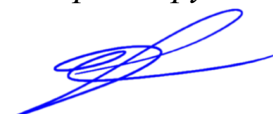


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ,
БИОТЕХНОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ревякина Вера Афанасьевна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ.....	14
1.1 Биологические функции полиморфизма гена рецептора витамина D при различных заболеваниях.....	14
1.2 Характеристика маркеров костного метаболизма у детей с пищевой аллергией.....	19
1.3 Роль элиминационных диет у детей с пищевой аллергией	23
1.4 Современные методы изучения состава тела у детей с пищевой аллергией.....	25
1.5 Гидростатическое взвешивание	25
1.6 Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	26
ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1 Дизайн исследования	29
2.2 Методы исследования	31
2.2.1 Клинические методы обследования.....	31
2.2.2 Лабораторные методы исследования	32
2.2.3 Инструментальные методы исследования	34
2.2.4 Оценка фактического питания	36
2.2.5 Статистические методы обработки результатов исследования	36
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ	38
3.1 Особенности клинических проявлений у детей с пищевой аллергией	38
3.2 Показатели исследования аллергенспецифических IgE антител в сыворотке крови к пищевым аллергенам	41
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ПИЩЕВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ	47
4.1 Оценка показателей физического развития больных пищевой аллергией.	47
4.2 Оценка фактического питания у больных пищевой аллергией	50

ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИТАМИНА 25 (ОН)D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, ПОЛИМОРФИЗМА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ.....	63
5.1 Оценка витамина 25(ОН)D в крови у детей с пищевой аллергией	63
5.2 Характеристика полиморфизма гена рецептора витамина D у детей с пищевой аллергией.....	67
ГЛАВА 6. ИССЛЕДОВАНИЕ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ.....	71
6.1 Оценка показателей остеокальцина и С-концевых телопептидов коллагена I типа у детей с пищевой аллергией	71
6.2 Состояние кальций-фосфорного обмена у больных пищевой аллергией.....	78
ГЛАВА 7. ОПТИМИЗАЦИЯ ДИЕТИЧЕСКОЙ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ.	82
7.1 Оценка эффективности фармако- и диетотерапии	88
7.2 Алгоритм выбора персонализированной диеты.	97
7.3 Клинические примеры.....	99
ГЛАВА 8. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ.....	111
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	122
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

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 [30].

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 [107]. 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 [9]. 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 [49]. 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 atopических 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 atopическим дерматитом (АтД) легкой и средней степени тяжести и низким уровнем 25(OH)D – ниже 50 нМ, в течение 1-3 месяцев приводило к снижению тяжести течения болезни по индексу SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis, шкала оценки степени тяжести atopического 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) [105].

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 [104]. 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 С-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, С-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. Выявлены 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 персонифицировать 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-анамнестических, 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 здоровьесбережения 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 автором. 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

1.1 Биологические функции полиморфизма гена рецептора витамина D при различных заболеваниях

Во второй половине XX века в научной среде сформировалось новое междисциплинарное направление — молекулярная медицина [97]. Значимым этапом в её становлении стало открытие пространственной модели структуры ДНК в виде двойной спирали, а также разработка концепции матричных синтезов, согласно которой последовательность вновь синтезируемой биомолекулы определяется структурой молекулы-матрицы [8]. Так, транскрипция осуществляется на матрице ДНК с образованием молекулы РНК, которая, в свою очередь, служит матрицей для биосинтеза белков на рибосомах посредством трансляции. Установлено, что белки, как конечные продукты экспрессии генов, являются носителями и функциональными реализаторами генетической информации. Эта последовательность реализации наследственной информации — от ДНК к РНК и далее к белку — получила наименование «центральной догмы молекулярной биологии» [6, 13].

Одним из важнейших достижений науки конца XX – начала XXI века стало завершение международного проекта «Геном человека», положившего начало развитию таких прогрессивных направлений медицины, как геновая и таргетная терапия.

Совокупность всех генов организма формирует его геном. Геном человека насчитывает приблизительно 3,2 миллиарда пар нуклеотидов. При этом лишь 1–3% геномной ДНК составляют структурные гены, кодирующие порядка 100 000 различных белков, — совокупность этих участков получила название экзома. Около 16% генетического материала задействованы в регуляции экспрессии генов, в то время как функция порядка 80% участков ДНК остаётся неустановленной.

Генетическая вариабельность между индивидуумами составляет лишь около 0,1% генома, поскольку 99,9% генетической последовательности у всех людей идентичны. Эта незначительная вариация и определяет индивидуальные особенности и предрасположенности. Данный феномен известен как генетический полиморфизм [13].

Полиморфизм может быть обусловлен различными механизмами, включая дубликации, замены, инсерции или делеции нуклеотидов, а также вариации числа тандемных повторов. Он может иметь как количественное, так и качественное выражение и варьировать по частоте встречаемости в популяции [88].

Генетический полиморфизм может оказывать различное влияние на организм: быть нейтральным, благоприятным, патогенным, либо иметь контекстуально-зависимую значимость — проявляя положительные или отрицательные эффекты в зависимости от условий внешней среды.

Исследование генетического полиморфизма позволяет формировать индивидуальные генетические профили, способные предсказать предрасположенность к определённым заболеваниям, прогнозировать течение патологического процесса и оценивать потенциальную эффективность или побочные эффекты фармакотерапии. К числу наиболее изученных типов полиморфизма относят однонуклеотидные замены (SNP), полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (RFLP) и короткие тандемные повторы (STR) [6, 93].

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) возникает в результате мутаций и важен для молекулярной диагностики болезней, таких как рак, аутоиммунные, инфекционные заболевания, синдром Жильбера. ОНП это нарушение последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом индивида [6].

Доказано, что ген VDR имеет однонуклеотидный полиморфизм. Так же выявлено, что ген VDR располагается на коротком плече хромосомы 12 (регион 12q13) и состоит из 9 экзонов и 8 интронов [47]. Ген рецептора витамина D VDR

отличается вариативностью в кодирующих и некодирующих звеньях гена, активация экспрессии гена изменяет его функцию.

В исследованиях показано, что рецепторы витамина D находятся во многих органах и тканях человека: иммунной, эндокринной, репродуктивной, нервной системах, рецепторы обнаружены в костной ткани, коже, кишечнике, мышцах, клетках костного и головного мозга. VDR является посредником реализации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ путем модуляции транскрипции генов-мишеней. Ген VDR принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов стероидно-тиреоидных гормонов отвечающий за гомеостаз кальций-фосфорного обмена в метаболизме костей [93, 98].

Исследовано большое количество аллельных вариантов в гене VDR, наиболее клинически значимыми и ассоциированными с болезнями различных систем. Выделено 4 полиморфных сайта обозначенные в международной базе как шифры – BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), ApaI (rs 7975232) и TaqI (rs 731236) (Рисунок 1).

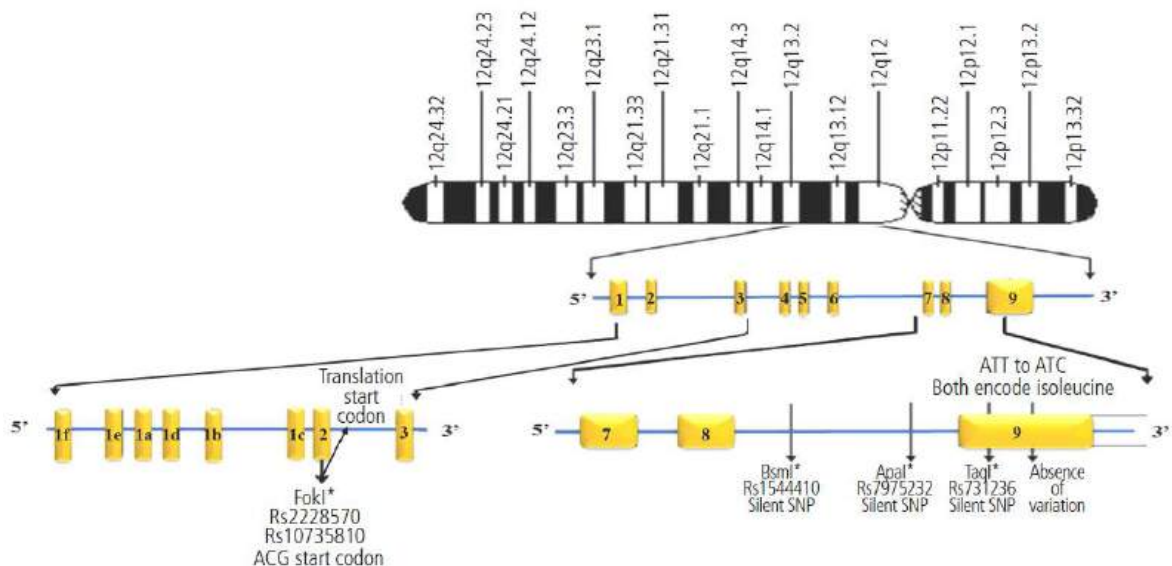


Рисунок 1 – Расположение полиморфизма гена VDR на хромосоме

Фундаментальные исследования показали, что полиморфизм VDR может влиять на развитие аллергических заболеваний, посредством изменения

транскрипционной активности VDR или его белковой структуры. Однако результаты некоторых исследований оказались противоречивыми [76, 78, 84, 106]. Последующий анализ литературных данных влияния полиморфизма гена VDR на развитие аллергических заболеваний показал положительную взаимосвязь для полиморфизма BsmI (rs1544410) на развитие БА, АтД, а полиморфизм TaqI (rs731236) на АтД. При этом полиморфизм BsmI (rs1544410) демонстрировал более частую ассоциацию с аллергическими заболеваниями у представителей европеоидной и азиатской популяций, тогда как полиморфизм TaqI (rs731236) характеризовался подобной связью исключительно в азиатских этнических группах. В то же время полиморфизм FokI (rs2228570) не выявил статистически значимой корреляции с аллергической патологией ни в одной из изученных популяций. Указанные данные свидетельствуют о наличии выраженной этнической специфики в распределении полиморфизмов гена VDR и их потенциальной роли в патогенезе аллергических заболеваний.

Рецепторы витамина D обнаружены практически во всех клетках иммунной системы, за счет чего витамин D влияет на многие иммунологические процессы, включая эффект Th1 и Th2, подавление сенсibilизации путем стимуляции FOXP3 и регуляторных клеток, кроме того витамин D стимулирует выработку трансформирующего фактора роста (TGF- β) и IL-4 и тем самым подавляет активность Т-клеток [69, 70, 87].

В работе Chunlei Hou и Xiaoli Zhu включало 70 детей (43 мальчика и 21 девочку) в возрасте от 5 до 12 лет с БА и 70 здоровых детей в возрасте 5-11 лет контрольной группы, у которых изучали распределения частот ApaI rs7975232 и BsmI (rs1544410) гена VDR, уровня витамина D и общего иммуноглобулина E (IgE) в плазме крови, а также показателей функции внешнего дыхания. Установлено, что частота встречаемости BsmI (rs1544410) гена VDR не имела статистической значимости по сравнению с контрольной группой. У детей с БА не было выявлено корреляции между BsmI (rs1544410) и функции легких, отмечалась отрицательная корреляция с тяжестью течения заболевания, а концентрация витамина D в плазме крови была снижена по сравнению с контрольной группой. По мнению автора

гиперреактивность и недостаточность витамина D приводит к ремоделированию дыхательных путей, за счет блокады гиперплазии мышечного компонента бронхов, таким образом влияя на функцию легких. У больных БА с нормальным уровнем витамина D полиморфизм TagI выявлялся чаще, чем в группе контроля. Китайские ученые в популяции китайцев обнаружили, что частота ApaI генотип AC и AA выявлялись больше по сравнению со здоровыми детьми, что расценивалось как отрицательное влияние на функцию легких у больных с БА [84].

Исследование, проведенное турецкими учеными, в котором участвовало 42 пациента с АтД и 96 здоровых людей, показало, что наличие полиморфизма VDR BsmI (rs1544410) увеличил риск развития АтД у людей турецкой национальности. Полиморфизм FokI, TagI, ApaI не был связан с риском развития АтД [106].

Анализ исследований влияния рецептора гена VDR на развитие, течение АтД показал, что сам полиморфизм в гене VDR не приводит к развитию заболевания, а влияет на снижение витамина D. Некоторые авторы считают, что нормальный уровень витамина D в свою очередь влияет на снижение уровня провоспалительных цитокинов.

На базе РНИМУ им. И.Н. Пирогова также было проведено исследование влияния гена рецептора витамина D на развитие течения аллергических заболеваний у детей. Было обследовано 130 детей с аллергическими заболеваниями, в возрасте от 1,5 до 16 лет и контрольная группа 41 здоровый ребенок от 1 года до 10 лет. Результаты исследования показали статистически значимое снижение уровня 25(OH)D у детей с аллергическими заболеваниями и наличием полиморфизма FokI в гетерозиготном варианте AG и гомозиготном варианте GG. При этом полиморфизм в локусе BsmI (rs1544410) аллель A – является значимым показателем наследования аллергических заболеваний [41].

Некоторые ученые выдвинули гипотезу о влиянии VDR на патогенетические механизмы неконтролируемого воспаления [12, 75]. Гастроинтестинальную форму ПА дифференцируют с диагнозом воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). В исследовании принимали участие 83 ребенка страдающих ВЗК, у которых изучали уровни остеокальцина, СТх-I, кальций, фосфор, витамин D, проводились

молекулярно-генетические исследования гена VDR. Согласно результатам настоящего исследования, наличие TT-генотипа полиморфизма TaqI гена VDR ассоциировано с нарушением костного метаболизма, проявляющимся активацией процессов резорбции костной ткани при одновременном подавлении остеосинтетической активности, что потенциально может способствовать задержке линейного роста у детей.

С момента открытия биологических функций витамина D его роль в организме человека была предметом интенсивного изучения. В последние десятилетия, благодаря развитию молекулярной медицины, представления о физиологической значимости витамина D существенно расширились. Установлено, что витамин D участвует не только в регуляции кальциево-фосфорного обмена, но также оказывает значительное влияние на иммунную систему, модулируя воспалительные процессы и формирование иммунного ответа [34, 36, 78, 82].

Геномные эффекты 25(OH)D реализуются посредством связывания с ядерными рецепторами витамина D (VDR), которые по своему строению и функциональным характеристикам сходны с рецепторами стероидных гормонов и выполняют роль транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию множества генов в человеческом геноме [34, 36, 81]. Установлено, что VDR, обладая специфическим ДНК-связывающим доменом, напрямую взаимодействует с определёнными участками ДНК, регулируя транскрипцию целевых генов.

На основании проведённых исследований сделан вывод, что витамин D является одним из ключевых регуляторов геномной стабильности. При его дефиците нарушается экспрессия широкого спектра генов, что сопровождается не только нарушениями формирования костной ткани, но и дестабилизацией работы различных физиологических систем. Это проявляется в виде нарушения активности факторов роста, снижения эффективности иммунного ответа, нарушений в метаболизме глюкозы, сбоях в синаптической передаче сигналов, а также в ухудшении процессов детоксикации [17].

1.2 Характеристика маркеров костного метаболизма у детей с пищевой аллергией

Формирование костной ткани у детей обусловлено комплексным влиянием ряда факторов, начиная с этапа планирования беременности, включая внутриутробное развитие и перинатальный период. Установлено, что значимое воздействие на процессы остеогенеза оказывают образ жизни ребёнка, характер питания, уровень физической активности, наличие сопутствующих заболеваний, состояние гормонального фона, половая принадлежность, а также расовая принадлежность [94]. Научно подтверждено, что ключевым периодом для накопления генетически детерминированной пиковой костной массы (ПКМ) является детский и подростковый возраст. В указанный возрастной промежуток формируется до 86% общего объёма костной ткани, что обеспечивает прочность и устойчивость скелетной системы к воздействию неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов в последующие периоды жизни [64].

Метаболизм костной ткани находится в условиях постоянного изменения и характеризуются двумя разнонаправленными процессами: образование новой костной ткани остеобластами – остеосинтез, а разрушение старой костной ткани остеокластами – костная резорбция. В детском возрасте параллельно с ремоделированием происходит линейный рост костей, то есть образование новых костных единиц. Удлинение кости осуществляется за счет площадки ростового хряща, а ее расширение путем минерализации скелета [9].

Данные многих исследований касаются специфики показателей фосфорно-кальциевого обмена, полиморфизма гена, маркеров костного метаболизма у детей. Как известно, маркерами костного метаболизма принято считать: остеокальцин, СТх-I, костно-специфическая щелочная фосфатаза, N – концевой пропептид проколлаген 1-ого типа [22, 26, 37, 63]. Чаще всего для выявления причин остеопении анализируют показатели фосфорно-кальциевого обмена и биохимические маркеры костного метаболизма, поскольку они имеют широкое применение в выявлении причин хрупкости костей, для динамического

наблюдения, с целью прогнозирования остеопароза [59]. Также информативными являются исследования уровня 25(OH)D в сыворотке крови, молекулярно-генетические исследования гена VDR, генов коллагена I типа.

Золотым стандартом выявления остеопароза и контроля эффективности терапии, является рентгеновская двухэнергетическая остеоденситометрия согласно рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 1994 г. [63]. В виду противопоказаний или невозможности проведения денситометрии у детей младшего возраста, до 5 лет регуляцию кальциевого обмена оценивают по показателям маркеров костного метаболизма, что является информативным и доступным методом.

Остеокальцин - основной неколагеновый белок кости, синтезируется остеобластами и одонтобластами. Он отражает метаболическую активность остеобластов костной ткани, так как изменяется в результате нового синтеза, а не освобождается при резорбции кости. Для данного маркера костеобразования нет стандартизированных референсных значений [96]. Корейские ученые изучали показатели остеокальцина в детских группах в соответствии с возрастом и полом. Было обследовано 580 детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет, у которых выявлено увеличение уровня остеокальцина с возрастом достигая максимальных значений к 13 годам у пациентов мужского пола и у пациентов женского пола с 9 до 12 лет. Самые высокие показатели остеокальцина отмечались в утренние часы, этому есть подтверждение в исследовании [67]. Показано, что сезонность, препараты витамина D₃, диета не влияют на уровень остеокальцина у здоровых детей. Полученные результаты не противоречат исследованиям ученых из Канады, в котором были обследованы 356 детей от 6 до 18 лет [99]. Все авторы сходятся во мнении, что при анализе результатов стоит обращаться к референсным значениям, которые предоставляются производителями лабораторных тестов, а также проводить тестирование детей на предмет оценки биохимических маркеров костного метаболизма в сыворотки крови и учитывать тот факт, что они раньше появляются в кровеносном русле, чем происходит изменение костной ткани, это является хорошей альтернативой исследованиям с использованием рентгеновской

двухэнергетической остеоденситометрии, поскольку может применяться у детей до 5 лет избегая излучения [62].

Маркерами процесса резорбции являются изомеризованные телопептиды, они специфичны только для костной ткани и не подвержены деградации, поэтому имеет важное значение для диагностики. Более информативным маркером костной резорбции является С-терминальный пептид коллагена I типа, который является продуктом распада коллагена I типа и составляет 90% костного матрикса [77]. Входящая в структуру СТх α – аспарагиновая кислота преобразуется в β форму (β – CrossLaps, β СТх-I). Увеличение концентрации изомеризованных телопептидов в крови, чаще всего происходит при физиологической или патологической повышенной костной резорбции [53]. N-терминальный пропептид проколлагена I типа и СТх-I считаются наиболее стабильными и с хорошей воспроизводимостью [91, 101].

Основными показателями фосфорно-кальциевого обмена являются:

– Кальций: его определяют для диагностики и скрининга остеопороза, гипотонии мышц. Концентрация кальция в сыворотки крови является постоянной величиной и составляет 2,25-2,7 ммоль/л [52]. Кальций в крови находится в двух формах – ионизированный и связанный с белком. Учеными определены механизмы поддержания физиологического уровня кальция крови: всасывание в кишечнике, реабсорбция в почках и за счет регуляции его метаболизма в костной ткани. Нарушение этих процессов приводит к гипо- или гиперкальциемии. Гипокальциемия наблюдается при гипопаратиреозе, гиповитаминозе D, при рахите у детей. Реже гипокальциемия является показателем острого панкреатита, печеночной недостаточности. Гиперкальциемия: встречается при первичном гиперпаратиреозе, гипервитаминозе D, реже при недостаточности надпочечников [85].

– Фосфор: около 80% фосфора находится в костной ткани в виде солей кальция-гидроксиапатитов, остальная часть в мягких тканях. В тканях фосфор содержится внутри клеток, в составе соединений. Концентрация фосфатов в плазме крови зависит от их реабсорбции в канальцах почек, соотношения синтеза и

резорбции костной ткани. Референсные значения различают по возрасту и полу. Дети до 2-х лет 1,45-2,16 ммоль/л; с 2-х до 12 лет 1,45-1,78 ммоль/л; 12-60 лет 0,87-1,45 ммоль/л; женщины старше 60 лет 0,90-1,32 ммоль/л; мужчины старше 60 лет 0,74-1,20 ммоль/л. Основным регулятором фосфорного обмена является кальцитонин, витамин D и паратгормон. Повышение значений фосфора крови наблюдается при: витамин D резистентном рахите, повреждении почечных канальцев, гиперпаратирозидизме. Снижение значений фосфора встречается при гипопаратирозидизме. При выраженном снижении фосфора в крови в сочетании с переломами, мышечной слабостью, следует исключить фосфопеническую остеомалацию, что часто встречается в детском возрасте [52, 102].

В литературе сформулированы понятия об основных маркерах костного метаболизма у детей с ПА, с целью генетического скрининга и оценки костного метаболизма [16].

1.3 Роль элиминационных диет у детей с пищевой аллергией

По данным ВОЗ и Всемирной аллергологической организации World Allergy Organization (WAO) диагноз Пищевая аллергия не вынесен как самостоятельное заболевание [90, 95]. Последние исследования позволили подтвердить, что в развитии ПА лежит механизм патологического иммунного ответа к различным видам пищевых антигенов. Неиммунологическую реакцию – в виде непереносимости пищевых продуктов, принято считать псевдоаллергией, а непереносимость, обусловленную ферментативной недостаточностью – ферментопатией [2, 28, 39].

Многочисленные исследования показали, что фактором ПА являются белки в виде гликопротеидов с молекулярной массой от 18000-40000 Da, реже аллергены представлены гаптенами и полипептидами.

В мировом сообществе аллергологов выделяют «большую восьмерку аллергенов»: молоко, яйца, пшеница, арахис, орехи, соя, рыба, морепродукты.

Однако, по последним данным в США регламентирующего документа The Food Allergy Safety, Treatment, Education, and Research Act of 2021 (FASTER), девятым аллергеном добавлен кунжут.

По литературным данным развитие АтД, только в 30% случаев связано с ПА [29, 49]. Ранее считалось оправданным исключение из рациона всех облигатных аллергенов или продуктов, вошедших в «большую восьмерку». Однако многолетние наблюдения показали несостоятельность назначения неспецифических гипоаллергенных диет, так как у ряда пациентов с проявлениями ПА при длительной гипоаллергенной диете не наступает улучшение или ремиссия [56]. С момента появления высокочувствительных тестов: в виде определения специфических IgE (sIgE) к пищевым аллергенам, стали применять индивидуальный подход при назначении элиминационных диет [50]. В последнее время пациентам с ПА проводят комплексное исследование с изучением типирования аллоантигенов HLA, sIgE антител на основные антигены, уровень общего IgE. По мнению ученых, типирование аллоантигенов дает возможность прогнозировать интенсивность выработки sIgE антител на различные антигены, а также показывает влияние генетических характеристик на уровень общего IgE [27, 48]. Донецкими учеными на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии изучали данные по частоте сенсибилизации и аллергических реакций на пищевые продукты, разработали тесты, позволяющие применять новый подход для назначения разрешительно-элиминационных диет [48]. Исследования зарубежных ученых так же подтверждают, что единственным доступным методом лечения ПА является элиминационная диета, так как в настоящее время аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) пищевыми аллергенами находится в стадии разработки [86].

Поскольку ПА является хроническим заболеванием и клинические проявления могут сохраняться длительно, пациенты вынуждены находиться на элиминационной диете с исключением жизненно важных пищевых продуктов [45]. Литературные данные свидетельствуют о том, что молоко и яйца являются ведущими аллергенами. В связи с исключением этих продуктов из рациона, у детей

возникает алиментарно-зависимый дефицит кальция, витамина D, что приводит к нарушению фосфорно-кальциевого обмена и остеогенеза [92]. По клиническим рекомендациям элиминационные диеты принято разделять на диагностическую (сроком до 2х недель) и лечебную (сроком от 2-х недель до 1 года). При этом соблюдение строгих элиминационных диет более 6 месяцев неблагоприятно сказывается на нарушении пищевого статуса. Особенно эта проблема актуальна у детей младшего возраста.

1.4 Современные методы изучения состава тела у детей с пищевой аллергией

Для изучения нарушения пищевого статуса и компонентного состава тела у детей применялись: антропометрические методы, проводилась стандартная калиперометрия, рентгенологическое исследование, магнитно-резонансная томография, ультразвуковые методы, подводное взвешивание, однако перечисленные методы имеют недостатки, ввиду трудоемкости проведения исследований, невозможности применения у детей раннего возраста. Кроме того, отсутствуют разработанные материалы по референсным значениям.

1.5 Гидростатическое взвешивание

До недавнего времени золотым стандартом изучения состава тела являлся метод гидростатического взвешивания в традиционной двухкомпонентной модели. Метод основан на отличиях плотности жировой и безжировой массы. При этом методе измерение веса тела проходит в стандартных условиях и при погружении тела в воду. Полученные данные используются для определения состава тела вместе с результатами остаточного объема воздуха в легких, дополнительно применяя формулы для вычисления процента жировой массы тела (ЖМТ). Активно данный метод использовался в 90-е годы XX века. В настоящее время метод гидростатического взвешивания утратил свою актуальность с появлением более

точных способов оценки состава тела [7]. К ним относится метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА).

1.6 Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) – метод лучевой диагностики основанный на прохождении излучения через ткани тела разной плотности, регистрации ослабления рентгеновского излучения. Современные сканы позволяют оценивать минеральную плотность скелета, жировую и мышечную ткань. Плюсами данного метода являются: более низкая лучевая нагрузка, чем классический рентгенологический метод, короткое время исследования (до 20 минут); Минусами: отсутствие мобильности оборудования, аппарат стационарного использования, отсутствие возможности использования у детей раннего возраста, рекомендуемый возраст проведения исследования – 5 лет и более. Заложенное программное обеспечение усредняет плотность тканей содержащего преимущественно костную и жировую ткань, относит их к тощей массе, что дает неточную оценку общего количества жировой массы [71, 80].

В Дании в 2021 г. проводили исследования по оценки достоверности измерений методом биоимпедансометрии и методом сканированием ДРА. Было обследовано 127 детей средний возраст которых составлял $10,7 \pm 0,5$ лет, из них 70 мальчиков и 57 девочек. Оценивали: вес, мышечную массу, индекс массы тела (ИМТ), жировую массу. Были доказаны валидность и надежность показателей двух сравниваемых методов. Преимуществом биоимпедансного метода, по мнению исследователей из Дании, были: сравнительно небольшая стоимость оборудования, метод безопасный, неинвазивный, мобильный, простота использования, возможность массового обследования, возможность использования у детей, имеющих ограничения для проведения исследования ДРА [14]. На сегодняшний день самым удобным, экономически выгодным, мобильным является метод биоимпедансометрии. В России он применяется с 1989 г. [5, 10]. Метод основан на проводимости зондирующего тока и свойствах биологических тканей, удельное

электрическое сопротивление в них будет различно, за счет разного содержания электролитов и жидкости. Например, сопротивление тощей массы в 10 раз ниже, чем в жировой. На удельное сопротивление биологических тканей влияют патофизиологические и физиологические факторы. Легкие изменяют электропроводимость при воздухонаполнении, лимфа и кровь при изменении содержания электролитов и белков в следствии патологического процесса (в результате опухолевых отеков) по сравнению со здоровой тканью. Это позволяет применять метод биоимпедансометрии для количественной оценки изменений состояния патологической ткани [58].

В настоящее время создано множество анализаторов состава тела методом биоимпедансометрии. Нами проанализирована литература по эффективности использования и точности измерений многочастотными аппаратами: InBody S10 (южная Корея), BodyStat 1500MDD (UK), Quanyum X (RJL Systems, Inc., USA). При сравнении методик проведения биоимпедансометрии, врачами сформулированы следующие доводы в пользу аппарата InBody S10:

- в анализаторе заложена методика выполнения измерений в разных положениях тела (стоя, лежа, сидя), что важно при применении у детей более младшего возраста и маломобильных пациентов;

- верификации расчетных формул основываются не только на сравнении общей массы организма, антропометрических данных, сопротивления нескольких видов биологических тканей, оценки скорости метаболических процессов, а в сравнении с данными рентгеновской денситометрии, где получена высокая степень корреляции (больше 0,93);

- точность параметров, заложенных в аппарате позволяют оценивать резервные возможности организма, риски заболеваний, эффективность элиминационных диет [33, 68].

В проанализированной литературе не обнаружено исследований, направленных на изучение композиционного состава тела у детей с пищевой аллергией (ПА). Вместе с тем, имеются работы, посвящённые аналогичной оценке при других формах аллергической патологии. В частности, в одном из

исследований была поставлена цель выявить особенности состава тела у детей с аллергическим ринитом и ожирением с использованием метода биоимпедансометрии [15]. В исследование были включены 90 детей в возрасте от 7 до 10 лет, страдающих аллергическим ринитом на фоне избыточной массы тела. Исследователи пришли к выводу, что дети с аллергическим ринитом и ожирением имели повышение показателей: ЖМТ, жировой массы (ЖМ), тощей массы (ТМ), активной клеточной массы (АКМ (кг)), скелетно-мышечной массы (СММ (кг)), общей жидкости ОЖ, по сравнению с контрольной группой. Впервые было показано: у детей с диагнозом аллергический ринит и ожирением меньше изменены показатели ТМ и СММ, общей и внеклеточной жидкости, чем у детей с ожирением, но без аллергического ринита [11, 65].

Проведенный анализ литературы, соответствующей теме диссертации, показал необходимость исследований полиморфизма гена VDR у детей с ПА и его влияние на риск развития тяжелого течения данного заболевания, а также факторов, моделирующих дефицит витамина D и нарушения процессов костного метаболизма. Всестороннее исследование данной темы диктуется тем, что как в теории, так и в практике имеются спорные вопросы, связанные с отсутствием персонализированного подхода к обследованию, лечению, отслеживанию эффективности терапии. Отсутствие систематизации данных и референсных значений показателей компонентного состава тела у детей раннего возраста способствует поиску новых подходов решения проблемы.

Реализация задач диссертации будет иметь важную научно-практическую значимость.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн 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) [35]. 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 2.

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, $n = 21$.

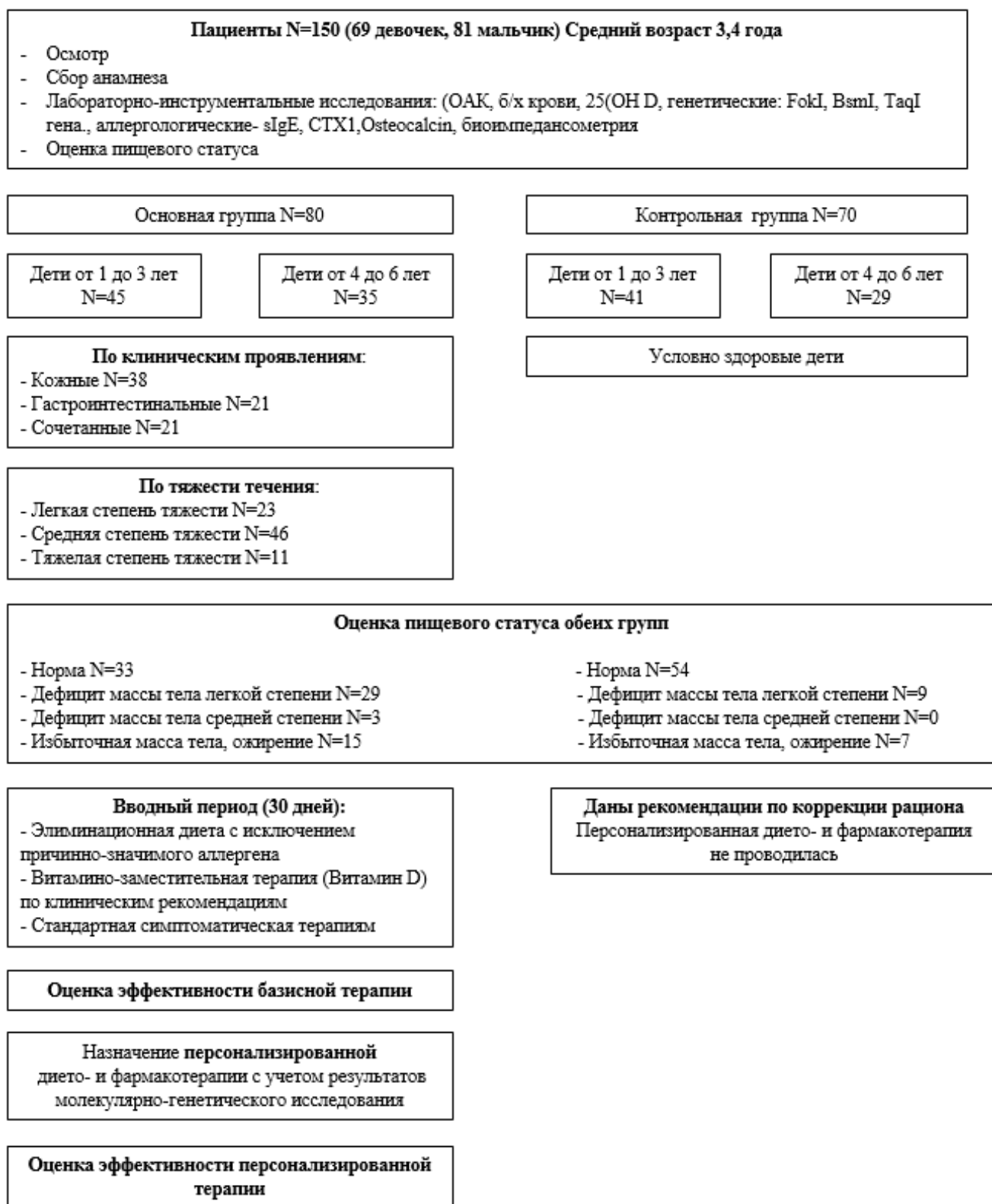


Рисунок 2 – Дизайн исследования

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.) [31].

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 [31].

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические методы обследования

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 [31].

Клиническими проявлениями кожной формы ПА был АД, 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/мокнутие, эскориации, лихенификация/шелушение, сухость кожи) и распространенность кожного процесса в процентах, субъективные критерии в баллах, (интенсивность зуда, выраженность нарушения сна) [54]. Оценка степени

тяжести атопического дерматита (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. В ходе сбора анамнеза учитывали также: наследственный фактор, течение беременности с целью выявления внутриутробной сенсибилизации, гипоксии плода, терратогенных факторов. Важным диагностическим критерием был факт грудного вскармливания и его продолжительность. Сроки введения прикорма, оценка переносимости введенных в рацион продуктов. Учитывали также перенесенные заболевания, наличие хронических форм. Для оценки рисков тяжести течения заболевания уточняли сроки манифестации аллергии, а также наличие и отсутствие данных за атопический марш.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

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

тестируемых аллергенов для некоторых пациентов расширяли индивидуально на основании анамнеза и клинических проявлений [31].

Для определения концентрации 25(OH)D использовали метод иммунохемилюминесценции на автоматическом анализаторе Immulite Xp 2000i, США [32].

Для определения маркеров костного метаболизма (остеокальцин и СТх-I) использовали метод ИФА на плашках (Bio Vendor Immunodiagnostic systems, США). Анализ проводился из замороженной сыворотки, которая хранилась при температуре -80°C .

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). В связи с трудностями сбора суточной мочи у детей младшего возраста, для анализа кальция в разовой порции мочи был применён о-крезолфталеиновый метод.

Молекулярно-генетические исследования включали анализ полиморфных генотипов FokI, BsmI и TaqI гена рецептора витамина D (VDR). Для проведения генетического тестирования отбиралась цельная венозная кровь, которая помещалась в вакуумные пробирки с 0,05М раствором ЭДТА, с соблюдением требования сдачи натощак [32].

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) [32].

2.2.3 Инструментальные методы исследования

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» [31].

Антропометрические данные оценивались по программе Anthro, AnthroPlus (Рисунок 3) [31].



Рисунок 3 – Программа Anthro, AnthroPlus [31]

Использовался расчет Z-score показателей с помощью программы Anthro и AnthroPlus (разработчик WHO (World Health Organization)), в соответствии с классификацией нарушений пищевого статуса: Дефицит массы тела легкой степени (МКБ-10-E 44.1) для детей 0-5 лет – вес по возрасту/вес по росту < -1 до -2 SD, для детей 5-18 лет – ИМТ/возраст < -1 SD до -2 SD [31].

Дефицит массы тела средней степени тяжести (МКБ-10-E 44.1) для детей 0-5 лет – вес по возрасту/вес по росту < -2 до -3 SD; для детей 5-18 лет – ИМТ/возраст < -2 SD до -3 SD [31].

Тяжелый дефицит массы тела (МКБ-10-E43) для детей 0-5 лет – вес по возрасту/вес по росту < -3 SD; для детей 5-18 лет – ИМТ/возраст < -3 SD [31].

Избыточная масса тела для детей 0-5 лет – ИМТ/возраст > 2 SD до 3 SD; для детей 5-18 лет ИМТ/возраст > 1 SD [31].

Состав тела оценивался методом биоимпедансометрии (InBody S10), страна производитель – Южная Корея (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Аппарат InBody S10

Оценка состава тела методом биоимпедансометрии в качестве инновации использовалась у детей от 1 года, для разработки алгоритма персонализированной терапии. Исследование композитного состава тела у детей проводилось в положении лежа или сидя. Правильная поза во время исследования обеспечивала надежность и точность результата. Обследование проводилось в течение 10-15 минут. Перед тестом ребенок находился в горизонтальном положении для равномерного распределения жидкости в организме.

Использовались электроды сенсорного и адгезивного типа. Верхние конечности пациента располагались под углом 45°, бедра разведены. Электроды накладывались: RA: Правая рука, LA: Левая рука, RL: Правая нога, LL: Левая нога. Ручные электроды накладывались на большой и средний пальцы.

Адгезивные ручные электроды накладывались по принципу ЭКГ, использовались у детей от 1 года и у детей с поведенческими особенностями. Ножные электроды накладывались в области голеностопного сустава.

Результаты проведенного исследования формировали на бланке в электронном виде. 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).

2.2.4 Оценка фактического питания

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. Проводили стандартное анкетирование законными представителями исследуемых детей. Полученные данные обрабатывались для дальнейшей оценки относительных величин потребления энергии за счет нутриентов. Расчет производили с применением справочных материалов о химическом составе продуктов, калоража. Учитывали потери пищевых веществ при кулинарной обработке. Показатели фактического питания применялись для комплексной оценки пищевого статуса обследуемых.

2.2.5 Статистические методы обработки результатов исследования

Статистическая обработка данных исследования была проведена с использованием программных пакетов Statistica 10.0 и SAS JMP 11. Для описания количественных характеристик применялись среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». 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 (χ^2). Корреляция между количественными признаками рассчитывалась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Сила корреляционной связи была определена

на основе коэффициента корреляции r : значение $r(a, b) > 0,70$ указывало на сильную связь между a и b ; $0,5 < r < 0,7$ — на среднюю силу связи; $0,3 < r < 0,5$ — на умеренную корреляционную связь; $0,2 < r < 0,3$ — на слабую корреляционную связь; $r < 0,2$ — на очень слабую связь [31, 35, 57]. Для моделирования тяжести течения заболевания использовался метод деревьев классификации, что позволило исследовать влияние отдельных переменных на общий прогноз. 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 T-критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости был установлен на уровне 0,05.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

3.1 Особенности клинических проявлений у детей с пищевой аллергией

Под наблюдением находилось 150 детей в возрасте от 1 года до 6 лет, среди них 69 девочек и 81 мальчиков, средний возраст составил $3,44 \pm 1,61$. Контрольную группу составили 70 практически здоровых детей аналогичного возраста (Таблица 1, Рисунок 5).

Таблица 1 – Средний возраст детей основной и контрольной групп

Показатель	M±S Основная (N = 80)	M±S Контрольная (N = 70)	Уровень P
Возраст, лет	$3,39 \pm 1,70$	$3,49 \pm 1,52$	0,4837

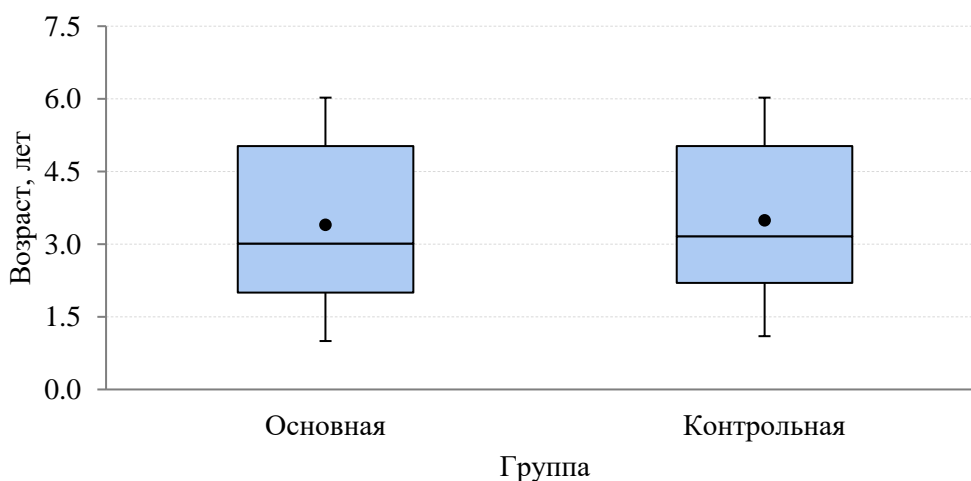


Рисунок 5 – Средний возраст наблюдаемых детей

Дети из основной и контрольной групп статистически не были различны по полу ($p = 0,6935$). В основной группе мальчиков было 52,5%, девочек было 47,5%, а в контрольной группе 55,71% и 44,29% соответственно.

Дети были распределены на следующие возрастные периоды:

- ранний возраст (от 1 года до 3 лет), n = 86 (57,30%);
- дошкольный возраст (от 4 лет до 6 лет), n = 64 (42,70%).

Дети были распределены по степени тяжести проявлений ПА:

- легкая степень проявлений ПА, n = 23 (28,80%);
- средняя степень проявлений ПА, n = 46 (57,50%);
- тяжелая степень проявлений ПА, n = 11 (13,80%).

Также дети были распределены по клиническим проявлениям ПА:

- кожные, n = 38 (47,50%);
- гастроинтестинальные, n = 21 (26,20%);
- сочетанные, n = 21 (26,20%).

В группе детей в возрасте от 1 до 3 лет кожные проявления отмечались 40% (n = 18), гастроинтестинальные в 26,67% (n = 12) и сочетанные 33,33% (n = 15). В группе детей в возрасте от 4 до 6 лет кожные проявления встречались в 57,14% (n = 20), гастроинтестинальные 25,71% (n = 9), сочетанные 17,14% (n = 6) случаев. Таким образом, кожные и гастроинтестинальные проявления ПА в обеих возрастных группах встречаются одинаково часто, тогда как сочетанные проявления чаще наблюдались у детей в возрасте от 1 до 3 лет (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение детей с различными проявлениями ПА с учетом возраста

Проявления ПА	1-3 года, (N = 45)	4-6 лет, (N = 35)	Уровень P
Кожные	18 (40,00%)	20 (57,14%)	0,2028
Гастроинтестинальные	12 (26,67%)	9 (25,71%)	
Сочетанные	15 (33,33%)	6 (17,14%)	

В группе детей в возрасте от 1 до 3 лет чаще наблюдалось тяжелое течение ПА, по сравнению с возрастной группой 4-6 лет (17,8%, 8,6% случаев соответственно). Легкое течение преобладало у детей в возрасте 1-3 лет – 26,67%. Средняя степень тяжести течения ПА встречалась одинаково часто (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов в зависимости от тяжести течения заболевания и возраста

Тяжесть течения ПА	n = 80		Уровень P
	1-3 года, (n = 45)	4-6 лет, (n = 35)	
Средняя	25 (55,56%)	21 (60,00%)	0,4876
Легкая	12 (26,67%)	11 (31,43%)	
Тяжелая	8 (17,78%)	3 (8,57%)	

Сравнительный анализ степени тяжести течения ПА (Таблица 4) показал преобладание среднетяжелого течения заболевания независимо от клинических форм (61,9%, 57,14%, 55,26% соответственно).

Таблица 4 – Тяжесть течения заболевания в зависимости от клинических проявлений пищевой аллергии

Тяжесть течения ПА	n = 80			Уровень P
	Гастроинтестинальные проявления (n = 21)	Сочетанные проявления (n = 21)	Кожные проявления (n = 38)	
Средняя	13 (61,90%)	12 (57,14%)	21 (55,26%)	0,7529
Легкая	4 (19,05%)	6 (28,57%)	13 (34,21%)	
Тяжелая	4 (19,05%)	3 (14,29%)	4 (10,53%)	

Клиническим маркером кожных проявлений пищевой аллергии (ПА) в представленной когорте пациентов являлся атопический дерматит (АтД), который в 47,5% случаев протекал в тяжёлой форме, в 37,5% — со среднетяжёлым течением, и лишь в 15% наблюдений — с лёгкой формой заболевания.

У детей с тяжёлым течением АтД среднее значение индекса SCORAD составило $58,14 \pm 2,63$ балла. Кожные изменения характеризовались обширной площадью поражения и высокой степенью выраженности клинической симптоматики: отмечались выраженная эритема, отёчность, множественные папулёзные элементы, экссудация, наличие корок, эскориации, очаги лихенификации, интенсивный кожный зуд, сопровождающийся нарушениями сна.

При среднетяжёлом течении заболевания индекс SCORAD составил $32,03 \pm 1,43$ балла. Кожные проявления включали выраженную эритему, отёк, отдельные очаги лихенификации, выраженную сухость и шелушение кожи, кожный зуд, а также умеренные нарушения сна. В лёгкой форме АД индекс SCORAD составлял $12,12 \pm 1,43$ балла. Кожные изменения носили ограниченный характер, локализовались преимущественно на лице и конечностях и проявлялись в виде умеренной эритемы, единичных папулёзных элементов и сухости кожи при отсутствии выраженного зуда [23].

У детей с гастроэнтестинальной аллергией наиболее частыми жалобами были нарушения частоты и характер стула. Боли в животе и метеоризм наблюдались у 61,9% детей. Срыгивания и рвота чаще отмечались у детей у 1 до 3 лет и практически не наблюдались у детей старше 5 лет, в 28,57% детей гастроинтестинальные симптомы сопровождались снижением и избирательным аппетитом. Сочетанные (кожные и гастроинтестинальные) симптомы имели 26,25% детей, при чем изолированные кожные проявления чаще регистрировались у детей от 1 до 3 лет.

Таким образом, ПА у обследованных детей характеризовалась многообразием симптомов, среди которых у детей первых лет жизни преобладали кожные и гастроинтестинальные симптомы. Дебют ПА был связан с употреблением новых пищевых продуктов, которые явились причинно-значимыми аллергенами и были выявлены с помощью клинических и лабораторных методов исследования.

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

Всем детям основной группы было проведено исследование по выявлению sIgE к различным пищевым аллергенам в сыворотке крови. Использовали стандартизированную аллергопанель, которая включала 16 аллергенов: f2 –

коровье молоко, f3 – треска, f4 – пшеница, f9 – рис, f11 – гречка, f13 – арахис, f26 – свинина, f27 – говядина, f41 – лосось, f45 – дрожжи, f74 – кукуруза, f79 – глютен, f83 – мясо курицы, f217 – соя, f219 – козье молоко, f252 – яйцо куриное (цельное). Количество IgE МЕ/мл и степень сенсibilизации оценивали по референсным значениям и представлены в Таблице 5. Учитывая особенности клинических проявлений и фактического питания, некоторым детям список изучаемых причинно-значимых аллергенов был расширен за счет эпидермальных, пыльцевых, бытовых аллергенов [46].

Таблица 5 – Референсные значения классов аллергии

Ig E МЕ/мл	Класс аллергии	Сенсibilизация
<0,35	0	не определяется
0,36-0,69	1	Низкая
0,70-3,49	2	Умеренная
3,50-17,4	3	Высокая
>17,5	4	Очень высокая

Анализ результатов определения уровней аллергенспецифических IgE к пищевым аллергенам показал, что наиболее частыми причинно-значимыми аллергенами у обследуемых детей с ПА были: яйцо (47,5%), коровье молоко (38,8%), соя (16,3%), треска (13,8%), пшеница (12,5%) случаев [31]. В меньшей степени выявили sIgE к аллергенам риса, говядины и мяса курицы (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота выявления причинно-значимых пищевых аллергенов у обследуемых детей

Аллерген	n=80	%
	abs	
IgE Яйцо цельное	38	47,5%
IgE Коровье молоко	31	38,8%
IgE Соя	13	16,3%
IgE Треска	11	13,8%
IgE Пшеница	10	12,5%

Продолжение Таблицы 6

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%

Установлено, что поливалентная ПА чаще встречалась у детей старше 4-х лет (80%) по сравнению с детьми раннего возраста (64,44%), а моновалентная ПА достоверно чаще отмечалась у детей раннего возраста (35,56%), у детей в возрасте 4-6 лет (20%) соответственно ($p = 0,004$). Данные представлены в Таблице 7. Частота выявления пищевой сенсibilизации достоверно не отличалась от пола наблюдаемых больных ($p=0,623$).

Таблица 7 – 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%)	

Как показали результаты проведенного исследования, поливалентная аллергия чаще встречалась при сочетанных формах ПА 85,71% (n=18), по сравнению с изолированными кожными и гастроинтестинальными проявлениями ПА, 68,42% (n=26) и 61,90% (n=13). При моновалентной аллергии чаще отмечались гастроинтестинальные симптомы 38,10% (n=8), кожные проявления

31,58% (n=12), и почти в 2 раза реже при сочетанных проявлениях 14,29% (n = 3) случаев. Данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Частота встречаемости поли/моновалентной сенсibilизации с учетом клинических проявлений пищевой аллергии

Аллергия	n = 80			Уровень Р
	Гастроинтестинальные Проявления ПА, n = 21	Сочетанные Проявления ПА, n = 21	Кожные Проявления ПА, n = 38	
Поливалентная	13 (61,90%)	18 (85,71%)	26 (68,42%)	0,2031
Моновалентная	8 (38,10%)	3 (14,29%)	12 (31,58%)	

Мы провели анализ полученных данных sIgE к аллергенам основных пищевых продуктов, оказалось, что у больных сенсibilизация по анализу крови не выявлялась, однако у больных имелись клинические проявления ПА, что указывает на не IgE зависимый тип аллергии. Так, в случае с аллергеном коровьего молока из 80 обследуемых детей 49 пациентов имели отрицательный результат sIgE антител в крови. Аллергия на коровье молоко обнаружена у детей от 1 года до 3 лет, отмечается более высокий класс аллергии. Данные представлены в Таблицах 9, 10, 11.

Таблица 9 – Распределение уровня sIgE к белкам коровьего молока в зависимости от возраста

IgE Коровье молоко Класс аллергии	n = 80		Всего	Уровень Р
	1-3 года, n = 45	4-6 лет, n = 35		
0	23 (51,11%)	26 (74,29%)	49	0,2596
1	9 (20,00%)	5 (14,29%)	14	
2	8 (17,78%)	4 (11,43%)	12	
3	3 (6,67%)	(0,00%)	3	
4	1 (2,22%)	(0,00%)	1	
6	1 (2,22%)	(0,00%)	1	

Оценка результатов исследования выявила повышенный уровень sIgE к белкам коровьего молока у детей с кожными и гастроинтестинальными проявлениями.

На втором месте по частоте встречаемости высокие уровни sIgE к аллергенам трески у детей старшего возраста (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение больных по уровню sIgE к аллергенам трески, в зависимости от возраста

IgE Треска Класс аллергии	n = 80		Всего	Уровень P, (df = 4)
	1-3 года, n = 45	4-6 лет, n = 35		
0	39 (86,67%)	30 (85,71%)	69	0,5152
1	5 (11,11%)	2 (5,71%)	7	
2	1 (2,22%)	1 (2,86%)	2	
3	(0,00%)	1 (2,86%)	1	
4	(0,00%)	1 (2,86%)	1	

Аналогичные результаты получены по частоте встречаемости аллергии на сою (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение больных по уровню sIgE к аллергенам сои, в зависимости от возраста

IgE Соя Класс аллергии	n=80		Всего	Уровень P
	1-3 года, n = 45	4-6 лет, n = 35		
0	39 (86,67%)	28 (80,00%)	67	0,3515
1	3 (6,67%)	3 (8,57%)	6	
2	1 (2,22%)	4 (11,43%)	5	
3	1 (2,22%)	(0,00%)	1	
4	1 (2,22%)	(0,00%)	1	

Заключение: таким образом, изучение этиологической структуры пищевой аллергии у детей первых шести лет жизни показал, что наиболее часто обострение

симптомов было связано с приемом таких пищевых аллергенов, как коровье молоко, соя и треска.

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ПИЩЕВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

4.1 Оценка показателей физического развития больных пищевой аллергией

Для оценки физического развития детей в ПА использовали антропометрию (измерение массы тела и линейного роста ребенка), данные оценивали по программе Anthro и AnthroPlus, а также метод биоимедансометрии для определения композиционного состава тела. Группу контроля составили практически здоровые дети аналогичного возраста (1-6 лет).

Оценка пищевого статуса показала, что снижение показателей Z-score в 1,5 раза чаще отмечалось у детей с ПА по сравнению с группой контроля (41,25% против 77,14%) (Таблица 12) [32].

Таблица 12 – 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	0,0003
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	

Дефицит массы тела легкой степени преобладал у детей из основной группы и составил 36,25% (n = 29), а в контрольной группе 12,86% (n = 9). Избыточная масса тела преобладала в основной группе и составила 13,75% (n = 11) случаев, в контрольной группе 10,00% (n = 7) соответственно. Дефицит массы тела средней

степени и риск избыточной массы тела встречались только в основной группе 3,75% (n = 3) (Рисунок 6).

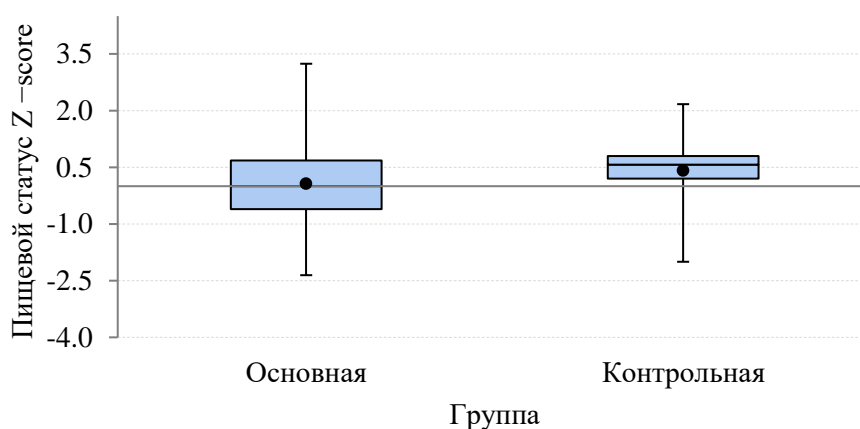


Рисунок 6 – Сравнительный график пищевого статуса детей основной и контрольной групп

Анализ частоты встречаемости дефицита веса у пациентов в зависимости от возраста показал, что дети в возрасте от 1 до 3 лет чаще имели дефицит веса легкой степени (42,22%) по сравнению с возрастной группой 4-6 лет (28,57%) $p = 0,2335$. Избыточная масса тела зафиксирована только у 4 больных (8,89%) в возрасте от 1 до 3 лет и 7 (20,00%) – 4-6 лет (Таблица 13) [31].

Таблица 13 – Пищевой статус детей с пищевой аллергией в зависимости от возраста [31]

Пищевой статус, Z-score	n=80		Уровень P
	1 –3 года, n=45	4 –6 лет, n=35	
Норма	16 (35,56%)	17 (48,57%)	0,2335
Дефицит массы тела легкой степени	19 (42,22%)	10 (28,57%)	
Избыточная масса тела	4 (8,89%)	7 (20,00%)	
Дефицит массы тела средней степени	2 (4,44%)	1 (2,86%)	
Риск избыточной массы тела	3 (6,67%)	(0,00%)	
Ожирение	1 (2,22%)	(0,00%)	

Анализ параметров состава тела, выполненный методом биоимпедансометрии, показал, что среди детей с пищевой аллергией (ПА) в возрасте от 1 до 3 лет нормальная масса тела наблюдалась у 16 (35,56%) обследуемых. Однако при оценке композиционного состава тела у данной подгруппы у 60% детей было выявлено снижение жирового компонента, что носило статистически значимый характер ($p = 0,005$) [21]. Среди детей в возрастной группе от 4 до 6 лет нормальные показатели массы тела были зафиксированы у 48,5% ($n = 17$); при этом у 40% из них также отмечались отклонения в виде уменьшения жирового компонента. Кроме того, у детей 4-6 лет отмечалось повышение содержания жира в теле в 20% случаев ($p = 0,005$). В обеих возрастных группах у детей с нормальной массой тела, отмечалась тенденция к развитию риска дефицита массы тела, показатели процентного содержания жира в теле и массы скелетной мускулатуры, приближались к нижней границы значений. Данное состояние связано с алиментарным фактором [25]. И вероятно обусловлено обострением и непрерывно-рецидивирующим течением основного заболевания.

Дети с дефицитом массы тела легкой и средней степени имели нарушение компонентного состава: понижение тощей массы, белка, жира и минеральных веществ, причем с повышением выраженности заболевания отмечалась тенденция к снижению показателей всех основных компонентов состава тела.

Показатели Z-score подтверждали результаты биоимпедансометрии в обеих возрастных группах. Детей с дефицитом массы тела и дефицитом белков было 87,5% $n=28$, с дефицитом жиров 100% $n=32$, с дефицитом углеводов 90,6% $n=29$. Даже у детей с нормальным весом выявился дефицит белка в 30,3% $n=10$ случаев, дефицит жиров 54,5% $n=18$, дефицит углеводов 60,6% $n=20$ ($p_1 = 0,0338$, $p_2 = 0,0020$, $p_3 = 0,0125$). Данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Зависимость пищевого статуса и основных показателей фактического питания

Показатель фактического питания	Избыток массы тела, $n = 15$	Норма, $n = 33$	Дефицит массы тела, $n = 32$	Уровень P
Дефицит белка	3 (20%)	10 (30,3%)	28 (87,5%)	0,0338

Продолжение Таблицы 14

Дефицит жиров	0 (0,0%)	18 (54,5%)	32 (100,0%)	0,0020
Дефицит углеводов	4 (26,6%)	20 (60,6%)	29 (90,6%)	0,0125

4.2 Оценка фактического питания у больных пищевой аллергией

Развитие ребенка может быть гармоничным при соблюдении сбалансированного питания, когда удовлетворяются физиологические потребности в белках, жирах, углеводах, а также основных макро и микроэлементах. Важным критерием развития человека является баланс расхода энергии и количества поступающих нутриентов [51]. Однако дети с ПА вынуждены соблюдать элиминационные диеты с исключением из рациона важных для роста и развития продуктов питания. Вопрос о длительности соблюдения элиминационных диет до сих пор остается не ясным.

При анализе фактического питания у детей с ПА в 65% случаев ($n = 52$) был отмечен дефицит потребляемых ккал/сут. Физиологические нормы потребления энергии у детей 1-6 лет составляет от 1300 до 1800 ккал/сут.. (с увеличением возраста) согласно с Методическими рекомендациями (МР 2.3.1.0253–21).

Известно, что недостаточное потребление белка (менее 50% рекомендуемой возрастной нормы: 1-2 г – 39 г/сут.; 3-6 лет 54 г/сут.) практически в 2 раза увеличивает вероятность снижения минеральной плотности костей за счет уменьшения всасывания кальция в кишечнике.

Средний показатель белка у детей в группе от 1-3 лет ($n = 45$) составил $43,84 \pm 11,31$ г/сут., а в группе детей от 4-6 лет ($n = 35$) $57,49 \pm 14,10$ г/сут. В группе от 1 до 3 лет был выявлен дефицит белков в суточном рационе и в среднем составил $-2,56 \pm 10,24$ г/сут., а в группе детей 4-6 лет средний показатель указывал на профицит потребления белка и составил $3,49 \pm 14,10$ г/сут. данные отражены на Рисунке 7.

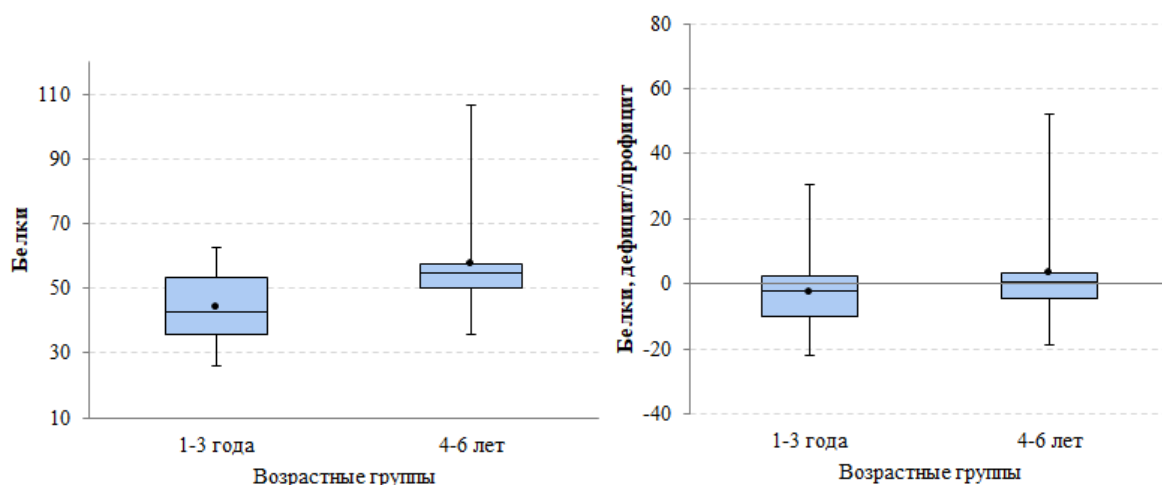


Рисунок 7 – Статистические показатели для каждого значения переменной «Возрастные группы» по показателю белки, дефицит/профицит

Согласно возрастным нормативам, суточное потребление жиров в дошкольном возрасте составляет около 40 г, а у детей дошкольного возраста — порядка 60 г. У обследованных детей показатели потребления жиров соответствовали указанным возрастным нормам. В то же время рекомендованные значения суточного потребления углеводов составляют 188 г для детей в возрасте 1–2 лет и 261 г — для возрастной группы 3–6 лет. У детей с ПА в обеих возрастных категориях было зафиксировано недостаточное поступление углеводов по сравнению с нормативными показателями.

Оценка фактического питания также показала, что при адекватном уровне ккал/сут у детей с ПА отмечается недостаток микронутриентов, оказывающих неблагоприятное влияние на процессы усвоения пищи.

Согласно данным литературы, потребление Са с молочными продуктами меньше 50% рекомендуемой возрастной нормы в 2,7 раза повышает риск развития остеопении [56]. Физиологическая потребность кальция для детей от 1 до 3 лет составляет 800 мг/сут., а для детей 4-6 лет – 900 мг/сут. По результатам анализа фактического питания был выявлен дефицит Са в обеих возрастных группах, который составил $-157,22 \pm 128,39$ мг/сут. и $-122,56 \pm 129,60$ мг/сут. соответственно. Средние показатели потребления Са с пищей $700,56 \pm 117,37$ мг/сут. в группе от 1 до 3 лет и $777,44 \pm 129,60$ мг/сут. ($p = 0,0073$), данные отражены на Рисунке 8.

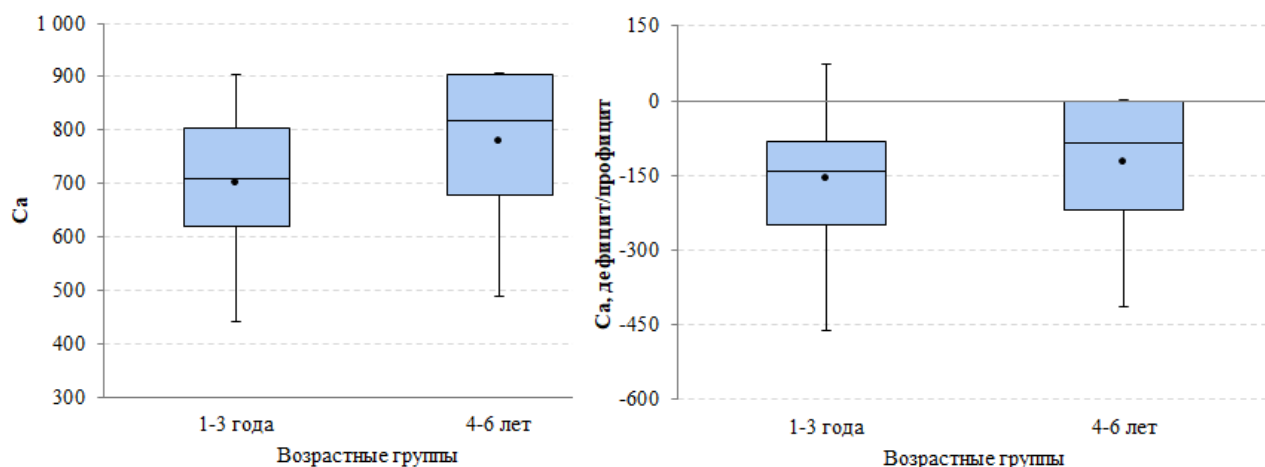


Рисунок 8 – Статистические показатели для каждого значения переменной «Возрастные группы» по показателю Ca, дефицит/профицит

Средние показатели фосфора в анализе фактического питания у детей с ПА были $718,64 \pm 84,92$ мг/сут., максимум составил 809,00 мг/сут., минимум 464,00 мг/сут. Физиологическая потребность у условно здоровых детей в возрасте 1-2 лет 600 мг/сут., 3-6 лет – 700 мг/сут. Средние показатели дефицита фосфора у обследуемых детей ($n = 80$): $-57,61 \pm 80,60$ мг/сут. Недостаточность фосфатов приводит к анемии и рахиту. Идеальное соотношения кальция к фосфору для усвоения и всасывания кальция, должно составлять 1:1. Данные, используемые при анализе, представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Средние величины количественных показателей, используемые в анализе данных

Показатель $n = 80$	$\bar{X} \pm S$
Белки	$49,81 \pm 14,26$
Белки, дефицит/профицит	$0,09 \pm 12,37$
Жиры	$50,20 \pm 14,99$
Жиры, дефицит/профицит	$-5,05 \pm 13,82$
Углеводы	$211,59 \pm 64,42$
Углеводы, дефицит/профицит	$-28,75 \pm 57,65$
ККал	$1\ 460,39 \pm 376,30$

Продолжение Таблицы 15

ККал, дефицит/профицит	$-197,11 \pm 321,18$
Витамин Д, мкг/сут	$9,98 \pm 3,27$
Витамин Д, дефицит/профицит	$-4,36 \pm 4,14$
Са	$734,19 \pm 127,96$
Са, дефицит/профицит	$-142,06 \pm 129,26$
Р	$718,64 \pm 84,92$
Р, дефицит/профицит	$-57,61 \pm 80,60$
Мg	$144,07 \pm 57,58$
Мg, дефицит/профицит	$-27,43 \pm 45,82$

В контрольной группе также имелись дети с дефицитом ккал/сут. 12,8% случаев ($n = 9$), анализ фактического питания и данные анамнеза показали, что все случаи связаны с индивидуальными предпочтениями ребенка или со сложившимися пищевыми традициями в семье.

Дети с ПА относятся к группе повышенного риска по развитию алиментарно-зависимых дефицитных состояний. Одной из ключевых причин возникновения остеопении, рахита, анемии является недостаточное потребление витамина D с пищей. Не менее важной причиной развития данных состояний является нарушение всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте. Нормой потребления витамина D у детей от 1 до 6 лет принято считать 15,0 мкг/сут. Дети с ПА нуждаются в дотации витамина D путем расширения рациона продуктами, содержащими большое количество витамина D, с учетом индивидуальной переносимости. В случаях непереносимости определенных продуктов дотация витамина D осуществляется за счет лекарственных средств. Дозы подбираются индивидуально с учетом клинико-анамнестических данных.

Анализ фактического питания обследуемых детей ($n = 80$) из основной группы показал: минимальное потребление витамина D с пищей составило 5 мкг/сут., а максимум 15 мкг/сут.

Дети в группе 1-3 лет в среднем потребляли витамин D с пищей $9,45 \pm 3,08$ мкг, а в группе, а в группе 4-6 лет $10,65 \pm 3,42$ мкг. Минимальное потребление

составило 5,00 мкг и 4,80 мкг соответственно. Возрастные группы статистически не различны ($p = 0,1036$). Данные представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Показатели потребления витамина D при анализе фактического питания у детей с ПА в разных возрастных группах

Группа	Витамин D мкг/сут.		
	M±m (min-max)	Me	P
1-3 года n = 45	9,45±3,08 (5,00-15,00)	8,20 [7; 12]	0,1036
4-6 лет n = 35	10,65±3,42 (4,8-15,40)	12,00 [7,50; 13,25]	0,1036

Среднее значение алиментарного дефицита витамина D, поступающего с пищей, составило $-4,69$ мкг у детей в возрастной группе от 1 до 3 лет и $-3,94$ мкг у детей в возрасте от 4 до 6 лет (Таблица 17). Полученные данные подтверждают пищевую природу недостаточности витамина D у детей обеих возрастных категорий. Результаты анализа сыворотки крови на содержание 25(OH)D свидетельствовали о недостаточной обеспеченности витамином D у обследованных пациентов. Так, недостаточность витамина D была выявлена у 26,7% детей в группе 1–3 лет и у 34,3% — в группе 4–6 лет. Дефицит витамина D регистрировался у 11,1% детей младшей возрастной группы и у 28,6% — в старшей. Выраженный дефицит витамина D преобладал среди детей в возрасте 1–3 лет и составил 13,3%, тогда как в группе 4–6 лет аналогичный показатель составил 8,6% [34, 36].

Таблица 17 – Показатели дефицита витамина D поступающего с пищей в разных возрастных группах у детей с ПА

Группа	Витамин D дефицит мкг		
	M±m (min-max)	Me	P
1-3 года n = 45	$-4,69 \pm 4,30$ ($-10,00-9,50$)	$-6,00$ [$-8; -2,20$]	0,2417
4-6 лет n = 35	$-3,94 \pm 3,94$ ($-10,20-7,50$)	$-3,00$ [$-7,65; -1,35$]	

Учитывая средние значения переменных, по которым можно сделать вывод, что исследуемые возрастные группы различаются по ряду показателей (Таблица 18). Эти различия позволяют заключить, что разделение респондентов на группы проведено удачно. Представители двух групп отличаются по потреблению белка ($p < 0,0001$), жиров ($p < 0,0001$), углеводов ($p < 0,0001$), ккал/сут ($p < 0,0001$), фосфора ($p < 0,0001$), магния ($p < 0,0001$), кальция ($p = 0,0073$). По всем этим показателям самые низкие значения указывающие на дефицит потребления белка ($p = 0,0362$) в группе от 1 до 3 лет.

Несмотря на возрастные различия, группы практически не различаются по показателям дефицита витамина D мкг ($p = 0,2417$) и по дефициту кальция в мг ($p = 0,2038$), что предполагает персонализированный подход в коррекции питания.

Таблица 18 – Сравнение значений переменных в возрастных группах (средние \pm среднеквадратичные отклонения) по количественным переменным фактического питания

Категория	Показатель	M \pm S 1-3 года n = 45	M \pm S 4-6 лет n = 35	Уровень P
БЖУ	Белки	43,84 \pm 11,31	57,49 \pm 14,10	<0,0001
	Белки, дефицит/профицит	-2,56 \pm 10,24	3,49 \pm 14,10	0,0362
	Жиры	44,01 \pm 12,80	58,16 \pm 13,92	<0,0001
	Жиры, дефицит/профицит	-7,55 \pm 13,36	-1,84 \pm 13,92	0,0426
	Углеводы	185,98 \pm 57,69	244,51 \pm 57,90	<0,0001
	Углеводы, дефицит/профицит	-38,29 \pm 56,25	-16,49 \pm 57,90	0,0302
	Ккал	1265,71 \pm 310,08	1710,69 \pm 299,90	<0,0001
	ККал, дефицит/профицит	-280,95 \pm 315,10	-89,31 \pm 299,90	0,0051
Витамины и микроэлементы	Витамин Д, мкг/сут	9,45 \pm 3,08	10,65 \pm 3,42	0,1036
	Витамин Д, дефицит/профицит	-4,69 \pm 4,30	-3,94 \pm 3,94	0,2417
	Са	700,56 \pm 117,37	777,44 \pm 129,60	0,0073
	Са, дефицит/профицит	-157,22 \pm 128,39	-122,56 \pm 129,60	0,2038

Продолжение Таблицы 18

Витамины и микроэлементы	P	687,46±75,88	758,73±79,77	<0,0001
	P, дефицит/профицит	-70,32±79,81	-41,27±79,77	0,0332
	Mg	109,11±50,79	189,00±25,87	<0,0001
	Mg, дефицит/профицит	-40,22±53,57	-11,00±25,87	0,0019

Средний показатель белка у детей в группе от 1 до 3 лет ($n = 45$) составил $43,84 \pm 11,31$ г/сут. В группе детей от 4 до 6 лет ($n = 35$) $57,49 \pm 14,10$ г/сут. В группе 1-3 лет был выявлен дефицит белков в суточном рационе и в среднем составил $-2,56 \pm 10,24$ г/сут., а в группе детей 4-6 лет средний показатель указывал на профицит потребления белка и составил $3,49 \pm 14,10$ г/сут. (Рисунок 9).

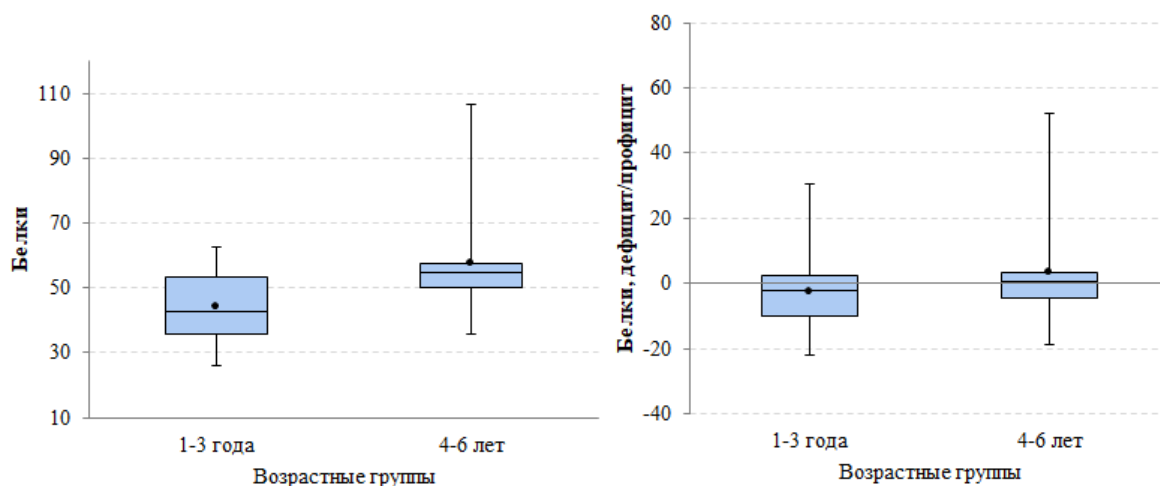


Рисунок 9 – Статистические показатели для каждого значения переменной «Возрастные группы» по показателю белки, дефицит/профицит

Средние показатели суточного потребления жиров в группе от 1 до 3 лет составил $44,01 \pm 12,80$ г/сут. В группе детей от 4 до 6 лет $58,16 \pm 13,92$ г/сут. Однако в обеих группах зарегистрированы дефицитные показатели: $-7,55 \pm 13,36$ г/сут. и $-1,84 \pm 13,93$ соответственно ($p = 0,0426$) (Рисунок 10).

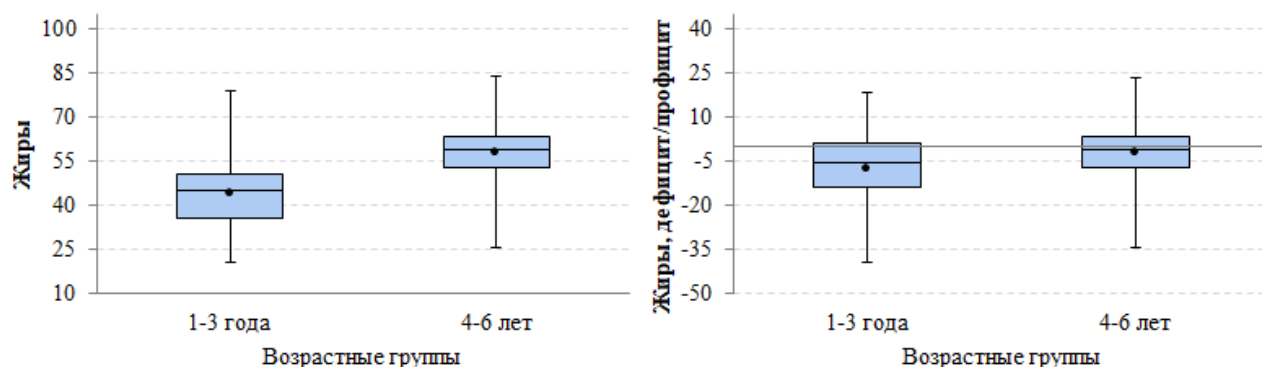


Рисунок 10 – Статистические показатели для каждого значения переменной «Возрастные группы» по показателю жиры, дефицит/профицит

Средний показатель суточного потребления углеводов в группе детей 1-3 лет составил $185,98 \pm 57,69$ г/сут., чуть выше он был в группе 4-6 лет – $244,51 \pm 57,90$ г/сут. В обеих группах зарегистрирован дефицит потребления углеводов в сутки: $-38,29 \pm 56,25$ г/сут. и $-16,49 \pm 57,90$ г/сут. соответственно ($p = 0,0302$) (Рисунок 11).

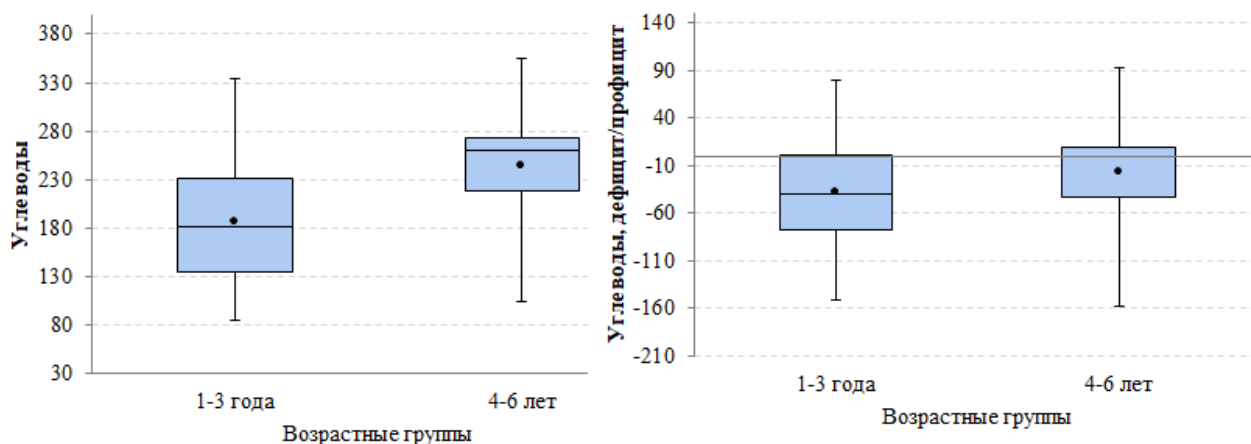


Рисунок 11 – Статистические показатели для каждого значения переменной «Возрастные группы» по показателю углеводы, дефицит/профицит

Количество потребляемых ккал/сут. в группе от 1 до 3 лет в среднем составил $1265,71 \pm 310,08$ ккал/сут., тогда как он был выше в группе от 4 до 6 лет $1710,69 \pm 299,90$ ккал/сут. Вместе с тем, в обеих группах зарегистрирован дефицит ккал, потребляемых в сутки, и составил $-280,95 \pm 315,10$ ккал/сут. и $-89,31 \pm 299,90$ ккал/сут., соответственно ($p = 0,0051$) (Рисунок 12).

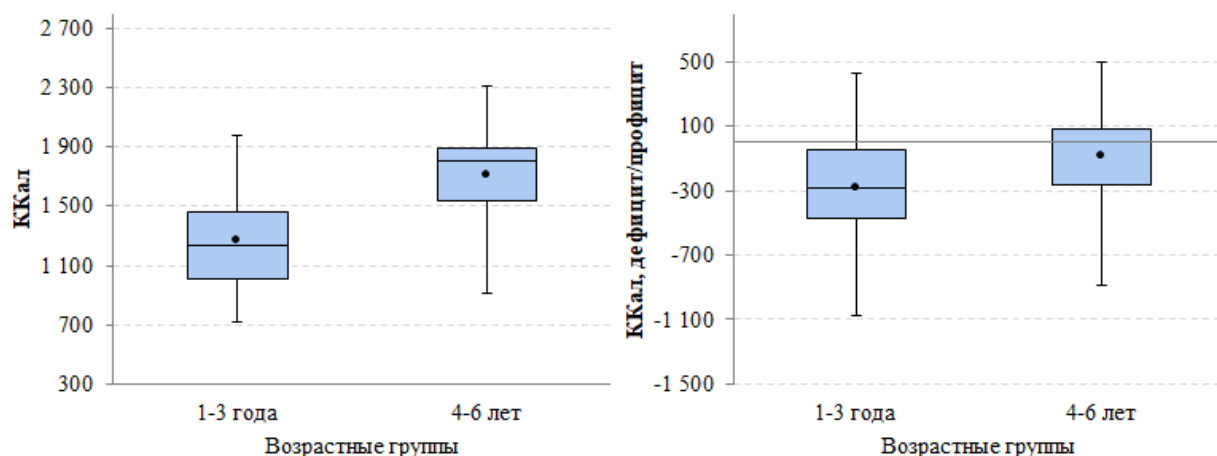


Рисунок 12 – Статистические показатели для каждого значения переменной «Возрастные группы» по показателю Ккал, дефицит/профицит

Минимальные показатели витамина D в фактическом питании в обеих возрастных группах статистически не отличались ($p = 0,1036$) [3]. Дефицит витамина D составил $-10,00$ мкг/сут. в группе от 1 до 3 лет и $-10,20$ мкг/сут. в группе детей 4-6 лет ($p = 0,2417$) (Рисунок 13).

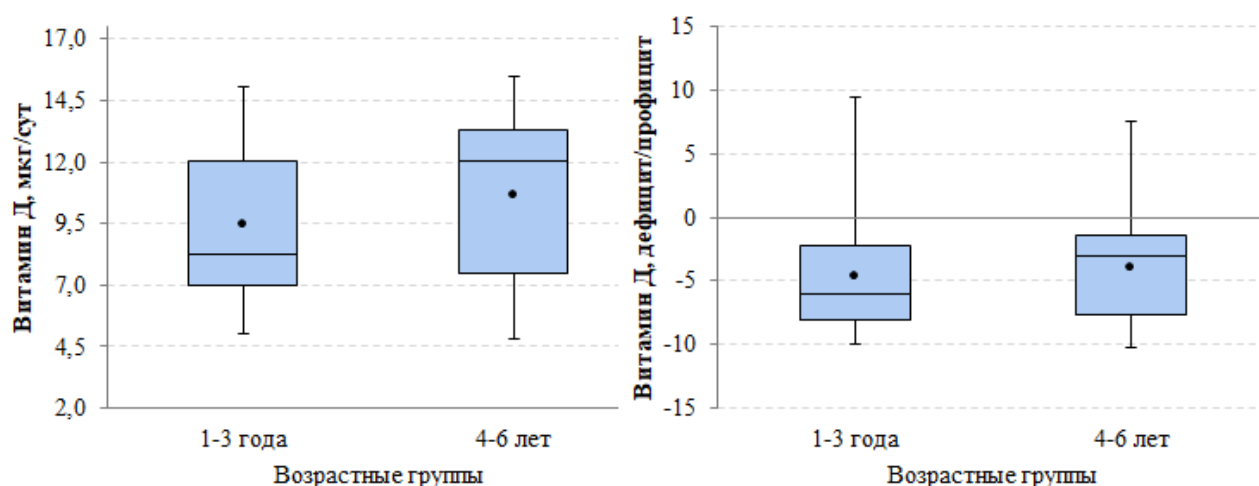


Рисунок 13 – Статистические показатели для каждого значения переменной «Возрастные группы» по показателю Витамина D, дефицит/профицит

Показатели потребления фосфора с пищей также указывал на дефицит и составили $-70,32 \pm 79,81$ мг/сут. и $-41,27 \pm 79,77$ мг/сут. соответственно ($p = 0,0332$). Средние показатели потребления фосфора составили $687,46 \pm 75,88$ и $758,73 \pm 79,77$ мг/сут., соответственно. Данные отражены на Рисунке 14.

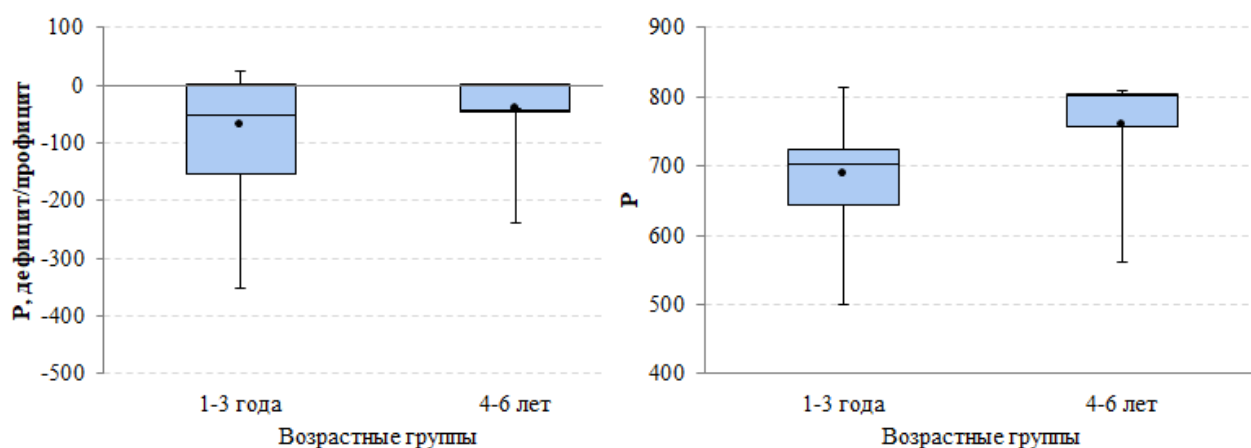


Рисунок 14 – Статистические показатели для каждого значения переменной «Возрастные группы» по показателю P, дефицит/профицит

Средние показатели потребления магния у детей с ПА были ниже рекомендуемой нормы. В группе 1-3 лет $109,11 \pm 50,79$ мг/сут. и у детей в возрасте 4-6 лет $189,00 \pm 25,87$ мг/сут. соответственно ($p < 0,0001$). Дефицит потребления: $-40,22 \pm 53,57$ мг/сут. и $-11,00 \pm 25,87$ мг/сут. соответственно ($p = 0,0019$). Данные отражены на Рисунке 15.

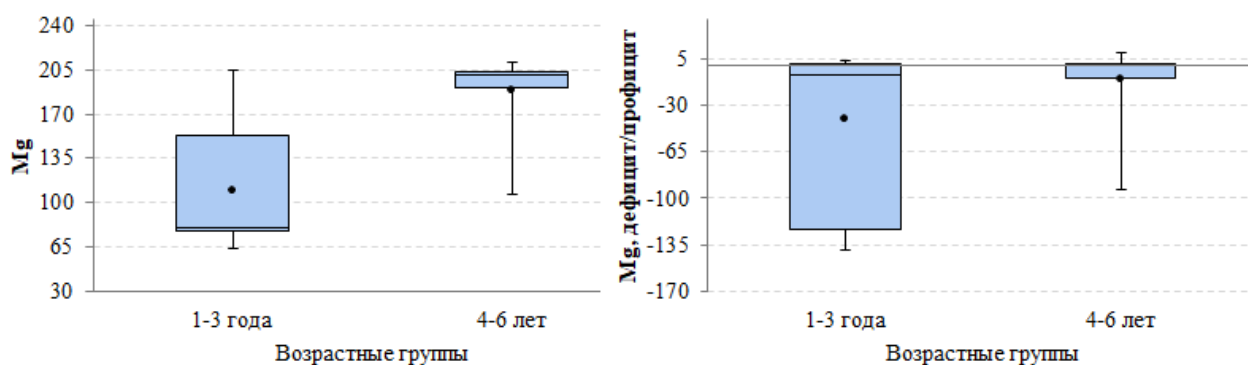


Рисунок 15 – Статистические показатели для каждого значения переменной «Возрастные группы» по показателю Mg, дефицит/профицит

Обратимся к анализу номинальных переменных, отражающих показатели уровня микроэлементов в крови. В Таблице 19 и на Рисунках 16 и 17 показаны результаты статистического анализа сравнения различных значений в двух возрастных группах. Показатели Na были статистически достоверны ($p = 0,0362$).

В группе детей от 1 до 3 лет низкий показатель встречался в 17,78% случаев по сравнению с возрастной группой 4-6 лет и составил 2,8%. Нормальные показатели Na были зарегистрированы в обеих группах 82,3% и 97,14% соответственно. Также статистически значимым оказался показатель железа, где были обнаружены нормальные показатели 71,11% ($n = 32$) и низкие значения 28,89% ($n = 13$) встречались в 3 раза чаще в группе 1-3 лет. Высокие показатели были выявлены только в группе 4-6 лет и составили 14,29% ($n = 5$). Содержание K и Ca не отличались у детей в зависимости от возраста ($p = 0,2311$) и ($p = 0,4546$) соответственно.

Таблица 19 – Номинальные показатели микро/макроэлементов в крови у детей с ПА в разных возрастных группах

Na	1-3 года, ($n = 45$)	4-6 лет, ($n = 35$)	Уровень P
Норма	37 (82,22%)	34 (97,14%)	0,0362
Низкое	8 (17,78%)	1 (2,86%)	
Ca	1-3 года ($n = 45$)	4-6 лет, ($n = 35$)	Уровень P
Норма	42 (93,33%)	31 (88,57%)	0,4546
Низкое	3 (6,67%)	4 (11,43%)	
K	1-3 года, ($n = 45$)	4-6 лет, ($n = 35$)	Уровень P
Норма	35 (77,78%)	32 (91,43%)	0,2311
Высокое	9 (20,00%)	3 (8,57%)	
Низкое	1 (2,22%)	(0,00%)	
Fe	1-3 года, ($n = 45$)	4-6 лет, ($n = 35$)	Уровень P
Норма	32 (71,11%)	21 (60,00%)	0,0323
Низкое	13 (28,89%)	9 (25,71%)	
Высокое	(0,00%)	5 (14,29%)	

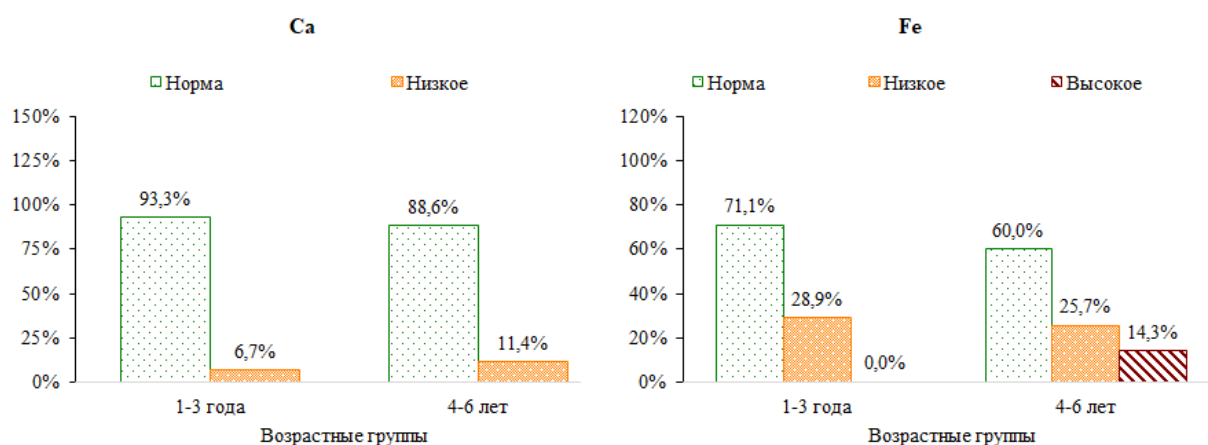


Рисунок 16 – Распределение показателей Ca и Fe в крови у детей с ПА в разных возрастных группах

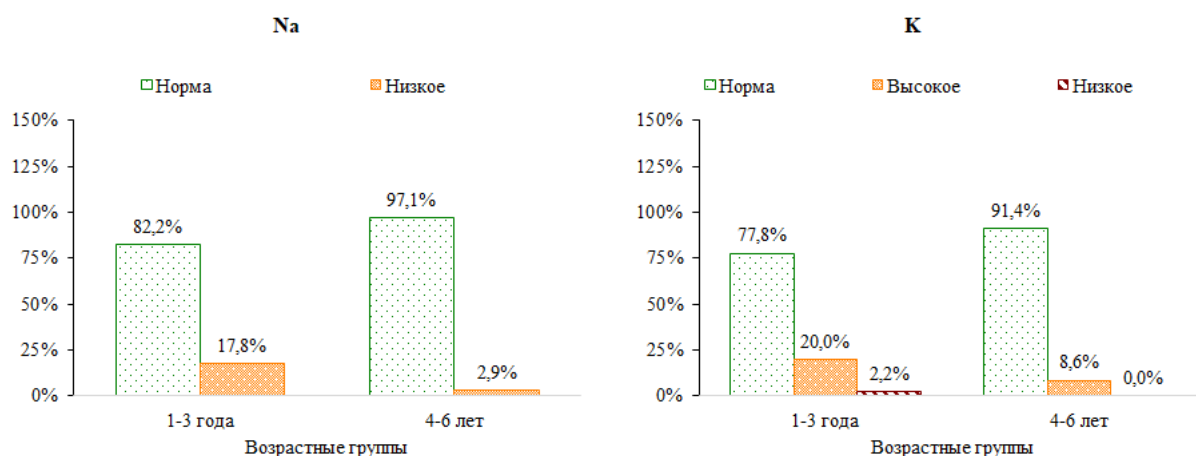


Рисунок 17 – Распределение показателей Na и K в крови у детей с ПА в разных возрастных группах

В Таблице 20 представлены показатели зависимости уровня Ca в крови у исследуемых детей с аллельными вариантами BsmI гена рецептора витамина D (VDR). Из таблицы видно, что у детей статистически ниже был уровень Ca в крови при аллельных вариантах AA –GA ($p = 0,0409$). Тогда как при аллельных вариантах AA –GG и GA – GG такой связи не обнаружено.

В Таблице 21 представлены показатели зависимости уровня железа в крови у исследуемых детей с аллельными вариантами BsmI гена рецептора витамина D (VDR), где отмечается статистическая значимость уровня Fe в крови при аллельных вариантах AA –GG ($p = 0,1178$). Аллельные варианты AA –GA не имели статистически значимой достоверности.

Таблица 20 – Содержание Ca у детей с гомо- и гетерозиготными аллелями полиморфизма BsmI гена VDR.

	Ca			
	M±m (min-max)	Me	P	P-level
AA n = 16	2,31±0,18 (2,01-2,60)	2,31	0,0193	P-level (AA –GA) 0,0409
GA n = 86	2,44±0,12 (2,19-2,70)	2,44		
GG n = 48	2,38±0,20 (1,28-2,67)	2,40		P-level (AA –GG) 0,4460

Таблица 21 – Содержание Fe у детей с гомо- и гетерозиготными аллелями полиморфизма BsmI гена VDR.

	Fe			
	M±m (min-max)	Me	P	P-level
AA n = 16	10,93±4,16 (3,90–20,64)	10,47	0,0293	P-level (AA –GA) 0,1178
GA n = 86	13,44±4,88 (2,20–26,91)	13,45		
GG n = 48	14,23±3,61 (6,40–25,70)	14,00		P-level (AA –GG) 0,0294

ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИТАМИНА 25(OH)D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, ПОЛИМОРФИЗМА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

5.1 Оценка витамина 25(OH)D в крови у детей с пищевой аллергией

В настоящее время исследование уровня 25(OH)D приобретает особую актуальность, поскольку гиповитаминоз D регистрируется у подавляющего большинства населения Российской Федерации [43]. Установлено, что биологическая роль 25(OH)D не ограничивается участием в регуляции минерального обмена и формировании костной ткани, но также включает широкий спектр внекостных эффектов. В связи с этим возрастает интерес к количественной оценке обеспеченности организма данным метаболитом витамина D, а также к изучению метаболических путей его участия в физиологических и патологических процессах.

На протяжении последних лет активно проводятся исследования, направленные на установление роли 25(OH)D в патогенезе аллергических заболеваний. Однако существующие данные о возможной ассоциации между гиповитаминозом D и повышенной заболеваемостью аллергопатологией остаются противоречивыми [84, 106]. Наряду с этим, немаловажное значение имеет выявление клинических особенностей течения пищевой аллергии (ПА) у детей, обладающих различными полиморфными вариантами гена рецептора витамина D (VDR).. Генетические варианты гена рецептора VDR изучались как вероятный фактор развития аутоиммунных и аллергических заболеваний, однако результаты этих исследований также противоречивы. В доступной отечественной и зарубежной литературе мало работ об исследованиях уровней витамина 25(OH)D и полиморфных локусов гена рецептора VDR у детей с ПА. Немаловажное значение имеют эти исследования для больных ПА, длительно находящихся на

элиминационных диетах. Это позволит выделить группы пациентов, нуждающихся в коррекции недостаточной обеспеченности и дефицита данного витамина.

В настоящем обследовании участвовало 80 больных ПА в возрасте от 1 года до 6 лет. Группу контроля составили 70 практически здоровых детей аналогичного возраста [32].

Среди обследованных больных тяжелое течение ПА отмечалось у 11 (13,75%), среднетяжелое течение у 46 (57,50%), а легкое течение – у 23 (28,75%) пациентов [32].

Анализ результатов исследования витамина 25(OH)D в крови у обследованных детей выявил снижение его концентрации ниже нормы у 60 (75,0%) больных ПА и у 22 (31,42%) детей контрольной группы ($p < 0,085$), что свидетельствует о наличии гиповитаминоза D в детской популяции (Таблица 22) [32].

Таблица 22 – Частота встречаемости различных уровней витамина 25(OH)D в крови у детей с пищевой аллергией и группой сравнения, $n = 150$ [32]

Уровень 25(OH)D	Основная группа (n = 80)	Контрольная группа (n = 70)	Всего	Уровень P
Норма (≥ 30 нг/мл и ≥ 75 нмоль/л)	20 (25,0%)	48 (68,6%)	68	0,0085
Недостаточность ≥ 20 и ≤ 30 нг/мл (≥ 50 и ≤ 75 нмоль/л)	46 (57,5%)	15 (21,4%)	61	
Дефицит/выраженный дефицит ≤ 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				

Сравнительный анализ значений витамина 25(OH)D в крови у детей в разных возрастных группах показал, что дефицит/выраженный дефицит отмечался чаще у детей 4-6 лет, что связано, по – видимому, с более длительным течением заболевания и соблюдением длительных элиминационных диет (Таблица 23) [32].

Таблица 23 – Частота встречаемости различных уровней витамина 25(OH)D в крови у детей с пищевой аллергией в разных возрастных группах до терапии, n=80 [32]

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

У детей с ПА выявлена положительная корреляционная связь ($r = 0,74$) между низким уровнем обеспеченности витамином 25(OH)D в крови и тяжестью течения заболевания [32]. Практически у всех детей со среднетяжелым и тяжелым течением ПА обнаружены низкие концентрации витамина 25(OH)D (Таблица 24).

Таблица 24 – Частота встречаемости различных уровней витамина 25(OH)D у детей с пищевой аллергией в зависимости от тяжести течения (до терапии), n = 80

Витамин D; нг/мл	Тяжелое течение, n=11	Средняя степень тяжести, n = 46	Легкая степень Тяжести, n=23
Норма ($N \geq 30$ нг/мл)	–	–	20 (25,0%)
Недостаточность витамина D ($N \geq 20$ и ≤ 30 нг/мл)	–	35 (43,75)	1 (1,25%)
Дефицит витамина D ($N \leq 20$ нг/мл)	3 (3,75%)	9 (11,82%)	2 (2,50%)
Выраженный дефицит витамина D (≤ 10 нг/мл)	8 (10,0%)	2 (2,50%)	–

При сопоставлении концентраций 25(OH)D в крови с различными клиническими проявлениями ПА установлено, что гиповитаминоз D различной степени выраженности отмечался чаще у больных кожными проявлениями по

сравнению с больными, имеющие сочетанные и гастроинтестинальные симптомы (28,75%, 17,50%, 13,75%, соответственно) ($p < 0,056$) (Таблица 25) [34, 36].

Таблица 25 – Частота встречаемости 25(ОН)D в крови больных различными клиническими проявлениями пищевой аллергии, $n=80$

Проявления ПА Витамин D	Гастроинтестинальные, ($n = 21$)	Сочетанные, ($n = 21$)	Кожные, ($n = 38$)	Уровень P
Норма	7 (33,33%)	10 (47,62%)	15 (39,47%)	0,0561
Недостаточность	7 (33,33%)	8 (38,10%)	9 (23,68%)	
Дефицит	2 (9,52%)	1 (4,76%)	12 (31,58%)	
Выраженный дефицит	5 (23,81%)	2 (9,52%)	2 (5,26%)	

Средние значения 25(ОН)D в крови у больных различными клиническими проявлениями ПА представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Концентрация 25(ОН)D в крови у больных различными клиническими проявлениями пищевой аллергии, $n = 80$

Клинические проявления ПА	$M \pm m$	$M \pm X$	Уровень P
Гастроинтестинальные, $n = 21$	25,09 \pm 12,32	27,40 [15,40; 32,34]	0,6057
Сочетанные, $n = 21$	29,41 \pm 12,53	27,45 [21,60; 58,20]	
Кожные, $n = 38$	28,60 \pm 15,04	24,3 [16,91; 37,83]	

$P_1 = 0,6130$ – достоверность различий между гастроинтестинальными и сочетанными
 $P_2 = 0,7890$ – достоверность различий между гастроинтестинальными и кожными
 $P_3 = 0,9099$ – достоверность различий между сочетанными и кожными

Из таблицы видно, что средние значения 25(ОН)D в крови у больных различными проявлениями ПА статистически достоверно не различались между собой, хотя у большинства обследованных больных выявлялась та или иная степень недостаточной обеспеченности этого витамина.

Таким образом, результаты проведённого исследования указывают на недостаточную обеспеченность и выраженный дефицит 25(ОН)D у детей с кожными, гастроинтестинальными и комбинированными клиническими формами ПА. Выявленная чёткая ассоциация между гиповитаминозом D и степенью тяжести

течения ПА подчёркивает целесообразность назначения витаминной коррекции у пациентов с умеренно тяжёлыми и тяжёлыми формами заболевания, особенно в случаях длительного соблюдения нерационально составленных элиминационных диет.

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

Проведённый анализ частоты встречаемости генотипов BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) и FokI (rs2228570) показал, что полиморфный локус BsmI гена рецептора витамина D (VDR) достоверно чаще выявлялся у детей с ПА по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0030$) [32]. В то же время, при сравнении аллельных вариантов полиморфизмов FokI и TaqI гена VDR между детьми с ПА и контрольной выборкой статистически значимых различий обнаружено не было ($p > 0,1$). В связи с этим последующий анализ ассоциаций проводился преимущественно в подгруппе детей с ПА, носителей различных генотипов по локусу BsmI (rs1544410) [42].

В процессе исследования было установлено, что гомозиготный по аллелю А генотип AA полиморфного локуса BsmI достоверно чаще встречался у детей с ПА по сравнению с контрольной группой (68,75% против 31,25%), то есть в 2,2 раза чаще. Гетерозиготный генотип GA определялся у детей с ПА в 1,6 раза чаще, чем в контроле, тогда как гомозиготный по аллелю G вариант (генотип GG) преобладал в контрольной группе ($p < 0,0030$) (Таблица 27) [32].

Таблица 27 – 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%)	

Анализ распределения генотипов BsmI (rs1544410) в зависимости от клинической степени тяжести ПА показал, что у детей с генотипом AA среднетяжёлое и тяжёлое течение заболевания регистрировалось в 65,0% случаев (n = 52), у носителей генотипа GA — в 6,25% (n = 5), а лёгкое течение — в 28,75% случаев (n = 23). Полученные различия были статистически значимыми ($\chi^2 = 5,19$; $p = 0,02$). Проведенное исследование показало, что у детей со среднетяжелым и тяжелым течением ПА генотип AA встречался чаще по сравнению с генотипом GA ($p < 0,050$). При этом генотип GG полиморфного варианта BsmI гена VDR практически не выявлялся у детей с тяжелым течением заболевания.

У больных с генотипом AA и GA полиморфного локуса BsmI гена VDR отмечался отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям и наличие поливалентной пищевой сенсибилизации. Симптомы были выраженными, при кожных и сочетанных проявлениях поражения на коже носили обширный характер, нередко осложнялись присоединением вторичной инфекции, течение имело рецидивирующий характер, ремиссии были кратковременными и нестойкими.

Подобная картина может свидетельствовать о том, что аллель A ассоциирован с развитием генетической предрасположенности к развитию ПА, генотип AA способствует более тяжелому и осложненному течению ПА, тогда как носительство генотипов GA и GG способствует уменьшению тяжести течения болезни ($p = 0,040$). У больных с легким течением ПА не обнаружили статистически значимых различий в распределении BsmI полиморфных вариантов рецептора витамина D по сравнению с детьми с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания не выявлено.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что аллельный вариант A и генотип AA полиморфного маркера BsmI гена VDR являются маркерами тяжелого течения ПА у детей. Аллельный вариант G и гетерозиготный генотип GA полиморфного маркера BsmI гена рецептора витамина D (VDR) могут рассматриваться в качестве потенциальных молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных со среднетяжёлым течением пищевой

аллергии (ПА). Таким образом, определение аллельного состава и генотипов по данному полиморфному локусу с использованием молекулярно-генетических методов может представлять клиническую ценность для ранней идентификации детей, имеющих повышенный риск развития тяжёлых форм и осложнённого течения ПА. Результаты исследования также продемонстрировали, что у детей с гомозиготным генотипом AA наблюдается выраженное снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. При наличии гетерозиготного генотипа GA отмечалось умеренное снижение уровня витамина D, тогда как гомозиготный по аллелю G генотип GG ассоциировался с оптимальной обеспеченностью организма витамином D, что может свидетельствовать о сохранной функции рецепторного аппарата ($p = 0,0001$) [43].

В рамках исследования была проведена сравнительная оценка взаимосвязи между генотипами по локусу BsmI (rs1544410) и показателями концентрации 25(OH)D, свободного витамина D (F25OHvitD), кальция и железа в сыворотке крови (Таблица 28 и 29) [43].

Таблица 28 – 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%)	

Таблица 29 – Концентрация витамина (свободного и связанного), кальция и железа у детей с пищевой аллергией, n=80

Показатели	BsmI: 283 A>G			Уровень P
	AA (n = 11)	GA (n = 53)	GG (n = 16)	
Возраст, лет (M±S)	3,64±1,54	3,25±1,64	3,70±1,57	0,1649
25(OH)D (M±S)	15,19±12,22	28,14±10,63	34,39±8,69	<0,0001
F25OHvitD (M±S)	4,09±3,43	5,01±3,77	4,78±2,82	0,5707
Ca (M±S)	2,31±0,18	2,44±0,12	2,38±0,20	0,0193
Fe (M±S)	10,93±4,16	13,44±4,86	14,23±3,64	0,0293

Сравнительный анализ выявил статистически достоверные различия между средними концентрациями 25(OH)D в крови и различными генотипами AA, GA, GG BsmI (rs1544410). Так при генотипе AA витамин 25(OH)D значительно снижен ($p < 0,0001$); Показатели свободного витамина D (F25OH vit D) не отличались у больных ПА с генотипами AA, GA, GG ($p > 0,5$). В тоже время показатели Ca и Fe достоверно различались в группах сравнения по изучаемым генотипам ($p < 0,0193$ и $p < 0,0293$, соответственно).

Таким образом, при обследовании детей с ПА выраженный дефицит витамина D чаще встречался при гомозиготном аллельном варианте AA полиморфизма BsmI, так как при гетерозиготном варианте GA реже, при гомозиготном варианте GG выраженный дефицит не выявлен [4]. Дефицитные состояния также в большинстве случаев обнаружены при гомозиготном варианте AA, тогда как при GA и GG недостаточность витамина наблюдались редко.

ГЛАВА 6. ИССЛЕДОВАНИЕ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

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

Костная ткань является структурным и функциональным органом и играет важную роль в сохранении каркаса (скелета) организма. Она находится в процессе непрерывного ремоделирования (обновления) за счёт двух противоположных процессов – разрушения (резорбции) старой кости и образования новой. Процессы костного ремоделирования находятся под регуляцией остеобластов и остеокластов, активность которых контролируется как системными (гормональными), так и локальными факторами, включая цитокины, простагландины и костные матриксные белки. Обновление костной ткани представляет собой физиологически необходимый процесс, обеспечивающий поддержание гомеостаза, а также функциональной активности не только скелетной системы, но и организма в целом.

Оценка особенностей костного метаболизма в периоде активного роста ребёнка осуществляется с применением биохимических маркеров костного обмена. К ним относятся, в частности, остеокальцин — как маркер костеобразования, и С-концевые телопептиды коллагена I типа (СТХ-I) — как маркер костной резорбции. Согласно данным многочисленных исследований, уровни как остеокальцина, так и СТХ-I демонстрируют прямую корреляцию с возрастом ребёнка и его антропометрическими характеристиками ($p < 0,05$). В периоды активного роста процессы костной резорбции и формирования протекают с выраженной интенсивностью, что сопровождается нарастанием костной массы за счёт регулярного обновления костной ткани [3].

Остеокальцин синтезируется остеобластами и обладает кальций-связывающей активностью. Для раннего выявления признаков остеопении особый интерес представляет определение биохимических маркеров костного обмена, в

том числе остеокальцина, а также карбокси- (С) и аминок- (N) терминальных телопептидов. Уровни указанных маркеров у детей значительно превышают аналогичные показатели у взрослых, особенно в период раннего детства и в пубертатном возрасте, когда их концентрации могут быть выше в 2–10 раз.

Среди маркеров костной резорбции наибольшее клиническое значение имеют продукты деградации коллагена I типа — карбокси- (С) и аминок- (N) терминальные телопептиды, уровень которых демонстрирует выраженную суточную вариабельность. Максимальные значения их концентрации наблюдаются в интервале между 2:00 и 8:00 часами утра, а минимальные — между 13:00 и 23:00 [76].

Сравнительный анализ уровней остеокальцина и С-концевых телопептидов коллагена I типа (СТХ-I) в сыворотке крови у детей с пищевой аллергией (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 (Таблица 30, Рисунок 18 и 19) [32].

Таблица 30 – Показатели остеокальцина и С –концевых телопептидов коллагена I в сыворотке крови у обследуемых детей, n = 150

Показатель	M±S Основная, n = 80	M±S Контрольная, n = 70	Норма у детей до 6 лет	Уровень P
Остеокальцин нг/мл	49,86±19,98	77,06±27,05	Девочки 44-130 Мальчики 39-121	<0,0001
СТХ-I нмоль/л	0,87±0,34	1,01±0,42	Девочки 0,5-1,8 Мальчики 0,5-1,7	<0,1238

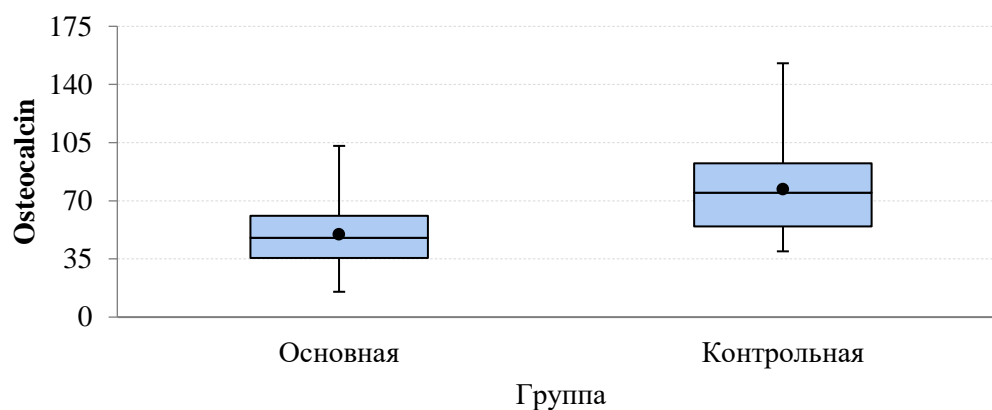


Рисунок 18 – Показатели остеокальцина в сыворотке крови у обследуемых детей

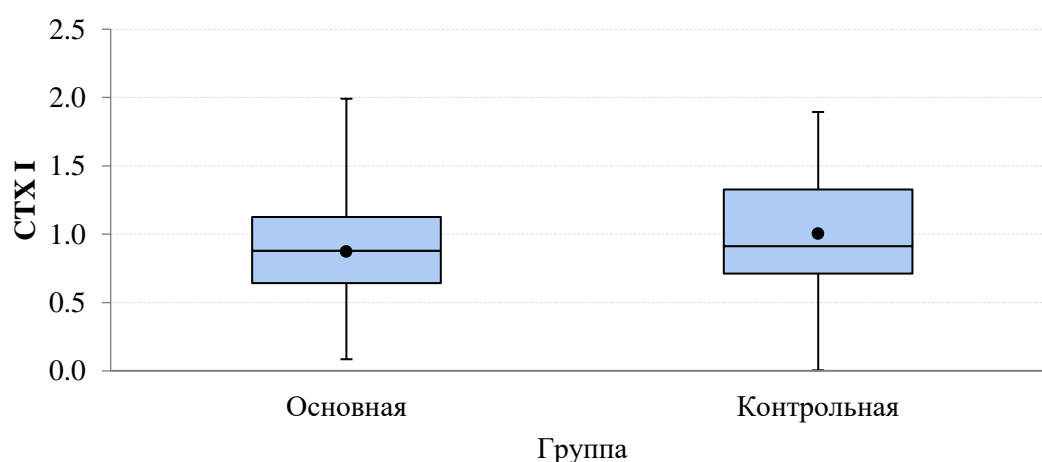


Рисунок 19 – С-концевых телопептидов коллагена I в сыворотке крови у обследуемых детей

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 31).

Таблица 31 – 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 32).

Таблица 32 – Средние значения остеокальцина в сыворотке крови у детей с пищевой аллергией в зависимости от возраста, n = 80

	Остеокальцин нг/мл			Уровень P
	M±m, (min-max)	Me		
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 статистический различий (p = 0,7563). Данные приведены в Таблице 33.

Таблица 33 – 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 34.

Таблица 34 – 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	

У большинства обследуемых детей показатели остеокальцина в крови укладывались в референсные значения в обеих группах и только 5,7 % случаев в контрольной группе зарегистрированы повышенные показатели 152,31 нг/мл, что связано с полуростовым скачком, так как повышенные показатели регистрировались у детей в возрасте 5-6 лет, не имеющих других нарушений костной ткани. Данные представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Уровни остеокальцина у обследуемых детей по сравнению с контролем, n = 150

	Остеокальцин нг/мл		Уровень P
	M±m (min-max)	Me	
Основная, n = 70	49,86±19,98 (15,23-102,74)	47,56 [35,59; 60,66]	0,0001
Контрольная, n = 70	77,06±27,05 (39,57-74,63)	74,63 [54,57; 92,09]	

Оценка различных концентраций С-концевых телопептидов коллагена I типа в сыворотке крови показала нормальные значения у большинства детей основной и контрольной группы 83,75% и 94,29% соответственно (Таблица 36) [32].

Таблица 36 – Частота встречаемости различных концентраций С-концевых телопептидов коллагена I типа в сыворотке крови у больных пищевой аллергией, n=150 [32]

Показатель СТХ-I	Основная n = 80 абс. (%)	Контрольная n = 70 абс. (%)	Всего	Уровень P
Норма	67 (83,75%)	66 (94,29%)	133	0,0326
Низкие	12 (15,00%)	2 (2,86%)	14	
Высокие	1 (1,25%)	2 (2,86%)	3	

Частота встречаемости СТХ I в сыворотке крови и его концентрация у детей с гастроинтестинальными, сочетанными и кожными проявлениями не отличались во всех группах (Таблица 37) [32].

Таблица 37 – Частота встречаемости различных концентраций С –концевых телопептидов коллагена I типа в сыворотке крови у больных различными проявлениями пищевой аллергии, n = 80 [32]

Проявления значение	Гастроинтестинальные, (n = 21) абс. (%)	Сочетание, (n = 21) абс. (%)	Кожные (n = 38) абс. (%)	Уровень P
Норма	18 (85,71%)	16 (76,19%)	33 (86,84%)	0,5743
Низкие	3 (14,29%)	5 (23,81%)	4 (10,53%)	
Высокие	(0,00%)	(0,00%)	1 (2,63%)	

У детей основной и контрольной групп средние значения показателей С-терминального пептида коллагена I типа в сыворотке крови не отличались, в том числе и от референсных значений, (p= 0,1238) (Таблица 38).

Таблица 38 – Показатели С-терминального пептида коллагена I типа в сыворотке крови у обследованных детей, n = 150

	СТХ I		
	M±m (min-max)	Me	Уровень P
Основная, n = 80	0,87±0,34 (0,09-1,99)	0,88 [0,64; 1,12]	0,1238
Контрольная, n = 70	1,01±0,42 (0,00-1,89)	0,91 [0,71; 1,32]	0,1238

Статистически достоверной разницы между средними уровнями С-терминального пептида коллагена I типа в сыворотке крови у детей 1-3 и 4-6 лет не выявлено, (0,76 VS 0,99, соответственно) ($p = 0.0567$) (Таблица 39) [32].

Таблица 39 – Показатели С – терминального пептида коллагена I типа в сыворотке крови у обследованных детей в зависимости возраста, $n = 150$ [32]

	CTX I		
	M±m (min-max)	Me	Уровень P
1-3 года, n = 45	0,82±0,28 (0,34 –1,45)	0,76 [0,64; 0,94]	0,0567
4-6 лет, n = 35	0,95±0,40 (0,09 –1,99)	0,99 [0,73; 1,18]	

При анализе CTx-I и гомо- и гетерозиготных аллельных вариантов BsmI не установлено статистически значимой зависимости ($p = 0,2058$). Все показатели CTx-I в группах AA, GA, GG были равномерно распределены, где среднее значение составило 0,92 нг/мл, 0,88 нг/мл и 1,4 нг/мл соответственно. Данные представлены в Таблице 40.

Таблица 40 – Показатели С-концевых телопептидов коллагена I типа в сыворотке крови при различных генотипах BsmI гена VDR, $n = 150$

	CTX I		
	M±m (min –max)	Me	Уровень P
AA, n = 16	0,92±0,36 (0,38-1,79)	0,93 [0,69; 1,08]	0,2058
GA, n = 86	0,88±0,36 (0,00-1,99)	0,88 [0,64; 1,11]	
GG, n = 48	1,04±0,42 (0,54-1,89)	0,84 [0,73; 1,35]	
P ₁ – (AA –GA) 0,9324; P ₂ – (AA –GG) 0,7511; P ₃ – (GA –GG) 0,2060			

Статистически значимых различий при сравнении номинальных показателей CTx-I и наличие различных аллельных вариантов BsmI у испытуемых детей также не найдено ($p = 0,0667$).

Таким образом, нормальные показатели биохимических маркёров костного ремоделирования — остеокальцина и С-концевых телопептидов коллагена I типа (СТХ-I) — у большинства обследованных детей свидетельствуют о сохранности физиологических механизмов минерализации костной ткани и активности костного метаболизма.

6.2 Состояние кальций-фосфорного обмена у больных пищевой аллергией

Кальций играет ключевую роль в формировании и минерализации скелетной ткани, определяя уровень костной массы. Он снижает скорость костного ремоделирования, стимулирует пролиферацию остеобластов, инициирует каскад процессов костного моделирования с участием кальцитриола, ростовых факторов, а также оптимизирует метаболизм фосфора. В совокупности эти процессы способствуют адекватному росту и обновлению костной ткани.

Метаболизм кальция в организме тесно связан с обменом фосфатов, которые формируют значительную часть внеклеточного кальциевого пула в виде кристаллов гидроксиапатита. В плазме крови кальций представлен в трёх основных фракциях: в связанном виде с бикарбонатами, лактатом и фосфатами (~7%); в комплексе с белками, преимущественно с альбумином (~46%); и в ионизированной форме (~47%), которая является физиологически активной и принимает участие в регуляции множества клеточных и тканевых процессов.

Согласно результатам настоящего исследования, уровень общего кальция в плазме крови находился в пределах возрастной нормы у 73 (91,25%) детей основной группы и у 70 (100,00%) детей контрольной группы. Снижение концентрации общего кальция (ниже референсных значений 2,25–2,75 ммоль/л) было выявлено у 7 (8,75%) пациентов с пищевой аллергией. При этом уровни ионизированного кальция и неорганического фосфора у всех детей с ПА оставались в пределах физиологических значений [4]. Средние значения концентраций кальция в плазме крови представлены в Таблице 41.

Таблица 41 – Значения кальция в плазме крови у обследованных детей, n = 150

	Кальций ммоль/л		
	M±m (min-max)	Me	Уровень P
Основная, n = 80	2,42±0,19 (1,28-2,68)	2,45 [2,36; 2,52]	0,0156
Контрольная, n = 70	2,39±0,12 (2,2-2,70)	2,38 [2,29; 2,45]	0,0156
Норма – 2,25 – 2,75 ммоль/л			

Нормальные значения общего и ионизированного кальция, выявленные у большинства обследованных детей, указывают на наличие чётко регулируемого генетического и гормонального контроля со стороны основных кальций-регулирующих гормонов — паратиреоидного гормона, кальцитонина и активных метаболитов витамина D₃. При этом известно, что уровень общего кальция в сыворотке крови не всегда адекватно отражает его фактическое содержание, поскольку данный показатель характеризуется относительной стабильностью. Даже при изменениях в экскреции кальция, магния и фосфора с мочой гомеостаз соответствующих показателей в крови, как правило, сохраняется, что подтверждается и данными других исследователей.

Для более информативной оценки кальций -фосфорного обмена используют кальций-креатининовое отношение (ККО), вычисление которой проводится путем деления значения Ca (ммоль/л) на значение Cr (ммоль/л). Оценка показателей ККО показала уменьшение значений у детей из основной группы в возрасте 4-6 лет (p=0,0115). Средние показатели U Ca/Cr были близки к нижней границе возрастной нормы. Отмечен уровень снижения Ca в плазме крови в обеих возрастных группах, но более значимым было снижение в группе детей 4-6 лет (p=0,05). Уровень p статистически достоверно (p=0,05) ниже в плазме крови в возрастной группе 1-3 года по сравнению с референсными значениями, тогда как в группе 4-6 лет этот показатель был выше нормы на 0,27 ммоль/л (p=0,05), данные отражены в Таблице 42.

Таблица 42 – 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 P
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 Ca/Cr, ммоль/л	1,5±0,5	0,8±0,28	0,0115
Норма U Ca/Cr, ммоль/л	1,4±1,95	1,1±0,39	

Полученные данные подтверждают литературные сведения о высокой диагностической информативности кальций-креатининового отношения (ККО). Сниженные значения ККО могут отражать как недостаточное поступление кальция с пищей, так и повышенную физиологическую потребность в данном макроэлементе, особенно в периоды интенсивного роста скелета и активного формирования костной ткани. Эти наблюдения согласуются с результатами, полученными другими авторами при исследовании здоровых детей. По мере возрастного развития усиливаются процессы костного формирования и резорбции, что сопровождается повышенным высвобождением кальция из кристаллов гидроксиапатита. Это, в свою очередь, приводит к увеличению концентрации кальция в свободной циркуляции и усиленной его экскреции с мочой наряду с фосфором. Данный феномен отражает тесную взаимосвязь между кальций-фосфорным обменом и темпами роста ребёнка, а также может рассматриваться как

маркер функциональной активности процессов костного ремоделирования, что является физиологически обусловленным на определённых этапах онтогенеза.

ГЛАВА 7. ОПТИМИЗАЦИЯ ДИЕТИЧЕСКОЙ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Результаты комплексного клинико-аллергологического, нутрициологического и генетического обследования больных позволили выявить индивидуальные особенности больных ПА, которые были положены в основу разработки персонализированной дието- и фармакотерапии. Индивидуальный подход позволил подобрать подходящие лекарственные формы, дозы витамина D, исключая его нежелательные побочные явления у детей с ПА.

Проведенные молекулярно-генетические исследования с определением концентрации 25(OH)D в плазме крови использованы для разработки способа коррекции недостаточности витамина D в зависимости от полиморфного локуса VsmI (rs1544410). У детей, являющихся носителями гомозиготного аллельного варианта AA гена рецептора витамина D (VDR), чаще выявлялись дефицит витамина D, а также среднетяжёлое и тяжёлое течение ПА, что, по-видимому, связано со сниженной экспрессией VDR и, соответственно, снижением биологической активности витамина D на клеточном уровне [3]. В связи с этим таким пациентам показано проведение длительной витаминной коррекции (продолжительностью более одного месяца). Подбор терапевтической дозы витамина D осуществляется индивидуально на основании лабораторно подтверждённого уровня обеспеченности организма данным нутриентом, с последующим переходом на поддерживающую (профилактическую) дозу в диапазоне 500–1500 МЕ/сут в соответствии с возрастными рекомендациями (Таблица 43).

Таблица 43 – Референсные значения 25(OH)D в крови

Недостаточность	20-29 нг/мл	2000 МЕ/сут
Дефицит 25(OH)D	11 –30 нг/мл	2500 МЕ/сут
Выраженный дефицит 25(OH)D	10 и менее нг/мл	3000 МЕ/сут

Длительность приема препаратов витамина D требует мониторинга клинических и биохимических показателей крови и мочи. При генотипе G/A наблюдается умеренное снижение витамина D в крови. Рекомендуется прием витамина D в профилактической дозе (500-1000 МЕ) + продукты, содержащие витамин D при их переносимости.

При генотипе G/G – нейтральный, свидетельствующий о достаточном количестве рецепторов витамина. Риск нарушения минерального обмена и остеопороза низкий. Рекомендуется коррекция витамина D с помощью пищевых продуктов, являющихся источником витамина D или прием витаминно-минеральных комплексов.

Выбор препарата витамина D определялся биодоступностью действующего вещества в лекарственной форме, также учитывалась роль физико-химических показателей таких как: коэффициент растворимости в липидах, растворимость в воде, абсорбция в желудочно-кишечном тракте. Форма препарата витамина D подбиралась с учетом возраста, индивидуальной реакцией гиперчувствительности на дополнительные компоненты, а также с учетом клинических проявлений ПА.

Анализируя все доступные лекарственные формы препаратов витамина D на Российском рынке, мы остановили свой выбор на водорастворимой форме (витамин D в составе водного раствора мицелл); витамин D в масляном растворе; таблетирования форма и в виде капсул. Для детей от 1 до 3 лет применяют жидкие формы витамина D: водный мицеллярный раствор, масляный раствор, принимая во внимание удобство дозирования и использования у маленьких детей. Детям от 4 до 6 лет возможен прием как жидких, так и таблетированных форм.

Учитывая ограничения всасывания витамина D при гастроинтестинальной и смешанной формах ПА рекомендован прием только мицеллярной формы витамина D в виде капель, так как эта форма содержит компоненты для самостоятельного формирования мицелл и абсорбции в тонком кишечнике [87]. Всасывания жирорастворимой формы витамина D бывает недостаточным у детей с гастроинтестинальной формой ПА вследствие нарушения ферментной системы.

При возможной реакции гиперчувствительности на вспомогательные вещества, входящие в состав препаратов витамина D (лимонная кислота моногидрат, ароматизатор анисовый, растительное масло), рекомендован прием препарата в виде таблеток растворимых в воде [90, 103]. При реакции на терапевтические дозы витамина D, в виде усиления кожного процесса или гастроинтестинальных проявлений, необходимо перейти на профилактические дозы с последующим персонализированным подбором возможных переносимых доз.

Поскольку причиной недостаточной эффективности витамина D при ряде заболеваний является не недостаток используемых доз этого витамина, а нехватка целого ряда других витаминов, то необходимо использовать витаминно-минеральные комплексы или прием, обогащенных пищевых продуктов, содержащих полный набор витаминов. Все это укладывается в концепцию И.Б. Спиричева «В3+12 витаминов» [59].

Для медикаментозной коррекции недостаточности витамина D у больных ПА использовали «Витаминно-минеральный комплекс» и «Витамин D3» в зависимости от характера питания, состояния здоровья и наличия факторов риска развития остеопении (Таблица 44).

«Витамин D3» получали 11 детей в возрасте от 1 года до 3 лет в дозе 1 таблетка в день. Длительность приема – 2 месяца. На фоне лечения отмечалось снижение выраженности кожных симптомов (SCORAD: до $42,4 \pm 2,7$ и после $20,3 \pm 1,8$, ($p \leq 0,01$). По оценкам родителей, состояние детей, принимавших витамин D, значительно улучшилось.

Таблица 44 – 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

Продолжение Таблицы 44

1 таблетка содержит 20 мкг (800 МЕ)	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	

В составе «Витаминно-минерального комплекса» 11 витаминов (А, Е, D, С, В1, В2, В6, В12, фолиевой кислоты, ниацина, пантотеновой кислоты), + 8 минералов (кальций, фосфор, магний, цинк, железо, медь, йод, селен). Содержание витамина D в препарате «Витамин D3» – 800 МЕ.

«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 $57,2 \pm 2,3$ и после $25,7 \pm 1,9$ ($p \leq 0,01$).

Для диетической (алиментарной) коррекции недостаточности витамина D у больных ПА использованы пищевые продукты, являющихся источником витамина D (Таблица 45) [9, 24].

Таблица 45 – 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

С учетом переносимости пищевых продуктов, являющихся источником витамина D, составляли рацион питания у наблюдаемых больных.

Разработанный алгоритм, представленный на Рисунке 20 служит основой для рекомендаций по способу коррекции недостаточной обеспеченности витамина D у больных ПА на основе генетического анализа полиморфных локусов гена рецептора витамина D (VDR), а также лечебно-профилактического питания этим пациентам.

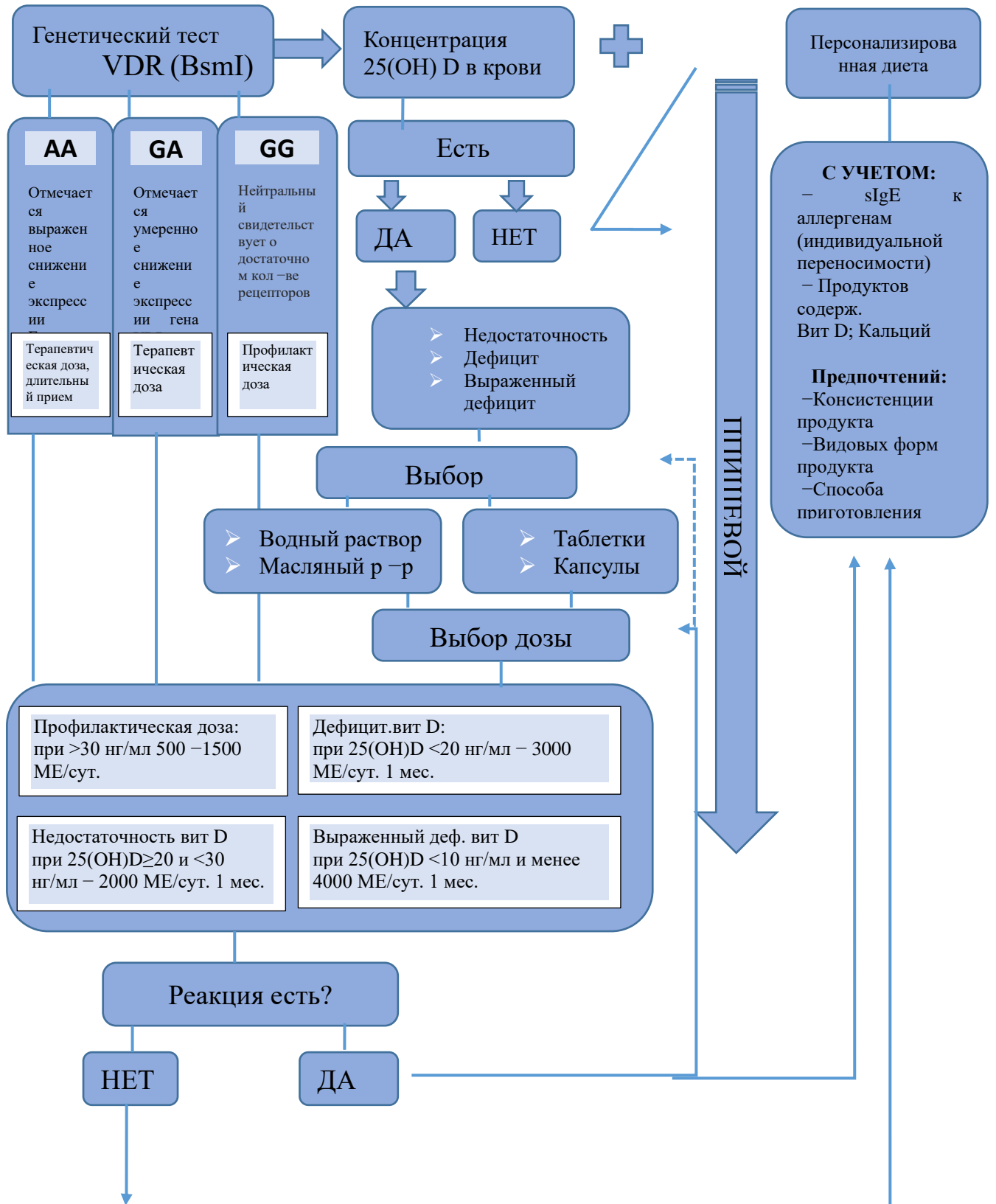


Рисунок 20 – Алгоритм персонализированной терапии для детей с ПА

В результате данный способ дает возможность подбирать оптимальную схему фармако- и диетотерапии пациентам с ПА, одновременно предупреждая развитие возможных осложнений несбалансированной диетотерапии. Персонализированная терапия имеет принципиальное значение для профилактики развития различных осложнений и инвалидности.

Разработанный способ существенно улучшает обеспеченность больных ПА витамином D. Поэтому, определение показателей кальций-фосфорного обмена и витамина D у больных ПА, а также генетических факторов и маркеров костного метаболизма имеет большое значение для прогноза течения заболевания и подбора эффективного лечения.

Нутритивная поддержка назначается одновременно с началом фармакотерапии. Оградить детей с ПА от развития и прогрессирования дефицита массы тела и развития остеопении, помогает своевременная комплексная оценка рисков.

7.1 Оценка эффективности фармако- и диетотерапии

Эффективность персонализированной фармако- и диетотерапии мы определяли на основании динамических показателей: уровня витамина D в плазме, изменения пищевого статуса, фактического питания и клинических проявлений. Оценивались сроки наступления ремиссии и ее длительность. В контрольной группе оценка эффективности терапии не проводилась (этим детям были даны общие рекомендации по питанию и назначена превентивная терапия гиповитаминоза D).

Дети основной группы были разделены по возрасту, клиническим проявлениям ПА: кожная форма (n = 38), гастроинтестинальная форма n = 21, сочетанная форма (n = 21); тяжести течения. Эффективность терапии оценивалась через 3 месяца. Детям из основной группы (n = 80) в вводном периоде, длительность – 1 месяц, была назначена элиминационная диета с исключением

причинно-значимого аллергена, витаминзаместительная терапия (витамин D) проводилась в соответствии с рекомендациями союза педиатров России, также была назначена стандартная симптоматическая терапия основного заболевания с учетом тяжести и клинических проявлений. По результатам вводного периода оценивались показатели витамина D в плазме крови и пищевой статус, принималось во внимание уменьшение симптомов проявлений ПА.

По окончании вводного периода, клинические проявления ПА у детей изменились незначительно. Показатели витамина D в плазме крови остались на прежнем уровне, показатели фактического питания улучшились на 15%. Данные представлены в Таблице 46.

Таблица 46 – Показатели уровня витамина D в крови у детей с ПА до терапии и после вводного периода

Показатель Витамин D	До терапии, n = 80	Вводный период, n = 80
Обеспеченность	32 (40,00%)	35 (43,75%)
Недостаток	24 (30,00%)	22 (27,5%)
Дефицит	15 (18,75%)	14 (17,50%)
Выраженный дефицит	9 (11,25%)	9 (11,25%)
Уровень P	0,0085	

На начало терапии детей с кожной и сочетанной формой ПА было 73,75% (n = 59), из них с тяжелым течением 11,86% (n = 7) индекс SCORAD $61,57 \pm 2,4$, средняя степень тяжести 59,9% (n = 33) индекс SCORAD $29,42 \pm 0,7$, легкое течение 32,2% (n = 19) индекс SCORAD $13,57 \pm 0,5$. По окончании вводного периода достичь полной клинической ремиссии не удалось, однако показатели индекса SCORAD улучшились: $37,7 \pm 3,5$; $16 \pm 0,3$; $9,63 \pm 0,4$ соответственно, что расценено как недостаточная эффективность стандартной симптоматической терапии.

Далее был применен составленный нами алгоритм персонализированной дието- и фармакотерапии, где учитывались не только клинические формы и тяжесть течения ПА, но и результаты генетического тестирования. В соответствии с выявленными аллельными вариантами гена VDR детям была назначена

индивидуальная медикаментозная терапия. В частности, при наличии дефицита витамина D и гомозиготного аллельного варианта AA полиморфного локуса VsmI гена VDR была рекомендована насыщающая доза витамина D в диапазоне от 4000 до 10000 МЕ в форме холекальциферола, обладающего большей фармакологической активностью по сравнению с другими формами витамина D. Продолжительность курса терапии составляла не менее трёх месяцев с обязательным последующим контролем уровня 25(OH)D в крови. Фармакотерапия проводилась в комплексе с персонализированной диетотерапией, включающей расширение рациона за счёт продуктов, обогащённых витамином D. Кроме того, было рекомендовано поддерживать суточное потребление витамина D на уровне не менее 400 МЕ (что соответствует 10 мкг) в соответствии с возрастными нормативами.

Через 3 месяца проведения персонализированной фармако- и диетотерапии у детей с кожной и комбинированной формой пищевой аллергии была зафиксирована положительная динамика клинического состояния. Тяжёлое течение заболевания сохранялось лишь у 17% (n = 1), среднетяжёлое — у 13,5% (n = 8), в то время как лёгкое течение отмечалось у 84,7% (n = 50) обследованных детей. Сроки наступления ремиссии сократились до 2-х недель, по сравнению с предыдущими фиксированными эпизодами [35]. По данным катамнеза длительность ремиссии составила более полу года. Динамика терапии представлена на Рисунке 21. Динамика индекса SCORAD представлена на Рисунке 22.

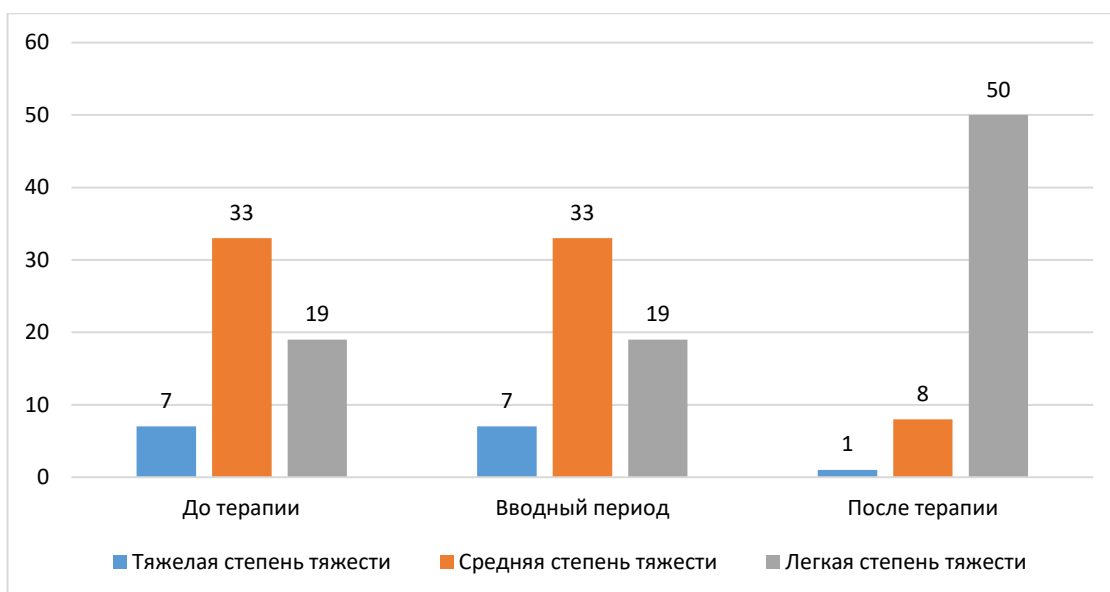


Рисунок 21 – Динамика количества детей с кожными и сочетанными проявлениями по степени тяжести

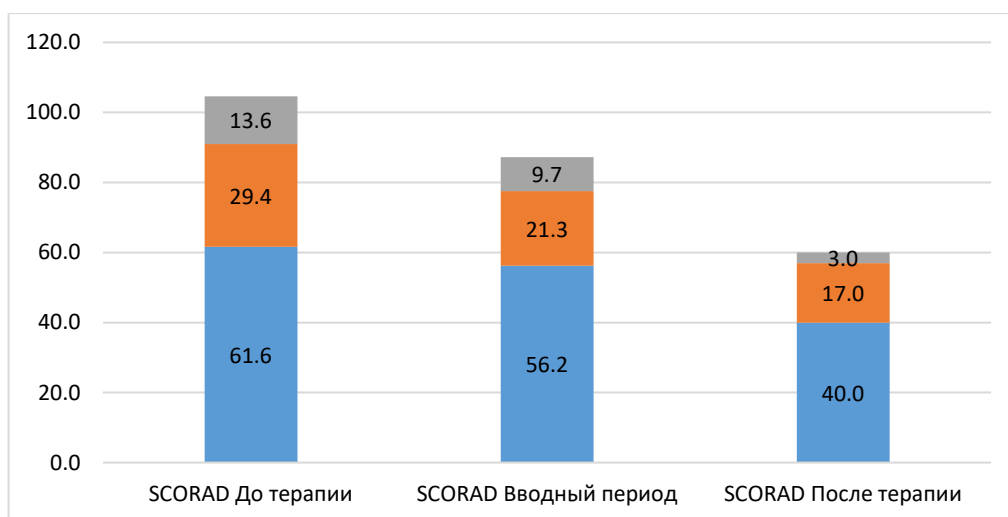


Рисунок 22 – Динамика среднего значения индекса SCORAD

На момент исследования пациентов с гастроинтестинальной формой ПА было 26,25% (n = 21) из них тяжелое течение отмечалось 19,04% (n = 4), средней степени тяжести 61,9% (n = 13), легкой степени 19,04% (n = 4). В вводном периоде эти показатели составили: 19,04% (n = 4), 38,09% (n = 8) и 42,8% (n = 9) соответственно. Эффективность стандартной терапии определена как недостаточная. Детям данной группы также была проведена персонализированная фармако- и диетотерапия в течение 3-х месяцев в соответствии с разработанным алгоритмом. По окончании периода активной терапии количество детей с тяжелым

течением существенно уменьшилось. И составило всего 9,5% (n = 2), пациенты со средней тяжестью течения составило 14,3% (n = 3), легкой степени 76,1% (n = 16). Данные представлены на Рисунке 23.

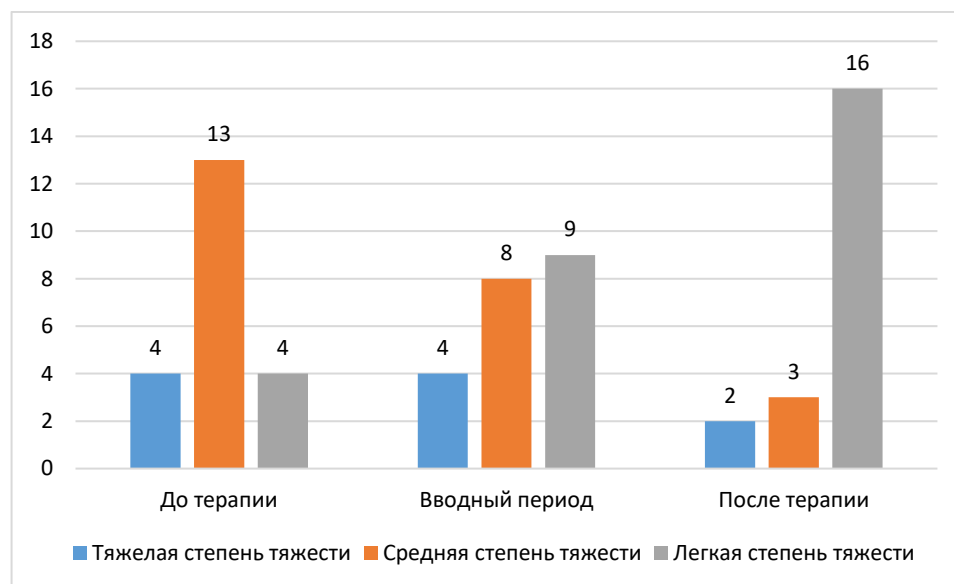


Рисунок 23 – Динамика течения заболевания при гастроинтестинальной формой ПА

Всем детям из основной группы n = 80 оценивался пищевой статус до и после терапии (Таблица 47).

Таблица 47 – Динамика показателей пищевого статуса детей с ПА после персонализированной терапии

Пищевой статус Z-score,	До терапии (N = 80)	После терапии (N = 80)	Уровень P
Норма	33 (41,25%)	64 (80%)	0,0003
Дефицит массы легкой степени	29 (36,25%)	13 (16,25%)	
Избыточная масса	11 (13,75%)	2 (2,5%)	
Дефицит массы средней степени	3 (3,75%)	1 (1,25%)	
Риск избыточной массы	3 (3,75%)	0 (0%)	
Ожирение	1 (1,25%)	0 (0%)	

Для наглядности на Рисунках 24 и 25 представлена динамика показателей пищевого статуса у детей с ПА в разных возрастных группах. В возрастной группе детей 1–3 лет до начала терапии дефицит массы тела средней степени тяжести

регистрировался в 4% случаев ($n = 2$). После проведённой терапии данный показатель снизился до 2%. Частота выявления дефицита массы тела лёгкой степени также снизилась в 2 раза и составила 20% ($n = 9$). До терапии нормальные показатели массы тела наблюдались у 36% ($n = 16$) детей, тогда как после завершения курса терапии данный показатель увеличился до 76% ($n = 34$), что свидетельствует о положительной динамике антропометрических показателей. В группе детей 4–6 лет до терапии дефицит массы тела средней степени тяжести выявлялся в 3% случаев ($n = 1$), при этом после терапии подобных случаев зарегистрировано не было (0%). Частота дефицита массы тела лёгкой степени снизилась в 2,6 раза — с 29% до 11% ($n = 4$) [34, 36]. До начала терапии избыточная масса тела наблюдалась у 20% ($n = 7$) детей данной возрастной группы, тогда как после терапии данный показатель снизился до 3% ($n = 1$) [19]. При этом доля детей с нормальной массой тела увеличилась с 49% ($n = 17$) до 86% ($n = 30$), что также подтверждает эффективность проведённой персонализированной терапии в отношении нормализации массы тела

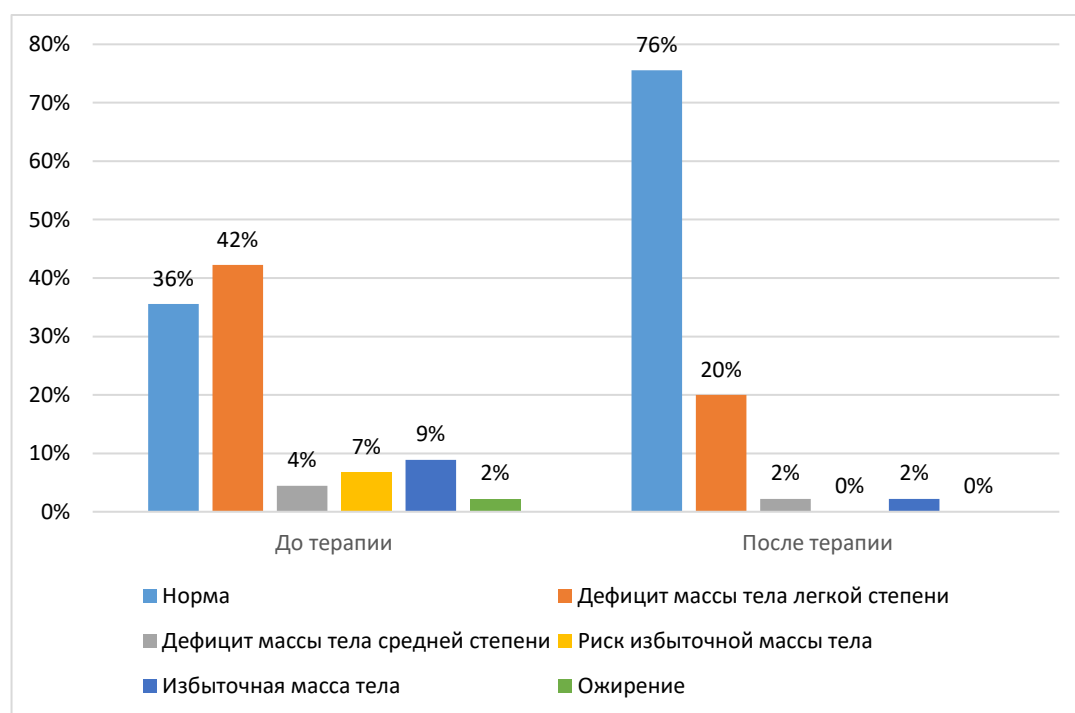


Рисунок 24 – Динамика показателя пищевого статуса для детей 1-3 лет

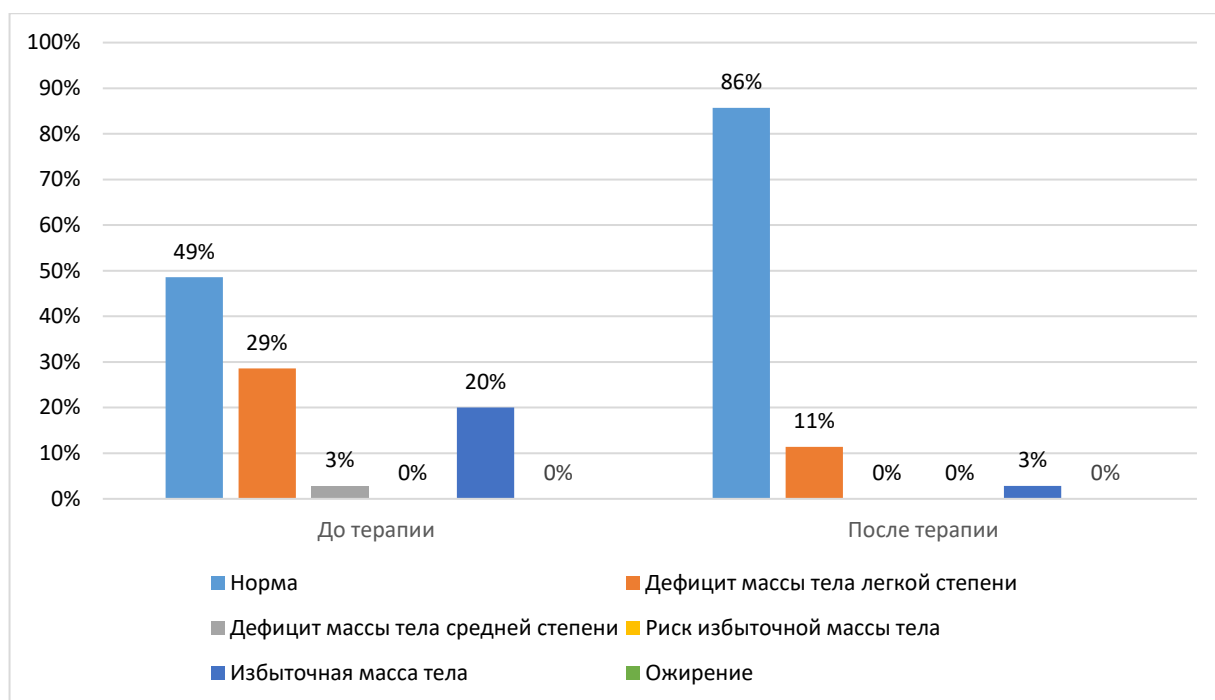


Рисунок 25 – Динамика показателя пищевого статуса для детей 4-6 лет [31]

Показатели витамина D после трех месяцев персонализированной фармако- и диетотерапии увеличились в среднем на 20,12% ($p < 0,0001$). Динамика средних показателей Z-score ИМТ после терапии составила 393,78% ($p = 0,0049$).

Дети в возрастной группе от 4 до 6 лет лучше реагировали на персонализированную фармакотерапию, по сравнению с детьми 1-3 лет ($p < 0,0001$). Показатели витамина D в плазме крови после терапии у детей 1-3 лет улучшились в 1,2 раза. Эти же показатели у детей в возрасте 4-6 лет в 1,3 раза. Дети 1-3 лет лучше отвечали на персонализированную диетотерапию, средние динамические показатели Z-score улучшились в 5,4 раза, а по сравнению с группой детей в возрасте от 4 до 6 лет в 2 раза ($p = 0,0053$) [19]. Данные представлены в Таблице 48 и на Рисунках 26 и 27.

Таблица 48 – Динамика средних показателей витамина D и Z-score ИМТ в разных возрастных группах у детей с ПА

Возрастная группа	Показатель	М±S, до терапии	М±S, после терапии	Динамика % До терапии – После терапии	Уровень Р
1-3 года	Витамин D	30,17±14,67	35,37±11,90	17,23%	<0,0001
1-3 года	Пищевой статус Z-score	0,07±1,13	0,38±0,63	478,75%	0,0053
4-6 лет	Витамин D	22,57±9,25	29,14±9,40	29,12%	<0,0001
4-6 лет	Пищевой статус Z-score	0,08±1,12	0,27±0,74	239,18%	0,4073

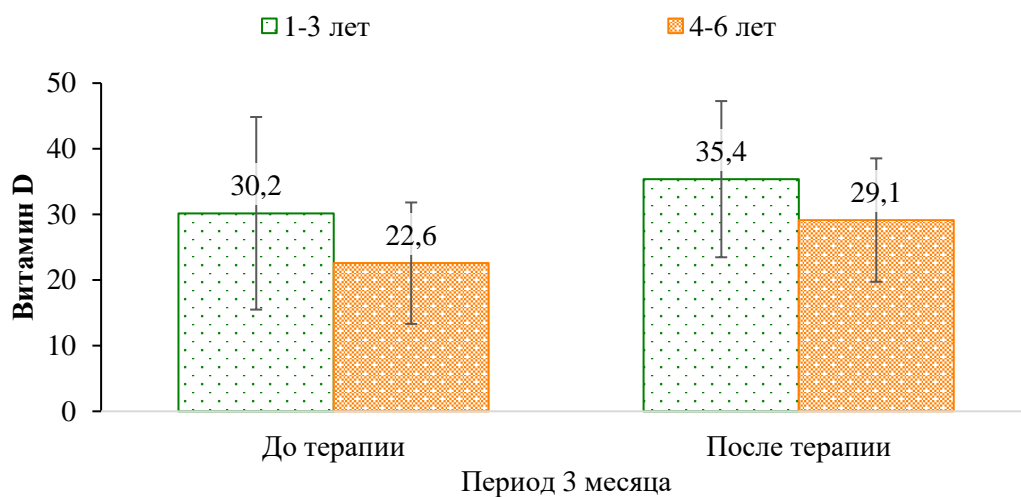


Рисунок 26 – Динамические показатели витамина D у детей с ПА разного возраста

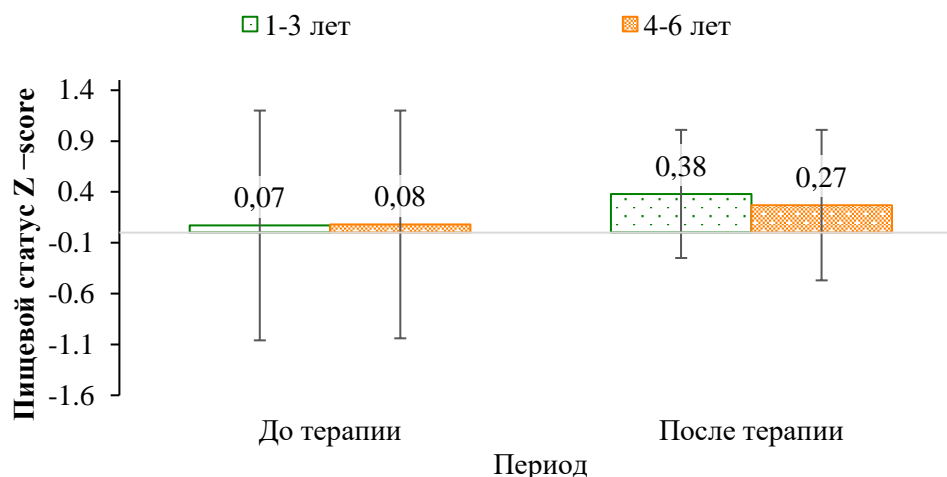


Рисунок 27 – Динамика показателей пищевого статуса в разных возрастных группах у детей с ПА

Количество детей с выраженным дефицитом витамина D уменьшилось в 4,5 раз, а обеспеченных витамином D детей в 1,8 раз стало больше ($p = 0,05$). Динамика показателей витамина D за время терапии представлена в Таблице 49.

Таблица 49 – Динамика показателей витамина D у детей с ПА за время терапии

Показатель Витамин D	До терапии (n = 80)	Вводный период (n = 80)	После терапии (n = 80)
Обеспеченность	32 (40,00%)	35 (43,75%)	57 (71,25%)
Недостаток	24 (30,00%)	22 (27,5%)	12 (15%)
Дефицит	15 (18,75%)	14 (17,50%)	9 (11,25%)
Выраженный дефицит	9 (11,25%)	9 (11,25%)	2 (2,5%)
Уровень P	0,0085		0,05

Оценка полученных результатов позволяет зафиксировать преимущество персонализированного подхода в фармако- и диетотерапии по сравнению со стандартной терапией, использованной в вводном периоде.

При использовании персонализированной терапии показатели витамина D быстро достигли референсных значений, различные клинические проявления

(кожные высыпания, зуд кожи, нарушения характера и кратности стула) ПА были купированы, а также улучшились показатели пищевого статуса. На момент оценки эффективности персонализированной терапии состояние полной и неполной клинической ремиссии документировано в 50% случаев. Пациентам рекомендовано продолжить назначенную терапию в течение 3-6 месяцев. С последующей коррекцией доз препаратов и диетотерапии.

7.2 Алгоритм выбора персонализированной диеты

1. Определить потребности ребенка в основных нутриентах.

Использовать метод 24-х часового воспроизведения питания (фактическое питание).

2. Определить набор переносимых продуктов с учетом выявленных причинно-значимых аллергенов.

3. Расширить рацион за счет продуктов, обогащенных витамином D и Ca (молочные продукты, мультизлаковые хлебцы, каши промышленного производства, обогащённые витаминами, специализированный пищевой продукт для диетического питания – сухие смеси).

При персонализированной диете применять принцип взаимозамещаемости продуктов по содержанию витамина D. Например, при IgE опосредованной реакции на лосось, ребенку провести исследование на определение реакций к Парвальбумину – главному аллергену всех рыб, который является термостабильным белком и часто вызывает перекрестные реакции с другими видами рыб, а также вызывает тяжелые клинические проявления. При положительном результате к парвальбумину подбор видоспецифичности рыб не возможен и следует выбирать другие продукты, содержащие витамин D и Ca. Однако, если реакции на мажорный аллерген рыб нет, то стоит прибегнуть к персонализированному подходу и подобрать другой вид рыб с учетом индивидуальной переносимости.

Основным источником витамина D из пищи являются продукты животного происхождения: рыба, яйца, молоко, однако эти же продукты часто выступают в роли основных аллергенов, поэтому при расширении рациона нельзя отказываться от продуктов растительного происхождения содержащих витамин D: грибы, петрушка, морская капуста, орехи, овсяные хлопья. В виду незначительного содержания в этих продуктах витамина D₂ должна быть адекватная фармакотерапия.

4. Выбрать способ приготовления, отдавая предпочтение запеканию, варке, тушению продуктов. Витамин D сохраняет полезные свойства, если температура термической обработки не превышает 100°C.

5. Проводить мониторинг:

- оценка пищевого дневника;
- оценка клинических проявлений;
- контроль композиционного состава тела и/или антропометрических данных.

Персонализированная диетотерапия – это разработка рекомендаций по питанию для лечения и профилактики ПА, основанной на изменении взаимозависимых показателей, отражающих метаболизм. Факторы, которые определяли переход к персонализированному питанию:

- переносимость продуктов;
- пищевое поведение;
- физическая активность;
- учет процессов костного метаболизма;
- фенотипирование с разработкой стратегий диетотерапии.

Фенотипические данные: показатели биохимии крови, физическая активность, генетически обусловленная связь с обеспеченностью витамином D [38]. Для удобства врачей смежных специальностей, разработана схема алгоритма персонализированной терапии.

7.3 Клинические примеры

Клинический пример 1 (ПА сочетанная форма)

Пациент: мальчик К., возраст — 12 месяцев 11 дней.

Поступление: в отделение аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Жалобы при поступлении (со слов матери): распространённые кожные высыпания с коркообразованием, выраженный кожный зуд, наличие непереваренных фрагментов пищи и слизи в стуле, нарушенный сон, выраженное беспокойство в ночное время [35].

Анамнез жизни: наследственность отягощена по линии обеих родителей: у бабушки по материнской линии — поллиноз, у бабушки по отцовской линии — фотодерматоз, у матери — ксероз. Ребёнок от первой беременности, протекавшей без патологий. Роды — первые, самостоятельные, на 41-й неделе гестации. Масса тела при рождении — 3400 г, длина тела — 51 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов [35, 54].

Питание: до 6 месяцев находился исключительно на грудном вскармливании. С 6 месяцев — перевод на аминокислотную смесь в связи с клиническими проявлениями ПА. Прикорм был начат в 7 месяцев, переносимость большинства продуктов — неудовлетворительная; наблюдалась кожная реакция с выраженным зудом практически на каждый введённый продукт.

Развитие: физическое и психомоторное развитие соответствовало возрастным нормам.

Лекарственная переносимость: гиперчувствительность к лекарственным препаратам не выявлена.

Вакцинация: получил прививку БЦЖ в родильном доме, вакцинацию против гепатита В — в 1 месяц. Последующая вакцинация отложена по медицинским показаниям в связи с рецидивирующим течением атопического дерматита.

Перенесённые заболевания: энтеровирусная инфекция, экзема Капоши, эпизод бронхита в возрасте 8 месяцев.

Анамнез заболевания: с 1 месяца жизни отмечались единичные папулезные, эритематозные высыпания на щеках, которые самостоятельно купировались в течение недели. Мама диету кормящей матери не соблюдала, в рационе матери чай с облепихой и калиной. В 2 месяца жизни ребенка высыпания на щеках возобновились и появилась новая локализация на верхних и нижних конечностях. Получал фенистил в каплях в возрастной дозировке, пребиотик, наружно топикрем (увлажнение) – без положительного эффекта. В последующем на щеках появилось мокнутие. В этот же период (2 месяца) разжиженный стул со слизью оранжевого цвета, частый (после каждого кормления) с отхождением газов. На фоне безмолочной диеты кормящей матери – улучшения не было, однако при употреблении телятины, мать отмечала ухудшение состояния кожи. При попытке ввести какой-либо продукт – ухудшение состояния кожных покровов и стула. Течение АД приняло непрерывно рецидивирующий характер, состояние отягощено перенесенной экземой Капоши. На момент госпитализации наружная терапия топическими ГКС – без положительного эффекта, эпизодически получал системные ГКС, практически без эффекта. На момент поступления в наш стационар рацион ребенка состоял из 3х продуктов: смесь Неокейт, мясо нутрии, брокколи.

Объективный статус: состояние средней степени тяжести по основному заболеванию. Температура 36,4. Положение ребенка активное. Вес 8,835 г. Рост: 74 см. ИМТ 16,1 кг/м², по Z-score вес/рост = -0,20, вес/возраст = -0,13, рост/возраст = -0,14 ИМТ/возраст = -0,20 кг/м². Состояние питания достаточное. Кожные покровы: патологический кожный процесс носит островоспалительный, симметричный, распространенный характер. Локализован на коже лица, туловища, паховой области. Представлен мокнущими ярко-розовыми эритематозно-сквамозными очагами с чёткими границами, неправильной формы, размером от 1*1см и более [15, 35]. Основной очаг поражает всю поверхность кожи щек, подбородка и ушных раковин. На поверхности высыпаний – эскориации,

геморрагические и серозные корочки. Процесс сопровождается выраженным зудом. Кожа вне высыпаний – сухая, тургор снижен. Индекс SCORAD 76 баллов. Видимые слизистые без особенностей, чистые. Зев не гиперемирован. Носовое дыхание свободное, отделяемое отсутствует. Развитие подкожно-жировой клетчатки достаточное. Лимфатические узлы без системного увеличения. Мышцы: сила и тонус снижены. Костная система: без грубых деформаций, отмечаются выступающие лобные бугры, расширена нижняя апертура грудной клетки. В лёгких дыхание пуэрильное, хрипы не выслушиваются, ЧДД 30 в мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 123 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, вздут. Печень по краю реберной дуги, консистенция эластичная. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, неоформленный с частичками непереваренной пищи. Дизурии нет. Менингеальная и очаговая симптоматика на момент осмотра отсутствуют [35].

Пациенту был выставлен диагноз: «Атопический дерматит, распространенная форма, средней степени тяжести, вторичное инфицирование, обострение. Пищевая аллергия. Дефицит витамина D»

Данные лабораторных и инструментальных исследований:

1. Общий анализ крови: гемоглобин 123,5 г/л, лейкоциты – $6,7 \times 10^9$ /л эозинофилы 12,6%; эозинофилы abs $1,4 \times 10^9$ / L моноциты – 9,7%, лимфоциты – 51%, тромбоциты – 270×10^9 /л, СОЭ 5мм/ч [35].

2. Биохимический анализ крови: АСТ 37 ЕД/л (0-40); АЛТ 28 ЕД/л (0-40); общ белок 58 г/л (65-85); Na 135,28 ммоль/л (138-145); Ca 2,06 ммоль/л (2,25-2,75); К – 4,94 ммоль/л (4,1-5,3); Р – 1,46 ммоль/л (1,45-2,16); Mg 0,81 ммоль/л (0,79-0,95).

3. Иммунологическое исследование крови: IgA – 0,23 г/л (норма – 0,1-1,31), IgM – 1,32 (0,17-1,43 г/л), IgG – 3,21 г/л (норма – 3,0-10,0 г/л), общий IgE – 428 МЕ/мл (0 -100).

4. Анализ крови на уровень витамина D 14,7 нг/мл (30-100).

5. Анализ крови на определение антител гельминтов и простейших – отрицательно.

6. Анализ крови на уровень специфических IgE к пищевым: низкая степень сенсibilизации (1 класс) к аллергенам кукуруза, рис, картофель, цветная капуста; высокий уровень сенсibilизации (3 класс) к рекомбинантным аллергенам –высокий уровень сенсibilизации (3 класс): Кошка Fel d1 мажорный, Молоко коровье, казеин (Boss spp.) nBos d8 (нативный, термостабильный), Ig E, Молоко коровье, казеин (Boss spp.) nBos d4 (альфа –лактальбумин), Ig E, Молоко коровье, казеин (Boss spp.) nBos d5 (бета –лактглобумин), Ig E.

7. Остеокальцин в крови 53 нг/мл (39,1-121); СТх –1 – 0,7 нг/мл (0.5-1,7).

8. Генетическое исследование крови: ген VDR, полиморфизм BsmI; referent SNP rs1544410; генотип AA.

9. Общий анализ мочи: без клинически значимых изменений, все показатели в пределах референсных значений.

10. Анализ мочи на определения кальция и фосфора (во второй порции утренней мочи): кальций в моче – 4,26 ммоль/л (1,4-4,1), фосфор в моче –28,97 ммоль/л (7,5-24,7).

11. Оценка композиционного состава тела методом биоимпедансного анализа представлено в Таблице 50.

Таблица 50 – Оценка композиционного состава тела

Дата	Вес кг Рост см	ЖМ, кг/%	МСМ	Протеины 2,2 –2,6	Мин. В-ва	ОВО, L	ВКЖ/ОКЖ	ИМТ, кг/м ²
23.09.21	8,8/74	1,2/13,7	2,6	1,5 (1,2 –1,4)	0,29 (0,41 –0,49)	5,8 (4,3 –5,3)	0,396 (0,360 –0,390)	16,1

Заключение: при нормальном значении массы тела, выявлено снижение мышечного и жирового компонента массы тела. Общее количество воды в организме без отклонений от нормы. Тощая масса по сегментам с преимуществом на нижние конечности.

Расчет фактического питания отражен в Таблице 51.

Таблица 51 – Расчет фактического питания

Показатель	Возрастные нормы	Фактическое питание дефицит/профицит
Белки	36 г/сут	32,4 (-3,6 г)
Жиры	40	41,28 (-1,28)
Углеводы	174	84,44 (-89,56)
Энергия Ккал/сут	1200	858,6 (-341,4)

Лечение в отделении: антигистаминные препараты – цетиризин по 2,5 мг (5 кап.) x 1 р./день, наружная терапия (1% р-р метиленового синего, Метилпреднизолона (адвантан) мазь, банеоцин (фуцидин) мазь, гидрокортизон+неомицин+натамицин (пимафукор) крем, декспантенол – увлажнение кожи. Колекальциферол (витамин D₃) по 3000МЕ x 1 р/д. Расширен рацион за счет безмолочных круп (гречневая, амарант), яиц в готовых блюдах, льняного масла, мяса индейки и кабачка.

На фоне проведенной персонализированной терапии и расширения рациона отмечалась положительная динамика, уменьшились кожные проявления (состояние неполной клинической ремиссии), деятельность ЖКТ нормализовалась. Уровень витамина D в крови на момент выписки не достиг целевых показателей.

Учитывая выявленный генотип AA полиморфизма BsmI VDR, было рекомендовано соблюдать персонализированную диету- и фармакотерапию. Продлить прием колекальциферола в терапевтических дозах еще на 3 месяца, ввести в рацион 1 вид рыбы, безмолочные каши (пшено) обогащенные витамином D, огородную зелень, авокадо, тыкву.

По окончании лечения пролонгированной терапии, на повторном осмотре через 3 месяца была зарегистрирована положительная динамика показателей витамина D в крови 31 нг/мл (норма >30), по результатам биоимедансометрии показатели MCM и содержания жира в теле были в пределах нормы, индекс SCORAD 9 баллов. Родителями подтверждено, что за период терапии обострений АД не отмечалось, использование топических ГКС не требовалось. Удалось расширить рацион ребенка.

Таким образом, в конкретном случае мы подтвердили эффективность персонализированной фармако- и диетотерапии. Применение индивидуального подхода в назначении терапевтических доз на основании генетического тестирования дало преимущество стандартной терапии. Комплексный подход диетотерапии и медикаментозного лечения обеспечили эффективное, стойкое наступление ремиссии основного заболевания и удержания целевых показателей витамина D в крови.

Процесс терапии проиллюстрирован Рисунками 28 и 29.



А – состояние пациента до начала терапии, Б – состояние пациента на фоне стандартизированной схемы лечения, В – состояние пациента на фоне персонализированной терапии

Рисунок 28 – Ребенок с диагнозом «Атопический дерматит, распространенная форма, средней степени тяжести, вторичное инфицирование, обострение. Пищевая аллергия. Дефицит витамина D»

Дата	Пищевая нагрузка	Симптомы	Состояние ребенка	Состояние стула	Фото
20.02.2013	Утро: каша, овощи, фрукты. День: суп, мясо, хлеб. Вечер: каша, овощи.	Нет жалоб.	Хорошо себя чувствует.	Нормальный.	
21.02.2013	Утро: каша, овощи, фрукты. День: суп, мясо, хлеб. Вечер: каша, овощи.	Нет жалоб.	Хорошо себя чувствует.	Нормальный.	
22.02.2013	Утро: каша, овощи, фрукты. День: суп, мясо, хлеб. Вечер: каша, овощи.	Нет жалоб.	Хорошо себя чувствует.	Нормальный.	
23.02.2013	Утро: каша, овощи, фрукты. День: суп, мясо, хлеб. Вечер: каша, овощи.	Нет жалоб.	Хорошо себя чувствует.	Нормальный.	
24.02.2013	Утро: каша, овощи, фрукты. День: суп, мясо, хлеб. Вечер: каша, овощи.	Нет жалоб.	Хорошо себя чувствует.	Нормальный.	
25.02.2013	Утро: каша, овощи, фрукты. День: суп, мясо, хлеб. Вечер: каша, овощи.	Нет жалоб.	Хорошо себя чувствует.	Нормальный.	
26.02.2013	Утро: каша, овощи, фрукты. День: суп, мясо, хлеб. Вечер: каша, овощи.	Нет жалоб.	Хорошо себя чувствует.	Нормальный.	
27.02.2013	Утро: каша, овощи, фрукты. День: суп, мясо, хлеб. Вечер: каша, овощи.	Нет жалоб.	Хорошо себя чувствует.	Нормальный.	
28.02.2013	Утро: каша, овощи, фрукты. День: суп, мясо, хлеб. Вечер: каша, овощи.	Нет жалоб.	Хорошо себя чувствует.	Нормальный.	
01.03.2013	Утро: каша, овощи, фрукты. День: суп, мясо, хлеб. Вечер: каша, овощи.	Нет жалоб.	Хорошо себя чувствует.	Нормальный.	
02.03.2013	Утро: каша, овощи, фрукты. День: суп, мясо, хлеб. Вечер: каша, овощи.	Нет жалоб.	Хорошо себя чувствует.	Нормальный.	

Рисунок 29 – Ведение пищевого дневника

Клинический пример 2 (ПА гастроинтестинальная форма)

Пациент, мальчик В. возраст 1 год 2 месяца поступил в отделение аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» с жалобами, со слов матери, на периодические боли в животе, метеоризм, вздутие живота, разжиженный стул со слизью и прожилками крови до 2-3 раз в день, плохой аппетит [35].

Анамнез жизни: наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у матери – поллиноз; аллергический ринит; у отца – гастроэзофагеальный рефлюкс; у бабушки со стороны матери – непереносимость молока. Ребёнок от 2 беременности протекавшей с угрозой прерывания в 1 триместре, на 5ом месяце беременности ротавирусная инфекция (получала

антибактериальную терапию), на 7 месяце беременности получала антибактериальную терапию по поводу бронхита [35]. Ребенок от вторых, самостоятельных родов, на 43 неделе беременности со стимуляцией, амниотомия, длительный безводный период более 12 ч. Вес при рождении: 3,500 г. Рост: 53 см. Оценка по шкале Апгар: 9/9 б. Ребенок выписан на 6 сутки, получал антибактериальную терапию (в связи с повышением СОЭ и лейкоцитов в анализе крови) [55]. К груди приложен в родзале. Грудное вскармливание до 3 месяцев, переносимость неудовлетворительная, рвота фонтаном с 3 недели жизни. Прикорм введен с 6 месяцев с овощного пюре, каши – переносимость удовлетворительная, с 3 месяцев Семилак – безлактозная смесь. Ранее развитие: соответственно возрасту. Перенесенные заболевания и операции: ОРВИ, ротавирусная инфекция. Профилактические прививки по индивидуальному графику – переносимость удовлетворительная. Лекарственная аллергия – не отмечалась.

Анамнез заболевания: первые проявления аллергии с 3-х недель жизни в виде рвоты фонтаном, вздутие живота, метеоризм, изменения стула (жидкий пенистый) на фоне грудного вскармливания, мать не соблюдала гипоаллергенную диету (употребляла молоко, пила кофе). В 3 месяца ребенок консультирован педиатром в институте им. Габричевского, где было рекомендовано: прекращение грудного вскармливания и введение низколактозной смеси – с незначительным положительным эффектом. Далее ребенку назначена смесь на основе частичного гидролиза, введен прикорм (безмолочные каши) – с положительным эффектом. Рвоты фонтаном прекратились, однако сохранялось вздутие живота. С 6 месяцев введен прикорм каши (гречка, рис на воде) – переносимость удовлетворительная, овощи (брокколи, цветная капуста, кабачок) – переносимость удовлетворительная, фрукты (яблоко – перенес хорошо, а на грушевое пюре – высыпания на лице). С 7 месяцев ввели мясное пюре (курица, кролик) – переносимость удовлетворительная. Несмотря на расширение рациона у ребенка отмечалась плохая прибавка в весе и росте.

В 9 месяцев при попытке ввести молоко и молочные продукты у ребенка отмечался разжиженный стул, эпизодически с прожилками крови, сильное

беспокойство, появилась зловонная отрыжка. Госпитализирован в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в отделение аллергологии и диетотерапии для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

Объективный статус. Вес 8,100 г. Рост: 72 см. ИМТ 15,3 по Z-score вес к возрасту = - 1,23; рост к возрасту = -1,38. ИМТ к возрасту = - 0,58, кг/м². Состояние средней тяжести. Положение ребенка: активное. Пониженного питания. Подкожно –жировая клетчатка развита недостаточно. Кожные покровы физиологической окраски, сухие, чистые от инфекционной и аллергической сыпи. Слизистые оболочки чистые. Зев не гиперемирован. Лимфатические узлы не увеличены [35]. Сила и тонус мышц снижены. Костная система: без грубых деформаций. Активные и пассивные движения в суставах в полном объеме без ограничений. При аускультации в легких дыхание пуэрильное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 23, ЧСС 112 удара в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные. Органы пищеварения: Аппетит снижен. Диспепсические явления: отрыжка едой и воздухом, периодически тошнота. Язык чистый. Слизистая ротовой полости чистая. Зубы санированы. Дентация соответствует возрасту. Живот вздут. Видимая перистальтика не прослеживается. Пальпация не затруднена, под пальцами ощущается урчание. Стул 2-3 раза в день, с резким запахом, со слизью. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Край ровный. Консистенция эластичная. Нервная система: менингеальные явления не определяются.

Данные лабораторных и инструментальных исследований:

1. Общий анализ крови: гемоглобин 116,3 г/л, лейкоциты – 9,47 x 10⁹/л эозинофилы 1,4%; эозинофилы abs 0,1 10⁹ / L моноциты – 5,3%, лимфоциты – 46,1%, тромбоциты – 261 x 10⁹/л, СОЭ 3мм/ч.

2. Биохимический анализ крови: АСТ 34 ЕД/л (0-40); АЛТ 14 ЕД/л (0-40); общ белок 59,7 г/л (65-85); Na 141 ммоль/л (138-145); Ca 2,45 ммоль/л (2,25-2,75); К – 5,1 ммоль/л (4,1-5,3); Р – 1,95 ммоль/л (1,45-2,16); Mg 0,78 ммоль/л (0,79-0,95).

3. Иммунологическое исследование крови: IgA – 0,53 г/л (норма 0,08-0,91), IgM – 0,47 (0,17-1,43) IgG – 5,4 г/л (норма – 2,05-9,48 г/л), общий IgE – 21,2 МЕ/мл (0-100).

4. Анализ крови на уровень витамина D 25 нг/мл.

5. Анализ крови на определение антител гельминтов и простейших – отрицательно.

6. Анализ крови на уровень специфических IgE к пищевым аллергенам: выявлена низкая степень сенсибилизации (1 класс) к аллергенам: яйцо куриное, треска, говядина; Высокая степень сенсибилизации (3 класс) к аллергенам: молоко козье, молоко коровье.

7. Остеокальцин в крови 123 нг/мл (39,1-121); СТх –1 –1,9 нг/мл (0.5-1,7).

8. Генетическое исследование крови: ген VDR, полиморфизм BsmI; referent SNP rs1544410; генотип GA.

9. Общий анализ мочи: без клинически значимых изменений, все показатели в пределах референсных значений.

10. Анализ мочи на определения кальция и фосфора (во второй порции утренней мочи): кальций в моче – 2,3 ммоль/л (1,4-4,1), фосфор в моче –22,5 ммоль/л (7,5-24,7).

11. Копрология – консистенция непереваренная, pH 7, неперевариваемая растительная клетчатка, соли жирных кислот – в небольшом количестве, нейтральный жир, слизь, йодофильная флора – в большом количестве.

12. Кальпротектин 55 (0-50 мкг в 1 г кала).

Оценка композиционного состава тела методом биоимпедансного анализа представлено в Таблице 52.

Таблица 52 – Оценка композиционного состава тела

Дата	Вес кг Рост см	ЖМ, кг/%	МСМ	Протеины	Мин. в-ва	ОВО, L	ВКЖ/ОКЖ	ИМТ, кг/м ²
15.10.22	8,1/72	1,1/12,6	1,86	0,89 (1,2-1,4)	0,32 (0,41 –0,49)	3,8 (4,3 –5,3)	0,382 (0,360 –0,390)	15,3

Заключение: снижены значения массы тела, выявлено снижение мышечного и жирового компонента массы тела. Отмечается снижение общего количества воды, минералов, протеина в организме. Тощая масса по сегментам распределена равномерно.

Расчет фактического питания представлено в Таблице 53.

Таблица 53 – Расчет фактического питания

Показатель	Возрастные нормы	Фактическое питание дефицит/профицит
Белки	36 г/сут	30 (-6г)
Жиры	40	32 (-8)
Углеводы	174	143 (-31)
Энергия Ккал/сут	1200	956 (-244)

Выставлен диагноз: нарушения всасывания, обусловленные непереносимостью. Пищевая аллергия (БКМ). Дефицит массы тела легкой степени Z-score рост/возраст -1,38. Недостаточность витамина D.

Лечение в отделении: с целью элиминации были отменены ранее введенные молочные продукты сроком на 3 месяца. С целью коррекции дефицита массы тела и нутритивной поддержки в рацион введена лечебная энтеральная смесь на основе аминокислот в дозе 400 мл/сут. [57]. Был назначен мультиштамовый пробиотик на весь срок госпитализации. В виду недостаточности витамина D назначен колекальциферол в виде капель масляного раствора в дозировке 2000 МЕ на 3 месяца. В стационаре начато расширение рациона за счет мяса баранины, проведен подбор видоспецифичности рыб и в рацион введен лосось. Даны индивидуальные рекомендации по расширению рациона за счет круп обогащенных витамином D, мяса кролика, мяса цесарки и яйца цесарки. Обязательное ведение пищевого дневника.

На повторном приеме через 3 месяца, была зарегистрирована прибавка массы тела (+1200г), отсутствовали жалобы на боли в животе и газообразования, стул стал оформленный без патологических примесей (Рисунок 30). В анализах крови

показатель витамина D достиг целевых значений 32 нг/мл. Удалось расширить рацион следуя индивидуальному плану, в рацион дополнительно введены растительные масла (кунжутное, льняное), каши – киноа, пшено, практически все овощи.



Рисунок 30 – Кал пациента до терапии

Персонализированный подбор продуктов с учетом индивидуальной переносимости и sIgE позволил добиться восполнения всех макро- и микронутриентов, провести коррекцию пищевого статуса. Родителями был отмечен выраженный скачок роста и развития ребенка, улучшился аппетит после подбора консистенции продуктов.

ГЛАВА 8. 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 31

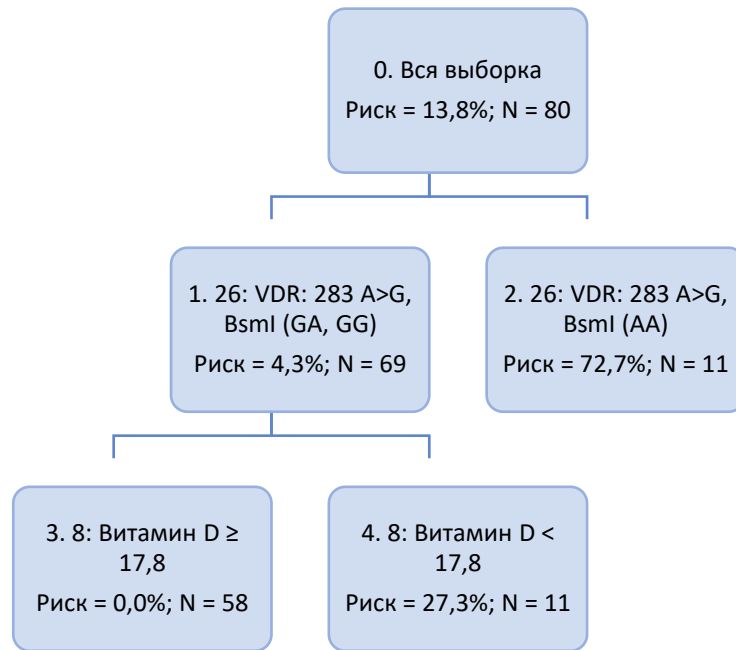


Рисунок 31 – Дерево прогнозов [15]

Полученная модель доказала эффективной, что составило 96,8%, AuROC = 0,96, это значит, что более 96% всех случаев идентифицированы верно. Показатели адекватности модели представлены в Таблице 54 [15].

Таблица 54 – Показатели адекватности модели [15]

Показатель	Значение
Точка отсечения	27,3%
AuROC	0,96
Чувствительность	100,0%
Специфичность	93,5%
Эффективность	96,8%
Прогнозная ценность положительного результата	66,7%
Прогнозная ценность отрицательного результата	100,0%

Эффективность разработанной модели «Дерево прогнозов» отображает риск развития тяжелого течения ПА, наглядно представлено на Рисунке 32.

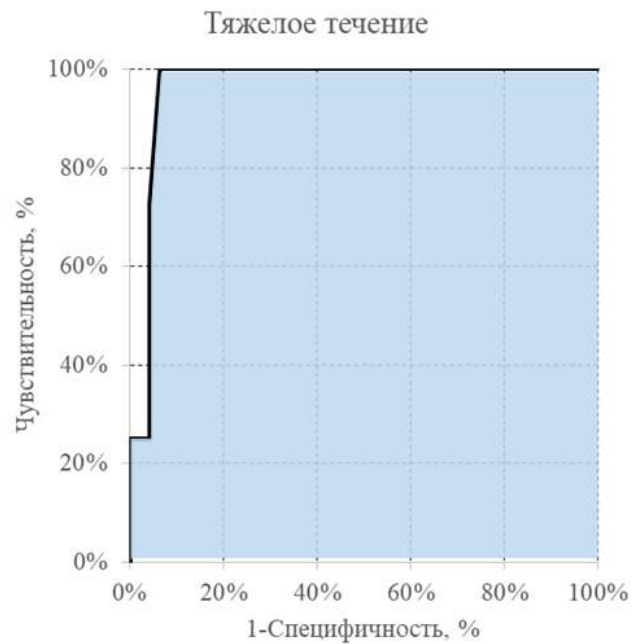


Рисунок 32 – Чувствительность и специфичность модели «Дерево прогнозов»

Итак, 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%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании приняли участие 150 детей в возрасте от 1 до 6 лет. Основную группу составили 80 детей с различными клиническими формами и степенью тяжести течения ПА. Контрольную группу составили 70 практически здоровых детей сопоставимого возраста, не имеющих признаков аллергической патологии. Для более точного анализа все участники были распределены по возрастным подгруппам: от 1 до 3 лет и от 4 до 6 лет. Среди испытуемых было 81 мальчик и 69 девочек. Среди детей основной группы было $n = 42(52,5\%)$, девочек $n = 38 (47,5\%)$. Контрольная группа составила $n = 39$ мальчиков ($55,7\%$), $n = 31$ девочек ($44,29\%$). По половому признаку группы были не различны ($p = 0,6935$). В обеих группах преобладали мальчики. Дети из основной группы оценивались по клиническим проявлениям с учетом возраста и тяжести течения заболевания.

Кожные и гастроинтестинальные проявления ПА встречались одинаково часто в обеих возрастных группах. Сочетанные проявления чаще встречались у детей в возрасте от 1 до 3 лет. Тяжелое течение ПА также часто встречалось в этой группе и составило $17,8\%$ случаев, по сравнению с возрастной группой от 4 до 6 лет, где тяжелое течение было зафиксировано в $8,75\%$ случаев.

Легкое течение ПА преобладало в основной группе от 4 до 6 лет и составило $31,43\%$, по сравнению с возрастной группой детей от 1 до 3 лет, где этот показатель составил $26,67\%$ случаев. Средняя степень тяжести течения ПА встречалась одинаково часто в обеих возрастных группах и составило $55,56\%$ и $60,00\%$ случаев соответственно.

Одной из основных задач исследования было выявить этиологически-значимые аллергены, для осуществления данной задачи детям из основной группы был проведен анализ по выявлению специфических IgE с использованием стандартизованной аллергопанели, включающую 16 основных пищевых аллергенов. Учитывая особенности клинических проявлений и фактического питания 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 не была выявлена сенсibilизация, однако были выражены клинические проявления ПА, что позволяло сделать вывод о не IgEопосредованном 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 %. При чем 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% [31]. У детей в возрасте от 4 до 6 лет составило всего 20%. Частота выявления пищевой сенсibilизации не зависела от пола ($p = 0,63$).

При выявлении зависимости наличия поли- и моновалентной аллергии и клинических форм ПА были получены результаты: поливалентная аллергия чаще встречалась при сочетанных проявлениях ПА в 85,71% случаев; при кожных проявлениях в 68,42% случаев; при гастроинтестинальной форме ПА поливалентная аллергия встречалась реже всего и составила 61,9%.

Моновалентная аллергия чаще всего регистрировалась при гастроинтестинальной форме ПА 38,10%. На втором месте кожная форма 31,58%. При сочетанных проявлениях, моновалентная аллергия была зарегистрирована только в 14,29%.

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 ($p = 0,0003$). 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%.

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.

Полученные данные подтверждают исследования ученых о возможном риске избыточной массы тела и ожирения у детей с аллергическими заболеваниями, так как у детей с ПА часто преобладает несбалансированное питание.

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.

При анализе фактического питания методом 24 ч воспроизведения, был отмечен дефицит потребляемых ккал/сут в 65% у детей с ПА [42]. Недостаточное потребление белка составил около 50% рекомендуемой возрастной нормы ($p = 0,0001$). При чем самые низкие значения потребления белка регистрировались в группе от 1 до 3 лет ($p = 0,0362$). У обследуемых детей потребление жиров укладывалось в возрастные нормы. В обеих возрастных группах зарегистрирован дефицит потребления углеводов в сутки ($p = 0,00302$). По стандартам оценки фактического питания были оценены Ca, P, Mg, витамин D. Результаты нашего исследования также подтверждают дефицит макро/микроэлементов у детей с ПА, что совпадает с мнением многих авторов. Дефицит Ca у наших пациентов в обеих возрастных группах составил $-157,22 \pm 128,38$ мг/сут. и $-122,36 \pm 129,60$ мг/сут. соответственно ($p = 0,0073$). Показатели потребления P с пищей также указывали на дефицит и составили $-70,32 \pm 79,81$ мг/сут. и $-41,27 \pm 79,77$ мг/сут. соответственно ($p = 0,0332$). Средний показатель потребления Mg также был ниже рекомендуемой возрастной нормы и составил $-42,22 \pm 53,57$ мг/сут. и $11,00 \pm 25,87$ мг/сут. соответственно ($p = 0,0019$). Показатели витамина D в фактическом питании были снижены одинаково в обеих возрастных группах. Дефицитные состояния преобладали в группе детей от 1 до 3 лет. Средние показатели в этой группе составили $-4,69$ мкг/сут., а в группе от 4 до 6 лет $-3,94$ мкг/сут.

В дополнение оценки пищевого статуса, инновационно был использован метод биоимпедансометрии у детей младшего возраста, который более точно отражал композиционный состав тела, что позволило персонализировать фармако-диетотерапию.

В нашем исследовании показатели Z-score соответствовали результатам проведенной биоимпедансометрии. Анализ композиционного состава тела у детей с нормальным весом выявил снижение жировой массы тела в процентах в основной группе от 1 до 3 лет в 60% случаев ($p = 0,005$). Дети в возрастной группе 4-6 лет также имели нарушения в виде снижения жировой массы тела, что составило 40% случаев ($p = 0,05$).

Дети с дефицитом массы тела легкой и средней степени тяжести имели нарушения композиционного состава тела в виде понижения тощей массы, белка, жира, и минеральных веществ. При чем с повышением выраженности заболевания отмечалось снижение всех основных показателей состава тела ($p = 0,05$).

Согласно данным многочисленных зарубежных исследований, уровень обеспеченности витамином D у детей играет существенную роль в патогенезе аллергических заболеваний. Установлено, что витамин D принимает активное участие в регуляции иммунного ответа и воспалительных реакций. Давно известно, что рецепторы витамина D (VDR) экспрессируются во многих органах и тканях человека, однако в настоящее время особое внимание уделяется механизмам метаболизма 25-гидроксивитамина D [25(OH)D], его генетической регуляции, а также влиянию полиморфизмов гена VDR на усвоение витамина D, его биодоступность и эффективность проводимой терапии.

Целью настоящего исследования являлось изучение характеристик полиморфизма гена VDR, а также биохимических маркеров костного метаболизма с целью персонализации фармакологической и диетической терапии у детей с пищевой аллергией, что представляется актуальной задачей современной педиатрической нутрициологии и аллергологии.

Анализ полученных данных по обеспеченности 25(OH)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(OH)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.

Дети с ПА находятся на строгих элиминационных диетах, что затрудняет восполнение важного для роста и развития витамина. 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(OH)D были зарегистрированы в 93,8% случаев.

При сравнительном анализе обеспеченности витамином D в различных возрастных группах было установлено, что выраженный дефицит 25(OH)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 [3].

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 $p_1 = 0,6139$, $p_2 = 0,7890$, $p_3 = 0,9099$.

Ранее проведённые молекулярно-генетические исследования, посвящённые частоте встречаемости полиморфизмов гена VDR, включая локусы BsmI, TaqI и FokI, показали, что полиморфный вариант BsmI чаще ассоциирован с аллергическими заболеваниями у детей. Полученные нами данные подтвердили статистически значимую ассоциацию между наличием полиморфизма BsmI гена

VDR и ПА: данный полиморфизм значительно чаще встречался у детей с ПА по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0003$).

В рамках реализации поставленных целей и задач была проведена детальная оценка характеристик полиморфного локуса *VsmI*, включающая анализ распределения генотипов AA, GA и GG среди всех обследованных детей ($n = 150$), оценку влияния указанных генотипов на уровень обеспеченности витамином D, а также их связь с клинической тяжестью течения ПА.

Установлено, что среди детей с ПА гомозиготный по аллелю А генотип AA полиморфного локуса *VsmI* 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 ($p < 0,0030$) [32]. При сравнении наличия генотипа AA ($n = 16$) и концентрации 25(OH)D в крови у обследуемых детей, было зарегистрировано значительное снижение витамина D ($p < 0,0001$). Выраженный дефицит составил 50% ($n=8$); дефицит витамина D 37,5% ($n = 6$); недостаток 6,25% ($n = 1$). Установлена достоверность наличия генотипа AA и тяжелого течения ПА 72,73% ($p < 0,0001$). Достоверных различий гена VDR полиморфного локуса *VsmI* группы генотипов по возрасту ($p > 0,8434$) и полу ($p > 0,7139$) не выявлено.

Чувствительным маркером костного метаболизма является остеокальцин. В нашем исследовании его значение мы использовали как показатель костеобразования. У большинства обследуемых детей показатели остеокальцина укладывались в референсные значения. В 5,7% случаев и только в контрольной группе зарегистрированы повышенные показатели, это было расценено как ответ на скачок роста у детей в возрасте от 5 до 6 лет, так как других нарушений костной ткани у этих детей выявлено не было. Низкие показатели остеокальцина регистрировались у детей из основной группы в 40% случаев и это дети, находящиеся на терапии ГКС. Статистически достоверных различий между уровнем остеокальцина в плазме и различными генотипами *VsmI* не выявлено ($p = 0,2866$).

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 ($r = 0,38$).

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.

Учитывая сложность сбора суточной мочи 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 ($p = 0,05$).

Учитывая полученные результаты можно сделать вывод, что 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. Чтобы не допустить развития экзогенного гиповитаминаза D, гипокальциемии и как следствие декомпенсации, крайне важно начать восполнение этих элементов с помощью персонализированной дието- и фармакотерапией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы показал необходимость исследований полиморфизма рецептора витамина D (VDR) у детей с ПА и его влияние на риск развития тяжелого течения данного заболевания, а также факторов моделирующих дефицит витамина D и нарушения процессов костного метаболизма [13].

К настоящему времени предпринимаются попытки изучить связь полиморфизма гена витамина D (VDR) и ассоциацию различных концентраций 25(OH)D в сыворотке крови с развитием аллергических заболеваний. Было установлено, что дефицит или недостаточность 25(OH)D в сыворотке крови чаще отмечается при тяжелом, неконтролируемом течении БА и атопии [104]. Однако, исследований о влиянии витамина D на развитие и течения ПА у детей противоречивы, отсутствует персонализированный подход к обследованию, лечению и оценки эффективности терапии у детей раннего возраста [21]. Данные вопросы явились основной целью нашей работы. Были проведены рутинные методы исследования, а также использовался инновационный, персонализированный подход обследования, фармако- и диетотерапии у детей от 1 года до 6 лет.

Из 150 обследуемых частота встречаемости генотипа VsmI гена рецептора витамина D (VDR) была в 2,2 раза чаще у детей с ПА, чем у здоровых сверстников.

Наличие гомозиготного генотипа AA полиморфного локуса VsmI обуславливает тяжелое течение ПА и коррелирует с низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови. При чем выявленный дефицит витамина D встречался чаще у детей старше 3-х лет. Для прогноза рисков тяжелого течения ПА нами разработана математическая модель- Дерево прогнозов. Доказанная эффективность этой модели составляет 96,8%, в которую заложены генотипы VsmI и уровень витамина D в сыворотке крови. Если у ребенка выявлен «VsmI A > G (AA) и Витамин D <17,8, то с высокой долей вероятности можно прогнозировать тяжелое течение ПА.

Комплексная оценка пищевого статуса и композиционного состава тела с использованием биоимпедансного анализатора InBody S10 у детей, находящихся

на элиминационной диете, позволила выявить достоверные изменения состава тела у пациентов с пищевой аллергией (ПА). Несмотря на то, что у большинства детей в возрастной группе от 1 до 3 лет масса тела находилась в пределах возрастной нормы, в 60% случаев было зафиксировано снижение жирового компонента. У детей в возрасте от 4 до 6 лет аналогичное снижение регистрировалось в 40% случаев. Подобные изменения, вероятно, обусловлены рецидивирующим течением основного заболевания и ограничениями, связанными с элиминационной диетотерапией [31, 42]. Впервые биоимпедансометрия применялась нами у детей от 1 года, что позволило подобрать корректную диету с учетом изменений одного из компонентов состава тела. Дети с ПА и дефицитом массы тела как легкой, так и средней степени имели нарушение всех основных компонентов состава тела.

Особенности диетотерапии ПА у детей с исключением причинно-значимых аллергенов на длительный срок, включая молочные продукты, подвергает риску развития остеопении. Нами учитывались показатели концентрации остеокальцина, С-концевых телопептидов коллагена I (СТх-I) для раннего выявления остеопении. Однако по результатам нашего исследования анализа концентрации остеокальцина, СТх-I в зависимости от клинических проявлений и наличия генотипа полиморфного локуса VsmI статистически достоверных различий между этими показателями не выявило. Таким образом, позволило сделать вывод о том, что наличие полиморфного локуса VsmI и нормальные показатели маркеров костного метаболизма, у большинства обследуемых детей указывает на сохранение физиологических процессов минерализации костей.

На основании полученных данных разработан алгоритм персонализированной коррекции дефицита витамина D с учетом наличия у детей гомо- или гетерозиготного генотипа полиморфного локуса VsmI. 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 обогащенными продуктами на основании данных фактического питания. Персонализированный подход позволил сократить наступление ремиссии до двух недель и продлить ее длительность более 6 месяцев.

Проведенная терапия показала улучшение показателей концентрации витамина D у детей от 1 до 3 лет в 1,2 раза, показатели Z-score в 5,4 раза. А в группе детей 4-6 лет концентрация витамина D улучшилась в 1,3 раза, показатели Z-score в два раза.

Имея представление о генетической характеристике детей с ПА, клинико-анамнестических особенностей, позволяет врачу прогнозировать тяжесть течения заболевания, добиться стойкой ремиссии. Разработанный алгоритм персонализированной фармако- и диетотерапии оптимизирует работу врачей смежных специальностей: врача общей практики, дерматовенеролога, аллерголога.

Перспектива дальнейшей разработки темы состоит в продолжении наблюдения за детьми для изучения отсроченного эффекта персонализированной терапии.

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. Отмечено повышение эффективности проводимого комплексного лечения у 87 75% детей с пищевой аллергией.

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 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

P – фосфор

Mg – магний

IgE – иммуноглобулин E

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

БА – бронхиальная астма

АтД – атопический дерматит

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ПКМ – пиковая костная масса

ВОЗ – Всемирной организации здравоохранения

WAO (World Allergy Organization) – Всемирная аллергологическая организация

sIgE – специфический иммуноглобулин E

FASTER (The Food Allergy Safety, Treatment, Education, and Research Act) – закон о безопасности, лечении, образовании и исследованиях пищевой аллергии

АСИТ – аллергенспецифическая иммуно терапия

ЖМТ – жировая масса тела

ЖМ – жировая масса

ТМ – тощая масса

АКМ – активная клеточная масса

СММ – скелетно-мышечная масса

ДРА – двухэнергитическая рентгеновская абсорбциометрия

ИМТ – индекс массы тела

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

ГКС – глюкокортикостероиды

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергические болезни у детей : Руководство для врачей / М. Я. Студеникин, И. И. Балаболкин, М. И. Баканов [и др.] ; Под редакцией М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. – Москва : Издательство "Медицина", 1998. – 352 с.
2. Аллергия у детей : от теории - к практике / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева, В. В. Алтунин [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательство "Педиатр", 2011. – 668 с.
3. Алхазурова, Т. В. Обоснование применения витамина D в комплексном лечении апикального периодонтита зубов : диссертация ... кандидата медицинских наук : специальность 3.1.7. «Стоматология» / Алхазурова Татьяна Вениаминовна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 139 с.
4. Альхимиди, А. Уровень витамина D и показатели фосфорно-кальциевого обмена у новорожденных и детей раннего возраста, проживающих на северо-западе Саудовской Аравии: автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : специальность 3.1.21. «Педиатрия» / Альхимиди Али; ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. – Ставрополь, 2025. – 22 с.
5. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. / Общероссийская общественная организация "Российское общество дерматовенерологов и косметологов"; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Союз педиатров России. – Москва, 2021. – 84 с. – Текст : непосредственный.
6. Белов, О.А. ДНК-идентификация при противодействии преступности: учебное пособие / О.А. Белов. – "Проспект", 2023 г. – URL: <https://base.garant.ru/480947495/>.
7. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д. В. Николаев, А. В. Смирнов, И. Г. Бобринская, С. Г. Руднев. – Москва : Федеральное государственное унитарное предприятие "Академический научно-издательский, производственно-полиграфический и книгораспространительский центр "Наука", 2009. – 392 с.

8. Бородин, П. Е. От молекулярной биологии к молекулярной и персонифицированной медицине, медицине XXI века / П. Е. Бородин, В. В. Войцеховский, Е. А. Бородин // Амурский медицинский журнал. – 2016. – № 1(17). – С. 69–73.
9. Васильева, Т. Г. Особенности обмена кальция и фосфора у детей раннего возраста / Т. Г. Васильева, Е. А. Кочеткова // Вестник ДВО РАН. – 2006. – № 2. – С. 91–96.
10. Верификация и описание возрастной изменчивости биоимпедансных оценок основного обмена / Ю. В. Хрущева, А. Д. Зубенко, Е. С. Чедия [и др.] // Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы, Москва, 25 марта 2009 года / Управление медицинско-социальной защиты департамента тыла МВД России, Главный клинический госпиталь МВД России. – Москва: Без издательства, 2009. – С. 353-357.
11. Влияние аллергического ринита и ожирения на компонентный состав тела у детей младшего школьного возраста / В. В. Бекезин, А. Е. Королева, И. Н. Сергеева, Е. Н. Волкова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 3(70). – С. 45-47.
12. Влияние ТаqI-генетического полиморфизма гена рецептора витамина D на состояние костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Т. В. Габруская, М. М. Костик, Ю. А. Насыхова [и др.] // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 111-119.
13. Генетический полиморфизм. Значение. Методы исследования / Д. В. Леонов, Е. М. Устинов, В. О. Деревянная [и др.] // Амурский медицинский журнал. – 2017. – № 2(18). – С. 62-67.
14. Гирш, Я. В. Роль и место биоимпедансного анализа в оценке состава тела детей и подростков с различной массой тела / Я. В. Гирш, О. А. Герасимчик // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – № 17(2). – С. 121–132.
15. Глухова, Е. А. Роль прогностических моделей персистенции тяжелого течения атопического дерматита у детей в обосновании биологической терапии : диссертация ... кандидата медицинских наук : специальности 3.1.21. «Педиатрия» ;

- 3.1.23. «Дерматовенерология» / Глухова Евгения Александровна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 127 с.
16. Гребенникова, Т. А. Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике / Т. А. Гребенникова, В. В. Трошина, Ж. Е. Белая // *Consilium Medicum*. – 2019. – № 21(4). – С. 97–102.
17. Громова, О. А. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, В. Б. Спиричев // *Медицинский совет*. – 2016. – № 1. – С. 12–21.
18. Громова, О. А. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, В. Б. Спиричев // *Медицинский совет*. – 2016. – № 1. – С. 12-21.
19. Дефицит массы тела у детей: особенности клинических проявлений и фактического питания / А. В. Келейникова, Н. Н. Таран, О. Н. Титова [и др.] // *Медицинский алфавит*. – 2022. – № 16. – С. 51-59. – DOI 10.336678/2078-5631-2022-16-51-59.
20. Калагина, Л. С. Витамин D у детей при аллергических заболеваниях / Л. С. Калагина // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2019. – Т. 64. – № 1. – С. 25-29.
21. Кашинская, Т. С. Влияние витамина D на риск развития и тяжесть атопического дерматита у детей дошкольного возраста : диссертация ... кандидата медицинских наук : специальность 3.1.21. «Педиатрия» / Кашинская Татьяна Сергеевна; ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. – Барнаул, 2022. – 115 с.
22. Киселева, Н. Г. Диагностика остеопороза в детском возрасте / Н. Г. Киселева, Т. Е. Таранушенко, Н. К. Голубенко // *Медицинский совет*. – 2020. – № 1. – С. 186-193.

23. Клинический случай применения препарата дупилумаб у ребёнка 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.
24. Коденцова, В.М. Витамины / В.М. Коденцова. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. – 408 с.: ил. + вкл. 12 с.
25. Королева, А. Е. Клинико-иммунологические особенности аллергического ринита у детей с избытком жировой массы тела : диссертация ... кандидата медицинских наук : специальность 3.1.21. «Педиатрия» / Королева Анна Евгеньевна; ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Смоленск, 2024. – 174 с.
26. Лабораторные показатели костного метаболизма у недоношенных детей и детей экстракорпорального оплодотворения / Н. А. Дружинина, Д. Р. Мерзлякова, Г. А. Вахитова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 103-110.
27. Лепешкова, Т. С. Очевидные и неочевидные пути сенсibilизации при пищевой аллергии и атопическом дерматите у детей / Т. С. Лепешкова, Е. В. Андропова, Л. Р. Закирова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – № 2(65). – С. 25–30.
28. Лусс, Л. В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость. Возможности эффективного лечения и профилактики у детей и взрослых / Л. В. Лусс // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 2(5). – С. 2–3.
29. Лусс, Л. В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость : справочные таблицы и рекомендации / Л. В. Лусс // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 93–100.
30. Мельникова, К. С. Аллергические заболевания в раннем возрасте / К. С. Мельникова, Е. Д. Кувшинова, В. А. Ревякина // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2021. – № 2. – С. 141-145.

31. 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.
32. Мельникова, К. С. Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и их влияние на показатели витамина D у детей с пищевой аллергией / К. С. Мельникова // Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний : Материалы V Школы молодых ученых с международным участием, Москва, 09–11 ноября 2022 года. – Москва: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 2022. – С. 60-61.
33. Место биоимпедансного анализа в эпидемиологической оценке состояния нутритивного статуса взрослых и детей (обзор) / Л.В. Козлова, В.В. Бекезин, Т.В. Дружинина, О.В. Пересецкая // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 4. – С. 13–22.
34. Могильницкая, О. Э. Содержания витамина D у женщин репродуктивного и пери-менопаузального периода / О. Э. Могильницкая, С. В. Семенцова // Актуальные проблемы медицины : сборник материалов итоговой научно-практической конференции, Гродно, 28–29 января 2021 года. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2021. – С. 580-582.
35. Мухортых, В. А. Биомаркеры клеточного и мукозального иммунитета в оценке комплексной терапии пищевой аллергии у детей : диссертация ... кандидата медицинских наук : специальность 14.01.08. «Педиатрия» / Мухортых Валерий Алексеевич; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 153 с.
36. Мысливец, М. Г. Концентрация общего витамина D у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом / М. Г. Мысливец, Н. С. Парамонова // Актуальные проблемы медицины : сборник материалов итоговой научно-практической конференции, Гродно, 28–29 января 2021 года. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2021. – С. 591-593.

37. На заметку клиницисту: современный взгляд на метаболизм витамина д и полиморфизм гена рецептора витамина Д / А. М. Пальшина, С. Г. Пальшина, С. Л. Сафонова, В. Г. Пальшин // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2018. – № 3(12). – С. 34-42.
38. Напольский, И. Н. Персонализированное питание для профилактики и лечения метаболических заболеваний: возможности и перспективы / И. Н. Напольский, П. В. Попова // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2. – № 1. – С. 15-34.
39. Некоторые вопросы дифференциальной диагностики при пищевой аллергии / Д. Ш. Мачарадзе, Х. А. Янаева, В. И. Пешкин, Б. Г. Кулумбегов // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – № 2(49). – С. 23-28.
40. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации : Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 / В. А. Тутельян, Д. Б. Никитюк, И. В. Аксенов [и др.]. – Москва : Роспотребнадзор, 2021. – 72 с.
41. Обеспеченность витамином D у детей с аллергическими заболеваниями при полиморфных вариантах гена VDR / Т. Б. Сенцова, С. Н. Денисова, А. Ни, О. В. Качалова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 4(78). – С. 29-31.
42. Оценка пищевого статуса у детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии / Т. В. Строкова, Н. Н. Таран, О. Н. Титова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2020. – Т. 18, № 2. – С. 5-14.
43. Переломы костей у детей с целиакией: анализ клинико-антропометрических данных и показателей костного метаболизма / Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова, Е.А. Черкасова [и др.] // Медицинский Совет. – 2023. – № 12. – С. 171-181. – DOI: 10.21518/ms2023-149.
44. Пищевая аллергия у детей : Под редакцией Балаболкина И.И., Ревякиной В.А. / М. И. Баканов, Т. Э. Боровик, М. А. Белецкая [и др.]. – М. : ООО "Издательство "Династия", 2010. – 190 с.

45. Пищевая аллергия у детей и взрослых . Клиника, диагностика, лечение / Д. Ш. Мачарадзе. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 392 с.
46. Пищевая аллергия. Инновационные методы диагностики и терапии / В. А. Ревякина, К. С. Мельникова, И. А. Ларькова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2024. – Т. 22, № 3. – С. 67-72.
47. Полиморфизм гена рецептора витамина D и регулирующие гормоны минерального обмена в оценке состояния костной системы у подростков Приморского края / Н. Г. Плехова, Д. А. Каблуков, Е. В. Крукович [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 225.
48. Прилуцкий, А С. Разрешительно-элиминационная диета / А. С. Прилуцкий // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 2. – С. 44–46.
49. Прилуцкий, А. С. Использование диет для профилактики и лечения пищевой аллергии. Разрешительно-элиминационная диета / А. С. Прилуцкий // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – № 24(4). – С. 469–477.
50. Прилуцкий, А. С. Оценка эффективности индивидуальной диеты, основанной на результатах специфической IgE –сенсibilизации в комбинации или без антиаллергической терапии / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко, Ю. А. Лыгина // Торсуевские чтения: научно –практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2018. – № 3(21). – С. 17–23.
51. 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.
52. Редкие заболевания костной ткани: клиническое наблюдение семьи с несовершенным остеогенезом и фосфопенической формой остемалеции / И. Ю. Попова, Т. А. Гребенникова, А. Н. Тюльпаков [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – 21(1). – С. 28–33.
53. Рожинская, Л. Я. Системный остеопороз : практическое руководство для врачей / Л. Я. Рожинская. – 2 –е изд., перераб. и доп. – М. : Издатель Мокеев, 2000. – 195 с.

54. Слюсарева, Е. С. Маркеры системного оксидативного и нитрозативного стресса у детей с атопическим дерматитом : диссертация ... кандидата медицинских наук : специальности 14.01.08. «Педиатрия» ; 14.03.09. «Клиническая иммунология, аллергология» / Слюсарева Елена Сергеевна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 130 с.
55. Соболева, В. А. Роль антимикробных пептидов в прогрессировании атопического дерматита у детей : диссертация ... кандидата медицинских наук : специальности 3.1.21. «Педиатрия» ; 3.2.7. «Аллергология и иммунология» / Соболева Виктория Александровна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 143 с.
56. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия) часть 1 / Ю. С. Смолкин, И. И. Балаболкин, И. А. Горланов [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2020. – № 60(1). – С. 4–25.
57. Титова, О. Н. Изучение пищевого статуса и разработка специализированных рационов питания у детей с детским церебральным параличом : диссертация ... кандидата медицинских наук : специальность 3.1.21. «Педиатрия» / Титова Ольга Николаевна; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024. – 140 с.
58. Тодиева, А. М. Характеристика и оценка эндотелиальной дисфункции у подростков с ожирением и сниженной обеспеченностью витамином D / А. М. Тодиева, Н. Э. Звартау, И. Л. Никитина // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. – № 1. – С. 46–52.

59. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Г. А. Мельниченко, Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63. – № 6. – С. 392-426.
60. Фенотипы пищевой аллергии у детей / В. А. Ревякина, И. А. Ларькова, Е. Д. Кувшинова [и др.] // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85. – № 1. – С. 75-80.
61. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) : в 2 томах / Л. А. Щеплягина, Д. А. Фарбер, М. М. Безруких [и др.]. – Том 1. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2006. – 432 с.
62. Храмцова, С. Н. Маркеры костного ремоделирования у детей / С. Н. Храмцова, Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 4. – С. 17–21.
63. Шим, В. Р., Денситометрические показатели костной системы у школьников / В. Р. Шим, К. Н. Тажиева, И. З. Мамбетова // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 2. – С. 189–191.
64. Щеплягина, Л. А. Снижение минеральной плотности кости у детей: взгляд педиатра / Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева, И. В. Круглова // Лечащий Врач. – 2002. – № 9. – С. 85.
65. Ячейкина, Н. А. Показатели биоимпедансометрии у детей школьного возраста с бронхиальной астмой и ожирением / Н. А. Ячейкина, И. Л. Алимova // Children's medicine of the North –West. – 2022. – Т. 10. – № 4. – С. 54–58.
66. A meta –analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture / H. Johansson, A. Oden, J. A. Kanis [et al.] // Calcified Tissue International. – 2014. – № 94. – P. 560–567.
67. A Systematic Review of the Circadian Rhythm of Bone Markers in Blood/ S. S. Diemar, S. S. Dahl, A. S. West [et al.] // Calcif Tissue Int. – 2023. – № 112(2). – P. 126–147.
68. Accuracy and reliability of the InBody 270 multi –frequency body composition analyser in 10 –12 –year –old children / M. N. Larsen, P. Krstrup, S. C. Araujo Po´voas, C. Castagna // PLoS ONE. – 2021. – № 16(3). – P. 1–11.

69. Alroy, I. Transcriptional repression of the interleukin -2 gene by vitamin D3: direct inhibition of NFATp/AP -1 complex formation by a nuclear hormone receptor / I. Alroy, T. L. Towers, L. P. Freedman // *Molecular and Cellular Biology*. – 1995. – Vol. 15. – P. 5789–5799.
70. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Childhood and Adult Asthma / B. A. Raby, R. Lazarus, E. K. Silverman, S. Lake // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2004. – Vol. 170. – P. 1057–1064.
71. Ball, S. D. Accuracy of estimating intraabdominal fat in obese women / S. D. Ball, P. D. Swan // *Journal of Exercise Physiology Online*. – 2003. – № 6. – P. 1–7.
72. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: a systematic review and evidence appraisal of validity, responsiveness, reliability and measurement error / H. Talma, M. J. M. Chinapaw, B. Bakker, R. A. HiraSing [et al.] // *Obesity Reviews*. – 2013. – Vol. 14. – № 11. – P. 895–905.
73. Bone Markers Throughout Sexual Development: Epidemiological Significance and Population -Based Findings / R. Lucas, A. Martins, T. Monjardino [et al.] // In : *Biomarkers in Bone Disease*. – Dordrecht : Springer Netherlands. – 2016. – P. 1–34.
74. Cantorna, M. T. Vitamin D and Autoimmunity: Is Vitamin D Status an Environmental Factor Affecting Autoimmune Disease Prevalence? / M. T. Cantorna // *Society for Experimental Biology and Medicine*. – 2000. – Vol. 223. – P. 230–233.
75. Cantorna, M. T. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease / M. T. Cantorna // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. – 2006. – № 92. – P. 60–64.
76. Circadian rhythm of markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease / D. Hansen, I. Bressendorff, A. Nordholm [et al.] // *Bone Reports*. – 2022. – № 16(101593). – P. 1–7.
77. Delany, A. M. Mechanisms of glucocorticoid action in bone cells / A. M. Delany, Y. Dong, E. Canalis // *The Journal of Cellular Biochemistry*. – 1994. – Vol. 56. – № 3. – P. 295–302.

78. English Disease: Historical Notes on Rickets, the Bone –Lung Link and Child Neglect Issues / M. Zhang, F. Shen, A. Petryk [et al.] // *Nutrients*. – 2016. – № 8(11). – P. 722.
79. Establishment of reference intervals for bone markers in children and adolescents / Y. Huang, E. Eapen, S. Steele, V. Grey // *Clinical Biochemistry*. – 2011. – № 44. – P. 771–778.
80. Estimating Abdominal Adipose Tissue with DXA and Anthropometry / A. M. Hill, J. LaForgia, A. M. Coates [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2007. – № 15(2). – P. 504–510.
81. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: Review / A. G. Uitterlinden, Y. Fang, J. B. Van Meurs [et al.] // *Gene*. – 2004. – № 338. – P. 143–156.
82. Giudice, M. M. D. The Role of Vitamin D in Allergic Diseases in Children / M. M. D. Giudice, A. Allegorico // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2016. – № 50(2). – P. 133–135.
83. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets / C. Munns, N. Shaw, M. Kiely, D. Specker // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – № 101(2). – P. 394–415.
84. Hou, C. Correlation of vitamin D receptor with bronchial asthma in children / C. Hou, X. Zhu, X. Chang // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2018. – № 15(3). – P. 2773–2776.
85. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment / J. Zagzag, M. I. Hu, S.B. Fisher, N. D. Perrier // *CACJC*. – 2018. – № 68(5). – P. 377–386.
86. Immunoglobulin E (IgE)–Mediated Food Allergy in Children: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Management [Электронный ресурс] / S. Barni, G. Liccioli, L. Sarti [et al.] // *Medicina*. – 2020. – № 56(3). – P. 111.
87. Immunosuppressive actions of 1,25 –dihydroxyvitamin D₃: preferential inhibition of Th1 functions / J. M. Lemire, D. C. Archer, L. Beck, H. L. Spiegelberg // *Journal of Nutrition*. – 1995. – Vol. 125. – № 6. – P. 1704–1708.

88. Meza –Meza, M. R. Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator / M. R. Meza –Meza, A. I. Ruiz –Ballesteros, U. de la Cruz –Mosso // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2022. – № 62(11). – P. 3042–3062.
89. Natural genetic variation caused by small insertions and deletion in the human genome / R. E. Mills, W. S. Pittard, G. M. Mullaneu [et al.] // *Genome Research.* – 2011. – № 21(6). – P. 830–839.
90. Occupational rhinoconjunctivitis and food allergy because of aniseed sensitization / J. J. Garcia–Gonzalez, B. Bartolome –Zavala, S. Fernandez –Melendez [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* – 2002. – № 88(5). – P. 518–522.
91. Panzani, R. Cypress and food allergy: was it suspected in antiquity?/ R. Panzani // *Journal of Asthma.* – 1985. – № 22. – P. 223–226.
92. Potential mechanisms for the association between fall birth and food allergy / C. A. Keet, E. C. Matsui, J. H. Savage [et al.] // *Allergy.* – 2012. –№ 67(6). – P. 775–782.
93. Reschley, E. J. Evolution and function of the NR1I nuclear hormone receptor subfamily (VDR, PXR, and CAR) with respect to metabolism of xenobiotics and endogenous compounds / E. J. Reschley, M. D. Krasowski // *Current Drug Metabolism.* – 2006. – № 7. – P. 349–365.
94. Rizzoli, R. Osteoporosis, genetics and hormones / R. Rizzoli, J.P. Bonjour, S.L. Ferrari // *Journal of Molecular Endocrinology.* – 2001. – Vol. 26. – № 2. – P. 79–94.
95. Schadewaldt, H. Geschichte der Allergie / H. Schadewaldt // *Deisenhofen : Dustri.* – 1983. – Vol. 1. – P. 403–404.
96. Schaefer, I. –M. Diagnostic Immunohistochemistry for Soft Tissue and Bone Tumors: An Update / I. –M. Schaefer, J. L. Hornick // *Advances in Anatomic Pathology.* – 2018. – № 25(6). – P. 400–412.
97. Sickle Cell Anemia, a molecular Disease / L. Pauling, H. Itano, S. G. Snger, I. Wells // *Sicence.* – 1949. – Vol. 110. – № 2865. – P. 543–548.
98. Stewart, T. L. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis / T. L. Stewart, S. H. Ralston // *Journal of Endocrinology.* – 2000. – Vol. 166. – P. 235–245.

99. Szulc, P. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents / P. Szulc, E. Seeman, P. D. Delmas // *Osteoporosis International*. – 2000. – № 11. – P. 281–294.
100. The Effect of Vitamin D Pathway Genes on Asthma Susceptibility, Asthma Control and Vitamin D Levels in Turkish Asthmatic Children / S. B. Batmaz, T. Arikoglu, N. Uyar [et al.] // *International Journal of Human Genetics*. – 2017. – № 17(2). – P. 76–85.
101. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation / P. D. Delmas, R. Eastell, P. Garnero [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2000. – № 11(6). – P. 2–17.
102. Tumor-induced osteomalacia / W. H. Chong, A. A. Molinolo, C. C. Chen, M. T. Collins // *Endocrine-Related Cancer*. – 2011. – № 18(3). – P. 53–77.
103. Van Toorenebergen, A. W. Immunoblot analysis of IgE-binding antigens in spices / A. W. Van Toorenebergen, P. H. Dieges // *International Archives of Allergy and Applied Immunology*. – 1988. – № 86. – P. 117–120.
104. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis / L. Zhang, S. Zhang, C. He, X. Wang // *Immunological Investigations*. – 2020. – № 49(1–2). – P. 166–177.
105. Vitamin D Deficiency and Effects of Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children / S. R. Hattangdi-Haridas, S. A. Lanham-New, W. H. S. Wong [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – № 11. – P. 1854.
106. Vitamin D Receptor Gene BSMI, FOKI, APAI, and TAQI Polymorphisms and the Risk of Atopic Dermatitis / S. Kılıç, F. Sılan, M. M. Hız [et al.] // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 26(2). – P. 106–110.
107. Vitamin D receptor gene polymorphisms in atopy / L. Tamasauskiene, I. Golubickaite, R. Ugenskiene [et al.] // *Immunity, Inflammation and Disease*. – 2021. – № 1(7). – P. 1153–1159.
108. Yang, L. Pediatric reference intervals for bone markers / L. Yang, V. Grey // *Clinical Biochemistry*. – 2006. – № 39. – P. 561–568.