



УДК 615.356:577.161.2+616-021.3

**ЭКСТРАСКЕЛЕТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ
АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ****VITAMIN D EXTRASKELETAL EFFECTS: THE ROLE IN THE ALLERGIC
DISEASES PATHOGENESIS****Э.А. Майлян¹, Н.А. Резниченко², Д.Э. Майлян¹
E.A. Maylyan¹, N.A. Reznichenko², D.E. Maylyan¹**¹Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,
Донецкая Народная Республика, 283003, Донецк, проспект Ильича, 16²ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,
медицинская академия имени С.И. Георгиевского
Россия, Республика Крым, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7¹Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk People's Republic, 283003, Donetsk, Illich av., 16²Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievskogo,
Russia, Republic of Crimea, 295006, Simferopol, Lenin boulevard, 5/7

E-mail: mea095@yandex.ru, professorreznichenko@mail.ru, majlyan@yandex.ua

Аннотация. Цель обзора отразить различные аспекты участия витамина D в развитии аллергических заболеваний, влияние его на клинико-лабораторные характеристики различных форм аллергии, эффективность лечения, а также провести анализ механизмов его участия в патогенезе аллергической патологии. Установлено, что витамин D обладает иммунорегуляторным действием. В связи с этим недостаточность или дефицит витамина D могут быть патогенетической основой широкого спектра иммуноопосредованных заболеваний, в том числе аллергической патологии. Полученные к настоящему времени результаты исследований доказывают то, что дефицит витамина D является предиктором различных форм аллергии, определяет более тяжелое их течение и низкую эффективность их лечения. Коррекция же уровней витамина D в организме человека может оказывать благоприятное влияние на течение аллергической патологии. Следует отметить, что роль витамина D в патогенезе аллергии согласуется с результатами ряда исследований, посвященных изучению ассоциаций генетических полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме витамина, и риском развития аллергических заболеваний, тяжестью их течения. Различными авторами показано, что на заболеваемость кожными и респираторными формами аллергии влияют отдельные полиморфизмы генов рецептора витамина D (FokI, BsmI, TaqI, ApaI), витамин-D-связывающего белка, CYP2R1. До сих пор нет полного представления и единого мнения о возможных механизмах участия витамина D в патогенезе аллергии. По всей видимости, речь идет о различных путях влияния витамина на аллергический процесс. К настоящему времени считается, что роль витамина D в патогенезе аллергических заболеваний обусловлена регулирующим его действием на иммунную систему, участием в противомикробной защите и обеспечении барьерной функции кожи и слизистых.

Resume. The review purpose is to reflect various aspects of vitamin D participation in allergy development, its influence on clinical laboratory characteristics of various forms of allergic reactions, treatment efficiency, and also to carry out the analysis of mechanisms of its participation in allergic pathology pathogenesis. It is established that vitamin D possesses immunoregulatory action. In this regard vitamin D insufficiency or deficiency can be the pathogenetic basis in wide range of the immunomediated diseases, including allergic pathology. The last time surveys results have proved that vitamin D deficiency is the predictor of allergy various forms and defines their severity and low treatment effectiveness. Vitamin D levels correction in a human body can have the beneficial effect on the allergic pathology severity. It should be noted that the vitamin D role in allergy pathogenesis coordinates with results of different surveys devoted to study the genetic polymorphisms associations of the genes participating in a vitamin metabolism, risk of allergic diseases development and its severity. Various researches have showed that some vitamin D receptor genes (FokI, BsmI, TaqI, ApaI) polymorphisms, vitamin D binding protein, CYP2R1 exert influence on allergy skin and respiratory forms incidence. There is no complete idea and consensus about vitamin D possible role in the allergic pathogenesis till nowadays. Most likely, it is about various vitamin influence paths on allergic process. So far it is considered that vitamin D role in allergic diseases pathogenesis is caused by immunoregulating action, participation in antimicrobial protection and ensuring of skin and mucous barrier function.

Ключевые слова: витамин D, аллергия, атопия, дерматит, бронхиальная астма.
Keywords: vitamin D, allergy, atopy, dermatitis, bronchial asthma.

Введение

К витамину D (VD) относят более 50 метаболитов, представляющих собой группу биологически активных жирорастворимых соединений, которые образуются под воздействием ультрафиолетового облучения в тканях животных и растений из стероидов [Поворознюк и др., 2015а]. Причем, основное количество VD в организме человека синтезируется под влиянием солнечного света в кожных покровах. Меньшая его часть поступает с пищевыми продуктами животного и растительного происхождения. Среди метаболитов наибольшей активностью и биологической значимостью обладает 1,25-дигидровитамин D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$). Он включает две гормональные формы: кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) и эргокальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$).

Основная функция 1,25-дигидровитамина D заключается в поддержании нормальных концентраций кальция (Ca^{2+}) и фосфата (HPO_4^{-2}) в плазме крови, которые необходимы для адекватной минерализации костной ткани и скелетообразования [Поворознюк и др., 2015а]. Влияние на метаболизм Ca^{2+} и HPO_4^{-2} прежде всего обусловлено способностью VD стимулировать всасывание из кишечника кальция и фосфатов. В связи с ключевой ролью VD в регуляции минерального обмена и костеобразования дефицит витамина сопровождается у детей замедлением роста и развитием классических симптомов рахита, а у взрослых способствует развитию остеопении и остеопороза.

К настоящему времени установлены основные механизмы биологических эффектов VD, направленные на обеспечение костеобразования. Вместе с тем необходимо отметить, что научные исследования последних двух десятилетий существенно расширили наши представления о роли VD в организме человека. В настоящее время все большее внимание уделяется его внескелетным эффектам [Поворознюк и др., 2014]. Так, установлено, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ регулирует ряд генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток, ангиогенезе [Mesquita et al., 2013]. Это объясняет результаты недавних исследований, демонстрирующих ассоциацию дефицита витамина D с повышенным риском развития злокачественных новообразований [Поворознюк и др., 2014].

Кальцитриол регулирует ренин-ангиотензиновую систему, снижая чрезмерный синтез ренина, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, уменьшает интенсивность процессов коагуляции. Благодаря вышеуказанным эффектам, а также через участие в регуляции кальциевого и фосфорного гомеостаза, иммунного/воспалительного ответа, углеводного баланса VD, без сомнения, играет важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. В связи с этим, дефицит витамина является одним из патогенетических факторов широкого перечня сердечно-сосудистых расстройств [Поворознюк и др., 2015 б].

Одним из биологических эффектов VD является его участие в регуляции иммунного ответа [Mesquita et al., 2013]. Основанием для изучения роли VD в функционировании иммунной системы человека послужило то, что рецепторы к витамину D (VDR) были обнаружены в моноцитах крови и активированных Т и В лимфоцитах. Кроме того, было установлено, что моноциты/макрофаги обладают способностью автономного синтеза для своих потребностей $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ из $25(\text{OH})\text{D}$ благодаря наличию у них фермента 1α -гидроксилазы. В связи с этим недостаточность VD может быть причиной изменения иммунного ответа и инициировать патологию иммунной системы.

Нарушения иммунной системы являются патогенетической основой широкого спектра иммунодефицитных состояний, аутоиммунной патологии. Конечно же, иммунная дисфункция играет ключевую роль и в развитии аллергии. Аллергические заболевания – это группа болезней, в основе развития которых лежит повреждение, вызываемое иммунной реакцией на экзогенные аллергены. Многочисленные статистические данные свидетельствуют о том, что аллергические заболевания регистрируются не менее чем у 10-20% населения земного шара и заболеваемость неуклонно растет. В отдельных регионах (промышленные центры) или на определенных производствах этот показатель может достигать 30-50% и более. Причем, во всем мире отмечается увеличение не только частоты, но также тяжести и сложности аллергической патологии. Аллергизация населения планеты достигла настолько угрожающих размеров, что становится одной из главных проблем современной медицины. Особенно высока актуальность аллергии для детского возраста. Именно среди детей отмечаются наиболее высокие темпы роста аллергической заболеваемости.

Одной из наиболее актуальных форм аллергической патологии является бронхиальная астма (БА). Ожидается, что к 2025 году в мире будет около 400 млн. человек, страдающих вышеуказанной патологией бронхолегочной системы. Эпидемиологические наблюдения в США доказывают, что распространенность астмы продолжает расти среди различных возрастных контингентов, расовых и этнических групп [Litonjua, 2012]. Среди детей в США показатели заболеваемости астмой увеличились от 8,7% в 2001 году до 9,6% в 2009 году.

Основными факторами риска аллергии являются наследственная предрасположенность, чрезмерный контакт с аллергенами, урбанизация и неблагоприятные экологические факторы окружающей среды, неправильное питание, инфекционные процессы, хроническая патология, особенно органов желудочно-кишечного тракта, энзимопатии и т.д. Среди различных причин, от-



ветственных за увеличение распространенности аллергических заболеваний, в течение последних лет подчеркивается также роль недостаточности VD, как потенциально важного патогенетического фактора аллергии. Косвенным доказательством вышеуказанного значения VD является установленный факт того, что наиболее высокая заболеваемость аллергией и астмой регистрируется среди городского населения, в крупных городах экономически развитых стран. Различными авторами высказывается предположение, что урбанизация и свойственный ей образ жизни обуславливают увеличение времени пребывания в помещении. Это способствует склонности к дефициту витамина D, что повышает вероятность развития астмы и аллергии [Searing, Leung, 2010].

Еще в 1999 году, исходя из анализа основных причин, обуславливающих аллергию, было высказано предположение [Wjst, Dold, 1999], что наряду с генетической предрасположенностью, интенсивностью воздействия аллергенов, одной из причин аллергии может быть и VD. Появившиеся впоследствии публикации в большинстве случаев подтверждают высказанное предположение и полученные к настоящему времени результаты исследований доказывают то, что VD имеет определенное значение в патогенезе различных форм аллергии, а коррекция его уровней в организме человека может оказывать благоприятное влияние на течение аллергической патологии. Вместе с этим необходимо отметить, что обзорные работы, в которых бы был проведен комплексный анализ данных об участии VD в развитии аллергии, отсутствуют.

Цель

Цель обзора литературы - отразить различные аспекты участия витамина D в развитии аллергических заболеваний, влияние его на клинико-лабораторные характеристики различных форм аллергии, эффективность лечения, а также провести анализ механизмов его участия в патогенезе аллергической патологии.

Витамин D и кожные формы аллергии

Косвенным признаком возможного протективного влияния VD на заболеваемость и активность атопического дерматита (АД) является установленный факт того, что более высокая распространенность АД регистрируется у детей, рожденных осенью и зимой, по сравнению с теми, которые родились весной и летом [Mesquita et al., 2013]. Кроме того, общепризнанными являются данные о благоприятном влиянии солнечного света, ультрафиолетового излучения на тяжесть кожных проявлений аллергии [Mesquita et al., 2013]. Исходя из вышеизложенного, а также основываясь на результатах экспериментальных работ, свидетельствующих о регулирующем влиянии VD на иммунную систему, были проведены исследования ассоциаций между концентрациями VD и риском развития кожных проявлений аллергии как у детей, в том числе первого года жизни, так и взрослых. Кроме того, целью ряда исследований явилось изучение влияния приема препаратов VD или сывороточных уровней 25(OH)D на тяжесть течения атопического дерматита (АД).

Так, в ряде работ [Willers et al., 2007; Miyake et al., 2010] было продемонстрировано что дети, рожденные от матерей с низким уровнем потребления жирных сортов рыбы или витамина D во время беременности, имели повышенную вероятность развития АД. Французские ученые [Baïz et al., 2014] исследовали содержание 25(OH)D в пуповинной крови 239 новорожденных и установили за ними наблюдение в течение первых 5 лет жизни. Мониторинг состояния здоровья обследованных детей выявил достоверную ($P < 0.05$) обратную корреляцию между пуповинными концентрациями 25(OH)D и заболеваемостью АД спустя 1, 2, 3 и 5 лет после рождения детей.

Ченг и соавт. [Cheng et al., 2014] показали, что среди лиц в возрасте 19 лет и старше наличие АД сочетается со снижением сывороточных показателей 25(OH)D (18.58 ± 0.29 против 19.20 ± 0.15 нг/мл у здоровых; $P = 0.02$). Уровни 25(OH)D менее 12.00 нг/мл или в пределах от 12.00 до 19.99 нг/мл определяют повышенный ($P = 0.02$) риск развития АД (соответственно отношение шансов OR=1.48 и 1.50; 95% доверительный интервал CI 1.04-2.12 и 1.10-2.06).

Австралийские исследователи Allen K. J. и соавт. [Allen et al., 2013] провели обследование 577 детей в возрасте до 1 года. Из них у 418 была выявлена аллергия на один или несколько пищевых продуктов (арахис, яйцо, кунжут, коровье молоко или креветки), что было доказано клиническими наблюдениями и кожными тестами. Остальные 159 детей аллергии не имели. Авторы исследования показали, что среди австралийских детей сниженные значения 25(OH)D (≤ 50 нмоль/л) существенно повышали риск развития аллергии на арахис (OR=11.51; 95% CI 2.01-65.79; $P = 0.006$) и яйцо (OR=3.79; 95% CI 1.19-12.08; $P = 0.025$). Кроме того, дети с дефицитом VD имели и повышенную склонность к поливалентной (к 2-м и более аллергенам одновременно) аллергии (OR=10.48; 95% CI 1.60-68.61; $P < 0.05$).

Американские ученые исследовали связь между уровнем 25(OH)D и аллергической сенситизацией, которая оценивалась по концентрациям в сыворотке крови иммуноглобулина E (IgE). Общенациональная репрезентативная выборка включала 3136 детей и подростков, а также 3454

взрослых лиц [Sharief et al., 2011]. Проведенными исследованиями было установлено, что значения 25(OH)D менее 15.00 нг/мл у детей и подростков ассоциируются ($P < 0.01$) с аллергией к ряду аллергенов, в том числе арахису ($OR = 2.39$; 95% CI 1.29-4.45), пыльце амброзии ($OR = 1.83$; 95% CI 1.20-2.80), дуба ($OR = 4.75$; 95% CI 1.53-4.94).

Предположив, что недостаточность VD может быть связана с тяжестью течения АД, Перони и соавт. [Peroni et al., 2011] изучили наличие возможной взаимосвязи между уровнем 25(OH)D и показателями шкалы атопического дерматита SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). Данная шкала является общепризнанной системой балльной оценки степени тяжести АД. Всего было обследовано 37 детей в возрасте от 8 месяцев до 12 лет, имеющих АД. Используя индекс SCORAD, все дети были распределены в 3 группы: с легкой ($n = 15$), умеренной ($n = 13$) и тяжелой ($n = 9$) формами АД. Исследование концентраций 25(OH)D ($M \pm \sigma$) показало, что у детей с легкими клиническими проявлениями аллергии они были существенно ($P < 0.05$) выше (36.90 ± 15.70 нг/мл), чем у больных с умеренным (27.50 ± 8.30 нг/мл) или тяжелым течением заболевания (20.50 ± 5.90 нг/мл).

Зависимость между тяжестью течения АД и уровнем VD установлена также и турецкими учеными [Akan et al., 2013]. Под их наблюдением находилось 73 детей с клинико-лабораторными доказательствами наличия аллергической сенсibilизации. Выполненная статистическая обработка полученного материала показала, что сывороточные уровни 25(OH)D имели отрицательную корреляцию с тяжестью заболевания по показателям SCORAD ($r = -0.35$; $P = 0.047$).

Определенный интерес вызывают работы, целью которых явилось изучение эффективности приема препаратов VD для лечения АД. Для исследования терапевтического эффекта VD было выполнено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены 107 монгольских детей с вышеуказанным заболеванием [Camargo et al., 2014]. Дети были распределены в 2 равноценные группы. Представителям одной из них наряду с общепринятым лечением был назначен холекальциферол перорально по 1000 МЕ/сут в течение 1 месяца. Остальные вместо препарата VD принимали плацебо. Эффективность лечения оценивали на основании динамики клинических признаков заболевания по анкете «Индекс распространенности и тяжести экземы» (EASI - Eczema Area and Severity Index). Проведенное исследование показало, что включение VD в лечение АД приводит к статистически значимому клиническому улучшению состояния здоровья детей, снижению интенсивности аллергических проявлений заболевания ($P = 0.04$). Вместе с этим, препарат VD, аналогично плацебо, не имел никаких побочных эффектов.

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, посвященном изучению влияния препаратов VD на показатели АД [Amestejani et al., 2012], 60 пациентов с вышеуказанным заболеванием случайным образом были разделены также на две группы. Первой группе ($n = 30$) был назначен холекальциферол по 1600 МЕ, а второй ($n = 30$) – плацебо. Тяжесть заболевания оценивалась до и через 2 месяца после лечения с помощью оценочной балльной системы SCORAD и упрощенной 3-х балльной шкалы TIS (Three Item Severity Score), согласно которой изучаются 3 признака дерматита (эритема, папула и эксфолиация). По обеим анкетам установлено значительное ($P < 0.05$) улучшение клинической картины АД в группе лиц, принимавших VD, тогда как использование плацебо никак не повлияло на течение заболевания.

Сделанные в вышеуказанных работах выводы подтверждаются результатами и других исследователей. Вместе с тем, следует отметить, что в отдельных работах аналогичных ассоциаций уровней 25(OH)D с заболеваемостью и тяжестью течения АД обнаружено не было. В качестве примера можно привести данные обследования 1315 детей в возрасте от 5 до 18 лет [Yao et al., 2014b]. Производился клинический опрос и осмотр детей, исследовались уровни в сыворотке крови 25(OH)D, общего IgE и специфических IgE-антител. Проведенный анализ полученных данных не выявил связи уровней 25(OH)D с наличием и тяжестью АД, а также с показателями IgE ($P > 0.05$). Есть определенные противоречия и несоответствия полученных различными авторами результатов также и при назначении препаратов VD больным АД.

Поэтому до сих пор роль витамина D в патогенезе АД считается неоднозначной и в связи с этим многие авторы отмечают необходимость проведения дополнительных более глубоких исследований и крупномасштабных клинических испытаний для оценки эффекта витамина в терапии АД. Кроме того, до сих пор нет единого мнения о возможных механизмах участия VD в развитии аллергии. С одной стороны, данные противоречия можно объяснить сложностью патогенеза, наличием различных типов аллергических реакций с вовлечением в патологических процесс различных эффекторов иммунного ответа, в том числе факторов гуморального и клеточного иммунитета. С другой стороны, мы понимаем, что VD далеко не единственный фактор, который может участвовать в патогенезе иммуноаллергических нарушений и влиять на выраженность клинических проявлений кожных форм аллергии. Кроме того, возможно немаловажным является и то, за счет чего формируется VD-статус - путем воздействия солнечных лучей, диеты или приема различных добавок и препаратов. Возможно, именно поэтому в научных публикациях мы не наблюдаем достаточно четкого соответствия результатов, а в системе «VD-аллергия» не всегда обнаруживаются однозначные ассоциации.

Так, Яванбакхт и соавт. [Javanbakht et al., 2011] подчеркивают, что назначение препаратов VD при АД дает определенный терапевтический эффект. Вместе с тем, не менее выраженное объ-



ективное и субъективное улучшение состояния больных достигается и назначением витамина E. Другие исследователи [Hurrönen et al., 2009] обнаружили статистически значимую ($P=0.0001$) интересную нелинейную зависимость между уровнями 25(OH)D и общего IgE, который является ключевым фактором в патогенезе АД. Самые низкие концентрации IgE были выявлены у лиц со значениями 25(OH)D в пределах от 100 до 125 нмоль/л. А повышение уровней IgE отмечалось у участников исследования как с низкими показателями 25(OH)D (<25 нмоль/л), так и с высокими его значениями (>135 нмоль/л).

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о неоднозначной оценке роли VD в развитии АД. Одни исследования демонстрируют, что VD является защитным фактором в отношении АД, а ряд исследователей не обнаруживают ассоциаций между статусом VD и вышеуказанным заболеванием. Более того, полученные результаты в отдельных работах даже свидетельствуют о том, что прием VD может повышать риск развития АД [Mesquita et al., 2013]. Тем не менее, следует обратить внимание на то, что подавляющее количество выполненных научных исследований все-таки указывает на наличие обратной связи сывороточного уровня 25(OH)D, количества потребления VD с питанием или степени солнечного воздействия с распространенностью и тяжестью кожных проявлений аллергии.

Витамин D и респираторные проявления аллергии

Изучение распространенности аллергии в различных регионах мира показывает, что географические факторы, в том числе длительность солнечной инсоляции, влияют на заболеваемость бронхиальной астмой [Foong, Zosky, 2013]. Установлено, что увеличение на 10° географической широты определяет на 2% повышение ($P<0.001$) распространенности бронхиальной астмы (БА) среди взрослого населения [Krstić, 2011]. Урбанизация, обуславливающая снижение пребывания населения на солнце, также способствует увеличению заболеваемости БА. Поскольку от степени ультрафиолетового облучения кожных покровов напрямую зависит синтез в организме человека VD, можно предположить, что дефицит именно данного витамина, по крайней мере, отчасти, может иметь значение в патогенезе аллергии и способствовать повышению риска развития респираторных аллергических заболеваний.

Следует отметить, что в настоящее время нет единого мнения о том, что дефицит VD является предиктором развития аллергического ринита, бронхиальной астмы и т.д. у детей и взрослых [Searing, Leung, 2010]. Тем не менее, в большинстве опубликованных эпидемиологических исследованиях показано, что низкий сывороточный уровень 25(OH)D имеет связь как с развитием бронхолегочных аллергических заболеваний, так и определяет более выраженные симптомы патологии, увеличение частоты и тяжести ее обострений.

В институте аллергологии и клинической иммунологии г.Сеула (Корея) был выполнен анализ заболеваемости аллергическим ринитом (АР) среди 8012 корейцев в возрасте старше 18 лет [Jung et al., 2013]. Все участники исследования прошли анкетирование на наличие симптомов АР, а также объективное обследование. Диагностика заболевания включала выполнение риноскопии. Проведенное исследование показало наличие обратной связи между уровнем витамина D и распространенностью АР. Среднее содержание 25(OH)D у больных АР лиц было существенно ниже, чем у остальных лиц (16.71 ± 0.30 против 17.75 ± 0.25 нг/мл; $P<0.001$). В зависимости от значений 25(OH)D все обследованные были распределены в три группы. В 1-ю группу вошли лица с уровнями 25(OH)D <15 нг/мл, во 2-ю и 3-ю - соответственно с показателями витамина ≥ 15 - <25 нг/мл и ≥ 25 нг/мл. Как оказалось, выявляемость АР существенно ($P<0.001$) снижалась от 1-ой группы (13.00%) до 2-ой (11.50%) и 3-ей (7.20%). Причем, выявленная ассоциация VD с распространенностью АР не зависела от индекса массы тела, курения, возраста, пола, длительности пребывания на солнце, физической нагрузки, уровней холестерина. Риск развития (OR) аллергического заболевания составил в 1-ой группе 1.56, а во 2-ой – 1.43.

Холламс и соавт. [Hollams et al., 2011], проведя обследование австралийских детей в возрасте 6 ($n=989$) и 14 лет ($n=1380$), показали, что сывороточные уровни 25(OH)D в обеих группах отрицательно коррелируют с заболеваемостью аллергией. Кроме того, низкие значения VD в возрасте 6 лет были достоверными предикторами развития атопии и БА спустя 8 лет.

Уйсалол и соавт. [Uysalol et al., 2013] провели сравнительный анализ здоровых ($n=85$) и больных БА ($n=85$) детей. Клинические характеристики, тяжесть БА и уровень ее контроля оценивались в соответствии с критериями глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы GINA (Global Initiative for Asthma guidelines). Кроме того, производилась оценка пищевых привычек, дополнительного приема VD, воздействия солнечного света и использования медицинских услуг в течение предыдущего года. Лабораторные анализы включали определение значений общего уровня IgE, 25(OH)D, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, паратгормона. Статистическая обработка полученного материала показала, что больные БА дети по сравнению с контрольной группой имели повышенные значения IgE (236.40 ± 323.20 против 65.40 ± 102.90 МЕ/мл; $P<0.001$) и эозинофилов ($0.58 \pm 0.23 \times 10^9/л$ против $0.34 \pm 0.28 \times 10^9/л$; $P<0.001$), что отра-

жалю аллергически измененную реактивность. VD-статус пациентов характеризовался снижением сывороточных уровней 25(OH)D (16.60 ± 8.50 против 28.20 ± 19.50 нг/мл; $P < 0.001$) и повышением концентраций паратгормона (37.20 ± 17.00 против 29.90 ± 16.20 ммоль/л; $P = 0.004$). Заболеваемость БА детей не зависела от потребления VD мамами во время кормления грудью ($P = 0.61$) и от проживания их в сельской местности или городских условиях ($P = 0.501$). Однако, было установлено, что больные дети по сравнению со здоровыми получали значительно меньше солнечных лучей ($P < 0.001$) и потребляли с пищевыми продуктами существенно меньше VD ($P < 0.001$).

Кроме того, исследователи [Uysalol et al., 2013] обнаружили ряд важных ассоциаций. Уровень витамина D уменьшался с увеличением частоты респираторных инфекций как в группе больных БА ($r = -0.55$; $P < 0.01$), так и среди здоровых детей ($r = -0.47$; $P < 0.01$). Показатели госпитализации детей в течение последнего года также имели обратную корреляцию с уровнями VD в обеих группах (группа астматиков: $r = -0.65$; $P < 0.01$; контрольная группа: $r = -0.71$; $P < 0.01$). Обращают на себя внимание и выявленные ассоциации, свидетельствующие о том, что уменьшение уровня VD сопровождается нарастанием частоты приступов БА ($r = -0.63$; $P < 0.01$) и увеличением тяжести заболевания в соответствии с критериями GINA ($P < 0.001$).

Бенер и соавт. [Benet et al., 2012] провели обследование 1274 катарских детей в возрасте до 16 лет, из которых 671 имел бронхиальную астму, а 603 были здоровыми и составили контрольную группу. Дети-астматики по сравнению со здоровыми имели значительно более высокие показатели ($P < 0.001$) выявления умеренного (25(OH)D от 10 до 19 нг/мл) и тяжелого (25(OH)D менее 10 нг/мл) дефицита VD (соответственно 41.80% против 25.10% и 26.30% против 11.00%). При этом, как оказалось, дефицит витамина был более сильным предиктором развития астмы, чем высокие сывороточные уровни IgE или наличие бронхиальной астмы у близких родственников.

Обследование 1315 детей в возрасте 5-18 лет [Yao et al., 2014a] показало, что снижение уровня 25(OH)D сопровождается уменьшением показателей спирометрии. У детей с дефицитом VD (25(OH)D < 20 нг/мл) по сравнению с лицами, имеющими концентрации 25(OH)D ≥ 30 нг/мл, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) была снижена на 81.90 ± 26.70 мл ($P = 0.002$), а объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) – на 55.20 ± 23.70 мл ($P = 0.020$).

Следует отметить, что аналогичные различия были выявлены и при обследовании 10096 взрослых лиц (возраст от 19 лет и старше) [Choi et al., 2013]. Показатели функции легких анализировались в зависимости от концентраций в сыворотке крови 25(OH)D. Обладатели уровней VD в пределах верхнего квартиля по сравнению с лицами, имеющими значения витамина в нижнем квартиле, характеризовались более высокими показателями как ОФВ1 (на 51.00 ± 17.00 мл, $P < 0.001$), так и ФЖЕЛ (на 58.00 ± 20.00 мл, $P < 0.005$).

Фунг и Зоски [Foong, Zosky, 2013] в своей обзорной работе приводят многочисленные данные о влиянии VD-статуса на тяжесть течения БА и эффективность лечебно-профилактических мероприятий. Анализ результатов обследования 75 итальянских детей в возрасте 5-11 лет, имеющих БА, установил достоверную положительную корреляцию между показателями ФЖЕЛ и 25(OH)D в сыворотке крови ($r = 0.25$; $P = 0.04$). При этом пациенты с хорошо контролируемой астмой имели более высокие уровни 25(OH)D, чем дети с частично контролируемой или неконтролируемой астмой ($P = 0.023$). Аналогичные данные о корреляции сывороточных концентраций 25(OH)D с показателями функции легких были установлены и среди взрослых больных БА в США ($P = 0.02$). Кроме того, участники эксперимента с уровнями 25(OH)D < 30 нг/мл характеризовались увеличением гиперчувствительности дыхательных путей ($P = 0.01$) и снижением ответа на лечение глюкокортикостероидами ($P = 0.02$). В США было также выполнено обследование 100 детей с БА, которое позволило получить более детальную информацию о значении VD при данном заболевании. В исследовании было установлено, что концентрации 25(OH)D имели обратную корреляцию со значениями общего IgE ($R = -0.25$; $P = 0.01$), количеством положительных ответов в кожных тестах с респираторными аллергенами ($R = -0.23$; $P = 0.02$) и положительную ассоциацию с показателями спирометрии ФЖЕЛ ($R = 0.30$; $P = 0.01$) и ОФВ1 ($R = 0.34$; $P = 0.004$). Кроме того, повышение у детей сывороточных уровней 25(OH)D сочеталось со снижением как общей дозы назначаемых кортикостероидных препаратов ($P = 0.001$), так и их ингаляционных ($P = 0.0475$) и оральных форм ($P = 0.02$). При этом роль VD в ингибировании стероидной резистентности была доказана и на модели *in vitro*.

Таким образом, вышеприведенные результаты исследований свидетельствуют о том, что адекватный уровень VD у больных бронхиальной астмой позволяет достигать более эффективного контроля над течением заболевания. Вследствие этого, назначение препаратов VD, по всей видимости, позволит снизить лекарственную нагрузку, в том числе уменьшать дозу глюкокортикостероидов в базисной терапии.

Подтверждением вышесказанному стали результаты исследования, полученные Догру и соавт. [Dogru et al., 2014]. Они провели обследование 120 детей с диагнозом БА. В контрольную группу вошли 74 детей аналогичного возраста без признаков аллергических заболеваний. При выполнении работы наряду с изучением клинической картины заболевания определялись уровни эозинофилов, общего IgE и 25(OH)D. Средний уровень витамина D у пациентов с бронхиальной астмой существенно не отличался от аналогичного показателя контрольной группы (21.49 ± 7.74



нг/мл против 23.94 ± 8.97 нг/мл; $P=0.094$). Не было выявлено ассоциаций 25(OH)D с показателями социально-демографических характеристик, длительностью заболевания, числом госпитализаций, количеством этиологически значимых аллергенов, содержанием эозинофилов и уровнями IgE. Тем не менее, группа больных БА с дефицитом VD характеризовалась более частыми обострениями и более тяжелыми приступами заболевания, а также повышенной потребностью в использовании системных глюкокортикоидов ($P<0.05$).

Влияние VD на тяжесть течения БА было установлено и при обследовании 616 костариканских детей [Brehm et al., 2009]. Увеличение сывороточных значений 25(OH)D у них сопровождалось снижением показателей общего IgE и эозинофилов, сокращением количества госпитализаций ($P=0.03$) и интенсивности использования противовоспалительных препаратов.

Ассоциации генетических полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме витамина D, с риском развития аллергии

Следует отметить, что роль VD в патогенезе аллергии согласуется с результатами ряда исследований, посвященных изучению ассоциаций генетических полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме витамина D, и риском развития аллергических заболеваний, тяжестью их течения. Одной из первых работ, направленных на изучение роли полиморфизма гена рецептора VD (VDR) при аллергии, было исследование Раби и соавт. [Raby et al., 2004]. При обследовании 582 семей, проживающих в провинции Квебек (Канада), была установлена связь полиморфизма гена VDR ApaI с развитием БА и атопии ($P=0.01$). Причем, эта связь была наиболее выражена среди девочек ($P=0.009$).

Обследование 155 детей больных БА и 225 здоровых детей в Тунисе, также позволило установить влияние мутаций гена VDR на заболеваемость БА [Maalmi et al., 2013]. Распределение частот генотипов FokI ($P=0.04$), BsmI ($P=0.006$) и TaqI ($P=0.006$) существенно отличались между вышеуказанными группами детей. Риск развития заболевания также достоверно ассоциировался с гаплотипами «bAt» и «bat» вышеуказанных полиморфизмов ($P=0.00076$ и $P=0.016$ соответственно).

Египетские ученые [Ismail et al., 2013] изучили полиморфизмы генов витамин-D-связывающего белка и VDR у 51 ребенка с БА и 33 здоровых лиц сопоставимых по полу и возрасту. Наличие двух полиморфизмов GC (rs2282679) и VDR (rs2228570) показало наличие достоверных связей с БА ($P=0.02$ и $P=0.002$ соответственно). Аллель «G» полиморфизма GC (rs2282679) повышал склонность к развитию астмы в 2.22 раза ($OR=2.22$; 95% CI 1.18-4.20), а аллель «F» VDR (rs2228570) - в 2.68 раза ($OR=2.68$; 95% CI 1.36-5.28). Кроме того, гаплотип «GG» полиморфизма гена витамин-D-связывающего белка определял также более тяжелое течение БА, сниженные показатели ОФВ1 и повышенные значения общего IgE по сравнению с носителями «GT» и «TT» генотипов.

Риск развития БА и ее характеристики имели определенные ассоциации с генетическими полиморфизмами генов, участвующих в метаболизме витамина D, и среди афроамериканцев [Pillai et al., 2011]. При обследовании 139 больных БА и 74 здоровых молодых афроамериканцев установлено, что развитие заболевания у них ассоциируется с однонуклеотидным полиморфизмом rs10766197 гена фермента CYP2R1 ($P=0.044$). Кроме того, rs2228570 VDR был связан с более тяжелым течением БА ($P=0.04$), снижением показателей спирометрии ($P<0.05$), повышением уровня IgE ($P<0.001$).

Аналогичные исследования были проведены и в Китае. При выполнении одной из работ было обследовано 467 больных БА и 288 неродственных здоровых лиц [Li et al., 2011]. Авторам не удалось обнаружить влияние полиморфизмов генов VDR и CYP2R1 на заболеваемость БА. Однако, вариант С2 витамин-D-связывающего белка по сравнению с изоформой gc1 ассоциировался ($P=0.006$) с высоким риском развития астмы ($OR=1.35$; 95% CI 1.01-1.78). Другие китайские ученые провели обследование 1090 лиц, из которых 567 страдали БА [Saadi et al., 2009]. Из изученных пяти полиморфизмов VDR только rs7975232 (ApaI) показал существенную связь с развитием БА среди коренного населения Китая ($P=0.009$).

Влияние полиморфизма гена VDR на развитие и тяжесть течения аллергического процесса было изучено и на примере атопического дерматита. Хейне и соавт. [Heine et al., 2013] провели анализ результатов генотипирования четырех общих полиморфизмов гена VDR у 265 пациентов с вышеуказанным заболеванием и 265 здоровых лиц. Было показано, что у больных с тяжелым АД значительно чаще по сравнению со здоровыми регистрировались «G» аллель BsmI (rs1544410), «C» аллель ApaI (rs7975232) и «T» аллель TaqI (rs731236). В результате гаплотип «GCT» показал достоверную корреляцию с развитием тяжелой формы АД, а гаплотип «AAC», наоборот, имел защитный эффект.

Наряду с вышеизложенным не корректно было бы не заметить, что в отдельных исследованиях ассоциаций между генетическими полиморфизмами генов, участвующих в метаболизме витамина D, и риском развития аллергических заболеваний, их клинико-лабораторными характе-

ристиками обнаружено не было [Jones et al., 2012]. Определенная противоречивость имеющихся к настоящему времени научных данных не позволяет выделить конкретные «причинные» гены из VD-системы, для которых было бы доказано однозначное участие в формировании аллергии. Причем, данный вывод относится и к другим генетическим системам. Ни один из изученных генов человека и его полиморфизмов не имеют жестких и неопровержимых ассоциаций с аллергической патологией. Это является еще одним свидетельством того, что аллергические заболевания имеют сложную многофакторную этиологию с многочисленными и разнообразными предрасполагающими генами и широким спектром патогенетических факторов окружающей среды. Только полноценный учет множественных переменных в сложных взаимодействиях «ген – внешние факторы», по всей видимости, позволит существенно продвинуться в разгадке патогенеза аллергических заболеваний.

Механизмы антиаллергического действия витамина D

До сих пор нет полного представления о механизмах участия VD в патогенезе аллергии. По всей видимости, речь идет о различных путях влияния витамина на аллергический процесс. К настоящему времени считается, что роль VD в патогенезе аллергических заболеваний обусловлена регулирующим его действием на иммунную систему, участием в противомикробной защите и обеспечении барьерной функции кожи и слизистых [Searing, Leung, 2010; Mesquita et al., 2013; Berraies et al., 2014].

VD участвует в регуляции как врожденного, так и адаптивного иммунитета [Mesquita et al., 2013]. $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ ингибирует чрезмерную пролиферацию Т-клеток, в частности Th 1 типа (Th1), которые продуцируют γ -интерферон, интерлейкин 2 (ИЛ-2) и способствуют активации макрофагов. В экспериментальных работах доказана и тормозящая роль $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ по отношению к Th 17 типа (Th17), которые производят провоспалительные цитокины ИЛ-17 и ИЛ-22. Кроме того, $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ усиливает функцию регуляторных CD4^+ лимфоцитов (T_{reg}), стимулируя секрецию ими ИЛ-10, в результате чего также снижается активность Th1 и Th17. Исходя из результатов отдельных работ [Foong, Zosky, 2013; Berraies et al., 2014] предполагается и способность VD регулировать функцию Th 2 типа (Th2) и, как результат, снижать синтез цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, которые участвуют в патогенезе аллергии.

Таким образом, VD обуславливает нормализацию иммунного ответа, снижает синтез ряда провоспалительных и повышает активность противовоспалительных цитокинов, что имеет важное протективное значение при кожных и респираторных формах аллергии, в том числе при бронхиальной астме. Показательным подтверждением этому являются результаты комплексного обследования 39 детей с БА [Maalmi et al., 2012], которые показали значительное повышение у них сывороточных уровней ИЛ-17 ($P=0.001$) и ИЛ-6 ($P=0.002$), а также процента интерферон- γ -продуцирующих CD4^+ клеток – Th1 ($P=0.0001$). При этом удельный вес ИЛ-4-продуцирующих CD4^+ клеток (Th2), наоборот, был снижен ($P=0.0035$). Причем, как оказалось, значения сывороточного $25(\text{OH})\text{D}$ имели выраженную обратную корреляционную связь с уровнями ИЛ-17 ($r=-0.62$, $p=0.001$), а также прямую – с показателями соотношений Th1/Th2 ($r=0.70$, $P=0.0001$) и процентом ИЛ-10-продуцирующих CD4^+ лимфоцитов T_{reg} ($r=0.43$, $P=0.0081$).

Кроме вышеизложенного необходимо отметить, что недостаточность VD может препятствовать экспрессии клетками T_{reg} транскрипционного фактора FOXP3, тем самым приводя к снижению стероид-индуцированной продукции ИЛ-10 и уменьшению противовоспалительной активности глюкокортикоидов [Foong, Zosky, 2013; Berraies et al., 2014]. С одной стороны, данный механизм объясняет повышенную эффективность глюкокортикоидов у больных БА с адекватным уровнем VD по сравнению с пациентами, имеющими его дефицит. С другой стороны, вышеизложенные результаты научных исследований свидетельствуют о том, что препараты VD могут быть использованы в качестве вспомогательной терапии для преодоления стероидной резистентности при тяжелой БА.

Определенное значение в патогенезе АД имеют местные молекулярные эффекты VD на клетки кожи [Searing, Leung, 2010]. Показано, что VD обладает свойством регулировать пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, а также обеспечивать локальный цитокиновый баланс. Тормозящее влияние VD на синтез ИЛ-1 α , ИЛ-6, RANTES приводит к снижению воспалительной активности в эпидермисе. Кроме того, VD через VDR подавляет дифференцировку макрофагов и дендритных клеток, что сопровождается снижением синтеза ИЛ-12 и повышением продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Это приводит к местному увеличению супрессорного потенциала Т лимфоцитов и угнетению воспалительного процесса.

VD также оказывает благоприятное воздействие на барьерную функцию эпидермиса, что имеет важное значение в патогенезе АД [Searing, Leung, 2010]. Данный эффект реализуется благодаря стимуляции VD продукции филлагрина и антимикробных пептидов. Филлагрин играет важную роль в белковолипидной структуре рогового слоя, который заменяет плазматическую мембрану дифференцированных кератиноцитов, образуя барьер, препятствующий потерям воды и



минимизирующий попадание аллергенов и микроорганизмов. Увеличение синтеза филаггрина под воздействием VD обеспечивает снижение риска развития аллергического дерматита и аллергической сенсibilизации, уменьшение активности воспалительного процесса.

Антимикробные пептиды секретируются на поверхности кожи в качестве первой линии защиты против инфекций. Сниженная продукция антимикробных пептидов, наиболее изученным из которых является кателицидин, увеличивает предрасположенность к колонизации и инфекции микроорганизмами, особенно золотистым стафилококком, которые способствуют аллергизации, стойкому воспалению в кожных покровах пациентов с АД, активации Т лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток [Mesquita et al., 2013]. В связи с этим дефицит вышеуказанных молекул ассоциируется со снижением местной противoinфекционной защиты, развитием и более тяжелым течением АД, а стимуляция VD антимикробных пептидов дает положительный эффект в отношении заболелания.

Несомненна роль антимикробных пептидов и в резистентности дыхательных путей к вирусным и бактериальным инфекциям. Это особенно важно, если учесть, что значительное число случаев обострений БА, особенно у детей, связано с острой респираторной вирусной инфекцией [Beigelman, Bacharier, 2013]. Кроме того, инфекционные процессы дыхательных путей являются факторами риска по формированию БА, в том числе за счет повышения гиперчувствительности дыхательных путей. Считается, что среди детей младшего возраста дефицит VD может усиливать роль инфекционного компонента в развитии БА двумя механизмами. С одной стороны, VD снижает частоту и тяжесть инфекционных заболеланий дыхательной системы за счет повышения эффективности врожденного и адаптивного иммунитета. С другой стороны, в период внутриутробного развития и, возможно, раннего младенческого возраста витамин оказывает позитивное воздействие на созревание и рост легочной ткани. В связи с этим недостаточность VD, которая сопровождается угнетением синтеза антимикробных пептидов, других факторов иммунитета, а также снижением функциональных характеристик легких, приводит к повышенной восприимчивости к респираторным инфекциям, развитию воспаления, увеличению риска развития БА у здоровых или утяжелению ее течения у больных [Litonjua, 2012; Foong, Zosky, 2013; Berraies et al., 2014].

В последнее время большое внимание уделяется роли дефицита VD в развитии фиброза при БА [Berraies et al., 2014]. Предполагается, что снижение при дефиците VD активности T_{reg} и производства антимикробных пептидов приводит к локальному повышению производства в бронхолегочной ткани провоспалительных цитокинов, факторов роста, профибротических медиаторов, в том числе трансформирующего фактора роста- β_1 (TGF- β_1), фактора некроза опухолей- α (TNF- α), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), матриксных металлопротеиназ, лейкотриенов, протангландинов и т.д. Адекватный же уровень VD угнетает синтез вышеуказанных медиаторов, вследствие чего замедляется процесс формирования фиброза легочной ткани и гипертрофии гладкомышечных клеток бронхов. Антифиброзный эффект и антипролиферативное действие VD на гладкомышечные клетки способствуют снижению активности воспаления, замедлению прогрессирования патологии, улучшению клинического состояния больных.

Заключение

Таким образом, несмотря на некоторые противоречия полученных результатов в исследованиях, посвященных изучению роли VD при аллергии, тем не менее, в большинстве эпидемиологических наблюдениях, экспериментальных и клинических работах установлено неблагоприятное влияние дефицита VD на аллергический процесс.

Так, показано, что у детей, рожденных в осенне-зимний период или от матерей с низким уровнем потребления жирных сортов рыбы или VD, чаще развивается атопический дерматит, а ультрафиолетовое излучение, более длительная солнечная инсоляция оказывают положительный эффект на заболеваемость и течение как кожных, так и респираторных форм аллергии. Установлено, что низкая насыщенность организма витамином определяет повышенный риск развития атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, более тяжелое течение патологии и склонность к поливалентной аллергии. Дефицит VD ассоциируется с увеличением положительных ответов у аллергических больных в кожных тестах, повышенными значениями общего и специфических антител класса IgE, более выраженными нарушениями показателей спирометрии при бронхиальной астме. Включение же препаратов VD в лечение атопического дерматита и бронхиальной астмы приводит к статистически значимому клиническому улучшению состояния здоровья, а нормальные сывороточные уровни витамина способствуют лучшему клиническому ответу больных на традиционные лечебно-профилактические мероприятия.

Роль VD в патогенезе аллергии подтверждается результатами исследований по изучению ассоциаций генетических полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме витамина, с аллергией. На риск развития БА и других видов атопических заболеланий, тяжесть их течения установлено влияние полиморфизмов генов VDR, GC, CYP2R1.

Имеющиеся к настоящему времени данные демонстрирует важную роль витамина D в патогенезе аллергии, влияние его дефицита на повышенный риск развития различных аллергических заболеваний, более тяжелое их течение и низкую эффективность лечения. Это свидетельствует о необходимости более пристального внимания к проблеме дефицита и недостаточности VD при аллергической патологии, а также более широкого использования методов коррекции VD-статуса.

Список литературы References

- Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. 2014. Внескелетные эффекты витамина D. Боль. Суставы. Позвоночник, 13-14 (1-2): 19-25.
- Povoroznjuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. 2014. Vneskeletnye jeffekty vitamina D [Extraskeletal Effects of Vitamin D]. Bol'. Sustavy. Pozvonochnik, 1-2: 19-25. (in Russian)
- Поворознюк В.В., Плудовски П., Балацкая Н.И., Муц В.Я., Климовицкий Ф.В., Резниченко Н.А., Синий О.В., Майлян Э.А., Паньків И.В. 2015. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение. Киев, 262.
- Povoroznjuk V.V., Pludovski P., Balackaja N.I., Muc V.Ja., Klimovickij F.V., Reznichenko N.A., Sinij O.V., Maylyan E.A., Pan'kiv I.V. 2015. Deficit i nedostatocnost' vitamina D: jepidemiologija, diagnostika, profilaktika i lechenie [The deficit and the lack of Vitamin D: epidemiology, diagnosis, prevention and treatment]. Kiev, 262. (in Russian)
- Поворознюк В.В., Снежицкий В.А., Янковская Л.В., Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. 2015. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2: 6-14.
- Povoroznjuk V.V., Snezhickij V.A., Jankovskaja L.V., Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. 2015. Znachenie vitamina D v patogeneze serdechno-sosudistyh zabolevanij [Extraskeletal effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta, 2: 6-14. (in Russian)
- Akan A., Azkur D., Ginis T., Toyran M., Kaya A., Vezir E., Ozcan C., Ginis Z., Kocabas C.N. 2013. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. Pediatric Dermatology, 30 (3): 359-363.
- 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. 2013. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 131 (4): 1109-1116.
- Amestejani M., Salehi B.S., Vasigh M., Sobhkhiz A., Karami M., Alinia H., Kamrava S.K., Shamspour N., Ghalehbaghi B., Behzadi A.H. 2012. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. Journal of Drugs in Dermatology, 11 (3): 327-330.
- Baiz N., Dargent-Molina P., Wark J.D., Souberbielle J.C., Annesi-Maesano I. 2014. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 133 (1): 147-153.
- Beigelman A., Bacharier L.B. 2013. The role of early life viral bronchiolitis in the inception of asthma. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 13 (2): 211-216.
- Bener A., Ehlayel M.S., Tulic M.K., Hamid Q. 2012. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. International Archives of Allergy and Immunology, 157 (2): 168-175.
- Berraies A., Hamzaoui K., Hamzaoui A. 2014. Link between vitamin D and airway remodeling. Journal of Asthma and Allergy, 7: 23-30.
- Brehm J.M., Celedón J.C., Soto-Quiros M.E., Avila L., Hunninghake G.M., Forno E., Laskey D., Sylvia J.S., Hollis B.W., Weiss S.T., Litonjua A.A. 2009. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 179 (9): 765-771.
- Camargo C.A. Jr., Ganmaa D., Sidbury R., Erdenedelger Kh., Radnaakhand N., Khandsuren B. 2014. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 134 (4): 831-835.
- Cheng H.M., Kim S., Park G.H., Chang S.E., Bang S., Won C.H., Lee M.W., Choi J.H., Moon K.C. 2014. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 133 (4): 1048-1055.
- Choi C.J., Seo M., Choi W.S., Kim K.S., Youn S.A., Lindsey T., Choi Y.J., Kim C.M. 2013. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and lung function among Korean adults in Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), 2008-2010. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 98 (4): 1703-1710.
- Dogru M., Kirmizibekmez H., Yesiltepe Mutlu R.G., Aktas A., Ozturkmen S. 2014. Clinical effects of vitamin D in children with asthma. International Archives of Allergy and Immunology, 164 (4): 319-325.
- Foong R.E., Zosky G.R. 2013. Vitamin D deficiency and the lung: disease initiator or disease modifier? Nutrients, 5 (8): 2880-2900.
- Heine G., Hoefler N., Franke A., Nöthling U., Schumann R.R., Hamann L., Worm M. 2013. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. British Journal of Dermatology, 168 (4): 855-858.
- Hollams E.M., Hart P.H., Holt B.J., Serralha M., Parsons F., de Klerk N.H., Zhang G., Sly P.D., Holt P.G. 2011. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. European Respiratory Journal, 38 (6): 1320-1327.



- Hyppönen E., Berry D.J., Wjst M., Power C. 2009. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship. *Allergy*, 64 (4): 613-620.
- Ismail M.F., Elnady H.G., Fouda E.M. 2013. Genetic variants in vitamin D pathway in Egyptian asthmatic children: a pilot study. *Human Immunology*, 74 (12): 1659-1664.
- Javanbakht M.H., Keshavarz S.A., Djalali M., Siassi F., Eshraghian M.R., Firooz A., Seirafi H., Ehsani A.H., Chamari M., Mirshafiey A. 2011. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment*, 22 (3): 144-150.
- Jones A.P., Tulic M.K., Rueter K., Prescott S.L. 2012. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel? *Nutrients*, 4 (1): 13-28.
- Jung J.W., Kim J.Y., Cho S.H., Choi B.W., Min K.U., Kang H.R. 2013. Allergic rhinitis and serum 25-hydroxyvitamin D level in Korean adults. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 111 (5): 352-357.
- Krstić G. 2011. Asthma prevalence associated with geographical latitude and regional insolation in the United States of America and Australia. *PLoS One*, 6 (4): e18492.
- Li F., Jiang L., Willis-Owen S.A., Zhang Y., Gao J. 2011. Vitamin D binding protein variants associate with asthma susceptibility in the Chinese Han population. *BMC Medical Genetics*, 12: 103.
- Litonjua A.A. 2012. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 12 (2): 179-185.
- Maalmi H., Berraies A., Tangour E., Ammar J., Abid H., Hamzaoui K., Hamzaoui A. 2012. The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case-control study. *Journal of Asthma and Allergy*, 5: 11-19.
- Maalmi H., Sassi F.H., Berraies A., Ammar J., Hamzaoui K., Hamzaoui A. 2013. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study. *Human Immunology*, 74 (2): 234-240.
- Mesquita K.de C., Igreja A.C., Costa I.M. 2013. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. *Brazilian Annals of Dermatology*, 88 (6): 945-953.
- Miyake Y., Sasaki S., Tanaka K., Hirota Y. 2010. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *European Respiratory Journal*, 35: 1228-1234.
- Peroni D.G., Piacentini G.L., Cametti E., Chinellato I., Boner A.L. 2011. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *British Journal of Dermatology*, 164 (5): 1078-1082.
- Pillai D.K., Iqbal S.F., Benton A.S., Lerner J., Wiles A., Foerster M., Ozedirne T., Holbrook H.P., Payne P.W. Jr., Gordish-Dressman H., Teach S.J., Freishtat R.J. 2011. Associations between genetic variants in vitamin D metabolism and asthma characteristics in young African Americans: a pilot study. *Journal of Investigative Medicine*, 59 (6): 938-946.
- Raby B.A., Lazarus R., Silverman E.K., Lake S., Lange C., Wjst M., Weiss S.T. 2004. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170 (10): 1057-1065.
- Saadi A., Gao G., Li H., Wei C., Gong Y., Liu Q. 2009. Association study between vitamin D receptor gene polymorphisms and asthma in the Chinese Han population: a case-control study. *BMC Medical Genetics*, 10: 71.
- Searing D.A., Leung D.Y. 2010. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol. Allergy Clinics of North America*, 30 (3): 397-409.
- Sharief S., Jariwala S., Kumar J., Muntner P., Melamed M.L. 2011. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127 (5): 1195-1202.
- Uysalol M., Mutlu L.C., Saracoglu G.V., Karasu E., Guzel S., Kayaoglu S., Uzel N. 2013. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there cause and effect relationship between them? *Italian Journal of Pediatrics*, 39: 78.
- Willers S.M., Devereux G., Craig L.C., McNeill G., Wijga A.H., Abou El-Magd W. 2007. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax*, 62: 773-779.
- Wjst M., Dold S. 1999. Genes, factor X, and allergens: what causes allergic diseases? *Allergy*, 54 (7): 757-759.
- Yao T.C., Tu Y.L., Chang S.W., Tsai H.J., Gu P.W., Ning H.C., Hua M.C., Liao S.L., Tsai M.H., Chiu C.Y., Lai S.H., Yeh K.W., Huang J.L. 2014. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in Relation to Lung Function and Exhaled Nitric Oxide in Children. *Journal of Pediatrics*, 165 (6): 1098-1103.
- Yao T.C., Tu Y.L., Chang S.W., Tsai H.J., Gu P.W., Ning H.C., Hua M.C., Liao S.L., Tsai M.H., Chiu C.Y., Lai S.H., Yeh K.W., Huang J.L. 2014. Suboptimal vitamin D status in a population-based study of Asian children: prevalence and relation to allergic diseases and atopy. *PLoS One*, 9 (6): e99105.