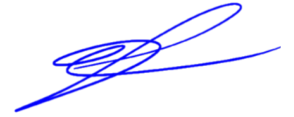


*На правах рукописи*



**Мельникова Ксения Сергеевна**

**Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и остеокальцина  
как основа для персонализации дието- и фармакотерапии  
у детей с пищевой аллергией**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

**Научные руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Ревякина Вера Афанасьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Зайцева Ольга Витальевна** – Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-образовательный институт клинической медицины им. Н.А. Семашко, лечебный факультет, кафедра педиатрии, заведующий кафедрой

**Мачарадзе Дали Шотаевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, клинический отдел, ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «17» ноября 2025 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Пищевая аллергия (ПА) является многофакторной патологией, в развитии которой важную роль играет целый ряд генетических и средовых факторов, обуславливающих многообразие и особенности клинических ее проявлений (Мельникова К.С. и др., 2021).

ПА характеризуется сложными иммунологическими механизмами, на развитие которых влияют многие факторы. Среди них в последние годы обсуждается роль витамина D, влияние которого на иммунную систему осуществляется через специфический рецептор витамина D (vitamin D receptor, VDR), который содержится во многих органах, тканях и клетках иммунной системы (Tamasauskiene L. et al., 2021). Ген VDR имеет различные аллельные варианты (полиморфизм), среди которых наиболее значимыми являются BsmI (rs1544410), TagI (rs731236), FokI (rs2228570), участвующие в развитии ряда заболеваний. К настоящему времени предпринимаются попытки изучить связь полиморфизма гена VDR и уровнем концентраций 25(OH)D в сыворотке крови с развитием аллергических заболеваний. Так, было установлено, что дефицит или недостаточность 25(OH)D в сыворотке крови чаще отмечается при тяжелом, неконтролируемом течении бронхиальной астмы (БА) и атопии (Васильева Т. Г., Кочеткова Е.А., 2006). Однако, исследований о влиянии витамина D на развитие и течение ПА у детей немногочисленны и противоречивы, что делает актуальным изучение данного вопроса.

В ряде работ показано, что дефицит витамина D коррелирует с диетой. Показано, что низкие значения витамина D отмечаются у вегетарианцев, веганов и лиц, соблюдающих различные диеты (Прилуцкий А. С., 2020). К настоящему времени нет данных о влиянии уровней 25(OH)D в крови на минеральную плотность костной ткани, физическое и психическое развитие детей с ПА, длительно соблюдающих элиминационные диеты. При этом наиболее остро встает вопрос о длительности элиминационных диет, подразумевающих исключение из рациона питания ребенка аллергенных продуктов. Адекватно подобранный рацион питания у больных ПА имеет принципиально важное значение для купирования симптомов болезни, достижения стойкой ремиссии заболевания, профилактики развития недостаточности питания и осложнений. В этой связи крайне важным является выявление индивидуальных пищевых аллергенов, оценка пищевого статуса, маркеров костного метаболизма у детей с ПА, находящихся на элиминационных диетах. Актуальным остается назначение персонализированной терапии на основе изучения полиморфизма гена VDR и маркеров костного метаболизма у детей с ПА.

### Степень разработанности темы исследования

С 2015 г активно ведутся исследования, посвященные изучению связи между уровнем 25(OH)D и риском развития атопических заболеваний. Многие исследования, включенные в

мета-анализ Хаттангди-Харидиса, показали улучшение течения БА после приема витамина D в дозе от 1000 до 2000 МЕ ежедневно. Использование витамина D у больных с атопическим дерматитом (АтД) легкой и средней степени тяжести и низким уровнем 25(OH)D – ниже 50 нМ, в течение 1-3 месяцев приводили к снижению тяжести течения болезни по индексу SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis, шкала оценки степени тяжести атопического дерматита) на 11 (95% – ДИ –13 до –9;  $p < 0,001$ ; 3 РКИ) и 21 (95% – ДИ –27 до –15;  $p < 0,001$ ; 2 исследования с дизайном повторных мер).

Li Zhang et al провели мета-анализ в соответствии с требованиями руководства PRISMA. Оценка 316 публикаций и включение 21 публикации в мета –анализ показала наличие мутации в полиморфном локусе BsmI rs1544410 гена витамина D при БА и АтД, а TagI rs731236 – только при АтД. При этом BsmI rs1544410 встречались у европеоидов, а полиморфизм TagI rs731236 у азиатов. В России подобного рода работ и особенно у детей с ПА не проводилось.

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования: оценить полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) и маркеры костного метаболизма для оптимизации фармако- и диетотерапии у детей с пищевой аллергией в возрасте до 6 лет.

Задачи исследования:

1. Выявить причинно-значимые пищевые аллергены у детей с пищевой аллергией.
2. Оценить пищевой статус и физическое развитие детей с пищевой аллергией.
3. Изучить концентрацию 25(OH)D у детей с пищевой аллергией по сравнению со здоровыми сверстниками.
4. Изучить полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) у детей с пищевой аллергией.
5. Исследовать показатели кальций-фосфорного обмена и маркеров костного метаболизма (остеокальцин и C -терминальный пептид коллагена I типа (СТх-I) у детей с пищевой аллергией).
6. Разработать алгоритм персонализированной фармако- и диетотерапии у детей с пищевой аллергией с учетом данных, полученных при исследовании.

### **Научная новизна**

Впервые были изучены пищевой статус и композиционный состав тела методом биоимпедансометрии (InBody S10) у детей с ПА, длительно получающих элиминационные диеты. Установлено, что дефицит массы тела легкой степени в 3,2 раза и снижение жировой массы тела в 1,5 раза чаще отмечался у детей с ПА по сравнению с группой контроля.

Впервые проведена комплексная оценка уровней 25(OH)D и маркеров костного метаболизма (остеокальцин, C-терминальный пептид коллагена I типа) в крови у детей с ПА. Показано, что низкие значения и дефицит витамина D в крови в 2 раза чаще встречался у детей

старше 3-х лет по сравнению с детьми младшей возрастной группы. Установлено, что у больных, находящиеся на элиминационных диетах, при нормальных показателях маркеров костного метаболизма отмечались низкие значения кальция и кальций-креатининового индекса.

Впервые изучена частота встречаемости генотипов BsmI (rs1544410), TagI (rs731236), FokI (rs2228570) полиморфных локусов гена рецептора витамина у детей с ПА. Доказано, что полиморфный локус BsmI гена VDR достоверно чаще наблюдался у детей с ПА по сравнению с контрольной группой. Показано, что гомозиготный генотип AA полиморфного локуса BsmI (rs1544410) у больных ПА встречался в 2,2 раза чаще, чем у детей в контрольной группе. У таких детей чаще отмечался дефицит витамина D и среднетяжелое и тяжелое течение ПА.

Впервые для детей с ПА разработан алгоритм персонализированной коррекции дефицита витамина D, основанный на оценке генотипов полиморфных локусов гена рецептора витамина D (VDR).

Впервые разработан алгоритм персонализированной фармако- и диетотерапии на основании данных молекулярно-генетического тестирования, концентрации 25(OH)D в крови и учетом потребляемых продуктов, содержащих витамин D и кальций. Доказано, значимое улучшение состояния детей с ПА на фоне проводимого лечения.

Полученные результаты исследования служат основой для разработки персонализированной фармако- и диетотерапии, наблюдения и прогнозирования течения у детей с ПА, находящихся на длительных элиминационных диетах.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Научно обоснованы особенности клинико-anamnestических и генетических характеристик детей с ПА разной степени тяжести, уровней 25(OH)D и маркеров костного метаболизма, позволяющие оптимизировать алгоритм персонализированной терапии пациентов. Доказано, что у детей с ПА наблюдается недостаточная обеспеченность и дефицит витамина D в крови. Показано, что больные ПА, находящихся на длительных элиминационных диетах (более 6 месяцев) входят в группу риска по развитию остеопении. Выявленные поливалентная пищевая сенсibilизация и значимые пищевые аллергены у детей с ПА необходимо учитывать при назначении персонализированной диетотерапии. Полученные данные о частоте встречаемости генотипов BsmI (rs1544410), TagI (rs731236), FokI (rs 2228570) полиморфных локусов гена VDR у детей с ПА расширяют теоретические знания и практические возможности прогнозирования тяжелого течения ПА и наличия дефицита витамина D, которые позволяют персонализировать терапевтические подходы. Генетически-молекулярные исследования определения полиморфных вариантов гена VDR и комплексная оценка показателей костного метаболизма, отвечает современным тенденциям внедрения новых технологий в медицину, и является основой для персонализированного подхода к наблюдению и назначению терапии больным ПА.

### **Методология и методы исследования**

Работа проводилась на базе Клиники лечебного питания Федерального государственного бюджетного учреждения науки федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи (директор, академик РАН Д.Б. Никитюк), в отделении аллергологии и диетотерапии (заведующий отделением, д.м.н., профессор В.А. Ревякина). Лабораторные исследования проводились в лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (заведующий отделением, к.м.н. Т.Н. Короткова). В период с 2019 по 2022 гг. проводилось проспективное, сравнительное, наблюдательное исследование.

Методологическая основа диссертационной работы спланирована согласно цели исследования и включает последовательное использование клинико-anamnestических, аллергологических, молекулярно-генетических, биохимических методов обследования, аналитических и статистических исследований для решения поставленных задач. Объектом исследования явились 150 детей в возрасте от 1 года до 6 лет с ПА разной степени тяжести. Всем детям было проведено комплексное обследование на базе отделения аллергологии и диетотерапии Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Оно включало сбор семейного и аллергологического анамнеза, осмотр пациентов, биоимпедансное исследование с целью оценки композиционного состава тела и забор венозной крови для изучения генотипов BsmI (rs1544410), TagI (rs731236), FokI (rs 2228570) полиморфных локусов гена рецептора витамина D (VDR), уровней 25(OH)D и маркеров костного метаболизма.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (выписка из протокола № 12 от 29 декабря 2019 г.). Родители или законные представители детей, включенных в исследование, подписывали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Собственные данные сопоставляли с результатами ведущих отечественных и зарубежных авторов по изучаемым вопросам.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Наиболее частыми причинно-значимыми аллергенами у детей с ПА являются: яйцо (47,5%), коровье молоко (38,8%), соя (16,3%), треска (13,8%). Поливалентная пищевая аллергия чаще встречалась у детей старше 4-х лет по сравнению с детьми раннего возраста.

2. Частота выявления полиморфного локуса BsmI гена VDR достоверно чаще была у детей с ПА по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). У детей с ПА гомозиготный генотип AA полиморфного локуса BsmI встречался 68,75% по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,00030$ ). При наличии генотипа AA концентрация витамина D в крови значительно снижена ( $p < 0,0001$ ). Выраженный дефицит витамина D встречался в 50% случаев при гомозиготном AA по

сравнению с другими аллельными вариантами GA, GG. Риск развития тяжелого течения ПА при наличии аллельного варианта BsmI AA составил 72,7% ( $p < 0,0001$ ).

3. У детей с ПА концентрация витамина D в крови ниже в 60% случаев, по сравнению с группой контроля 48,6% ( $p < 0,0085$ ).

4. Дети на длительных элиминационных диетах (более 6 месяцев) входят в группу риска по развитию остеопении и остеопроза. Кальций креатининовый индекс (ККИ) достоверно был снижен у детей с ПА в возрастной группе от 1 до 3 лет ( $p = 0,015$ ). Снижение кальция (Ca) отмечалось в обеих возрастных группах ( $p = 0,05$ ). Выявлено снижение фосфора (P) в плазме у детей от 1 до 3 лет ( $p = 0,05$ ), а в группе детей от 4 до 6 лет его содержание было выше возрастной нормы на 0,27 ммоль/л ( $p = 0,05$ ). Полученные показатели свидетельствуют о включении защитного механизма компенсации.

5. Генетически-молекулярный тест на определение полиморфного варианта гена VDR и комплексная оценка показателей костного метаболизма, является основой для разработки персонализированного подхода к фармако- и диетотерапии у детей с ПА.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Тема и научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, в частности пунктам 1, 2, 3 и 7. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данных специальностей.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных данных определена правильно выбранным дизайном исследования, достаточной выборкой, методологией сбора информации. Используются современные лабораторные методы с высокой чувствительностью, адекватные методы статистического анализа с применением современных прикладных программ.

Материалы исследования доложены и обсуждены на:

– XVI Научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование педиатрической практики от простого к сложному» г. Москва 22.11.2021 г. Тема: Характеристика полиморфизмов генов рецептора витамина D (VDR) и остеокальцина как основа для персонализации дието- и фармакотерапии у детей с пищевой аллергией (<https://www.youtube.com/watch?v=sDueYujdrkE>, <https://med-conferences.ru/25-261121>).

– Всероссийском конгрессе аллергологов и иммунологов (АДАИР). Конкурс молодых ученых г. Москва 10.12.2021 г. Тема: Особенности нутритивного статуса детей с пищевой аллергией.

– Вебинаре «Оптимистические истории. Атопический дерматит у детей. Работа над ошибками» 18.03.2021 г. Pediatrics school.

– V Школе молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний» г. Москва. 10.11.2022 г., Тема: Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и их влияние на показатели витамина D у детей с пищевой аллергией.

– XVIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровья сбережения России», посвящённом 300-летию Российской академии наук, г. Москва 13-14 ноября 2023 г. Постерная сессия тема: «Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и остеокальцина как основа для персонализации дието- и фармакотерапии у детей с пищевой аллергией».

Апробация диссертационной работы проведена на заседании научной конференции Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (протокол № 2 от 12 сентября 2024 года).

#### **Личный вклад автора**

Результаты, представленные в диссертационной работе, были получены в процессе самостоятельного научного исследования, проведённого К.С. Мельниковой. Автор лично осуществлял всесторонний анализ актуальных научных источников, соответствующих тематике исследования, а также принимал участие в формировании дизайна исследования, включая постановку целей и задач, определение объёма выборки, методов и материалов.

Все клинико-лабораторные обследования детей с ПА, включённых в исследование, проводились непосредственно с участием автора. В рамках работы были использованы современные молекулярно-генетические, аллергологические и биохимические методы, а также методики оценки фактического питания и композиционного состава тела. Автор осуществлял сбор и анализ первичной медицинской документации, а также самостоятельно производил забор биологического материала в соответствии с протоколом исследования. Автор лично осуществлял систематизацию, интерпретацию и статистическую обработку полученных данных. Научное осмысление результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, а также подготовка публикаций и выступлений на научных форумах выполнены без привлечения сторонних специалистов.

Кроме того, автором разработан оригинальный подход к персонализированной фармако- и диетотерапии пациентов с ПА, основанный на учёте данных молекулярно-генетического исследования полиморфизма VDR, а также анализа рациона, включающего продукты, содержащие витамин D и кальций.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационной работы опубликовано 7 работ, в том числе: 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus (из них 1 - обзор); 2 статьи – иные; 2 публикации в сборниках материалов всероссийских конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа выполнена на 142 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, 6 глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 32 рисунками. Список литературы состоит из 108 источников: 65 российских, 43 иностранных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена на базе Клиники лечебного питания Федерального государственного бюджетного учреждения науки федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи (директор, академик РАН Д.Б. Никитюк). Пациенты для исследования были отобраны в отделении аллергологии и диетотерапии (заведующий отделением, д.м.н., профессор В.А. Ревякина). Лабораторные исследования проводились в лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (заведующий отделением, к.м.н. Т.Н. Короткова). В период с 2019 по 2022 гг. проводилось проспективное, сравнительное, наблюдательное исследование.

Обследовано 150 детей в возрасте от 1 года до 6 лет. Средний возраст составил  $3,44 \pm 1,61$ . Среди исследованных детей было – 81 мальчиков и 69 девочек с установленным диагнозом пищевой аллергии. Дизайн исследования проиллюстрирован Рисунком 1.

Выделено две группы:

1. Основная группа,  $n = 80$ ;
2. Контрольная группа здоровых детей,  $n = 70$ .

Дети из основной группы были распределены по степени тяжести проявлений ПА:

- легкая степень проявлений ПА,  $n = 23$ ;
- средняя степень проявлений ПА,  $n = 46$ ;
- тяжелая степень проявлений ПА,  $n = 11$ .

Также дети были распределены по клиническим проявлениям ПА:

- кожные, n = 38;
- гастроинтестинальные, n = 21;
- сочетанные, n = 21.

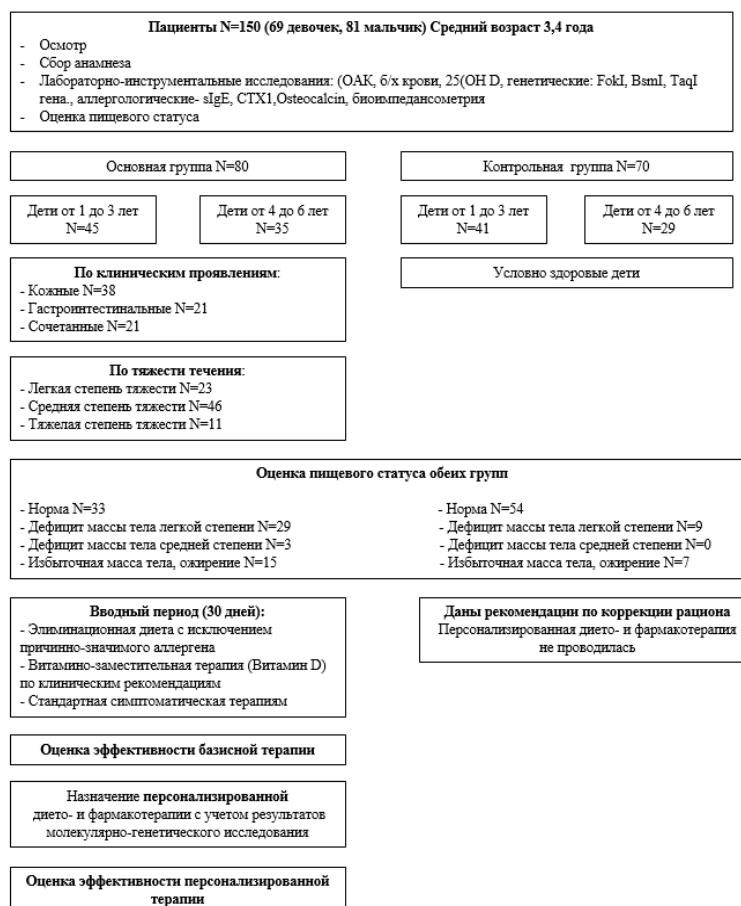


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения в группу:

1. Информированное согласие от родителей (представителей) пациентов на участие в исследовании; Форма информированного добровольного согласия одобрена на заседании локального этического Комитета ФГБУН «ФИЦ питания биотехнологии и безопасности пищи» (протокол № 12 от 25 декабря 2019 г.).

2. Дети с установленным диагнозом ПА.

3. Возраст от 1 года до 6 лет.

Критерии исключения из группы:

1. Отсутствие клинических проявлений ПА.

2. Наличие сопутствующих соматических заболеваний.

3. Первичные иммунодефицитные состояния.

4. Наличие генетических заболеваний, синдромов.

В работе использованы клинико-лабораторные и аллергологические методы исследования, включающие: клинические (осмотр, общий анализ и биохимический крови, общий анализ мочи, УЗИ органов брюшной полости). Диагноз ПА ставили на основании отягощенной наследственности, положительного аллергологического анамнеза, четкой связи клинических симптомов с приемом пищевых продуктов, подтверждённых результатами специфических IgE к пищевым аллергенам.

Клиническими проявлениями кожной формы ПА был АтД, тяжесть течения которого оценивалась по индексу SCORAD. При помощи шкалы SCORAD определялись интегральные показатели включающие: выраженность морфологических элементов сыпи в баллах (эритема, отек/папулы, корки/мокнутые, эскориации, лихенификация/шелушение, сухость кожи) и распространенность кожного процесса в процентах, субъективные критерии в баллах, (интенсивность зуда, выраженность нарушения сна). Оценка степени тяжести АтД осуществлялась с применением шкалы SCORAD, согласно которой балльный диапазон варьирует от 0 (отсутствие заболевания) до 103 (максимально выраженное течение). При этом показатели менее 15 баллов соответствовали лёгкому течению заболевания, значения от 16 до 40 баллов — среднетяжёлому, а превышающие 40 баллов — тяжёлому течению. При интерпретации результатов учитывались клинические рекомендации 2021 года, отличающиеся от ранее действующих версий по критериям стратификации степени тяжести АтД.

Состояние детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии (ПА) оценивалось на основании клинической картины, включающей такие симптомы, как срыгивания, кишечные колики, неустойчивый стул, наличие патологических примесей в кале (прожилки крови и слизи), а также вздутие живота.

Данные аллергологического анамнеза позволяли установить предполагаемый аллерген для выбора объема аллергологического обследования. Для оценки рисков тяжести течения заболевания уточняли сроки манифестации аллергии, а также наличие и отсутствие данных за атопический марш.

Определение специфических IgE антител в сыворотке крови к пищевым аллергенам проводили методом ИФА (компании Dr. Fooke, Германия).

Для определения концентрации 25(OH)D использовали метод иммунохемилюминесценции на автоматическом анализаторе Immulite Xp 2000i, США.

Для определения маркеров костного метаболизма (остеокальцин и СТх-I) использовали метод ИФА на плашках (Bio Vendor Immunodiagnostic systems, США).

Концентрация микро- и макроэлементов в крови (калий, кальций, натрий, магний, фосфор), а также уровни кальция и фосфора в моче определялись колориметрическим фотометрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора AU

680 (Beckman Coulter, США). Для анализа кальция в разовой порции мочи был применён окрезолфталеиновый метод.

Молекулярно-генетические исследования включали анализ полиморфных генотипов FokI, BsmI и TaqI гена рецептора витамина D (VDR).

Извлечение геномной ДНК проводилось с использованием реактивов компании «ДНК-технология» (Россия). Определение полиморфных вариантов BsmI («ДНК-технология», Россия), TaqI и FokI (Синтол, Россия) осуществлялось с применением аллель-специфичной амплификации и детекцией результатов в режиме реального времени. Генотипирование образцов выполнялось с использованием наборов компании «ГосНИИ генетика» (Россия), микропробирок фирмы «Greinerbio-one» (США) и детектирующего амплификатора «ДТ-96» (ДНК-технология, Россия).

Взвешивание и измерение роста пациентов проводилось с помощью медицинских электронных весов с ростомером РП ВМЭН-150-50/100-Д1-А- «Норма 4», детей массой до 15 кг взвешивали на электронных весах с ростомером «Seca». Антропометрические данные оценивались по программе Anthro, AnthroPlus.

Использовался расчет Z-score показателей с помощью программы Antro и AntroPlus (разработчик WHO (World Health Organization)), в соответствии с классификацией нарушений пищевого статуса.

Состав тела оценивался методом биоимпедансометрии (InBody S10), страна производитель – Южная Корея. Оценка состава тела методом биоимпедансометрии в качестве инновации использовалась у детей от 1 года, для разработки алгоритма персонализированной терапии.

В лист результатов входит информация:

- анализ состава тела (общей воды, белок, тощая мышечная масса, минералы, масса жира, вес);
- анализ соотношения мышцы–жир (вес, масса скелетных мышц, ЖМ);
- анализ степени ожирение (ИМТ, процент жира в организме);
- анализ мышц по сегментам (на основе расчетного идеального веса/ на основании текущего веса);
- анализ соотношения внеклеточной воды (ECW соотношение).

Оценка фактического питания у больных производили методом 24-часового (суточного) воспроизведения, который заключается в регистрации фактически потребляемых пищевых продуктов не менее, чем за 6 дней.

**Статистический анализ:** был проведен с использованием программных пакетов Statistica 10.0 и SAS JMP 11. Для описания количественных характеристик применялись среднее значение

и стандартное отклонение в формате «M±S». Для сравнения двух групп количественных показателей использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. При анализе данных, включающих три и более группы, использовался критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки различий в частотах аллелей и полиморфных вариантов гена VDR применялся хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Корреляция между количественными признаками рассчитывалась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Сила корреляционной связи была определена на основе коэффициента корреляции r. Для моделирования тяжести течения заболевания использовался метод деревьев классификации. Для оценки качества построенных деревьев применялся ROC-анализ. Для сравнения количественных признаков с нормальным распределением в двух выборках, а также для анализа связанных совокупностей до и после лечения использовался Т-критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости был установлен на уровне 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Показатели исследования аллергенспецифических IgE антител в сыворотке крови к пищевым аллергенам

Для осуществления задачи по выявлению этиологически-значимых аллергенов детям из основной группы был проведен анализ по выявлению специфических IgE антител в сыворотки крови с использованием стандартизированной аллергопанели, включающую 16 основных пищевых аллергенов. Некоторым пациентам список изучаемых причинно-значимых аллергенов был расширен для выявления причин отягощающего фактора течения болезни. У ряда пациентов при анализе крови на уровень специфических IgE антител не была выявлена сенсibilизация, однако были выражены клинические проявления ПА, что позволяло сделать вывод о не IgE-опосредованном типе аллергической реакции.

Анализ лабораторных исследований позволил систематизировать выявленные аллергены в порядке значимости. Лидирующим в списке этиологически-значимых аллергенов было: яйцо 47,5%, коровье молоко 38,8%, соя 16,3%, треска 13,8%, пшеница 12,5 %, Таблица 1. При этом поливалентная ПА достоверно чаще встречалась в группе детей старше 4х лет (80%) по сравнению с детьми раннего возраста 64,44% (p = 0,004). Моновалентная аллергия чаще регистрировалась у детей раннего возраста и составила 35,56%. У детей в возрасте от 4 до 6 лет составило всего 20%, Таблица 2. Частота выявления пищевой сенсibilизации не зависела от пола (p = 0,63).

Таблица 1 – Частота выявления причинно-значимых пищевых аллергенов у обследуемых детей

Аллерген	n=80	%
	abs	
IgE Яйцо цельное	38	47,5%

## Продолжение Таблицы 1

IgE Коровье молоко	31	38,8%
IgE Соя	13	16,3%
IgE Треска	11	13,8%
IgE Пшеница	10	12,5%
IgE Рис	7	8,8%
IgE Говядина	7	8,8%
IgE Лосось	7	8,8%
IgE Кукуруза	7	8,8%
IgE Гречневая мука	6	7,5%
IgE Глютен	6	7,5%
IgE Свинина	5	6,3%
IgE Арахис	4	5,0%
IgE Мясо курицы	4	5,0%
IgE Дрожжи	2	2,5%
IgE Козье молоко	2	2,5%

Таблица 2 – Частота встречаемости поли- и моновалентной пищевой аллергии с учетом возраста

Аллергия	n = 80		Уровень P
	1-3 года, n = 45	4-6 лет, n = 35	
Поливалентная	29 (64,44%)	28 (80,00%)	0,004
Моновалентная	16 (35,56%)	7 (20,00%)	

**Оценка показателей физического развития больных пищевой аллергией**

Детям была проведена оценка пищевого статуса, по результатам обследования дефицит массы тела легкой степени составил 36,25%, средней степени 3,75% и встречался только у детей основной группы ( $p = 0,0003$ ), Таблица 3. При чем дети в группе от 1 до 3 лет чаще имели дефицит массы тела легкой степени 42,22%, в группе от 4 до 6 лет этот показатель составил 28,57%.

Таблица 3 – Пищевой статус детей с пищевой аллергией и группой контроля

Пищевой статус Z-score	Основная, n = 80	Контрольная, n = 70	Всего	Уровень P
Норма	33 (41,25%)	54 (77,14%)	87	
Дефицит массы легкой степени	29 (36,25%)	9 (12,86%)	38	
Избыточная масса	11 (13,75%)	7 (10,00%)	18	
Дефицит массы средней степени	3 (3,75%)	0 (0,00%)	3	
Риск избыточной массы	3 (3,75%)	0 (0,00%)	3	
Ожирение	1 (1,25%)	0 (0,00%)	1	

В контрольной группе 77,14% были дети с нормальным пищевым статусом. Дефицитные состояния зарегистрированы в 12,86% случаев ( $p = 0,0003$ ). Полученные результаты были ожидаемые, так как дети из основной группы находились на строгих элиминационных диетах более 6 месяцев. Дефицитные состояния детей из контрольной группы обуславливались неправильным пищевым поведением и чаще были связаны с пищевыми традициями в семье. Выводы были сделаны на основании сбора анамнеза.

В нашем исследовании дети из основной группы в 3,75% ( $n = 4$ ) имели риск развития избыточной массы тела и ожирения 1,25% ( $n = 1$ ) случаев ( $p = 0,0003$ ).

В контрольной группе детей с риском развития избыточной массы тела и с ожирением не было, Рисунок 2.

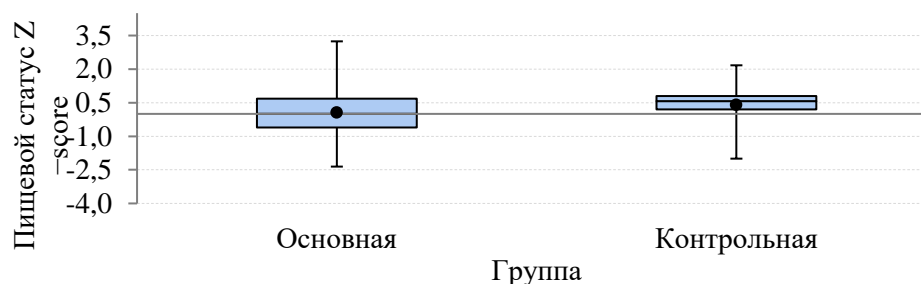


Рисунок 2 – Сравнительный график пищевого статуса детей основной и контрольной групп

### Оценка витамина 25(ОН)D в крови у детей с пищевой аллергией

Анализ полученных данных по обеспеченности 25(ОН)D показал, что у 60% детей основной группы был выявлен сниженный уровень витамина D, что является статистически значимым ( $p < 0,0085$ ). В контрольной группе низкий уровень 25(ОН)D наблюдался у 48,6% детей ( $p < 0,0085$ ), что подтверждает широкую распространённость гиповитаминоза D в педиатрической популяции. Важной прогностической деталью было то, что выраженный дефицит витамина D наблюдался только у детей с ПА в 11,25% случаев, в то время как в группе контроля данный показатель не был зарегистрирован, Таблица 4.

Таблица 4 – Частота встречаемости различных уровней витамина 25(ОН)D в крови у детей с пищевой аллергией и группой сравнения, n = 150

Уровень 25(ОН)D	Основная группа (n = 80)	Контрольная группа (n = 70)	Всего	Уровень P
Норма ( $\geq 30$ нг/мл и $\geq 75$ нмоль/л)	20 (25,0%)	48 (68,6%)	68	0,0085
Недостаточность ( $\geq 20$ и $\leq 30$ нг/мл и $\geq 50$ и $\leq 75$ нмоль/л)	46 (57,5%)	15 (21,4%)	61	
Дефицит/выраженный дефицит ( $\leq 20$ нг/мл)	14 (17,5%)	7 (10,0%)	21	
Итого	80	70	150	

\*Рекомендуемый референсный интервал 30 –100 нг/мл/75 –250 нмоль/л

В ходе исследования была выявлена выраженная отрицательная корреляционная связь между уровнем обеспеченности витамином D и тяжестью клинического течения пищевой аллергии ( $r = -0,74$ ), что свидетельствует о значимом влиянии гиповитаминоза D на выраженность симптоматики заболевания. Среди всех детей с умеренно тяжёлым и тяжёлым течением ПА низкие уровни 25(ОН)D были зарегистрированы в 93,8% случаев.

Установлено, что выраженный дефицит 25(ОН)D преобладал у детей в возрасте от 1 до 3 лет и составлял 24,44%. В возрастной группе от 4 до 6 лет чаще диагностировались состояния дефицита и недостаточности витамина D — 34,29% и 37,14% соответственно. При этом в группе детей младшего возраста (1-3 лет) обеспеченных витамином детей было в 2 раза больше, чем в

группе детей старшего возраста, Таблица 5. Исследуя концентрацию витамина D в крови и форму клинических проявлений ПА не было выявлено статистически значимых различий между гастроинтестинальной, кожной и сочетанной формой ПА и составило  $p_1 = 0,6139$ ,  $p_2 = 0,7890$ ,  $p_3 = 0,9099$ .

Таблица 5 – Частота встречаемости различных уровней витамина 25(OH)D в крови у детей с пищевой аллергией в разных возрастных группах до терапии, n=80

Показатель Витамин D	1-3 года, (n = 45)	4-6 лет, (n = 35)	Уровень P
Норма $\geq 30$ нг/мл	22 (48,89%)	100 (28,57%)	0,1111
Недостаточность витамина D ( $N \geq 20$ и $\leq 30$ нг/мл)	12 (15,00%)	12 (34,29%)	
Дефицит/выраженный дефицит витамина D $\leq 20$ нг/мл	11 (24,44%)	13 (37,14%)	

### Характеристика полиморфизма гена рецептора витамина D у детей с пищевой аллергией

Установлено, что среди детей с ПА гомозиготный по аллелю A генотип AA полиморфного локуса BsmI встречался в 2,2 раза чаще, чем в контрольной группе: 68,75% против 31,75% соответственно ( $p = 0,0030$ ). Гомозиготный полиморфный вариант по аллелю G (генотип GG) у детей с ПА встречался в 2 раза реже по сравнению с группой контроля 33,33% и 66,67% соответственно ( $p < 0,0030$ ), Таблица 6.

Таблица 6 – Частота выявления аллелей полиморфизма BsmI гена VDR у обследуемых детей, n = 150

	BsmI (rs1544410) Варианты			Уровень P
	AA, n = 16, абс. (%)	GA, n = 86, абс. (%)	GG, n = 48, абс. (%)	
Основная, n = 80	11 (68,75%)	53 (61,63%)	16 (33,33%)	0,0030
Контрольная, n = 70	5 (31,25%)	33 (38,37%)	32 (66,67%)	

При сравнении наличия генотипа AA (n = 16) и концентрации 25(OH)D в крови у обследуемых детей, было зарегистрировано значительное снижение витамина D ( $p < 0,0001$ ).

Носительство гомозиготного варианта AA полиморфизма BsmI гена VDR характеризуется низкой концентрацией 25(OH)D в крови. При генотипе GA наблюдается умеренное снижение значений витамина D в крови. При генотипе GG уровни 25(OH)D в крови соответствовали референсным значениям ( $p < 0,0001$ ), Таблица 7. Достоверных различий гена VDR полиморфного локуса BsmI группы генотипов по возрасту ( $p > 0,8434$ ) и полу ( $p > 0,7139$ ) не выявлено.

Таблица 7 – Частота выявления обеспеченности витамином D у больных пищевой аллергией в зависимости от наличия аллелей гена VDR витамина D, n = 80

	AA, n = 11 абс. (%)	GA, n = 53 абс. (%)	GG, n = 16 абс. (%)	Уровень P
Недостаточность витамина D (N $\geq$ 20 и $<$ 30 нг/мл)	0 (0%)	48 (60,00%)	15 (18,75%)	0,0001
Дефицит витамина D (N $<$ 20 нг/мл)	2 (2,5%)	4 (5,00%)	1 (1,25%)	
Выраженный дефицит витамина D (N $<$ 10 нг/мл)	9 (11,25%)	1 (1,25%)	0 (0%)	

### Прогнозирование тяжелого течения пищевой аллергии

Для возможного прогноза рисков тяжелого течения заболевания была построена модель. Показатели «sIgE яйцо» ( $p = 0,0107$ ), «Обеспечение витамином D» ( $p = 0,0107$ ), «BsmI A>G (AA)» ( $p < 0,0001$ ), «Витамин D  $\geq 22,4$ » ( $p = 0,0107$ ), «Z-score вес/росту  $\geq 0,4$ » ( $p = 0,0143$ ) были статистически достоверны, однако для показателей «sIgE яйцо», «Z-score вес/росту  $\geq 0,4$ », адекватность модели была от 0 до 33%, поэтому эти показатели были исключены из модели и для построения дерева прогнозов были использованы показатели: «BsmI A > G (AA)», «Витамин D  $< 17,8$ ». Методика построения дерева прогнозов позволяет осуществлять предсказание принадлежности наблюдений к определённым категориям в зависимости от значений независимых переменных. В настоящем исследовании данный подход оказался информативным для оценки влияния наличия гомозиготного аллельного варианта *BsmI A>G (AA)* гена VDR на обеспеченность витамином D. Применение дерева классификации предоставляет возможность выполнять поэтапное (одномерное) ветвление, что позволяет детально анализировать вклад каждой отдельной переменной в формирование исхода и выявлять значимые закономерности в структуре данных. Причины, которые влияют на результаты показаны на Рисунке 3.

Риск развития тяжелого течения ПА при наличии гомозиготного аллельного варианта BsmI AA гена VDR составил 72,7%, а при наличии аллельных вариантах BsmI GA, GG гена VDR риск составил 4,3%, однако при дефиците витамина D  $< 17,8$  нг/мл риск развития тяжелого течения возрастает до 27,3%.

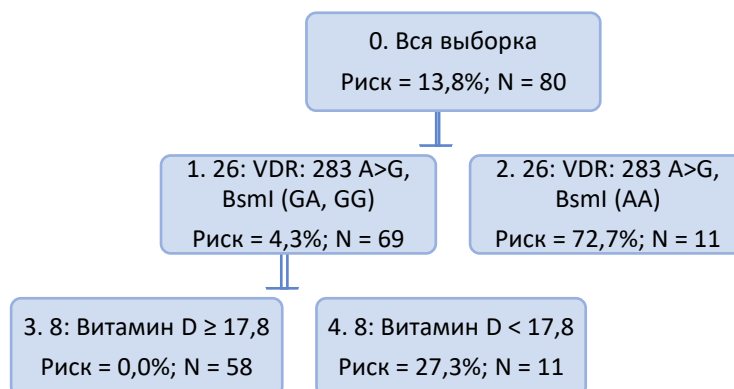


Рисунок 3 – Дерево прогнозов

## Оценка показателей остеокальцина и С-концевых телопептидов коллагена I типа у детей с пищевой аллергией

Чувствительным маркером костного метаболизма является остеокальцин.

Сравнительный анализ уровней остеокальцина и С-концевых телопептидов коллагена I типа (СТХ-I) в сыворотке крови у детей с ПА показал, что их средние значения находились в пределах возрастных референсных норм. Однако при этом было выявлено статистически значимое снижение концентрации остеокальцина по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе, Рисунок 4 и Рисунок 5.

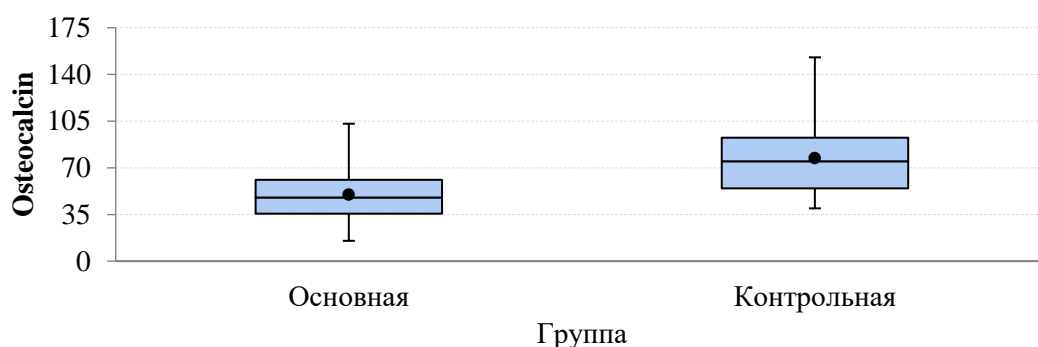


Рисунок 4 – Показатели остеокальцина в сыворотке крови у обследуемых детей

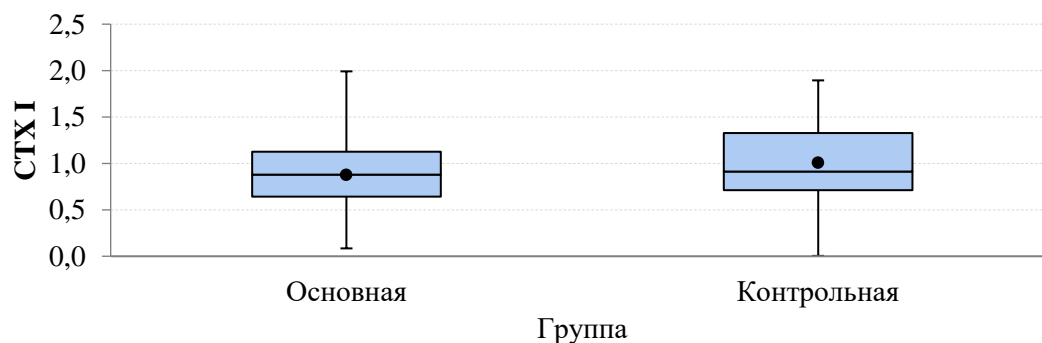


Рисунок 5 – С-концевых телопептидов коллагена I в сыворотке крови у обследуемых детей

Индивидуальный анализ концентраций остеокальцина в сыворотке крови показал, что низкие показатели выявлены у 32 (40,0%) детей с ПА. Это были больные, которые получали терапию глюкокортикостероидными препаратами, Таблица 8.

Таблица 8 – Частота выявления различных концентраций остеокальцина у обследованных детей, n = 150

Значение	Основная, n = 80	Контрольная, n = 70	Всего, n = 150	Уровень P
Норма	48 (60,00%)	65 (92,86%)	113	<0,0001
Низкие	32 (40,00%)	1 (1,43%)	33	
Высокие	(0,00%)	4 (5,71%)	4	

Проведенный анализ уровней остеокальцина у детей с ПА в разных возрастных группах показал, что более высокие концентрации отмечались у детей в возрасте 4 –6 лет, однако эти показатели укладывались в референсные значения. Низкие концентрации отмечались у детей, находящихся на глюкокортикостероидной терапии, Таблица 9.

Таблица 9 – Средние значения остеокальцина в сыворотке крови у детей с пищевой аллергией в зависимости от возраста, n = 80

	Остеокальцин нг/мл		
	M±m, (min-max)	Me	Уровень P
1-3 года n = 45	44,98±15,05 (18,93-95,77)	44,48 [34,26; 56,83]	0,0358
4-6 лет n = 35	56,12±23,71 (15,23-102,74)	54,94 [36,87; 70,40]	

Анализ концентраций остеокальцина в сыворотке крови в зависимости от клинических проявлений ПА не выявил статистических различий ( $p = 0,7563$ ). Данные приведены в Таблице 10.

Таблица 10 – Частота встречаемости различных концентраций остеокальцина при пищевой аллергии, n=80

Проявления концентрации остеокальцина	Гастроинтестинальные, n = 21 абс. (%)	Сочетанные, n = 21 абс. (%)	Кожные, n = 38 абс. (%)	Уровень P
Высокие	14 (66,67%)	10 (47,62%)	24(63,16%)	0,7563
Низкие	7 (33,33%)	11 (52,38%)	14 (36,84%)	
Норма	(0,00%)	(0,00%)	(0,00%)	

Статистически достоверных различий между уровнем остеокальцина в крови и различными генотипами полиморфизма BsmI (rs1544410) не выявлено ( $p = 0,2866$ ). Данные представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Частота выявления различных концентраций остеокальцина у обследованных детей в зависимости от различных аллельных вариантов полиморфизма BsmI (rs1544410), n = 150

Остеокальцин значение	AA, n = 16 абс. (%)	GA, n = 86 абс. (%)	GG, n = 48 абс. (%)	Всего	Уровень P (df = 4)
Высокие	8 (50,00%)	62 (72,09%)	43 (89,58%)	113	<0,0001
Низкие	4 (25,00%)	24 (27,91%)	5 (10,42%)	33	
Норма	4 (25,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	4	

Для оценки костной резорбции рассматривали показатели СТх–1 статистически значимых различий не найдено ( $p = 0,1238$ ). Не нашлось доказательств значимости СТх–1 при различных генотипах BsmI гена VDR ( $p = 0,2058$ ). При сравнении проявлений болезни и изменений показателей СТх–1 также не было выявлено статистической достоверности ( $p = 0,5743$ ). Выявлено, что переменные СТх–1 коррелируют с повышением остеокальцина, чем чаще встречается повышение остеокальцина, тем чаще регистрируются высокие показатели СТх–1 ( $r = 0,38$ ).

По результатам нашего исследования анализа концентрации остеокальцина, СТх-1 в зависимости от клинических проявлений и наличия генотипа полиморфного локуса BsmI статистически достоверных различий между этими показателями не выявило. Таким образом, позволило сделать вывод о том, что наличие полиморфного локуса BsmI и нормальные показатели маркеров костного метаболизма, у большинства обследуемых детей указывает на сохранение физиологических процессов минерализации костей.

Участвуя в регуляции обмена Са, Р костная ткань выполняет несколько функций: обменную и опорную. В костной ткани Са находится в виде оксиапатита – это соединение кальция и фосфата, когда задействован регуляторный механизм при гипокальциемии и недостатка витамина D, Са мобилизуется из кости во вне – и внутриклеточную среду. Выделения Са с мочой отражает процессы кишечной абсорбции, разрушение костной ткани и почечной реабсорбции, поэтому экскреция Са с мочой используется для оценки резорбции кости.

У маленьких пациентов определялся Са и креатинин в утренней порции мочи, оценивался кальций-креатининовый индекс (ККИ) как прогностический фактор остеопении. ККИ оценивает потери Са и отражает величину костной резорбции. У детей длительно находящихся на элиминационных диетах компенсаторные механизмы по регуляции Са нарушены.

По результатам наших исследований ККИ был снижен у детей из основной группы в возрасте от 4 до 6 лет ( $p = 0,015$ ). При этом отмечено снижение уровня Са в плазме крови в обеих возрастных группах, но более заметным было снижение Са в группе детей старшего возраста (4-6 лет) ( $p = 0,05$ ). Выявлено снижение Р в плазме крови у детей в группе от 1 до 3 лет ( $p = 0,05$ ), а в группе детей от 4 до 6 лет показатели Р были выше возрастной нормы в среднем на 0,27 ммоль/л ( $p = 0,05$ ), Таблица 12.

Таблица 12 – Показатели фосфорно-кальциевого обмена в зависимости от возраста у детей с пищевой аллергией, n = 80

Показатель	1-3 года (n = 45)	4-6 лет (n = 35)	Уровень Р
Са общ.в плазме, ммоль/л	2,46±0,15	2,40±0,3	0,05
Норма, ммоль/л	2,5±0,6		
Са в раз.порц.мочи, ммоль/л	1,19±5,22	1,67±3	0,05
Норма, ммоль/л	2,5±0,27		
Ph неорг. в плазме, ммоль/л	1,46±0,6	1,82±3,2	0,05
Норма, ммоль/л	1,55±0,19		
Ph в раз.порц.мочи, ммоль/л	11,74±0,85	11,48±0,85	0,05
Норма, ммоль/л	16,1±1,7		
Креатинин в плазме крови, мкмоль/л	33,31±0,9	41,57±1	0,05
Норма, мкмоль/л	34,3±0,9	40,0±1,2	
Креатинит в моче, ммоль/сут	10,5±1,7	12,07±1,7	0,05
Норма, ммоль/л	17,5±2,5	23,0±2,0	
U Са/Сг, ммоль/л	1,5±0,5	0,8±0,28	0,0115
Норма U Са/Сг, ммоль/л	1,4±1,95	1,1±0,39	

Таким образом, дети с ПА находящиеся на элиминационных диетах входят в группу риска развития остеопении и остеопороза, так как при нормальных показателях остеокальцина и СТх-1 значения Са снижены. Это говорит о включении защитного механизма компенсации.

### **Оптимизация диетической и медикаментозной терапии у больных пищевой аллергии**

Чтобы не допустить развития экзогенного гиповитаминоза D, гипокальциемии и как следствие декомпенсации, крайне важно начать восполнение этих элементов с помощью персонализированной дието- и фармакотерапии. Для медикаментозной коррекции недостаточности витамина D у больных ПА использовали «Витаминно-минеральный комплекс» и монопрепарат «Витамин D3» в зависимости от характера питания, состояния здоровья, возраста ребенка и развития остеопении, Таблица 13. «Витамин D3» получали 11 детей в возрасте от 1 года до 3 лет в дозе 1 таблетка (1т-20 мкг) в день. Длительность приема – 2 месяца. На фоне лечения отмечалось снижение выраженности кожных симптомов (SCORAD: до 42,4±2,7 и после 20,3±1,8, (p≤0,01).

Таблица 13 – Состав фармакологических препаратов, используемых у больных пищевой аллергией

Препарат, содержащий витамин D3	Витаминно-минеральный комплекс	
1 таблетка содержит 20 мкг (800 МЕ)	Кальций	124 мг
	Фосфор	96 мг
	Витамин С	40 мг
	Магний	16 мг
	Ниацин	9 мг
	Витамин Е	4 мг
	Железо	4 мг
	Цинк	4 мг
	Пантотеновая кислота	3 мг
	Витамин В6	1 мг
	Витамин В2	0,8 мг
	Витамин В1	0,7 мг
	Витамин А	0,4 мг
	Медь	0,28
	Фолиевая кислота	50 мкг
	Йод	16 мкг
Селен	8 мкг	
Витамин D	5 мкг	
Витамин В12	0,7 мкг	

«Витаминно-минеральный комплекс» применялся по 1-2 таблетки в день во время еды. Он использовался у детей старше 3 лет с АтД в качестве дополнения к неадекватному и нерегулярному питанию, особенно при недостаточном потреблении мяса, фруктов, овощей, а также плохого аппетита. Данный препарат получали 17 детей в возрасте от 3 до 6 лет. Все дети имели недостаточную обеспеченность витамином D. Продолжительность приема – 2 месяца. На фоне приема «Витаминно-минерального комплекса» значительно снизились кожные проявления ПА. Оценка по шкале SCORAD: до 57,2±2,3 и после 25,7±1,9 (p ≤0,01).

Для дополнительной диетической коррекции недостаточности витамина D у больных ПА использованы пищевые продукты с учетом переносимости, являющиеся источником витамина D, Таблица 14 (Коденцова В.М. и др., 2017).

Таблица 14 – Источники витамина D в пищевых продуктах

Естественные пищевые источники	МЕ витамина D (D2 или D3) на 100 г
Консервы печень трески	250 МЕ
Рыба морская жирных сортов	100-300 МЕ
Рыбные (сардины, скумбрия, сельдь, лосось, тунец) консервы	25-38 МЕ
Курица	32 МЕ
Яйца куриные	5-20 МЕ
Печень	15 МЕ
Свинина	9 МЕ
Сливочное масло	1,5 МЕ

На основании полученных данных разработан алгоритм персонализированной коррекции дефицита витамина D с учетом наличия у детей гомо- или гетерозиготного генотипа полиморфного локуса VDR (BsmI). В зависимости от уровня 25(OH)D и переносимости лекарственных форм детям с ПА индивидуально назначался колекальциферол сроком на 3 месяца. Особое внимание уделялось расширению рациона на основании данных фактического питания. Персонализированный подход позволил сократить наступление ремиссии до двух недель и продлить ее длительность более чем 6 месяцев.

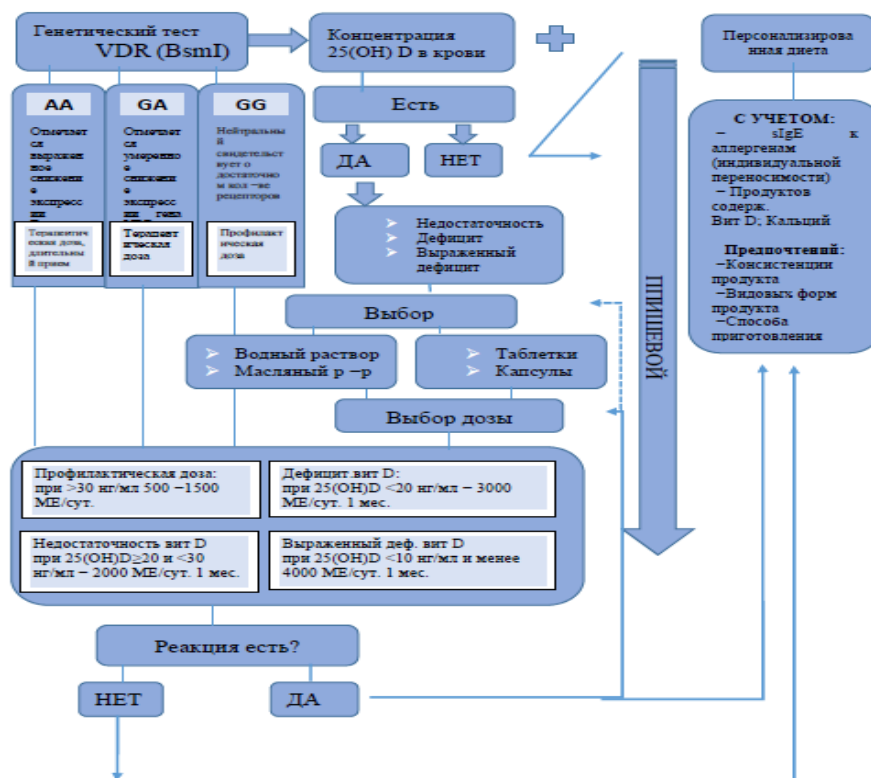


Рисунок 6 – Алгоритм персонализированной терапии для детей с ПА

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми причинно-значимыми аллергенами у детей старше 3-х лет с пищевой аллергией являются: куриное яйцо (47,5%), коровье молоко (38,8%), соя (16,3%), треска (13,8%). Поливалентная пищевая аллергия чаще встречается у детей старше 3-х лет (80,0%) по сравнению с детьми раннего возраста (64,44%) ( $p = 0,004$ ).

2. Установлено, что дефицит массы тела легкой степени ( $Z$ -score ИМТ от  $-1$  до  $-2$ ), снижение жировой массы тела и энергетической ценности рациона питания чаще наблюдается у детей с пищевой аллергией по сравнению с контрольной группой детей аналогичного возраста ( $p = 0,0003$ ). Показатели роста у большинства детей были в пределах нормальных значений.

3. Показано, что у детей с пищевой аллергией концентрация 25(OH)D в крови ниже по сравнению с группой контроля (60% случаев 48,6% соответственно, ( $p < 0,0085$ )). Выявлено, что обеспеченность витамином D и его дефицит встречается чаще у детей старше 3 лет по сравнению с детьми младшего возраста.

4. Доказано, что частота встречаемости полиморфного локуса BsmI (rs154441) гена рецептора витамина D (VDR) достоверно чаще выявляется у детей с пищевой аллергией по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,0030$ ). При этом, гомозиготный генотип AA полиморфного локуса BsmI (rs154441) у детей с пищевой аллергией отмечается в 68,75% случаев. При наличии генотипа AA концентрация 25(OH)D в крови значительно снижена по сравнению с другими аллельными вариантами GA, GG ( $p < 0,0001$ ). Риск развития тяжелого течения пищевой аллергии при наличии гомозиготного варианта AA BsmI (rs154441) составил 72,7% ( $p < 0,0001$ ).

5. Дети с пищевой аллергией на длительных элиминационных диетах (более 6 месяцев) входят в группу риска по развитию остеопении. Установлено достоверное снижение кальция креатининового индекса при нормальных показателях остеокальцина и С-терминального пептида коллагена 1 типа ( $p = 0,015$ ).

6. Разработан алгоритм персонализированной дието- и фармакотерапии у детей с пищевой аллергией, основанный на показателях генотипов полиморфного локуса BsmI (rs154441) гена VDR и концентрации витамина D в крови.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты оценки пищевого статуса и состава тела методом биоимпедансометрии (InBody S10) у детей с пищевой аллергией могут быть использованы для планирования диетических и профилактических мероприятий

2. Детям с пищевой аллергией, длительно получающих элиминационные диеты, необходимо проведение исследования маркеров костного метаболизма для оценки риска развития остеопении и разработки персонализированных диет.

3. При выборе доз витамина D у детей с пищевой аллергией и прогноза тяжести течения заболевания, необходимо ориентироваться на результаты исследования генотипов (AA, GA, GG) полиморфного локуса BsmI гена VDR, для этого удобно использовать статистическую модель «Дерево прогнозов».

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ревякина, В.А. Современный подход к формированию рациона питания ребенка первого года жизни / В.А. Ревякина, **К.С. Мельникова** // Доктор.РУ. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 44-47. – DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-44-47.

2. Клинический случай применения препарата дупилумаб у ребенка с атопическим дерматитом / В.А. Ревякина, И.А. Ларькова, Е.Д. Кувшинова, В.А. Мухортых, **К.С. Мельникова** // **Российский аллергологический журнал**. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 115-122. [Scopus]

3. **Мельникова, К.С.** Аллергические заболевания в раннем возрасте / **К.С. Мельникова**, Е.Д. Кувшинова, В.А. Ревякина // Педиатрия. – Concilium Medicum. – 2021. – № 2. – С. 141-145.

4. Исследование маркеров костного ремоделирования у детей с пищевой аллергией / В.А. Ревякина, **К.С. Мельникова**, В.А. Мухортых, И.А. Ларькова, Е.Д. Кувшинова // Тезисы VIII Общероссийской конференции «Flores Vetae». – Педиатрия и неонатология. – 2022. – С. 22-23.

5. Исследование маркеров костного ремоделирования у детей с пищевой аллергией / В.А. Ревякина, **К.С. Мельникова**, В.А. Мухортых, И.А. Ларькова, Е.Д. Кувшинова // Перенатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству : Тезисы VIII Общероссийского конференц-марафона, 2022. – С.76.

6. Пищевая аллергия. Инновационные методы диагностики и терапии / В.А. Ревякина, **К.С. Мельникова**, И.А. Ларькова, В.А. Мухортых Е.Д., Кувшинова, Н.А. Тармаева // **Вопросы детской диетологии**. – 2024. – Т. 22. – №3. – С. 67-72. [Scopus]

7. **Мельникова, К. С.** Оценка пищевого статуса у детей с атопическим дерматитом, ассоциированным с пищевой аллергией / **К.С. Мельникова**, В.А. Ревякина // **Доктор.Ру**. – 2024. Т. 23. – № 6. – С. 27-31.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ПА – пищевая аллергия

VDR (vitamin D receptor) – рецептор витамина D

ККИ – кальций креатининовый индекс

СТх-I (C-telopeptide of crosslinked collagen type I) – С – терминальный пептид коллагена I типа

Са – кальций

Р – фосфор

IgE – иммуноглобулин E

БА – бронхиальная астма

АтД – атопический дерматит

sIgE – специфический иммуноглобулин E

ЖМ – жировая масса

ИМТ – индекс массы тела

SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) – шкала оценки степени тяжести атопического дерматита