE Jr, Lee-Paritz A, Strunk RC, Bacharier LB, Macones GA, Zeiger RS, Schatz M, Hollis BW, Hornsby E, Hawrylowicz C, Wu AC, Weiss ST. Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016; 315 (4): 362–370. doi: 10.1001/jama.2015.18589.
7. Chawes BL, Bonnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AM, Wolsk HM, Pedersen TM, Vinding RK, Thorsteinsdóttir S, Arianto L, Hallas HW, Heickendorff L, Brix S, Rasmussen MA, Bisgaard H. Effect of Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016; 315 (4): 353–361. doi: 10.1001/jama.2015.18318.
8. Hansen S, Maslova E, Ström M, Linneberg A, Halldorsson TI, Granström C, Dahl R, Hoffmann HJ, Olsen SF. The long-term programming effect of maternal 25-hydroxyvitamin D in pregnancy on allergic airway disease and lung function in offspring after 20 to 25 years of follow-up. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015; 136 (1): 169–176.
9. Aage S, Kiraly N, Da Costa K, Byberg S, Bjerregaard-Andersen M, Fisker AB, Aaby P, Benn CS. Neonatal vitamin A supplementation associated with increased atopy in girls. Allergy. 2015; 70 (8): 985–994. DOI: 10.1111/all.126
10. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, Pacheco-Gonzalez RM, Celedon JC, Castro-Rodriguez JA. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2015; 70: 1588–1604.
11. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127 (3): 724–733.e1-30. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.001
12. Forastiere F, Pistelli R, Sestini P, Fortes C, Renzoni E, Rusconi F, Dell'Orco V, Ciccone G, Bisanti L. Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children. SIDRIA Collaborative Group, Italy (Italian Studies on Respiratory Disorders in Children and the Environment. Thorax. 2000; 55 (4): 283–288.
13. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L, Alfonseda Rojas JD, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children. J. Pediatr. 2008; 152 (6): 823–828. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.01.003
14. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Weinmayr G, Panagiotakos DB, Priftis KN, Nagel G. Influence of Mediterranean diet on asthma in children: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24 (4): 330–338. doi: 10.1111/pai.12071. Int. J. Epidemiol. 2014 Dec; 43 (6): 1846–1854. doi: 10.1093/ije/dyu145. Epub 2014 Jul 23.
15. Garcia-Marcos L, Robertson CF, Ross Anderson H, Ellwood P, Williams HC, Wong GW; ISAAC Phase Three Study Group. Does migration affect asthma, rhinoconjunctivitis and eczema prevalence? Global findings from the international study of asthma and allergies in childhood. Allergy. 2010; 65 (6): 758–765. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02267.x.
16. Wood LG, Lagleva M, Shah S, Berthon BS, Galbraith S, Henry R, Kepreotes H, Gibson PG. Dietary changes in migrant adolescents with increasing length of stay in Australia and associated risk of wheeze a retrospective, cross sectional study. BMC Pediatr. 2015; 15: 102. doi: 10.1186/s12887-015-0420-x.
17. Marmström K, Rosenlund H, Kull, Håkansson N, Wickman M, Pershagen G, Bergström A. Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8-y-old children. Am. J. Clin. Nutr. 2009; 90 (6): 1693–1698.
18. Oren E, Banerji A, Camargo CA Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 121 (2): 533–534.
19. Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, Cingolani A, Attanasi M, Petrosino MI, 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.
20. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. Br. J. Dermatol. 2011; 164 (5): 1078–1082.
21. Wang SS, Hon KL, Kong AP, Pong HN, Wong GW, Leung TF. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. Pediatr. Allergy Immunol. 2014; 25 (1): 30–35.
22. Baek JH, Shin YH, Chung IH, Kim HJ, Yoo EG, Yoon JW, Jee HM, Chang YE, Han MY. 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.
23. Galli E, Rocchi L, Carello R, Giampietro PG, 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.
24. Madhok V, Futamura M, Thomas KS3, Barbarot S. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 2. Treatment and prevention. Clin. Exp. Dermatol. 2015; 40 (4): 349–355. doi: 10.1111/ced.12591. Epub 2015 Jan 27.
25. 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.
26. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 126 (1): 52–58.
27. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni DG, Cardinale F, Piacentini GL, Boner AL. Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. Eur. Respir. J. 2011; 37 (6): 1366–1370.
28. Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, Lowe AJ, Koplin JJ, Dharmage SC. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. Allergy. 2015; 70 (4): 339–354. DOI: 10.1111/all.12583
29. Wu AC, Tantisira K, Li L, Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Litonjua A, et al. Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 186: 508–513.
30. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125: 995–1000.
31. Poon AH, Laprise C, Lemire M, et al. Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 967–973.
32. Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 1057–1065.
33. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 184: 1342–1349.
34. Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T, Akiyama N, Ida H, Urashima M. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Allergy. 2016; 71: 1001–1009. DOI: 10.1111/all.12856
35. Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015; 10 (8): e0136841. doi: 10.1371/journal.pone.0136841
36. Munes M Fares, Lina H Alkhaled, Salman M Mroueh, Elie A Akl. Vitamin D supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis. BMC Research Notes. 2015; 8: 23. DOI: 10.1186/s13104-014-0961-3
37. Pojsupap S, Iliriani K, Sampaio TZ, O'Hearn K, Kovesi T, Menon K, McNally JD. Efficacy of high-dose vitamin D in

pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *J. Asthma*. 2014; 21: 1–9.

38. Camargo CA, Jr Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger Kh, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (4): 831–835.

39. Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, Liu K, Huang Z. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2015; 114 (7): 1026–1034. doi: 10.1017/S000711451500207X.

40. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, Sheikh A, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 9: CD011511. DOI: 10.1002/14651858.CD011511.pub2

41. Hollams EM, Teo SM, Kusel M, Holt BJ, Holt KE, Inouye M, De Klerk NH, Zhang G, Sly PD, Hart PH, Holt PG. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (2): 472–481.

42. Wawro Nina, Heinrich Joachim, Thiering Elisabeth, Kratzsch Jürgen, Schaaf Beate, Hoffmann Barbara, Lehmann Irina, Bauer Carl-Peter, Koletzko Sibylle, von Berg, Dietrich Berdel Andrea, Linseisen Jakob. Serum 25(OH)D concentrations and atopic diseases at age 10: results from the GINI plus and LISA plus birth cohort studies *BMC. Pediatrics BMC series open, inclusive and trusted.* 2014; 14: 286. DOI: 10.1186/s12887-014-0286-3

43. Ghaffari J, Farid Hossiani R, Khalilian A, Nahanmoghadam 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.

44. Wilkinson M, Hart A, Milan SJ, Sugumar K. Vitamins C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; 6: Art. No.: CD010749. DOI: 10.1002/14651858.CD010749.pub2.

45. Bousquet J, Anto JM, Wickman M, Keil T, Valenta R, Haahtela T, Lodrup Carlsen K, van Hage M, Akdis C, Bachert C, Akdis M, Auffray C, Annesi-Maesano I, Bindselev-Jensen C, Cambon-Thomsen A, Carlsen KH, Chatzi L, Forastiere F, Garcia-Aymerich J, Gehrig U, Guerra S, Heinrich J, Koppelman GH, Kowalski ML, Lambrecht B, Lupinek C, Maier D, Mele_n E, Momas I, Palkonen S, Pinart M, Postma D, Siroux V, Smit HA, Sunyer J, Wright J, Zuberbier T, Arshad SH, Nadif R, Thijs C, Andersson N, Asaranoj A, Ballardini N, Ballereau S, Bedbrook A, Benet M, Bergstrom A, Brunekreef B, Burte E, Calderon M, De Carlo G, Demoly P, Eller E, Fantini MP, Hammad H, Hohman C, Just J, Kerckhof M, Kogevinas M, Kull I, Lau S, Lemonnier N, Mommers M, Nawijn M, Neubauer A, Oddie S, Pellet J, Pin I, Porta D, Saes D, Skrindo I, Tischer CG, Torrent M, von Hertzen L. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MedALL hypothesis. *Allergy.* 2015; 70: 1062–1078.