

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ШАПЧЕНКО ТАТЬЯНА ИВАНОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ
ВОЕННОГО КОНФЛИКТА В ДОНБАССЕ**

14. 01. 08 – педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим
экземплярам, которые представлены
в диссертационный Совет

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Налетов Андрей Васильевич

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.009.01, к.м.н.
Вустенко В. В.

Донецк – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВСТУПЛЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Современные взгляды на эпидемиологию, этиопатогенез, классификацию и клинические проявления пищевой аллергии у детей.....	14
1.2. Особенности диагностики и тактики ведения детей с пищевой аллергией на современном этапе	12
1.3. Роль витамина D в патогенезе развития различных заболеваний.....	29
1.4. Эффективность применения холекальциферола в профилактике и лечении аллергических заболеваний.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1. Общая характеристика обследованных детей и дизайн исследования.....	45
2.2. Методы исследования.....	51
2.2.1. Сбор анамнестических данных.....	52
2.2.2. Методы оценки клинических проявлений пищевой аллергии...	54
2.2.3. Методы диетодиагностики.....	57
2.2.4. Методы лабораторной диагностики.....	58
2.2.5. Методы статистического анализа.....	60
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ.....	61
3.1. Особенности анамнеза детей первого года жизни с пищевой аллергией, проживающих в Донецкой Народной Республике.....	61
3.2. Этиологическая структура пищевой аллергии среди обследованных детей	71

3.3. Особенности клинических проявлений пищевой аллергии у детей первого года жизни	72
3.4. Результаты иммунологического обследования детей с пищевой аллергией.....	76
3.5. Типичные ошибки в ведении детей с пищевой аллергией, проживающих на территории Донецкой Народной Республики.....	77

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D НА ТЕЧЕНИЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКЕ.....	85
4.1. Оценка режимов приема профилактических доз витамина D у детей, проживающих в Донецкой Народной Республике.....	85
4.2. Оценка обеспеченности витамином D детей с пищевой аллергией, проживающих в Донецкой Народной Республике.....	89
4.3. Особенности клинических проявлений пищевой аллергии у детей первого года жизни в зависимости от уровня обеспеченности их организма витамином D.....	95
4.4. Оценка выраженности клинических проявлений аллергии к белкам коровьего молока у детей в зависимости от уровня их обеспеченности витамином D с использованием шкалы CoMiSS.....	104

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ СХЕМЫ ПРИЕМА ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ДИЕТЫ ...	107
5.1. Влияние использования предложенной схемы приема витамина D на динамику симптомов пищевой аллергией у детей.....	107
5.2. Влияние применения разработанной схемы приема витамина D на	

формирование вторичной толерантности к белкам коровьего молока у детей с пищевой аллергией	110
5.3. Оценка обеспеченности витамином D пациентов при завершении третьего этапа исследования	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	116
ВЫВОДЫ.....	145
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	148
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	149
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	150
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	173

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы исследования. За последние десятилетия вопрос аллергии принял масштаб глобальной медико-социальной проблемы. Проведенные многочисленные рандомизированные клинические исследования свидетельствуют о том, что аллергические заболевания регистрируются не менее чем у 10–20 % населения земного шара, а заболеваемость данной патологией неуклонно растет (Kim K.W., 2019; Захарова И.Н. и соавт., 2019). По данным Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), в среднем в Европейских странах у 17,3 % населения отмечаются какие-либо проявления пищевой аллергии (ПА) на протяжении жизни, при этом наблюдается неуклонный рост распространенности данной патологии и особенно в детском возрасте. Наиболее частой причиной развития ПА у детей первого года жизни являются белки коровьего молока (БКМ) (Макарова С.Г., 2017). Именно в возрасте первого года жизни у большинства пациентов наблюдается дебют ПА. С аллергической реакцией на пищу может начаться так называемый «атопический марш» с развитием у ребенка тяжелых аллергических заболеваний (Макарова С.Г., 2017). Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – один из тех шоковых органов, который, вследствие ежедневного контакта со множеством чужеродных веществ, обладающих антигенными (аллергенными) и токсическими свойствами, в первую очередь вовлекается в патологический процесс (Ревякина В.А., 2018). Аллергические поражения ЖКТ не отличаются специфическими симптомами от неаллергических болезней пищеварительной системы. Аллергическое воспаление может развиваться на любом его участке, начиная с ротовой полости и заканчивая толстым кишечником, поэтому диагностировать гастроинтестинальные проявления аллергии является достаточно затруднительным (Ревякина В.А., 2018).

Длительное использование ограничительных диет у пациентов с ПА влечет за собой повышенный риск недостаточного потребления питательных веществ (Мачарадзе Д.Ш., 2018). Несвоевременная диагностика аллергии к БКМ может

способствовать возникновению полидефицитных состояний и нарушений в физическом и нервно-психическом развитии пациентов (Шуматова Т.А. и др., 2016).

Среди различных причин, ответственных за увеличение распространенности аллергических заболеваний, в течение последних лет подчеркивается роль недостаточности витамина D как потенциально важного патогенетического фактора аллергии (Захарова И.Н. и соавт., 2019; Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., 2015; Ревякина В.А. и соавт., 2018). Несмотря на то что содержание витаминов в организме достаточно мало, они играют колоссальную роль, участвуя во всех видах обмена веществ (Дубовая А.В., 2018; Макарова С.Г., 2015). Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных на сегодняшний день, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира и носит характер пандемии (Bjelakovic G. et al., 2014; Захарова И.Н. и соавт., 2015). Перед вероятностью формирования витамин D-дефицита наиболее уязвимы младенцы на грудном вскармливании, чьи матери не получают соответствующей нутритивной поддержки, но и искусственное вскармливание без дополнительного введения холекальциферола не позволяет полностью компенсировать потребности ребенка (Захарова И.Н., Быкова О.А., 2019). Именно поэтому растет интерес исследователей к пониманию механизмов обмена витамина D, его влиянию на различные обменные процессы, протекающие в нашем организме, а также на взаимосвязь дефицита данного микронутриента с развитием разных патологических процессов. Коррекция недостаточной обеспеченности детей витамином D является одной из актуальных задач современной медицины (Захарова И.Н. и соавт., 2015).

Начало военных действий в Донбассе весной 2014 года привело к резкому изменению условий жизни детей нашего региона. Многочисленные обстрелы школ, больниц, детсадов явились мощнейшим стрессовым фактором не только для детского населения, но и для каждого жителя нашей Республики. Влияние внешних негативных факторов, которые принесла война, не могло не отразиться

на увеличении распространенности патологии различных органов и систем среди жителей нашего региона, а в частности – аллергических заболеваний у детей, проживающих на территории Донбасса, а также привести к снижению обеспеченности микронутриентами (Налетов А.В. и соавт., 2019).

Вышеизложенное диктует актуальность дальнейшего изучения эффективности применения витамина D в профилактике и лечении аллергических заболеваний у детей. Данный вопрос является особенно актуальным среди детей, проживающих в условиях длительно протекающего военного конфликта при постоянном воздействии негативных стрессовых факторов.

Степень разработанности темы исследования.

Новейшие клинические и экспериментальные исследования в аллергологии и клинической иммунологии в последние годы существенно расширили представления в области патогенеза и лечения ПА у детей, что обусловило необходимость изменения, как тактики ее диагностики, так и терапии. Тем не менее, многие аспекты патогенеза ПА в детском возрасте остаются освещенными недостаточно (Мачарадзе Д.Ш., 2018).

Изучению роли недостаточности витамина D в патогенезе развития ПА у детей на сегодняшний день уделяется все больше внимания (Захарова И.Н. и соавт., 2019; Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., 2015; Ревякина В.А. и соавт., 2018). В последние годы интерес к витамину D значительно возрос в связи с новыми взглядами на его роль в сохранении здоровья людей (Holick M.F. et al., 2017; Бушуева Т.В. и соавт., 2017). У детей с аллергическими заболеваниями отмечается более низкая обеспеченность витаминами, чем в среднем в популяции (Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., 2015). Установлено, что пациенты детского возраста, страдающие атопическим дерматитом и находящиеся на длительной элиминационной лечебной диете, имеют недостаток ряда микронутриентов и в том числе витамина D, а тяжесть течения заболевания связана с более низкими показателями данного витамина (Ревякина В.А. и соавт.,

2018). Незизученными остаются вопросы влияния обеспеченности витамином D на тяжесть течения гастроинтестинальных проявлений ПА у детей первого года жизни и в том числе проживающих в условиях длительно протекающего военного конфликта при постоянном воздействии стрессовых факторов. Остаются обсуждаемыми необходимые дополнительные дозы приема холекальциферола не только у здоровых детей, но и, что более актуально, у пациентов детского возраста с различной патологией. Кроме того, не изучена эффективность применения дополнительной сапплементации витамина D у детей, страдающих аллергией к БКМ на фоне длительного использования лечебной элиминационной безмолочной диеты в уменьшении сроков формирования вторичной пищевой толерантности.

Цель исследования.

На основании изучения обеспеченности витамином D и влияния недостаточности данного микронутриента на выраженность клинических проявлений ПА улучшить эффективность лечения детей, страдающих аллергией к БКМ, путем дополнительного приема холекальциферола на фоне использования лечебной элиминационной безмолочной диетотерапии.

Задачи исследования:

1. Определить основные ошибки в отношении диагностики ПА и ведения детей, страдающих данной патологией, допускаемые педиатрами и родителями.
2. Оценить уровень обеспеченности витамином D детей первого года жизни, страдающих ПА и проживающих в условиях длительного военного конфликта.
3. Определить особенности клинического течения ПА у детей первого года жизни, а также степень выраженности симптомов заболевания в зависимости от уровня обеспеченности организма пациентов витамином D.

4. Исследовать анамнестические предикторы формирования ПА у детей первого года жизни, проживающих в зоне длительно протекающего военного конфликта.

5. Разработать схему дополнительного приема холекальциферола на фоне применения лечебной элиминационной безмолочной диеты у детей с ПА и оценить эффективность ее использования в отношении развития вторичной пищевой толерантности к БКМ и обеспеченности витамином D.

Объект исследования. Дети первого года жизни с ПА.

Предмет исследования. Особенности клинических проявлений ПА у детей первого года жизни; уровень обеспеченности витамином D детей первого года жизни, страдающих ПА и проживающих в Донецкой Народной Республике в условиях военного конфликта; основные ошибки, допускаемые родителями и педиатрами в диагностике аллергии к БКМ и ведении детей, страдающих данной патологией; особенности клинического течения ПА у детей первого года жизни и степень выраженности симптомов данной патологии в зависимости от уровня обеспеченности пациентов витамином D; анамнестические предикторы формирования ПА у детей первого года жизни, проживающих в зоне длительно протекающего военного конфликта; характеристика режимов сапплементации холекальциферола применяемых у детей, проживающих в Республике; эффективность использования дополнительной сапплементации холекальциферола на фоне применения лечебной элиминационной безмолочной диеты у детей с ПА в отношении развития вторичной пищевой толерантности к БКМ, а также обеспеченности их витамином D.

Научная новизна исследования. В работе впервые определен уровень обеспеченности витамином D детей первого года жизни, страдающих ПА и проживающих в условиях длительно протекающего военного конфликта.

Установлены анамнестические предикторы, играющие важную роль в формировании ПА у детей, проживающих в зоне длительного проведения военных действий.

Рассмотрены неизвестные ранее особенности клинического течения аллергии к БКМ у детей первого года жизни в зависимости от уровня их обеспеченности витамином D.

Рассмотрены основные ошибки в диагностике ПА и ведении детей, страдающих аллергией к БКМ, допускаемые родителями и педиатрами.

Разработана и апробирована схема саплементации холекальциферола, доказавшая свою эффективность в отношении укорочения сроков формирования вторичной пищевой толерантности к БКМ и нормализации уровня витамина D у детей раннего возраста, страдающих ПА.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты исследования позволили расширить представления о роли недостаточности витамина D в формировании ПА и выраженности ее основных клинических проявлений у детей первого года жизни, повысить эффективность лечения детей раннего возраста, страдающих ПА, уменьшить сроки формирования у них вторичной пищевой толерантности к БКМ, нормализовать показатели обеспеченности витамином D.

Для практического звена здравоохранения разработана схема саплементации водного раствора холекальциферола, используемая на фоне соблюдения лечебной элиминационной безмолочной диеты, для детей, страдающих ПА, которая позволяет сократить сроки развития вторичной пищевой толерантности к БКМ и нормализовать уровень витамина D у ребенка раннего возраста.

Методология и методы исследования. В ходе диссертационного исследования осуществлено последовательное применение общенаучных и специальных методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с

поставленной целью и задачами, для решения которых были использованы современные клинико-лабораторные и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту.

1. Для детей первого года жизни, страдающих ПА, проживающих в Донецкой Народной Республике в условиях военного конфликта, характерна недостаточная обеспеченность витамином D.

2. Низкий уровень витамина D ассоциирован с более тяжелой выраженностью клинических проявлений ПА у детей первого года жизни.

3. Для педиатров и родителей детей, страдающих ПА, в большинстве случаев характерными являются множественные ошибки в ведении данных пациентов с необоснованным использованием лечебных молочных смесей на основе коровьего молока, а также приемом различных медикаментозных препаратов.

4. Проживание беременной в районах, расположенных вблизи территорий, где проводятся активные боевые действия, наряду с такими, доказавшими свое влияние анамнестическими факторными признаками, как наличие аллергии и/или патологии ЖКТ у матери, рождение ребенка путем операции кесарева сечения, повышает вероятность развития ПА у ребенка.

5. Дополнительный прием раствора холекальциферола по разработанной схеме на фоне использования лечебной безмолочной элиминационной диеты у детей с ПА позволяет сократить сроки формирования вторичной пищевой толерантности к БКМ, а также нормализовать уровень витамина D в организме пациентов.

Внедрение в практику результатов исследования. Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы педиатрического отделения КУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка», КУ «Городская детская клиническая больница № 2 г. Донецка», КУ «Городская детская клиническая больница № 4 г. Донецка», ООО «Медицинский центр

Гастро-лайн» г. Донецка, ГУ ЛНР «Луганская республиканская детская клиническая больница», а также в педагогический процесс Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» и ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ».

Степень достоверности результатов диссертации. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением современных принципов и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на II Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (Донецк, 2019), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Здоровые дети – будущее нации» (Луганск, 2019), III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2019), XXV Юбилейной Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2019), VII Юбилейной республиканской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье ребенка как предмет комплексного мультидисциплинарного исследования» (Луганск, 2019).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 9 печатных работ, из которых 5 статей в журналах Донецкой Народной Республики и

Российской Федерации, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на русском языке на 174 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, приложений, списка использованных источников, который содержит 214 наименования (110 отечественных и 104 зарубежных). Работа иллюстрирована 27 таблицами и 18 рисунками.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные взгляды на эпидемиологию, этиопатогенез, классификацию и клинические проявления пищевой аллергии у детей

На сегодняшний день рост аллергической патологии рассматривается как глобальная проблема человечества. В основе развития аллергических заболеваний лежит повреждение, вызываемое иммунной реакцией на экзогенные аллергены [1,2]. Несмотря на достижения в лабораторной аллергодиагностике и успешное применение новых технологий в ведении детей с аллергической патологией (аллергенспецифическая иммунотерапия), проблема аллергических заболеваний сохраняет свою актуальность среди пациентов различных возрастных групп [3].

ПА – патологическая реакция, вызванная приемом пищевого продукта, в основе которой лежат иммунные механизмы (специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не IgE-опосредованные) или их сочетание – реакции смешанного типа) [4]. Проблема ПА является наиболее актуальной в первые годы жизни ребенка, являясь в большинстве случаев дебютом формирования аллергии у ребенка [2,5]. Именно ПА может стать предиктором формирования так называемого «атопического марша» с развитием у ребенка тяжелых форм аллергических заболеваний в старшем возрасте, таких как бронхиальная астма, атопический дерматит и аллергический ринит [6,7]. На основании исследований, проведенных в США, установлено, что у детей с ПА в 4 раза увеличивается вероятность развития бронхиальной астмы, в 2,4 раза – атопического дерматит и в 3,6 раза – респираторной аллергии (по сравнению с их частотой у детей без ПА) [8].

ПА приводит к снижению качества жизни ребенка, его родителей, повышая, в том числе финансовые и социальные издержки семьи, и общества в

целом. В свою очередь, ошибки ведения детей на ранних этапах развития аллергической патологии, могут иметь долгосрочные последствия, усиливая выраженность клинических симптомов, нарушая процессы формирования вторичной пищевой толерантности к аллергенам [4,9,10].

Данные о распространенности ПА значительно варьируют. Многочисленные результаты статистических исследований свидетельствуют о том, что аллергические заболевания регистрируются не менее чем у 10–20 % населения земного шара и заболеваемость ими неуклонно растет [11]. По данным Всемирной Аллергологической Ассоциации (WAO), аллергией страдают 220–250 миллионов человек во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), проявления ПА встречаются в среднем у 2,5 % населения [12]. В Европе число людей с аллергией составляет 2–5 % от общего населения. Более того, согласно имеющимся прогнозам, в ближайшие десять лет тенденция к росту ПА будет сохраняться, особенно в детской популяции [13]. При этом данная проблема остается наиболее актуальной в младенческом и раннем детском возрасте [8,14]. Однако в последние годы отмечается тенденция к увеличению числа детей старшего и подросткового возраста с проявлениями ПА. Распространенность доказанной ПА в развитых странах среди детей раннего возраста составляет 6–8 %, в подростковом возрасте – 2–4 %, а у взрослых – 2 %. Среди детей, страдающих атопическим дерматитом, частота ПА превышает 30 % [15]. По данным ЕААСИ, в среднем в Европейских странах 17,3 % населения отмечает какие-либо проявления ПА на протяжении жизни (life-time prevalence of self-reported food allergy), при этом наблюдается неуклонный рост встречаемости ПА, особенно у детей [16].

В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост распространенности состояний, связанных с нарушением формирования толерантности к пищевым белкам у детей раннего возраста, что делает данную форму патологии все более актуальной проблемой педиатрии [2,9,10]. В роли пищевых аллергенов могут выступать любые вещества белковой природы, входящие в состав пищевых продуктов, а также содержащиеся в продуктах гаптены [10].

Выделяют так называемую «большую восьмерку» продуктов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции, в которую входят коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя. Многочисленные рандомизированные клинические исследования, проведенные в различных странах мира, показали, что независимо от географического места проживания, первое и второе место в качестве причинно-значимых продуктов при ПА у детей раннего возраста занимают коровье молоко и куриное яйцо [17,18].

В большинстве случаев причинно-значимыми аллергенами при ПА являются простые и сложные (гликопротеины) белки пищевых продуктов, реже – полипептиды, гаптены. Несостоятельность барьерной функции ЖКТ у детей раннего возраста и раннее введение чужеродного белка (например, БКМ в составе молочных смесей) приводит к избыточному контакту иммунокомпетентных клеток с белковыми антигенами и формированию сенсibilизации [19,20].

ПА является патогенетической основой ряда заболеваний и/или симптомов и при этом не является нозологическим диагнозом. Хотя ПА характеризуется относительно низкой смертностью, у пациентов велика вероятность развития потенциально серьезных реакций [8].

На данный момент унифицированной классификации пищевых аллергенов не существует, поскольку практически любой пищевой продукт способен вызвать аллергическую реакцию [21].

Ниже приведена наиболее удобная для клинического применения классификация, таблица 1.1 основанная на клинико-иммунологическом принципе [8,12,22].

Таблица 1.1 – Классификация ПА в зависимости от клинико-патогенетических механизмов

Орган-мишень	Ig-E-опосредованный тип	Смешанный тип	Не-Ig-E-опосредованный тип
ЖКТ	Немедленная гастро-интестинальная гипер-чувствительность	Эозинофильный гастроэнтероколит	Синдром энтероколита, индуцированный пищевыми белками
	Оральный аллергический синдром	—	Синдром проктоколита, индуцированный пищевыми белками
			Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками
			Целиакия
Кожа	Крапивница, отек Квинке	Атопический дерматит	Герпетиформный дерматит
Респираторный тракт	Аллергический ринит	Бронхиальная астма	Легочной гемосидероз, индуцированный пищей (синдром Гейнера)
Системная реакция	Анафилаксия	—	—

Клинические проявления ПА включают большой спектр симптомов, затрагивающих различные органы и системы. Характер клинических проявлений ПА обусловлен лежащими в основе патофизиологическими механизмами, которые определяют не только возраст возникновения симптомов, но и прогноз, и особенности течения заболевания. Аллергия к БКМ имеет разнообразие клинической симптоматики, а именно: кожные (атопический дерматит, крапивница, оральный аллергический синдром), гастроинтестинальные, респираторные (ринит, бронхиальная астма, отек гортани), а также общие проявления – плохая прибавка массы тела – неспецифичный признак, но нередко

влекущий за собой тяжелые последствия для растущего ребенка, невротические реакции, анафилаксия [8,19,23–25].

Пик заболеваемости аллергией к БКМ приходится на первый год жизни. По данным Европейской ассоциации детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), частота аллергии к БКМ у детей грудного возраста составляет 2–3 % [26,27].

В коровьем молоке содержится до 20 белков. Практически любой белковый компонент молока способен вызвать ПА, но наиболее значимыми являются β -лактоглобулин, α -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин, γ -глобулин, а также α - и β -казеины. Основные аллергены молока практически не теряют свою биологическую активность после кипячения, пастеризации, ультравысокой температурной обработки или сушки [28,29].

ЖКТ – один из тех шоковых органов, который вследствие ежедневного контакта со множеством чужеродных веществ, обладающих антигенными (аллергенными) и токсическими свойствами, в первую очередь вовлекается в патологический процесс. При ПА аллергическое воспаление может развиваться на любом ее участке, начиная с ротовой полости и заканчивая толстым кишечником [30,31]. Большое значение в развитии ПА у детей раннего возраста имеет незрелость кишечника и нарушение пищеварительного барьера, селективно защищающего организм от антигенов. Функция кишечного барьера обеспечивается иммунными и неиммунными факторами. К неиммунным, или механическим, барьерам относят лизоцим, пропердин, муцин, пепсин, панкреатические ферменты, желчь; нормальная перистальтика кишечника; печеночный барьер и т.д. К иммунным механизмам относится GALT-система – ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань [32]. При несостоятельности барьерной функции ЖКТ происходит повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника, избыточное всасывание, длительный контакт иммунокомпетентных клеток с белковыми антигенами и развитие сенсibilизации [19,20].

Симптомы аллергии к БКМ со стороны ЖКТ неспецифичны. Поэтому диагностировать гастроинтестинальные проявления аллергии затруднительно. Клиническая картина аллергии к БКМ со стороны ЖКТ обусловлена воспалением, нарушением моторики или сочетанием данных механизмов [34-36]. Уточнение механизмов развития патологических реакций на пищевые продукты необходимо для ранней диагностики и предотвращения неблагоприятных клинических последствий, включающих нарушение роста и развития, формирование дефицитных состояний (железодефицитная анемия, дефицит витаминов и минералов, в частности витамина D) [37].

Гастроинтестинальная симптоматика аллергии к БКМ у детей первого года жизни может выражаться обильными срыгиваниями и/или рвотой после приема продукта, коликами, функциональными запорами. Считается, что как минимум 10–15 % случаев колик у грудных детей связаны с наличием ПА. Отказ от приема продукта или беспокойство после еды также могут быть свидетельством аллергической реакции [38].

У детей старше года аллергия к БКМ может проявляться развитием патологического гастроэзофагеального рефлюкса, диспепсией или болями в животе, что в ряде случаев сложно дифференцировать с непереносимостью лактозы [39]. Возможны отказ от еды (замедление опорожнения желудка) и анорексия, диарея (в сочетании с мальабсорцией и потерей белка вследствие энтеропатии), отсутствие прибавки массы тела, боли в животе и стойкие запоры (часто с изменениями перианальной зоны). Аллергия к БКМ является одной из наиболее частых причин появления примеси крови в кале у детей раннего возраста. Хроническая железодефицитная анемия также может быть единственным симптомом аллергии к БКМ у детей. [40-42]

БКМ наиболее часто рассматриваются в качестве причины развития аллергического энтероколита, индуцированного пищевыми белками (Food protein-induced enterocolitis syndrome – FPIES), являющегося не-IgE-опосредованной формой заболевания, дебютирующего преимущественно у детей первого года жизни. FPIES относится к неотложным состояниям в педиатрии

ввиду возможности развития серьезных осложнений, включая гиповолемический шок. Патогенетические механизмы развития FPIES включают участие антиген-специфических Т-лимфоцитов, аутоантител и цитокинов, которые приводят к развитию воспалительных изменений в ЖКТ [30,41,43]. Эксперты предполагают, что данный воспалительный процесс приводит к повышению проницаемости кишечной стенки и перераспределению жидкости между внутренней средой организма и просветом кишечника. Несмотря на то, что патогенез FPIES имеет не-IgE-опосредованный механизм, у многих пациентов в качестве сопутствующей патологии могут отмечаться атопические заболевания, включая атопический дерматит, а также IgE-опосредованные формы ПА [30,42,44].

Анализируя имеющиеся данные, наиболее частыми триггерами FPIES являются коровье молоко, соя и злаки (рис, овес). К значимым пищевым аллергенам относятся также рыба, яйца, мясо птиц и ракообразные. FPIES, индуцированный смесями на основе коровьего молока или соевого белка, в типичных случаях дебютирует в более раннем возрасте (< 6 мес) по сравнению с вариантами заболевания, провоцируемыми другими продуктами (6–12 мес). Клиническая картина и тяжесть FPIES зависят от дозы и частоты поступления пищевого аллергена в организм ребенка, а также возраста и индивидуальных особенностей пациента. В классическом остром варианте заболевание проявляется эпизодами неукротимой рвоты, возникающей обычно через 1–4 ч после приема определенных продуктов. Рвота часто сопровождается выраженной слабостью, бледностью, диареей. В тяжелых случаях состояние пациентов может осложняться развитием гипотермии, метгемоглобинемии, нарушением кислотно-щелочного состояния и гипотонией. Отсроченное появление симптомов после поступления аллергена с пищей и отсутствие сопутствующих кожных и респираторных проявлений являются диагностическим критерием, позволяющим дифференцировать FPIES и анафилаксию [24,30,44,45]. Сопровождающая рвоту диарея, часто с примесью слизи и крови в стуле, развивается в некоторых случаях спустя 5–10 часов после попадания в организм аллергена и может сохраняться в течение суток. Симптомы острого FPIES обычно разрешаются в течение суток

после устранения аллергена из рациона, при этом между эпизодами обострения самочувствие пациентов с острым течением FPIES обычно не страдает, физическое развитие остается в пределах нормы. Хроническое течение FPIES описано преимущественно у детей первых 4 месяцев жизни, находящихся на искусственном вскармливании смесями на основе коровьего молока или сои. По данным экспертов, хроническое течение FPIES отмечается при регулярном поступлении аллергена в организм ребенка, при этом клиническая картина характеризуется повторной рвотой, стойкой водянистой диареей и задержкой физического развития. Гипоальбуминемия и недостаточная прибавка массы тела у младенцев с гастроинтестинальными проявлениями ПА могут служить предиктором развития хронического FPIES [30,40,45–50].

В период внутриутробного развития, а также в первые месяцы жизни иммунная система ребенка должна сформировать правильный адекватный ответ на поступление пищевых белков, т.е. выработать пищевую толерантность. Известно, что питание детей первого года наряду с прочими внешними воздействиями является эпигенетическим фактором, определяющим возможные варианты реализации заложенной генетически информации [52]. Выбор пути, по которому пойдет взаимодействие с антигеном, формирование толерантности или развитие ПА, происходит при первом контакте с белком в слизистой оболочке ЖКТ [51–54].

В формировании аллергии большую роль играет наследственная предрасположенность. К группе высокого риска развития аллергической патологии традиционно принято относить детей, имеющих наследственную отягощенность по атопическим заболеваниям. Так, согласно литературным данным, при наличии аллергического заболевания у одного из родителей либо брата/сестры риск развития аллергии у ребенка составляет 40 %, но если аллергия присутствует у обоих родителей и проявляется схожими симптомами, риск возрастает до 80 % [55].

Однако список факторов, позволяющих отнести ребенка к группе риска по аллергии, в реальности гораздо обширнее. При этом только лишь генетическими

факторами нельзя объяснить повышение в последние годы частоты встречаемости аллергических реакций на компоненты пищи [17–20,56,57]. Наряду с семейным анамнезом, к ним принято относить прием антибиотиков, пассивное курение, нарушение состава микробиоты кишечника и т.д. [58,59]. Доказано, что глобальные техногенные преобразования в окружающей среде, изменение образа жизни, характера питания, активное внедрение в пищевую промышленность генно-модифицированных продуктов, красителей, ароматизаторов и консервантов, а в сельско-хозяйственную – антимикробных препаратов, а также бесконтрольное использование антисептиков и т.д., – оказывают огромное влияние на иммунный ответ организма. Следовательно, в современном мире эпигенетические факторы все больше приобретают значимость не только в индуцировании дебюта аллергии в первые дни и недели жизни ребенка, но также и в персистенции симптомов данной патологии на протяжении жизни [60].

В последнее время появляется все больше данных, подтверждающих зависимость риска развития аллергии от типа родоразрешения. В разных странах частота родоразрешения путем кесарева сечения доходит до 40% [61,62]. У детей, родившихся оперативным путем, отмечаются изменения в становлении микробиоты кишечника в первые годы жизни, снижение уровня Th1-хемокинов, повышение общего сывороточного IgE в 3–15 лет, а также повышенный риск формирования атопического дерматита, аллергического ринита и бронхиальной астмы [6–8,58,63,64].

Среди причин роста распространенности ПА в первую очередь следует отметить изменение колонизации кишечника новорожденных детей за счет отсроченного первого прикладывания к груди матери, докорма молочными формулами в первые часы и дни жизни, ранний перевод на искусственное вскармливание [52,65]. Это нарушает колонизацию всех биологических сред ребенка и способствует формированию атопического фенотипа с пролонгацией персистенции Th2 иммунного ответа организма в постнатальном периоде и инверсии механизмов становления оральной толерантности, что является не

только фактором риска развития ПА, но также и предпосылкой длительного поддержания клинических симптомов, а также приводит к тяжелым формам atopических заболеваний в более старшем возрасте [25,66].

С учетом большого количества факторов к группе высокого риска по развитию аллергических заболеваний может быть отнесен каждый третий ребенок [67].

Таким образом, основным шагом на пути установления правильного диагноза и выбора тактики лечения ПА у ребенка становится способность врача вовремя диагностировать данное патологическое состояние, распознать патофизиологические механизмы, задействованные в ее развитии, а также установить причинно-значимый аллерген. Пролонгация сроков постановки правильного диагноза и назначения патогенетически обоснованного лечения может привести к прогрессированию клинической симптоматики, формированию полидефицитных состояний, снижению качества жизни самого ребенка и его членов семьи, а также повышению финансовых затрат, как для семьи пациента, так и для глобальной системы здравоохранения в целом.

1.2. Особенности диагностики и тактики ведения детей с пищевой аллергией на современном этапе

Тяжесть течения и прогноз заболеваний, связанных с ПА, во многом зависят от правильной диагностики и адекватной диетотерапии на всех этапах ведения больного [68].

Актуальные подходы к диагностике и лечению ПА, основанные на данных доказательной медицины, представлены в международных согласительных документах WAO [12], ESPGHAN [26,27], EAACI [16], Рекомендациях по ведению детей с ПА Союза педиатров России [14]. Согласно всем согласительным документам основным диагностическим направлением ПА является оценка клинических симптомов у ребенка.

Обследование пациента с аллергией является многоэтапным процессом. Единого общепризнанного теста для подтверждения ПА не существует. Первостепенное место в диагностике данной патологии занимает максимально подробное выяснение и описание жалоб, изучение анамнеза болезни, наследственного характера заболевания, анализа клинической симптоматики [69,70].

У младенцев ранняя постановка диагноза часто затруднительна в виду неспецифичности проявлений аллергии к БКМ, а также схожести ее клинической симптоматики с проявлениями ряда других заболеваний [34,38,44,71].

С целью улучшения информированности педиатров о первичных симптомах аллергии к БКМ группой ведущих специалистов-экспертов для распознавания и оценки симптомов, возникающих при употреблении коровьего молока у детей, была разработана клиническая шкала CoMiSS [72]. Использование данной шкалы должно способствовать совершенствованию отбора пациентов для проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями со схожими клиническими проявлениями и для подтверждения аллергической природы нарушений, то есть улучшать постановку предварительного диагноза [17,26].

Однако для подтверждения и постановки клинического диагноза во многих случаях необходимо применение инвазивных методов лабораторной диагностики. До настоящего времени вопросы лабораторной диагностики ПА остаются предметом дискуссий, поскольку здесь не существует каких-либо специфичных и надежных диагностических тестов. Широкое внедрение в практику здравоохранения новых лабораторных методов у детей грудного возраста вызывает определенные трудности, связанные с инвазивностью манипуляций [73,74].

Методы специфической диагностики имеют существенные ограничения в педиатрической практике: кожное тестирование противопоказано в раннем детском возрасте и имеет низкую диагностическую ценность; оценка уровня специфических IgE в крови имеет также невысокое диагностическое значение и

охватывает лишь один из возможных механизмов развития ПА [7,75–77]. Тестов, оценивающих не-IgE-опосредованные реакции, не существует.

Большое значение в диагностике ПА приобретает пробная (диагностическая) элиминационная диета, позволяющая подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и при не IgE-опосредованных формах ПА, которая при правильных предположениях о причине заболевания приводит в течение 2–4 недель к ремиссии заболевания [78–80]. При этом следует учитывать, что обнаружение повышенного уровня углеводов в кале не исключает диагноза аллергии к БКМ, поскольку лактазная недостаточность при ПА может носить вторичный характер на фоне аллергического воспаления слизистой оболочки кишки и встречается, примерно, у около 20% пациентов с ПА [39,81].

Очень часто гастроинтестинальная форма ПА может манифестировать практически с первых дней жизни ребенка и скрываться за «маской» функциональных гастроинтестинальных расстройств [1,22]. Учитывая не-IgE-опосредованный характер большей части гастроинтестинальных реакций на БКМ, тщательный анализ анамнестических данных приобретает ключевое значение в диагностике. Наличие отягощенного аллергологического анамнеза и резистентность к общепринятой терапии функциональных расстройств ЖКТ должно наводить врача на мысль о ПА как этиологическом факторе данных нарушений [82–84].

Лечение больных ПА представляет собой трудную задачу. Таргетная элиминационная диета с исключением причинно-значимого пищевого аллергена является основным принципом лечения гастроинтестинальных проявлений аллергии [85–87]. Постановка правильного диагноза позволяет своевременно назначить больным детям необходимую диету, что обеспечивает их нормальные темпы роста и развития [85–87].

В настоящее время очевидно, что в первые 12 месяцев жизни питание оказывает наибольшее влияние на формирование нормальных процессов метаболизма ребенка, что может выражаться увеличением или снижением риска развития целой группы хронических заболеваний, например ожирения, аллергии,

метаболического синдрома, анемии, остеопороза [23–25,88,89]. Однако необходимо помнить, что неоправданная диета или ее слишком длительное соблюдение также являются ошибочной тактикой ведения пациента и могут нарушать развитие и снижать качество жизни ребенка, а также увеличивать финансовую нагрузку на семью [90,91].

Минимальная продолжительность лечебной элиминационной диеты определена последними международными (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines WAO, 2010; ESPGHAN Guidelines, 2012; EAACI Guidelines, 2014) и отечественными согласительными документами (Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ПА, 2015) и составляет минимум 6 месяцев (или 12 месяцев при тяжелых клинических проявлениях заболевания) [12,16,26,82].

Поскольку провокационные пробы в классическом варианте в Российской Федерации не сертифицированы, введение продукта по сути становится диагностическим мероприятием. В связи с этим был предложен такой термин, как «диагностическое введение продукта» [92]. Количество продукта, содержащего БКМ, для первого пробного введения определяется исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое ранее отмечалась реакция). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта зависит также от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 часов при реакциях немедленного типа до 2 суток при реакциях замедленного типа в анамнезе [93,94]. При не-IgE-опосредованных формах гастроинтестинальной ПА длительность наблюдения составляет до 72 часов. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов – должны быть оценены проявления аллергии как со стороны кожи, так и гастроинтестинальные и респираторные реакции [95–98].

На сегодня ряд исследований подтверждают возможность снижения риска формирования аллергии к БКМ у детей на искусственном вскармливании с помощью использования смесей на основе частично гидролизованного белка (гипоаллергенных смесей). Целесообразность их назначения в неонатальном периоде здоровым детям на искусственном вскармливании, что приводит к сдерживанию гиперсинтеза IgE, вне связи с наличием или отсутствием риска по развитию аллергической патологии уже не только обсуждается, но и закреплена в национальных рекомендациях [12,16,27]. В соответствии с протоколом Международной Академии медицины грудного вскармливания (ABM Clinical Protocol #3, 2017) при недостатке грудного молока в раннем неонатальном периоде молочные формулы на основе гидролизата белка признаны наиболее предпочтительными по сравнению со стандартными молочными формулами [52,65,99,100].

Понятие «толерантности» к пищевым белкам может быть рассмотрено в двух аспектах:

1. Формирование переносимости пищевых белков в процессе становления иммунологического феномена «оральной толерантности», когда иммунная система внутриутробно, а затем у родившегося младенца «обучается» не реагировать активно на широкий спектр белков, поступающих энтерально. Процесс этот начинается внутриутробно, активно продолжается в первые месяцы жизни и в раннем детстве. Возможность влияния на механизмы формирования такой «первичной» толерантности являются основой современных подходов к профилактике ПА [9,10,54,101].

2. У детей, страдающих аллергией к пищевым белкам, толерантность к этим белкам может сформироваться со временем. Для разных белков частота формирования такой «вторичной» толерантности различна – наиболее высока она у БКМ и куриного яйца. Значительно реже формирование толерантности встречается при аллергии к арахису, рыбе и другим аллергенам [9,18,102,103].

Сроки формирования вторичной пищевой толерантности у пациентов с ПА и, соответственно, сроки элиминационных мероприятий при аллергии к БКМ

индивидуальны. Частота формирования толерантности к молочным белкам у детей, имевших аллергию к БКМ на первом году жизни при не-IgE-опосредованной форме аллергии может достигать 80–90 % к 5 годам, тогда как при IgE-опосредованной форме эти цифры значительно ниже. Считается, что каждый пятый ребенок с IgE-опосредованной аллергией к БКМ, начавшейся в раннем возрасте, не переносит молоко даже к 16 годам [104,105].

Формирование пищевой толерантности в первую очередь зависит от генетической предрасположенности к развитию аллергических заболеваний [55,106]. Активную роль в индукции толерантности к пищевым аллергенам играет кишечная микрофлора [107,108]. У младенцев, страдающих аллергией, может снижаться количество бифидо- и лактобактерий, а видовое разнообразие больше напоминает микробиоту взрослого человека по сравнению со здоровыми детьми, находящимися на грудном вскармливании.

Одним из перспективных направлений профилактики формирования ПА у детей является модуляция микробиоты кишечника с использованием пре-, пробиотиков, метабиотиков, что может оказывать положительное влияние на детей, уже страдающих аллергией, а также снижать вероятность развития аллергических заболеваний у детей из группы высокого риска по данной патологии [58,59,109,110].

Основную группу риска по срыву формирования пищевой толерантности составляют дети, лишенные грудного молока [52]. Незрелость иммунной системы в сочетании с высокой проницаемостью кишечного барьера становятся фактором риска для развития аллергической реакции на пищевые аллергены (WAO, 2010).

К факторам, способствующим персистированию ПА, относят IgE-опосредованные формы аллергии к БКМ; более позднее начало симптомов, более длительный период между началом употребления БКМ и появлением первых симптомов аллергии; наличие множественных реакций на пищу и других аллергических заболеваний; кожные проявления аллергии по сравнению с гастроинтестинальными, и в т.ч. тяжелое течение атопического дерматита;отягощенный семейный анамнез по атопическим болезням [55,111–115].

Таким образом, диагностика ПА в раннем детском возрасте остается достаточно затруднительным процессом на сегодняшний день. Проявления ПА у детей первого года жизни являются многообразными и, в ряде случаев изолированные или в сочетании с кожными и респираторными проявлениями, гастроинтестинальные симптомы патологии выходят на первый план, часто скрываясь за маской функциональных гастроинтестинальных расстройств или лактазной недостаточности. Своевременно назначенная диагностическая, а затем лечебная элиминационная диетотерапия является важнейшим фактором в первичной диагностике, а затем и лечении детей, страдающих ПА, что с течением времени позволит добиться формирования вторичной пищевой толерантности у пациента и нормализовать его образ и качество жизни.

1.3. Роль витамина D в патогенезе развития различных заболеваний

Оптимальная обеспеченность детей витаминами, эссенциальными макро- и микроэлементами определяет их нормальный рост, умственное и физическое развитие, а также здоровье в целом. Для полноценной жизни и сохранения здоровья человеку в любом возрасте кроме основных пищевых веществ (белков, жиров, углеводов) необходимы более 50 микронутриентов, которые должны ежедневно поступать в его организм с пищей. Помимо незаменимых аминокислот, эссенциальных жирных кислот, микроэлементов к этой группе веществ относятся и витамины [116]. Микронутриенты – пищевые вещества, требующиеся организму в очень небольших количествах (от нескольких микрограмм до десятков миллиграмм), которые в отличие от других незаменимых пищевых веществ (незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты) не являются пластинчатым материалом или источником энергии и участвуют в обмене веществ преимущественно как необходимые компоненты ряда биохимических и физиологических процессов, оказывая влияние на все виды обмена веществ, регуляцию различных функций, осуществление процессов роста, адаптацию и развитие организма [117,118].

Особую группу витаминов составляют кальциферолы – жирорастворимые витамины группы D, которые являются единственными биологически активными веществами, способными синтезироваться из стероидов под действием ультрафиолета. Наличие во многих органах и тканях человека рецепторов к активным метаболитическим формам витамина D (VDR) свидетельствует о широком спектре его действия и приближает по биологическим функциям к стероидным гормонам [119,120].

Витамин D является уникальным витамином, поскольку в отличие от других витаминов он не только поступает с пищей, но и может образовываться в коже человека под действием ультрафиолетового излучения определенного спектра. Витамин D существует в двух формах – холекальциферол (D3) и эргокальциферол (D2). Однако трансформация эргокальциферола в активные формы происходит более медленно, поэтому витамин D2 достаточно редко используется для компенсации дефицита витамина. Во время пребывания на солнце 7-дегидрохолестерол в коже человека превращается в провитамин D3 (PRED3), а затем в результате теплового воздействия провитамин преобразуется в холекальциферол. Эргокальциферол вырабатывается растениями и грибами и поступает в организм только с пищей [121,122]. Холекальциферол также может поступать с едой, если им обогащены продукты, или если он входит в состав биологически активных пищевых добавок. Оба витамина (D3 и D2) незначительно отличаются по химической структуре и имеют сходные этапы метаболизма. Витамин D не считается биологически активным, пока он не претерпевает 2 ферментативные реакции гидроксилирования. Первая происходит в печени при участии фермента 25-гидроксилазы (цитохрома P450 2R1, CYP2R1), способствующего образованию 25-гидроксивитамина D – 25(OH)D (кальцидиола). Второй этап активации витамина D происходит в почках. В условиях дефицита кальция и фосфора под воздействием 1-гидроксилазы (CYP27B1), 25(OH)D превращается в биологически активный гормон кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D, 1,25(OH)₂D). Данный метаболит

взаимодействует с VDR практически во всех органах и тканях организма человека [123–125].

Биологические эффекты витамина классифицируют на классические, регулирующие фосфорно-кальцевый гомеостаз в организме, и неклассические, которые включают в себя функции, не связанные с метаболизмом кальция. Основной эффект витамина D заключается в его влиянии на баланс сывороточного кальция и фосфатов. Это имеет первостепенное значение для нормальной минерализации костной ткани, мышечного сокращения, осуществления нервной проводимости и многих других клеточных функций. Недостаток витамина D приводит к нарушению обмена кальция и фосфора в зубах и костях, усилению деминерализации костной ткани, что впоследствии приводит к увеличению риска развития остеопороза [126–129].

Активное изучение функции витамина D на протяжении последних десятилетий показало, что помимо хорошо известной ключевой роли в минеральном обмене, его активные метаболиты оказывают существенное влияние на все виды обмена веществ, при этом данные эффекты опосредуются в основном через эндокринную систему, что позволяет рассматривать данный витамин как вещество с выраженным гормоноподобным действием [130–132]. Установлено, что для осуществления внекостных (некальциемических) эффектов витамина D требуются значительно большие дозы холекальциферола, чем для проявления костных (кальциемических) функций [133].

Согласно современных рекомендаций оценка статуса витамина D должна проводиться путем определения уровней 25(OH)D в сыворотке крови надежным методом [133].

В последние годы интерес к витамину D значительно возрос в связи с новыми взглядами на его роль в сохранении здоровья людей. Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных на сегодняшний день, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира и носит своеобразный характер эпидемии [120,134–136].

В связи с этим вопросы профилактики недостаточности данного витамина являются чрезвычайно актуальными для жителей всех регионов земного шара. Настоящей «ахиллесовой пятой» баланса витамина D в организме служит его зависимость от кожного синтеза витамина под действием солнечного света и алиментарного фактора. Проблема дефицита витамина D, как показывает практика и результаты эпидемиологических наблюдений, актуальна не только в регионах с пониженной инсоляцией [120]. Суточная потребность в витамине D может быть удовлетворена за счет инсоляции на 50-90% при условии, что человек ежедневно получает достаточное количество ультрафиолета [137]. Растущий уровень загрязненности атмосферы за счет промышленных выбросов и пыли препятствует проникновению ультрафиолетовых лучей, потенцирующих синтез витамина D. В связи с вышесказанным становится ясно, что воздействия солнечных лучей часто бывает недостаточно для адекватного синтеза витамина D в коже, поэтому повышается роль его потребления с продуктами питания и/или с биологическими добавками к пище и препаратами холекальциферола [138–142].

Важно учитывать, что на усвоение данного витамина из пищевых источников оказывают влияние курение, прием алкоголя и некоторых лекарственных препаратов (кортикостероиды, энтеросорбенты, фенobarбитал и др.), а также синдром мальабсорбции, хронические заболевания печени и почек, наличие генетических мутаций и полиморфизмов, определяющих функцию VDR и др. [143].

В современной литературе содержится немного сведений о биодоступности витамина D непосредственно из пищевых продуктов. Богаты витамином D в первую очередь рыба жирных сортов, некоторые сорта мяса, субпродукты. В коровьем молоке и молочных продуктах, куриных яйцах витамин D также присутствует, но содержание его существенно ниже [144,145]. Анализ содержания витамина D в пищевых продуктах, в частности в рыбе жирных сортов, показал, что даже при употреблении ее в адекватных количествах невозможно удовлетворить суточные потребности организма в данном витамине или устранить его дефицит. Тем не менее увеличение потребления рыбы или

изменение структуры питания в пользу продуктов, содержащих кальциферолы, может быть полезным и привести к заметным улучшениям в обеспеченности витамином D [146].

В большинстве клинических исследований была изучена эффективность использования различных витаминных добавок, содержащих хелекальциферол. Часть исследователей указывают на роль транспортных соединений метаболитов витамина D с молочным белком (инкапсулированные мицеллы казеина) в повышении биодоступности витамина D. Другие авторы отмечают отсутствие влияния транспортных средств на биодоступность препаратов витамина D [147]. Степень усвоения холекальциферола варьирует в зависимости от формы его выпуска (масляный, спиртовой, водный, порошкообразный и т.п.). Предполагается влияние отдельных микронутриентов, таких как кальций, фосфор, витамин А и холестерин, на процесс усвоения витамина D. Кроме того, появляется все больше доказательств, свидетельствующих о влиянии полиморфизмов ключевых генов на биодоступность, транспорт и распределение в организме метаболитов витамина D [148].

Растет интерес к пониманию механизмов обмена витамина D, его влиянию на различные обменные процессы, протекающие в нашем организме, а также на взаимосвязь дефицита данного микронутриента с развитием различных патологических процессов не только у детей, но и у взрослых пациентов [149,150].

В последние годы детально изучаются механизмы влияния различных витаминов на иммунный ответ организма [151]. Роль витамина D в формировании иммунного ответа хорошо изучена. Установлено, что рецепторы гормональной формы витамина D имеются во многих тканях и клетках, включая иммунокомпетентные клетки, клетки мозга, кишечника, простаты, легочной ткани. Множество эффектов витамина D на уровне иммунного ответа доказано на сегодняшний день.

Витамин D способен регулировать функцию как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Роль данного микронутриента в патогенезе

аллергических заболеваний обусловлена его регулирующим действием на иммунную систему, участием в противомикробной защите и обеспечении барьерной функции кожи и слизистых оболочек [151,152].

Рецепторы VDR обнаружены почти во всех типах клеток иммунной системы: нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, Т- (CD4 и CD8) и В-лимфоцитах, а также дендритных и эпителиальных клетках, делая их восприимчивыми к витамин D-опосредованной модуляции. Накапливается все больше данных, доказывающих, что витамин D, помимо влияния на Th1 и Th2 иммунный ответ, способствует индукции регуляторных Т-клеток. Значительная концентрация VDR отмечается в популяциях Т-лимфоцитов и макрофагов, но самая высокая – в незрелых иммунных клетках тимуса и зрелых CD8 Т-лимфоцитах. Дендритные клетки представляют собой одно из наиболее важных звеньев в механизме иммунного ответа и регуляции гомеостаза иммунной системы. Основной функцией дендритных клеток является презентация антигена Т-лимфоцитам. Дендритные клетки, дифференцированные *in vitro* из моноцитов или клеток костного мозга, в присутствии 1,25(OH)₂D способны оставаться в незрелом состоянии, что характеризуется снижением выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ), таких как ИЛ-12, ИЛ-23 и TNF α , тем самым снижая последующую активацию Th1- и Th17-лимфоцитов), играющих важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. При этом происходит повышение синтеза противовоспалительных ИЛ-10 и хемокина CCL22 [153]. Кроме того, витамин D стимулирует выработку TGF β и ИЛ-4, что в свою очередь подавляет провоспалительную активность Т-клеток. Имеется достаточно данных, доказывающих роль 1,25(OH)₂D в снижении выработки антител. Показано, что витамин D оказывает выраженное влияние на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность тучных клеток, тем самым участвуя в аллергических реакциях [154].

Недостаточное поступление в организм витаминов является фактором, влияющим на состояние иммунитета, значительно снижающим устойчивость организма к инфекционным и неинфекционным заболеваниям, изменению

обмена веществ и развитию патологических состояний [155]. Именно поэтому новые доказательные данные о связи витамина D с иммунитетом показывают клиницистам перспективу комплексной реабилитации часто болеющих детей [156].

Помимо непосредственно иммуномодулирующего влияния, витамин D участвует в образовании дефензинов и кателицидина – антимикробных пептидов, которые обеспечивают естественную защиту от различных патогенов. На сегодняшний день доказана взаимосвязь между обеспеченностью организма витамином D и уровнем антимикробных пептидов. За последние годы учеными обнаружено множество генов, работу которых регулирует витамин D. Фрагменты генетической конструкции, получившие название VDRE (vitamin D response elements), примыкают к генам, активируемым белковым комплексом VDR–RXR. VDRE кодируют пептиды кателицидин и дефензины. Основная задача дефензинов состоит в реализации врожденного иммунитета. По своей структуре эти антимикробные пептиды – небольшие (содержат 12–50 аминокислотных остатков) молекулы, обладающие антибактериальным, противовирусным, противогрибковым, противопаразитарным действием. Для реализации противомикробного действия эти вещества проходят три этапа: накопление на поверхности патогенов, взаимодействие с анионными группировками фосфолипидных мембран и образование сквозных пор в оболочке бактерий. Взаимодействуя с клеточной мембраной возбудителя, дефензины деформируют ее поверхность, что в конечном итоге повышают проницаемость оболочки и уязвимость патогенов [157]. Небольшие размеры позволяют дефензинам свободно проникать внутрь патогенов, ингибируя синтез ДНК и РНК, фосфолипазы и рибосом [158].

Эпителиальные клетки ЖКТ, респираторного и урогенитального трактов, кератиноциты синтезируют дефензины, и именно им отведена важнейшая роль преграды на пути проникновения инфекции внутрь организма. Простое сопоставление ранее полученной информации о значимости дефензинов в обеспечении устойчивости организма против респираторных инфекций позволяет

говорить о необходимости своевременной дотации витамина D для формирования иммунитета [159,160].

Одним из важнейших изученных свойств кателицидина является активность и в отношении внутриклеточных микобактерий туберкулеза [161]. Иммуномодулирующая роль витамина D подтверждается эпидемиологическими данными, из которых следует, что люди с низким уровнем витамина D более восприимчивы к микобактериям туберкулеза и часто имеют более тяжелое течение болезни. Кроме того, в нескольких исследованиях выявлена связь между полиморфизмом VDR и восприимчивостью к туберкулезу [162]. Недавние исследования указывают на недостаточный уровень кателицидина у лиц с низким уровнем витамина D. Риск заражения у лиц с нормальным уровнем витамина D снижается посредством цитокиновой регуляции и стимуляции врожденного иммунитета путем модуляции производства кателицидина. Витамин D рассматривается в качестве основного фактора, участвующего в регуляции экспрессии данного антимикробного пептида, обладающего прямой антимикробной активностью и инициирующего клеточный ответ [163,164].

Эффекты витамина D на уровне иммунных клеток кишечника могут быть реализованы с участием бактерий кишечной микробиоты. В макрофагах, лимфоцитах, моноцитах, нейтрофилах преимущественно обнаруживают α -дефензины, участвующие в регуляции качественного и количественного состава кишечной микробиоты [58,59,107,165]. Так, активация моноцитов и эпителиальных клеток кишечника бактериальными продуктами (такими, как липополисахариды грамотрицательных бактерий) и цитокинами (TGF β и γ -интерферон), приводит к синтезу 1,25(OH) $_2$ D с его влиянием на формирование иммунной толерантности за счет активации регуляторных (T-reg) клеток. И, напротив, существует гипотеза, что модуляция кишечной микробиоты посредством использования пробиотиков способна изменять реакцию иммунных клеток на стимулирующее влияние витамина D за счет повышения экспрессии VDR и снижать, таким образом, синтез провоспалительных цитокинов [108,166].

Таким образом, витамин D с современных позиций рассматривается как иммуномодулятор, воздействующий на различные клетки иммунной системы и участвуя в различных звеньях иммунитета [167].

На сегодняшний день активно обсуждаются факторы риска недостаточной витаминной обеспеченности у больных ПА, получающих длительные элиминационные гипоаллергенные диеты. Так, в исследованиях Ревякиной В.А. установлено, что назначение пациентам с атопическим дерматитом индивидуальных вариантов диеты (безмолочная, безглютеновая) с исключением непереносимых продуктов, приводит к снижению содержания ряда витаминов в рационе питания по сравнению с нормой потребления [117,144]. При этом у пациентов с атопическим дерматитом установлена низкая обеспеченность такими витаминами, как А, С и Е [116–118]. Аскорбиновая кислота необходима для нормального осуществления процессов стероидогенеза, в том числе синтеза важнейшего предшественника витамина D – холестерина. Витамин Е как антиоксидант выступает в качестве протектора микросомальных и митохондриальных гидроксилаз, в том числе участвующих в синтезе активной формы витамина D. Коферментные формы витамина В2 (рибофлавина) входят в состав активного центра флавопротеиновых монооксигеназ, осуществляющих гидроксилирование витамина D при его превращении в гормонально активную форму 1,25(OH)₂D.

Учитывая широкое распространение полигиповитаминозных состояний, в том числе у женщин, готовящихся к материнству, беременных и кормящих, есть все основания предполагать, что причиной недостаточной эффективности витамина D в профилактике и лечении различных форм и проявлений рахита может служить не только недостаточность используемой дозы данного витамина, но и нехватка целого ряда других витаминов, столь необходимых для образования гормонально активной формы витамина D и успешного осуществления его многообразных функций в организме матери и ребенка [168,169].

Полиморфизм VDR рассматривается как потенциальный фактор, влияющий на развитие аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1-го типа; установлена роль полиморфизма генов VDR при бронхиальной астме [170,171], ВИЧ-инфекции, атеросклерозе сосудов, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии [172,173], нарушениях памяти и внимания, рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, артрите, опухолях и т.д. [174–179].

Перед вероятностью формирования дефицита витамина D наиболее уязвимы младенцы на грудном вскармливании, чьи матери не получают соответствующей нутритивной поддержки, но и искусственное вскармливание без дополнительного введения холекальциферола не позволяет полностью компенсировать потребности ребенка. Ранее было принято считать, что в грудном молоке содержание витамина D стабильно (на уровне 0,05 мг/дл), однако сейчас исследователи испытывают меньший оптимизм, доказав, что у многих кормящих женщин обеспеченность витаминами далека от нормы [180].

Медикаментозная профилактика гиповитаминоза D на первом году жизни необходима абсолютно всем независимо от вида вскармливания. Не менее актуален и вопрос обеспеченности витаминной поддержкой детей раннего возраста, поскольку их рацион далеко не всегда содержит достаточное количество витамина D [181].

Таким образом, исследования последних лет, посвященные влиянию витамина D на иммунный ответ, показали, что обеспеченность данным микронутриентом критически важна для формирования адекватного иммунного ответа пациентов разного возраста и имеет значение в патогенезе ряда инфекционных, аллергических и аутоиммунных заболеваний [182]. В настоящее время существует гипотеза, что сокращение времени пребывания людей на солнце, а также использование солнцезащитных кремов, обуславливает дефицит витамина D и приводит к увеличению частоты встречаемости многих заболеваний по всему миру и в том числе – аллергической патологии. В то же

время нормальный уровень витамина D формирует адекватный иммунный ответ, обеспечивая нормальное соотношение про- и противовоспалительных цитокинов. Следовательно, актуальным является изучение эффективности коррекции низкой обеспеченности витамина D путем дополнительной его сапплементации у детей страдающих различной патологией.

1.4. Эффективность применения холекальциферола в профилактике и лечении аллергических заболеваний

Восполнение потребности организма в витамине D является одним из плохо используемых резервов профилактики и лечения так называемых болезней цивилизации [183].

Анализ результатов, проведенных в Российской Федерации крупных многоцентровых исследований РОДНИЧОК-1, в которое вошли 1230 детей от 1 месяца и до 3 лет жизни, постоянно проживающих в 11 городах, на 6 территориях (Северо-Западный, Центральный, Южный, Приволжский, Уральский, Сибирский, Дальневосточный федеральные округа) Российской Федерации, оценивающих обеспеченность детей раннего возраста витамином D и РОДНИЧОК-2 (384 ребенка), где определялась переносимость сапплементации холекальциферола детьми раннего возраста, позволили заключить, что уровень обеспеченности витамином D детей Российской Федерации является низким. При этом риск непереносимости холекальциферола у детей раннего возраста при дополнительном его приеме в виде водного раствора определяется как крайне низкий, а появляющаяся менее чем в 1% случаев симптоматика, связываемая родителями с приемом препарата витамина D, как правило, обусловлена явлениями ПА и может быть купирована без отмены препарата на фоне соблюдения гипоаллергенной диеты матери (при грудном вскармливании) или перевода ребенка на вскармливание смесями на основе глубоких гидролизатов молочных белков (при искусственном вскармливании) [123,146,163,184].

Большинство исследований доказали положительный эффект от использования витамина D в лечении аллергических заболеваний [185]. Однако ряд авторов также обсуждают обратную возможность: использование витамина D в качестве добавки к питанию, что могло спровоцировать рост числа аллергических заболеваний, который наблюдается в последние годы [186].

Следует отметить, что сверхдозы витамина D способны оказывать иммуносупрессивное действие – этот феномен применяют в испытаниях холекальциферола при лечении иммуновоспалительных расстройств (например, рассеянного склероза) [156,177].

У детей дефицит витамина D может быть связан с повышенным риском развития аллергии на БКМ, арахис, яйца, глютен [17,18].

В ряде исследований была показана более низкая обеспеченность витамином D детей, страдающих атопическим дерматитом, по сравнению со здоровыми сверстниками. Дефицит витамина D ассоциирован с более высоким уровнем IgE, более выраженными клиническими проявлениями дерматита по шкале SCORAD и более тяжелым его течением [185].

Так, на основании данных М. J. Kim и соавт. в проведенном метаанализе продемонстрировано, что по сравнению с контрольной группой, в группе больных атопическим дерматитом отмечался более низкий уровень кальцидиола для людей всех возрастов во всех исследованиях [186].

Несколько рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований оценивали эффективность терапии атопического дерматита путем дополнительного приема витамина D. Ряд исследований оценивали влияние приема витамина D на тяжесть атопического дерматита с использованием шкалы SCORAD, в то время как другие – при помощи шкалы EASI (Eczema Area and Severity Index) [187]. Метаанализ исследований показал, что после дополнительного приема витамина D степень тяжести атопического дерматита по шкалам значительно уменьшилась.

В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании установлено, что в результате приема холекальциферола у детей с

атопическим дерматитом при оценке по шкалам SCORAD и TIS (Three Item Severity Score) наблюдалось значительное улучшение клинической картины atopического дерматита, тогда как использование плацебо никак не повлияло на течение заболевания [188].

Среди отечественных исследований в работе Ларьковой И.А. установлено, что у всех детей с atopическим дерматитом имеет место дефицит и снижение уровня витамина D в сыворотке крови, при этом тяжесть течения заболевания связана с более низкими показателями витамина D [181].

В одном из исследований установлено, что повторное обследование детей, страдающих atopическим дерматитом с исходно низкой обеспеченностью витамином D, после применения холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки в течение 3 месяцев продемонстрировало улучшение показателей: повышение уровня витамина D в сыворотке крови с одновременным снижением индекса SCORAD, нормализация уровня цитокинов, содержание которых было исходно повышено (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, IFN γ). На основании полученных результатов авторы приходят к выводу, что применение витамина D у детей с atopическим дерматитом не только позволяет уменьшить тяжесть клинических проявлений заболевания, но и нормализует показатели Th1 и Th2 иммунного ответа [189].

В то же время в исследовании E. Galli не обнаружено статистически значимых различий уровня кальцидиола в сыворотке крови у детей в зависимости от тяжести проявлений экземы, которая оценивалась по индексу SCORAD. Назначение холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки в течение 3 месяцев не повлияло на снижение индекса SCORAD [190].

В работе S. Beyhan-Sagmen и соавт. оценивалась распространенность дефицита витамина D среди больных бронхиальной астмой. По данным исследования, 66% больных бронхиальной астмой имели тяжелый дефицит витамина D (< 10 нг/мл). Авторами была отмечена тенденция к снижению абсолютных показателей объема форсированного выдоха за 1 секунду у пациентов с более низким уровнем витамина D. Оценочные показатели контроля бронхиальной астмы были также значительно ниже среди пациентов из группы с

тяжелым дефицитом витамина D, чем у пациентов из группы с более высокими показателями обеспеченности данным микронутриентом. Отмечено большее число пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой в группе больных с тяжелым дефицитом витамина D [191–193].

В недавнем исследовании, проведенном в Великобритании, продемонстрирована роль витамина D в предотвращении приступов вирусиндуцированной бронхиальной астмы у детей школьного возраста. Результаты исследования показывают обратную связь между частотой обострения, степенью тяжести приступа бронхиальной астмы, дозой ингаляционных глюкокортикостероидов и уровнем кальцидиола в сыворотке крови [194,195].

В исследовании R.N. Kalmarzi и соавт. помимо высокой положительной корреляции между обеспеченностью витамином D и результатами спирометрии у детей с бронхиальной астмой выявлено снижение общего IgE на фоне повышения уровня кальцидиола в сыворотке крови [171].

При обследовании 1024 детей с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой сниженный уровень витамина D в сыворотке крови отмечался у 35% пациентов. При этом недостаточная обеспеченность витамином D была ассоциирована с высоким риском развития обострений. По мнению авторов исследования, регулярный прием витамина D может выступить дополнительным фактором контроля над астмой к базисной терапии [150,196].

Вероятно, влияние витамина D на развитие бронхиальной астмы не ограничивается лишь иммуномодулирующим действием. Показано, что рецепторы VDR присутствуют в гладкомышечных клетках бронхов человека. Что более важно, после стимуляции $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в этих клетках регулируется экспрессия многочисленных генов, в том числе отвечающих за предрасположенность к бронхиальной астме. В исследовании говорится, что, учитывая сложность механизмов влияния витамина D на различные патологические процессы при развитии бронхиальной астмы, требуется больше

исследований по изучению участия и взаимодействия генов, регулирующих различные эффекты витамина D в метаболических процессах [197].

В настоящее время изучается возможность использования в комплексном лечении бронхиальной астмы витамина D как препарата, тормозящего ремоделирование дыхательных путей у пациентов. Длительно персистирующее воспаление дыхательных путей при бронхиальной астме приводит к нарушению структуры ткани легких (ремоделированию), что способствует снижению легочной функции. Ремоделирование дыхательных путей при бронхиальной астме включает увеличение количества миоцитов, бокаловидных клеток и подслизистых желез, формирование субэпителиального фиброза. Основную роль в формировании фиброза играют матриксные металлопротеиназы (ММР-9) – семейство протеолитических ферментов, расщепляющих основные компоненты внеклеточного матрикса. В исследованиях *in vitro* добавление витамина D к эпителиальным клеткам приводило к значительному снижению экспрессии белка ММР-9. Доказано, что витамин D также обладает антипролиферативным воздействием на миоциты [178,196,198].

Установлено, что у детей с хронической идиопатической крапивницей отмечается выраженное снижение уровня витамина D. При этом более низкие показатели концентрации кальцидиола ассоциированы с более высокой активностью аллергических реакций [199].

Недостаточная обеспеченность витамином D как фактор риска развития ПА изучена в широкомасштабном исследовании с участием 5276 детей в возрасте первого года жизни, проведенном под эгидой ВОЗ в Австралии. На основании полученных данных исследования авторами был сделан вывод, что среди младенцев с недостаточностью витамина D преобладали дети с множественной ПА [200–202].

Также в исследованиях установлен низкий уровень кальцидиола в крови пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом [203–205].

Таким образом, согласно данным ряда клинических исследований, проведенным в последние годы, у детей с аллергическими заболеваниями

отмечается более низкая обеспеченность витамина D, чем в среднем в популяции. Использование витамина D в профилактике и лечении аллергической патологии оправдано с позиции его доказанного эффектов на иммунный ответ, а также данных о роли дефицита витамина D в иммунопатогенезе аллергических заболеваний. Однако результаты некоторых исследований не являются столь однозначными в отношении клинического эффекта от использования витамина D при аллергической патологии у детей.

Мало изученным остается вопрос об эффективности использования дополнительной сапплементации холекальциферола на фоне лечебной элиминационной диеты у детей, страдающих аллергией к БКМ. В связи с этим, необходимым является расширение изучения эффективности применения витамина D у детей раннего возраста, страдающих аллергической патологией.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных детей и дизайн исследования

Исследование проводилось в период с 2017 по 2019 годы на кафедре педиатрии №2 Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики.

Клиническое наблюдение за детьми осуществлялось на базе Коммунального учреждения «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка», Коммунального учреждения «Городская детская клиническая больница № 2 г. Донецка», ООО «Медицинский центр «Гастро-лайн» г. Донецка».

Исследование отвечало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам и проводилось с разрешения этического комитета Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Перед обследованием все родители (законные представители ребенка) были проинформированы о характере клинического исследования, назначении препаратов и возможных побочных эффектах. Исследования проводились после получения информированного согласия на участие в нем у родителей (законных представителей ребенка) в письменном виде.

Для решения поставленных задач и достижения цели представленной работы была составлена программа исследования, которая включала 3 последовательных этапа. Дизайн проведенного исследования представлен на Рисунке 2.1.

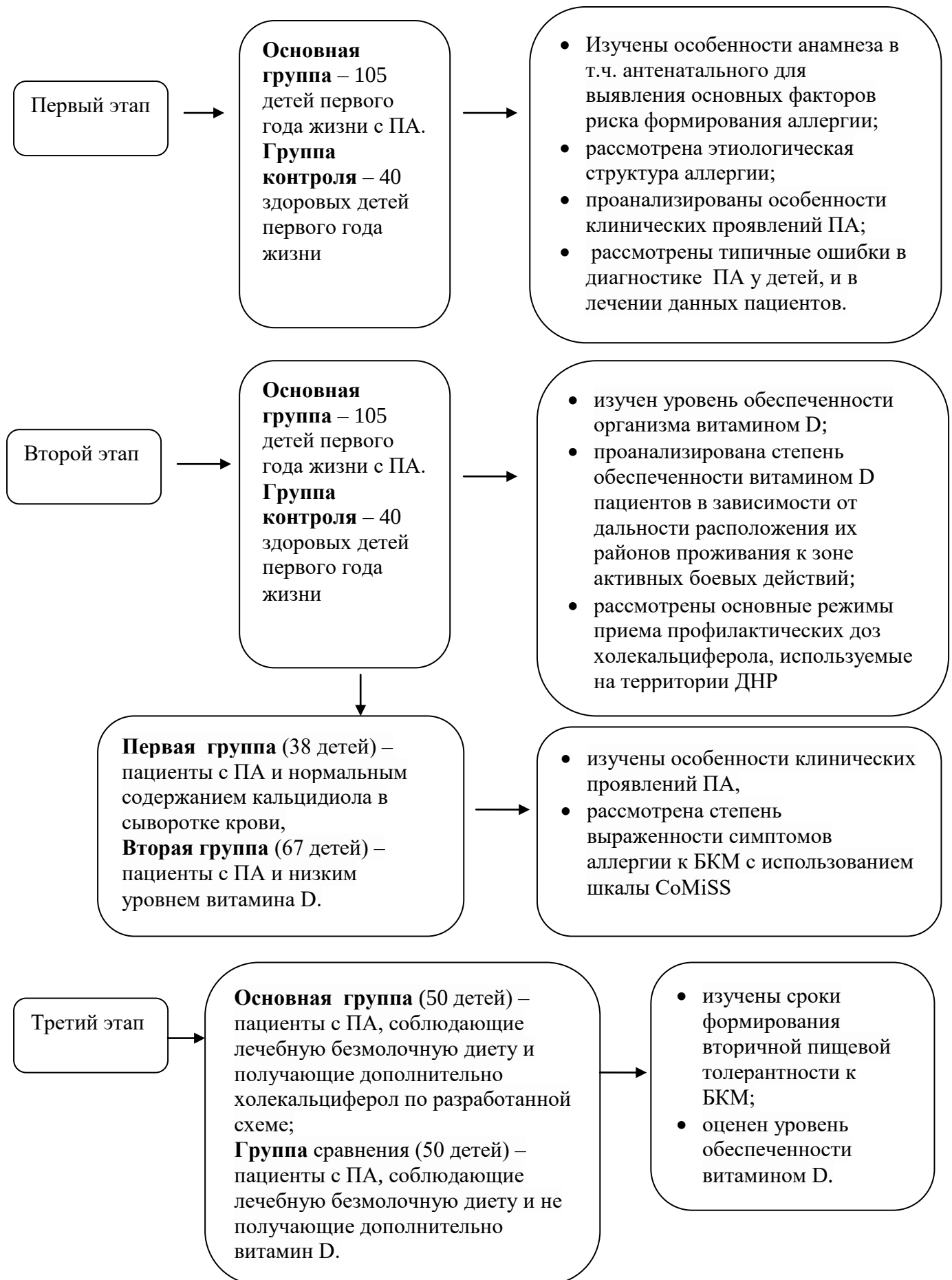


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Исследование носило характер когортного, проспективного, контролируемого, с элементами ретроспективного анализа и катamnестического исследования. Формирование подгрупп для оценки эффективности схем лечения осуществлялось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода (С. Гланц, 1999).

Всего на разных этапах клинического исследования было обследовано 105 детей (основная группа) в возрасте от 1 до 12 месяцев, страдающих ПА. У всех детей была диагностирована аллергия к БКМ. В качестве контрольной группы было привлечено 40 здоровых детей аналогичного возраста без каких-либо проявлений аллергии. Все дети из обеих групп на момент включения их в исследование проживали на территории Донецкой Народной Республики.

Статистически значимой разницы по возрасту между группами сравнения и группой контроля не выявлено ($p > 0,05$), статистически значимого различия распределения по полу не выявлено ($p > 0,05$). Распределение детей в группах сравнения по возрасту и полу представлено в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение детей в группах сравнения по возрасту и полу

Группы пациентов	Показатели				
	Средний возраст, мес., $\bar{X} \pm m$	Мальчики		Девочки	
		Абс.	$P \pm m$ (%)	Абс.	$P \pm m$ (%)
Основная группа (n=105)	$8,5 \pm 0,2$	48	$45,7 \pm 4,9$	57	$54,3 \pm 4,8$
Группа контроля (n=40)	$8,3 \pm 0,2$	18	$45,0 \pm 7,9$	22	$55,0 \pm 7,9$

Диагностика ПА основывалась на данных анамнеза, объективного обследования, результатах диагностической элиминационной диеты, а в некоторых случаях – результатах лабораторного исследования.

Для формирования выборки были разработаны критерии включения пациентов в анализируемые группы и исключения из них.

Критерии включения в исследование пациентов в основную группу:

- амбулаторные либо стационарные пациенты с наличием проявлений аллергии к БКМ;
- возраст от 1 до 12 месяцев;
- согласие родителей/законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения и условия выхода пациента из исследования (основная группа) на любом из этапов:

- несоответствие критериям включения;
- отказ родителей/законных представителей пациента от участия в исследовании;
- опровержение наличия у ребенка ПА;
- анафилактические реакции на пищевые продукты у ребенка в анамнезе.

На первом этапе исследовательской работы у всех пациентов с ПА были изучены особенности анамнеза, в т.ч. антенатального, для выявления основных факторов риска формирования аллергии, рассмотрена этиологическая структура аллергии, проанализированы особенности клинических проявлений аллергии к БКМ у детей первого года жизни. Особый акцент был сделан на изучение гастроинтестинальных ее проявлений. Также на данном этапе работы были рассмотрены основные ошибки в диагностике ПА у детей первого года жизни, допускаемые педиатрами, особенности ведения детей данного возраста, страдающих аллергией к БКМ, типичные ошибки в диетотерапии обследованных пациентов, допускаемые родителями и педиатрами, а также распространенность необоснованного назначения ряда медикаментозных препаратов в терапии обследованных детей.

На втором этапе исследования нами были рассмотрены основные режимы приема профилактических доз холекальциферола у детей, используемые педиатрами и родителями детей на территории Донецкой Народной Республики. В дальнейшем у детей основной группы и группы контроля был изучен уровень обеспеченности организма витамином D по концентрации кальцидиола в сыворотке крови. Также была проанализирована степень обеспеченности витамином D пациентов в зависимости от дальности расположения их районов проживания к зоне активных боевых действий.

В дальнейшем все дети, страдающие ПА, были разделены на две группы.

Первую группу (38 детей) составили пациенты, страдающие ПА и имеющие нормальное содержание 25(OH)D в сыворотке крови.

Во вторую группу (67 детей) были включены пациенты с ПА и недостаточностью или дефицитом витамина D.

Статистически значимой разницы по возрасту между группами сравнения не выявлено ($p > 0,05$), статистически значимого различия распределения по полу не выявлено ($p > 0,05$). Распределение детей в данных группах сравнения представлено в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Распределение детей в группах сравнения в зависимости от уровня обеспеченности холекальциферолом по возрасту и полу на втором этапе исследования

Группы пациентов	Показатели				
	Средний возраст, мес., $\bar{X} \pm m$	Мальчики		Девочки	
		Абс.	$P \pm m$ (%)	Абс.	$P \pm m$ (%)
Первая группа (n=38)	8,4 $\pm$ 0,2	17	44,7 $\pm$ 8,1	21	55,3 $\pm$ 8,1
Вторая группа (n=67)	8,5 $\pm$ 0,2	31	46,3 $\pm$ 6,1	36	53,7 $\pm$ 6,1

У обследованных пациентов в зависимости от уровня обеспеченности их витамином D были изучены особенности клинических проявлений ПА, а также степень выраженности клинических симптомов аллергии к БКМ у детей с использованием шкалы CoMiSS.

На третьем этапе исследования нами оценена эффективность дополнительного приема холекальциферола по разработанной нами схеме на фоне использования лечебной элиминационной безмолочной диеты, а также, при необходимости, – с исключением других причинно-значимых пищевых аллергенов, в отношении укорочения сроков формирования вторичной пищевой толерантности к БКМ у детей с ПА и нормализации уровня витамина D в организме. Предложенная нами схема саплементации холекальциферола заключалась в приеме водного раствора витамина D в дозировке 2000 МЕ/сутки (лечебная доза) ежедневно курсом 1 месяц, а затем в дозе 1000 МЕ/сутки круглогодично в течение 30-ти месяцев или до формирования вторичной пищевой толерантности к БКМ.

Основную группу (50 детей) составили пациенты с ПА, которым проводилась саплементация водного раствора витамина D по предложенной нами схеме. Дети принимали раствор холекальциферол ежедневно в утренние часы в одно и то же время.

Группу сравнения (50 детей) составили пациенты, которым не проводилась саплементация витамина D. В группу сравнения вошли дети, родители которых в большинстве своем сами отказывались от дополнительного приема холекальциферола в связи с боязнью развития аллергических реакций и других побочных эффектов, наличием твердой убежденности в том, что ребенок получает необходимую дозу витамина D со смесью либо другими продуктами питания.

Пациентам обеих групп в качестве основного метода лечения ПА проводилась лечебная элиминационная безмолочная диета, а при необходимости – и с исключением других причинно-значимых аллергенов (таргетная элиминационная диета).

Наблюдение за детьми на третьем этапе исследования проводилось до достижения у них вторичной пищевой толерантности к БКМ или при отсутствии ее формирования – 30 месяцев.

Распределение детей в группах сравнения по возрасту, полу на третьем этапе исследования представлено в Таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Распределение детей в группах сравнения по возрасту и полу на третьем этапе исследования

Группы пациентов	Показатели				
	Средний возраст, мес., $\bar{X} \pm m$	Мужчины		Женщины	
		Абс.	$P \pm m$ (%)	Абс.	$P \pm m$ (%)
Основная группа (n=50)	8,4 $\pm$ 0,2	22	44,0 $\pm$ 7,0	24	48,0 $\pm$ 7,1
Группа сравнения (n=50)	8,2 $\pm$ 0,2	28	56,0 $\pm$ 7,0	26	52,0 $\pm$ 7,1

Статистически значимой разницы по возрасту между группами сравнения не выявлено ($p > 0,05$), статистически значимого различия распределения по полу не выявлено ($p > 0,05$).

Определение развития вторичной пищевой толерантности к БКМ проводили у пациента путем диагностического введения продукта на основе молока каждые 6 месяцев до достижения у него толерантности к аллергену или в течение 30 месяцев.

При завершении участия ребенка в клиническом исследовании (формирование вторичной пищевой толерантности к БКМ или окончание периода наблюдения за ним – 30 месяцев) у него определяли уровень кальцидиола в сыворотке крови.

2.2. Методы исследования

В диссертационной работе использовали общепринятый комплекс обследования детей, страдающих ПА: анализ анамнестических данных, клиническое обследование, диетодиагностика и лабораторные методы исследования.

2.2.1. Сбор анамнестических данных

С целью изучения воздействия различных анамнестических факторных признаков со стороны ребенка или его матери на повышение вероятности развития ПА у пациента, проживающих на территории Донецкой Народной Республики, нами были изучен ante-, intra- и постнатальный анамнез у пациентов, страдающих ПА, а также у здоровых детей.

Для изучения анамнеза проводили анализ медицинской документации по данным обменных карт беременной, выписок из историй болезни пациента, истории развития ребенка (Ф112/у), заключений врачебных осмотров, данных проведенного дополнительного лабораторного и инструментального обследования, а также по результатам опроса родителей или законных представителей пациента.

При изучении анамнеза болезни оценивали информацию о течении заболевания, включая частоту и выраженность клинических симптомов, ранее проводимую терапию, особый акцент делался на изучение проводимой диетотерапии, оценку их эффективности, наличие сопутствующей патологии, связь клинических симптомов заболевания с употреблением определенных продуктов ребенком и/или матерью (в случае грудного либо смешанного вскармливания).

Для более качественного сбора анамнестических сведений нами был использован структурированный опросник, рекомендованный ЕААСІ для оценки анамнестических сведений при подозрении наличия у ребенка ПА (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Ключевые вопросы, которые необходимо задать родителям (законным представителям пациента) в случае подозрения у ребенка ПА (ЕААСІ)

Описание симптомов ПА, вызванных приемом продукта	• Какие именно отмечались симптомы и как долго наблюдались? • Какое лечение было назначено? • Через какое время симптомы купировались?
Выявление пищевого аллергена	• Какие продукты вызывают реакцию? • Характерен ли предполагаемый аллерген для возраста пациента, а также типичен ли он для данной местности?
Время появления реакции после контакта с аллергеном	• В течение какого времени после контакта с предполагаемым аллергеном / продуктом развилась реакция?
Повторяемость симптомов	• Носят ли симптомы рецидивирующий характер?
Способ приготовления продукта	• На что развилась реакция: на приготовленный продукт или продукт в сыром виде?
Способ попадания аллергена в организм	• Каким образом произошло попадание аллергена в организм?
Количество аллергена	• Какое количество продукта вызвало реакцию?
Сопутствующие заболевания	• Есть ли у пациента сопутствующие заболевания, включая атопические болезни?
Реактивность в отношении родственных продуктов и перекрестная реактивность	• Наблюдается ли реакция к родственным продуктам или пациент к ним толерантен?
Реактивность в отношении родственных продуктов и перекрестная реактивность на другие продукты	• Отмечается ли у пациента перекрестная аллергия между ингаляционными и пищевыми аллергенами? • Есть ли у пациента аллергия на латекс? • Может ли пациент употреблять ... (перечислить продукты)?
Другие продукты Соблюдаемая диета	• Влияет ли наличие ПА на дневной рацион?
Элиминационные диеты в анамнезе	• Соблюдал ли пациент элиминационные диеты ранее? Если да, то было ли это эффективно?

В анамнезе жизни помимо общих сведений оценивали наследственность по аллергическим заболеваниям, наличие профессиональных вредностей и/или вредных привычек у родителей ребенка, аллерго-диетологический анамнез,

включающий в себя информацию о видах вскармливания, получаемого ребенком, сроках и характере введения прикорма, а также реакции на данные продукты, особенностях питания матери во время беременности и лактации, особенностях рациона питания ребенка.

2.2.2. Методы оценки клинических проявлений пищевой аллергии

Верификацию диагноза атопического дерматита проводили в соответствии с критериями J.M. Hanifin et G. Rajka (1980) (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Диагностические критерии атопического дерматита согласно J.M. Hanifin et G. Rajka (1980)

Большие критерии	Малые критерии
• зуд; • типичная морфология и локализация поражений: дети первых лет жизни – эритема, папулы, микровезикулы с локализацией на лице и разгибательных поверхностях конечностей; дети старшего возраста – папулы, лихенификация симметричных участков сгибательных поверхностей конечностей. • хроническое рецидивирующее течение; • начало заболевания в раннем детском возрасте (до 2-х лет); • атопия в анамнезе и в семье.	• сухость кожи (ксероз); • ихтиоз, • усиление кожного рисунка ладоней, • повышенный уровень IgE; • эозинофилия в крови; • склонность к инфицированию кожи (стафилококковая, грибковая, герпетическая инфекция); • локализация дерматита на кистях и стопах; • экзема сосков; • рецидивирующий конъюнктивит; • складка Денни-Моргана на нижних веках; • темные круги вокруг глаз; • стойкий белый дермографизм; • хейлит; • зуд при потоотделении; • зависимость клинического течения от факторов внешней среды и эмоций и т.д.

Степень тяжести атопического дерматита диагностировали в соответствии со стандартной шкалой SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis), разработанной европейскими экспертами.

Определение выраженности клинических проявлений ПА у обследованных детей проводили с использованием шкалы CoMiSS (The Cow's Milk-related Symptom Score), разработанной специалистами для диагностики аллергии к БКМ у ребенка, оценки выраженности кожных, гастроинтестинальных и респираторных симптомов данной патологии у детей раннего возраста, а также их динамики на фоне проводимого лечения (Приложение 1). Большее количество баллов отражает большую выраженность симптомов и указывает на высокую вероятность наличия аллергии к БКМ у ребенка.

Интенсивность срыгиваний у ребенка первого года жизни оценивали по пятибалльной шкале, отражающую совокупную характеристику частоты и объема срыгиваний (Таблица 2.6) [45,206–210].

Таблица 2.6 – Оценка выраженности срыгиваний у ребенка в баллах

Количество баллов	Частота и объем срыгиваний
0 баллов	Срыгивания отсутствуют
1 балл	Менее 5 срыгиваний в сутки объемом не более 3 мл
2 балла	Более 5 срыгиваний в сутки объемом более 3 мл
3 балла	Более 5 срыгиваний в сутки объемом до $\frac{1}{2}$ количества смеси, введенного за одно кормление; не чаще чем в половине кормлений
4 балла	Срыгивания небольшого объема в течение 30 минут и более после каждого кормления
5 баллов	Срыгивания от $\frac{1}{2}$ до полного объема смеси, введенного во время кормления; не менее чем в половине кормлений

Оценку характера стула у пациента проводили при помощи Бристольской шкалы формы кала (Таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Бристольская шкала формы кала

Тип	Характеристика
Тип 1	Отдельные твердые комки, как орехи (трудно проходящие)
Тип 2	В форме колбаски, но комковатые
Тип 3	В форме колбаски, но с трещинами на поверхности
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкие и мягкие
Тип 5	Мягкие комочки с ровными краями (легко проходящие)
Тип 6	Рыхлые хлопья с неровными краями, кашицеобразный стул
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц. Полностью жидкий

Оценка физического развития детей проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ ВОЗ Anthro и AnthroPlus (2009). Для определения соответствия массы тела, длины/роста, а также индекса массы тела к возрасту и распространенности нарушений нутритивного статуса – избыточного или недостаточного питания был использован показатель Z-score (отклонение значений индивидуального показателя (масса тела, рост) от стандартного значения для данной популяции). При этом учитывали величины Z-scores: масса тела для возраста (WAZ), длина тела (рост) для возраста (HAZ), индекс массы тела для возраста (BAZ). Дефицит массы тела (WAZ) или недостаточная длина тела (HAZ) ребенка устанавливались при величине соответствующего Z-score $< -2SD$.

2.2.3 Методы диетодиагностики

Диагностическая элиминационная безмолочная диета назначалась с диагностической целью детям с подозрением на аллергию к БКМ. Длительность диагностической элиминационной безмолочной диеты составляла до 30 дней. При этом ребенку и/или матери назначали пищу с исключением продуктов, содержащих БКМ, а также, при необходимости – и других наиболее вероятных причинно-значимых аллергенов (таргетная элиминационная диетотерапия).

При искусственном вскармливании детям назначали смеси на основе высокогидролизованного молочного сывороточного белка или казеина, либо аминокислотные смеси. При неясных результатах диагностической элиминационной безмолочной диеты пациенту назначалось пробное диагностическое введение молочного продукта. В дальнейшем проводили оценку возобновления либо усиления у него симптомов аллергии. Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта составлял 3 суток.

После подтверждения диагноза ПА по результатам изучения анамнеза, клинической симптоматики, иммунологического исследования, диагностической элиминационной безмолочной диеты, диагностического введения продукта ребенку и/или матери назначалась лечебная элиминационная безмолочная диета продолжительностью минимум 6 месяцев в соответствии с международными и отечественными клиническими рекомендациями по ведению детей раннего возраста, страдающих ПА. В случае наличия у ребенка аллергических реакций на другие пищевые продукты, ребенку назначалась таргетная элиминационная диета.

Диагностическое введение продукта проводилось обследованным детям по окончании минимального срока элиминационной диеты (через 6 месяцев) на основании клинической оценки состояния ребенка [70].

В качестве продукта содержащего БКМ для диагностического введения наиболее часто использовали творог, прошедший термическую обработку или кефир. Количество продукта, содержащего причинно-значимый аллерген, для

первого диагностического введения определялось, исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция ранее, выраженность реакции на это количество). Введение начинали с дозы, значительно меньшей той, которая вызывала реакцию. Срок наблюдения за реакцией у ребенка после диагностического введения продукта составлял 3 суток. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не было отмечено, то рекомендовалось постепенное введение в питание продукта в возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех вероятных симптомов. Отсутствие каких-либо негативных симптомов после диагностического введения продукта свидетельствовало о формировании у ребенка вторичной пищевой толерантности к БКМ. В дальнейшем рекомендовалось расширение рациона питания ребенка за счет включения блюд, содержащих другие молочные продукты.

2.2.4. Методы лабораторной диагностики

Оценку обеспеченности витамином D обследованных детей проводили согласно рекомендациям Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», путем определения кальцидиола в сыворотке крови [133].

Изучение уровня кальцидиола проводили хемилюминесцентным анализом на микрочастицах (CMIA) количественным методом в сыворотке крови пациента с использованием теста «ARCHITECT 25-OH Vitamin D» на иммунохимическом анализаторе «IMMULITE 2000 XPi» (производства «Siemens Healthcare Diagnostics Inc.»), США).

У здоровых детей группы контроля забор крови для определения обеспеченности витамином D проводился при ее взятии для клинического анализа крови, проводимого ребенку во время планового обследования при проведении обязательных плановых профилактических прививок.

Согласно рекомендациям Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», исходя из концентрации кальцидиола в сыворотке крови ребенка, адекватный уровень витамина D определяется как концентрация кальцидиола более 30 нг/мл (75 нмоль/л), недостаточность – 21–30 нг/мл (51–75 нмоль/л), дефицит – менее 20 нг/мл [133].

Иммунологическое исследование – определение уровня sIgE к альфа-лактальбумину, бета-лактоглобулину и казеину у детей при подозрении на наличие аллергии к БКМ проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом иммунохимическом анализаторе «IMMULITE 2000 XPI» (производства «Siemens Healthcare Diagnostics Inc.», США). В интерпретации результатов лабораторной диагностики использовалось разделение на классы сенсибилизации полученных значений концентраций sIgE-антител к БКМ (Таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Оценка уровня sIgE методом ИФА

Класс сенсибилизации	Оценка уровня специфичности	Концентрация sIgE, кЕ/л
0	Не определяется	<0,1
0/I	Очень низкий	0,1–0,34
I	Низкий	0,35–0,69
II	Средний	0,7–3,49
III	Умеренно высокий	3,5–17,49
IV	Высокий	17,5–52,49
V	Очень высокий	52,5–99,9
VI	Предельно высокий	>100

2.2.5. Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных данных и анализ результатов исследования проводились на персональном компьютере. Для проведения анализа результатов исследования использовали методы биостатистики. Для статистического анализа данных были использованы программы «Microsoft Office Excel 7.0» и «Statistica 7.0».

При анализе использовали методы точечной оценки параметров генеральной совокупности (выборочные характеристики). Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты проявления признака (%) и его стандартная ошибка ($m\%$). Для оценки результатов количественных характеристик в работе приводится значение среднего арифметического ($\bar{x}$) оцениваемого параметра и значение ошибки среднего (m), медианы (Me), минимума (Min) и максимума (Max) значений.

Сравнения групп количественных данных осуществляли с использованием однофакторного анализа и методов множественных сравнений: метод Шеффе (в случае нормального закона распределения); метод множественных сравнений Данна (в случае отличия закона распределения от нормального).

Сравнение средних качественных данных было выполнено с использованием парного сравнения доли (угловое преобразование Фишера с учетом поправки Йейтса). Для наиболее важных характеристик анализируемых признаков в работе рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ) [211–213].

Для количественной оценки степени выраженности влияния различных анамнестических факторных признаков на повышение вероятности формирования ПА у детей, нами было проведено изучение абсолютного риска воздействия выделенного факторного признака со стороны ребенка и со стороны матери, снижение абсолютного риска (САР) развития ПА при отсутствии воздействия данного факторного признака, а также отношение шансов (ОШ) для каждого из отобранных факторных признаков [214].

ГЛАВА 3.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

3.1. Особенности анамнеза детей первого года жизни с пищевой аллергией, проживающих в Донецкой Народной Республике

Исходно в проводимое исследование был включен 121 ребенок с подозрением на ПА (аллергию к БКМ). По результатам первичного обследования, включающего диагностическую элиминационную диету, общеклинические анализы крови и мочи, а при необходимости и более углубленное инструментальное и лабораторное обследование, из исследования было исключено 11 детей по причине выявления у них критерия исключения – отсутствия ПА. Среди исключенных из исследования пациентов были дети с подтвержденной первичной лактазной недостаточностью ($n=3$), лекарственной аллергией ($n=3$), аллергией на яйца ($n=4$), глютен ($n=2$) без сочетания с аллергией на БКМ, острой кишечной инфекцией ($n=4$), контактным дерматитом ($n=1$). В итоге, включенная в дальнейшее исследование (I этап работы) выборка детей первого года жизни, страдающих ПА (аллергией к БКМ) составила 105 пациентов.

При изучении анамнеза у детей было установлено, что первые симптомы ПА возникли у большинства из них на первом полугодии жизни – 72 ($68,6 \pm 4,5\%$) пациентов. При этом у 20 ($19,0 \pm 3,8\%$) пациентов проявления аллергии манифестировали уже на первом месяце жизни.

Начальные проявления ПА чаще носили изолированный характер – 64 ($61,0 \pm 4,8\%$) детей и выражались в виде кожных высыпаний – 24 ($28,9 \pm 4,1\%$) пациента либо гастроинтестинальных симптомов – 40 ($38,1 \pm 4,7\%$) пациентов.

Однако у 41 ($39,0 \pm 3,8\%$) детей впервые возникшие симптомы ПА носили сочетанный характер.

Со слов родителей у 54 ($51,4 \pm 4,9\%$) детей они могли выделить провоцирующий фактор в манифестации клинических проявлений аллергии к БКМ среди обследованных пациентов. Так, у 23 ($21,9 \pm 4,0\%$) детей родители связывали появление клинических симптомов заболевания с введением молочных смесей при переходе с грудного вскармливания на смешенное, искусственное либо смене смесей; в 14 ($13,3 \pm 3,3\%$) случаях – введение прикорма в виде молочных каш, у 11 ($10,5 \pm 3,0\%$) детей – недавнее проведение курса антибиотикотерапии, а у 6 ($5,7 \pm 2,3\%$) – перенесенное острое респираторное заболевание. У 51 ($48,6 \pm 4,9\%$) ребенка родители не могли выделить какой-либо провоцирующий фактор в манифестации клинических проявлений ПА.

Нами не было установлено, какой вид вскармливания преобладал среди обследованных детей с аллергией к БКМ. Так, на начало исследования исключительно грудное вскармливание в основной группе получало 38 ($36,2 \pm 4,7\%$) пациентов, смешанное – 37 ($35,2 \pm 4,7\%$), искусственное – 30 ($28,6 \pm 4,4\%$) детей (Рисунок 3.1).

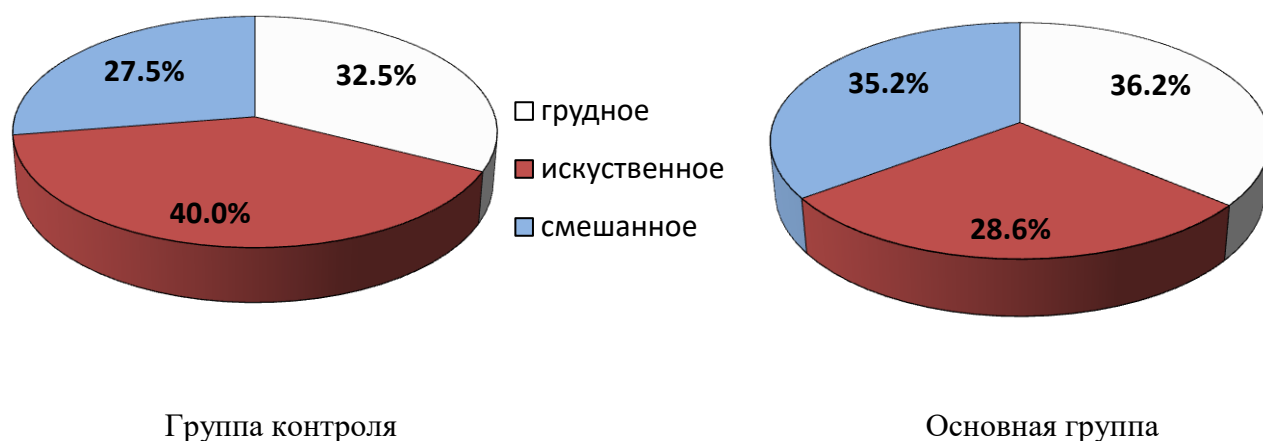


Рисунок 3.1 – Распределение пациентов в группах сравнения по виду вскармливания

Примерно данная пропорция отмечена нами и среди детей группы контроля, где также не было установлено преобладания определенного вида вскармливания. Так, 13 ($32,5 \pm 7,4\%$) детей данной группы находилось на грудном вскармливании, 16 ($40,0 \pm 7,7\%$) – на смешанном, а 11 ($27,5 \pm 7,0\%$) – на искусственном (Рисунок 3.1). Не установлено статистически значимого отличия ($p > 0,05$) по размеру долей пациентов с различным типом вскармливания между группами сравнения.

Таким образом, было установлено, что 67 ($63,8 \pm 4,7\%$) пациентов основной группы находилось на искусственном или смешанном вскармливании (Таблица 3.1). Так, 16 ($15,2 \pm 3,5\%$) детей получали в пищу кисломолочную смесь на основе коровьего молока, 7 ($6,7 \pm 2,4\%$) – адаптированную смесь на основе коровьего молока, 16 ($15,2 \pm 3,5\%$) – гипоаллергенную смесь, 14 ($13,3 \pm 3,3\%$) – безлактозную смесь. Как можно видеть из таблицы, дети также получали смеси на основе козьего молока, на основе соевого белка, антирефлюксные смеси, разведенное коровье или козье молоко. При этом необходимо обратить внимание на то, что ни один ребенок, страдающий аллергией к БКМ, не получал лечебную высокогидролизованную смесь на основе сывороточного белка или казеина, или аминокислотные смеси. Установлено, что матери двух детей отменили самостоятельно грудное вскармливание своим детям и перевели их на искусственное вскармливание.

Анализ анамнестических данных позволил установить, что в большинстве случаев – у 52 ($49,5 \pm 4,9\%$) детей, родители прибегали к многократной смене смесей (от 3 до 10 различных смесей) либо самостоятельно, либо по назначению лечащего врача, но при этом не получая ожидаемого терапевтического эффекта. Лишь в 5 ($4,2 \pm 2,1\%$) случаях лечащим врачом в процессе подбора продукта для кормления были назначены смеси на основе высокогидролизованного молочного белка. Однако в связи с высокой ценой на данные смеси и непониманием родителями необходимости долгосрочного их применения, лечение рекомендованными формулами либо не было начато, либо было отменено в короткий срок. При этом высокогидролизованные смеси на основе казеина или

аминокислотные смеси не были назначены ни разу ни одному из обследованных пациентов.

Таблица 3.1 – Характеристика смесей, получаемых пациентами с ПА перед началом исследования

Характер искусственного вскармливания	Кол-во пациентов	
	Абс.	%±m%
Адаптированная	7	6,7±2,4
Антирефлюксная	3	2,9±1,6
Кисломолочная	16	15,2±3,5
На основе соевого белка	3	2,9±1,6
На основе козьего молока	4	3,8±1,9
Безлактозные	14	13,3±3,3
Гипоаллергенные	16	15,2±3,5
Разведенное коровье молоко	3	2,9±1,6
Разведенное козье молоко	1	0,9±0,9
Высокогидролизированные смеси на основе молочного белка	0	0
Высокогидролизированные смеси на основе казеина	0	0
Аминокислотные	0	0

Изучая анамнестические сведения детей, находящихся на грудном либо смешанном вскармливании – 75 (71,4±4,4%) пациентов, было выявлено, что все матери обследуемых детей периодически употребляли в пищу продукты на основе коровьего либо козьего молока. При этом 40 (38,1±4,7%) матерей

исключали по совету врача либо по своему мнению цельное коровье молоко, но употребляли в пищу ежедневно либо периодически кисломолочные продукты в различном количестве (наиболее часто это были кефир, творог, твердые сорта сыра, йогурт, ряженка, сливочное масло).

При изучении аллергоанамнеза среди пациентов основной группы выявлено, что 70 ($66,7 \pm 4,6\%$) детей имели отягощенный наследственный анамнез по аллергическим болезням (бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергический ринит, хроническая крапивница и ангионевротический отек в анамнезе их родителей). На рисунке 3.2 представлены данные о встречаемости аллергической патологии у родителей детей основной группы.

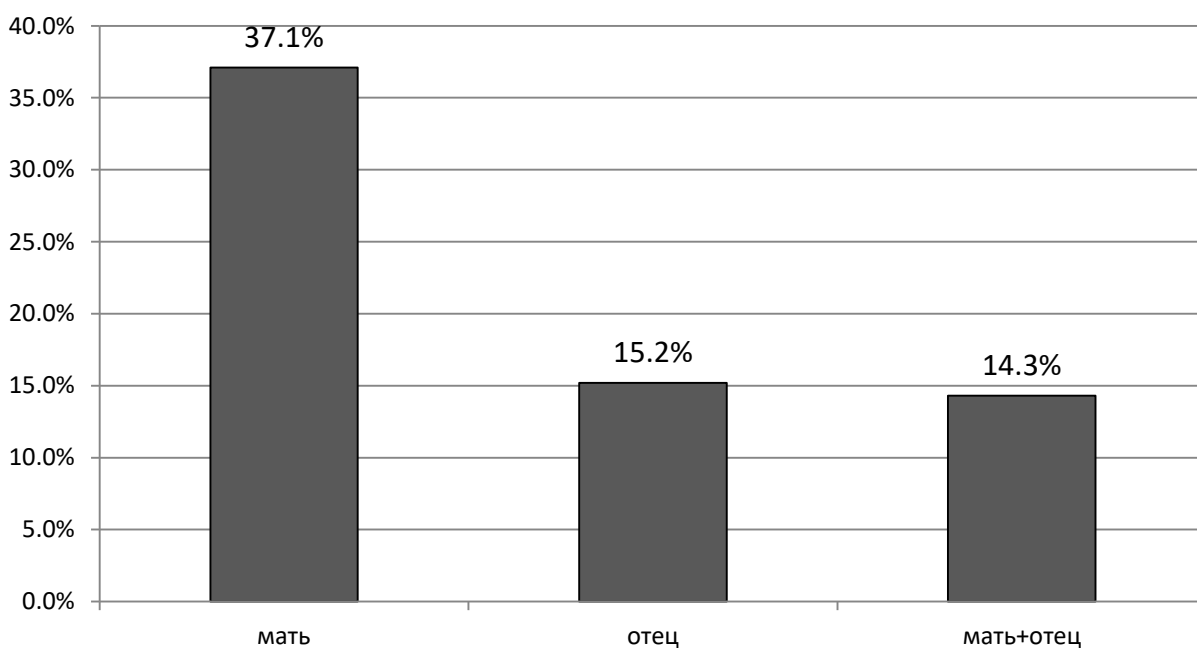


Рисунок 3.2 – Распространенность аллергии среди родителей пациентов основной группы

Установлено, что у 39 ($37,1 \pm 4,7\%$) детей основной группы какие-либо аллергические реакции/заболевания на протяжении жизни отмечались только у матерей, у 16 ($15,2 \pm 3,5\%$) – только у отцов, а в 15 ($14,3 \pm 3,4\%$) случаях – у обоих родителей. При этом среди пациентов группы контроля лишь у 6 ($15,0 \pm 5,6\%$)

детей мы обнаружили при опросе родителей сведения о наличии аллергии у них в анамнезе, что было статистически значимо ($p < 0,001$) реже относительно детей основной группы.

В дальнейшем было изучено влияния воздействия различных анамнестических факторных признаков на вероятность развития ПА у ребенка. Были отобраны наиболее часто регистрирующиеся анамнестические факторные признаки, которые бы предположительно могли играть роль в формировании ПА у ребенка. Всего в процессе изучения анамнеза у детей основной и контрольной групп были выделены 7 возможных факторных признаков со стороны ребенка и 10 – со стороны матери.

Результаты статистического анализа влияния анамнестических факторных признаков со стороны матери на риск формирования ПА у ребенка представлены в Таблице 3.2.

Как можно видеть из представленной таблицы, наиболее значимое влияние на вероятность развития ПА у ребенка среди анамнестических факторов со стороны матери оказывает наличие какой-либо аллергической патологии у нее, которая была выявлена при изучении анамнеза в 54 ($51,4 \pm 4,9\%$; 95% ДИ 41,9–61,0%) случаях среди пациентов основной группы, а также у 4 ($10,0 \pm 4,7\%$; 95% ДИ 0,7–19,3%) детей группы контроля.

При этом, при отсутствии воздействия данного анамнестического факторного признака САР составило «–41,4%», что является статистически значимым – $p < 0,001$.

При определении ОШ среди обследованных групп детей было установлено статистически значимое ($p < 0,05$) воздействие данного анамнестического факторного признака на вероятность формирования ПА у будущего ребенка – ОШ=9,5 (95% ДИ 3,2–28,7).

Таким образом, можно утверждать, что при наличии аллергических заболеваний в анамнезе у матери вероятность развития ПА у ее ребенка повышается в 9,5 раза, чем в случае отсутствия воздействия данного факторного признака.

Таблица 3.2 – Оценка влияния различных анамнестических факторных признаков со стороны матери на вероятность формирования ПА у ребенка

Фактор	Абсолютный риск в группе, % (95% ДИ)		САР, %	ОШ (95% ДИ ОШ)
	основная группа	группа контроля		
Аллергия	54/51,4±4,9 (41,9 – 61,0)	4/10,0±4,7 (0,7 – 19,3)	–41,4	9,5 (3,2 – 28,7)*
Воздействие стрессов (проживание в зоне активных боевых действий)	49/46,7±4,9 (37,1 – 56,2)	5/12,5±5,2 (2,3 – 22,7)	–34,2	6,1 (2,2 – 16,9)*
Непереносимость коровьего молока	25/23,8±4,2 (15,7 – 32,0)	4/10,0±4,7 (0,7 – 19,3)	–13,8	2,8 (0,9 – 8,7)
Профессиональные вредности	11/10,5±3,0 (4,6 – 16,3)2	2/5,0±3,4 (0,0 – 11,8)	–5,5	2,2 (0,5 – 10,5)
ОРЗ во время беременности	15/14,3±3,4 (7,6 – 21,0)	2/5,0±3,4 (0,0 – 11,8)	–9,3	3,1 (0,7 – 14,5)
Заболевания ЖКТ	44/41,9±4,8 (32,5 – 51,3)	6/15,0±5,6 (3,9 – 26,1)	–26,9	4,0 (1,6 – 10,6)*
Гестоз	17/16,2±3,6 (9,1 – 23,2)	6/15,0±5,6 (3,9 – 26,1)	–1,2	1,1 (0,4 – 3,0)
Анемия	20/19,0±3,8 (11,5 – 26,6)	5/12,5±5,2 (2,3 – 22,7)	–6,5	1,6 (0,6 – 4,7)
Прием антибиотиков во время беременности	18/17,1±3,7 (9,9 – 24,4)	2/5,0±3,4 (0,0 – 11,8)	–13,1	3,9 (0,9 – 17,8)
Прием гормональных препаратов во время беременности	16/15,2±3,5 (8,4 – 22,1)	5/12,5±5,2 (2,3 – 22,7)	–2,7	1,2 (0,4 – 3,7)

* – наблюдаемая зависимость является статистически значимой ($p < 0,05$)

Выявлено, что для детей, родившихся в Донецкой Народной Республике во время военного конфликта характерным анамнестическим фактором, оказывающим влияние на риск развития ПА, являлось проживание матери во время беременности в зоне проведения активных боевых действий, т.е. постоянное воздействие стрессового фактора, связанного с артиллерийскими обстрелами, бомбежками, страхом за свою жизнь, жизнь будущего ребенка и своих близких.

Так, в основной группе обнаружено 49 ($46,7 \pm 4,9$ %; 95% ДИ 37,1–56,2%) детей с ПА, родившихся от матерей, проживающих в районах, расположенных вблизи проведения активных регулярных боевых действий. В группе контроля таких детей было 5 ($12,5 \pm 5,2$ %; 95% ДИ 2,3–22,7%).

Установлено, что САР при отсутствии воздействия данного анамнестического факторного признака составило «–34,2%», что является статистически значимым – $p < 0,001$.

При изучении ОШ влияния данного анамнестического факторного признака на вероятность формирования ПА у будущего ребенка выявлено, что при проживании матери во время ее беременности в районах, расположенных территориально вблизи мест проведения регулярных активных боевых действий, т.е. при воздействии постоянного стрессового фактора, вероятность возникновения ПА у пациента увеличивается в 6,1 раза (ОШ=6,1 (95% ДИ 2,2–16,9)), чем при проживании беременной вдали данных районов, что является статистически значимым ($p < 0,05$).

Различные заболевания пищеварительного тракта у матерей обследованных пациентов в анамнезе были выявлены у 44 ($41,9 \pm 4,8$ %; 95% ДИ 32,5–51,3%) детей основной группы, а также у 6 ($15,0 \pm 5,6$ %; 95% ДИ 3,9–26,1%) детей группы контроля.

При отсутствии патологии ЖКТ у матери установлено, что снижение САР составило «–26,9%», что является статистически значимым – $p < 0,001$, в отношении данного факторного признака.

При определении влияния данного анамнестического факторного признака на повышение вероятности возникновения ПА у будущего ребенка ОШ=4,0 (95% ДИ 1,6–10,6), что является статистически значимым ($p < 0,05$). Полученный результат указывает на то, что при наличии патологии ЖКТ у матери вероятность возникновения ПА у ее ребенка повышается в 4 раза, чем в случае отсутствия у нее патологии пищеварительного тракта.

Результаты статистического анализа влияния анамнестических факторных признаков со стороны ребенка на риск формирования ПА у ребенка представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Оценка влияния различных анамнестических факторных признаков со стороны ребенка на вероятность формирования у него ПА

Фактор	Абсолютный риск в группе, в %		САР, %	ОШ (95% ДИ ОШ)
	с фактором	без фактора		
Малая масса при рождении (менее 2500)	10/9,5±2,9 (3,9 – 15,1)	3/7,5±4,2 (0,0 – 15,7)	–2,0	1,3 (0,3 – 5,0)
Недошенность	8/7,6±2,6 (2,5 – 12,7)	3/7,5±4,2 (0,0 – 15,7)	–0,1	1,0 (0,3 – 4,0)
Масса тела более 4 кг	9/8,6±2,7 (3,2 – 13,9)	4/10,0±4,7 (0,7 – 19,3)	1,4	0,8 (0,2 – 2,9)
Кесарево сечение	27/25,7±4,3 (17,4 – 34,1)	3/7,5±4,2 (0,0 – 15,7)	–18,2	4,5 (1,2 – 15,0)*
Прием антибиотиков в первые 3 месяца	27/25,7±4,3 (17,4 – 34,1)	5/12,5±5,2 (2,3 – 22,7)	–13,2	2,4 (0,9 – 6,8)
Прекращение грудного вскармливания (на первом месяце жизни)	29/27,6±4,4 (19,1 – 36,2)	5/12,5±5,2 (2,3 – 22,7)	–15,1	2,7 (0,9 – 7,5)
Гипоксия в ante-, интранатальном периодах	19/18,1±3,8 (10,7 – 25,5)	8/20,0±6,3 (7,6 – 32,4)	1,9	0,9 (0,4 – 2,2)

* – наблюдаемая зависимость является статистически значимой ($p < 0,05$)

Среди анамнестических предикторов формирования ПА у ребенка со стороны самого ребенка можно выделить рождение ребенка после операции кесарево сечение (Таблица 3.3). Так, данный метод родоразрешения был установлен у 27 (25,7±4,3%; 95% ДИ 17,4–34,1%) пациентов основной группы и у 3 (7,5±4,2%; 95% ДИ 0,0–15,7%) детей группы контроля.

При этом при рождении ребенка естественным путем САР составляет «–18,2», что является статистически значимым – $p < 0,01$, в отношении воздействия данного факторного признака.

Установлено, что рождение ребенка путем операции кесарева сечения повышает у ребенка вероятность развития ПА в 4,5 раза (ОШ=4,5 (95% ДИ 1,2–15,0)), чем в случае рождения ребенка от нормальных срочных родов, что является статистически значимым ($p < 0,05$).

Таким образом, при изучении анамнестических факторных признаков, оказывающих возможное воздействие на формирование ПА у детей, проживающих на территории Донецкой Народной Республики и находящихся длительное время в зоне активного военного конфликта и гуманитарной блокады, было установлено, что такие анамнестические факторы, как наличие аллергии, а также патологии ЖКТ у матери повышает вероятность развития ПА у ребенка в 9,5 (ОШ=9,5 (95% ДИ 3,2–28,7) и в 4 раза (ОШ=4,0 (95% ДИ 1,6–10,6)), соответственно, относительно отсутствия воздействия данных факторов. Проживание беременной в районах, расположенных вблизи территорий, где проводятся активные боевые действия, повышает шанс формирования ПА у будущего ребенка в 6,1 раза (ОШ=6,1 (95% ДИ 2,2–16,9)) относительно проживания в районах, расположенных вдали от боевых столкновений. В свою очередь, рождение ребенка путем операции кесарева сечения повышает у ребенка вероятность формирования ПА в 4,5 раза (ОШ=4,5 (95% ДИ 1,2–15,0)), чем в случае рождения ребенка от нормальных срочных родов.

При этом воздействие таких факторных признаков, как наличие аллергии и патологии ЖКТ у матери, а также рождение ребенка путем кесарева сечения достаточно часто рассматривается в различных клинических исследованиях и подтверждено нашими исследованиями. В свою очередь, влияние воздействия стрессовых факторов, связанных с постоянными военными действиями в регионе, на формирование ПА у ребенка в нашей работе было установлено впервые и доказало свое негативное влияние, наряду с известными, доказанными ранее, отрицательными анамнестическими факторами.

3.2. Этиологическая структура пищевой аллергии обследованных детей

Основной целью диагностики ПА у детей, что обуславливает эффективность дальнейшего лечения данных пациентов, является выявление у них причинно-значимых аллергенов. Несмотря на успехи лабораторной диагностики, по-прежнему важнейшее значение в определении триггерных факторов формирования ПА у ребенка придается клиническим методам обследования больного, в том числе изучению аллергологического анамнеза, а также проведению диагностической элиминационной диеты и при необходимости с диагностическим введением вероятного причинно-значимого провоцирующего продукта (ЕААСI, 2014).

У всех детей основной группы нами была подтверждена аллергия к БКМ. При тщательном анализе анамнестических сведений явная причинно-следственная связь появления первых симптомов ПА с употреблением молочных продуктов ребенком и/или матерью (в случаях грудного либо смешанного вскармливания) нами была выявлена у 65 ($61,9 \pm 4,7\%$) обследованных детей. У остальных пациентов наличие аллергии к БКМ было подтверждено результатами диагностической безмолочной диеты, а также, при необходимости, с помощью диагностического введения продукта, содержащего БКМ и результатах иммунологического исследования.

У трети больных – 36 ($34,3 \pm 4,6\%$; 95% ДИ 25,0–43,5%) детей, отмечались реакции на два и более пищевых аллергена. Так, аллергия на куриные яйца выявлена у 17 ($16,2 \pm 3,6\%$; 95% ДИ 9,0–23,4%) детей основной группы. В качестве причинно-значимых пищевых продуктов выступали также мясо курицы – 8 ($7,6 \pm 2,6\%$; 95% ДИ 2,4–12,8%) пациентов, глютен – также у 8 ($7,6 \pm 2,6\%$; 95% ДИ 2,4–12,8%) детей, рыба – у 7 ($6,7 \pm 2,4\%$; 95% ДИ 1,8–11,5%), а также некоторые овощи и фрукты, среди которых самое важное значение имело яблоко – у 13 ($12,3 \pm 3,2\%$; 95% ДИ 6,0–18,8%) пациентов.

Таким образом, нами было установлено, что треть детей с аллергией к БКМ имеют поливалентную ПА. Среди наиболее значимых пищевых аллергенов помимо БКМ можно выделить входящие в «большую восьмерку» – яйца, рыбу, глютен, а также курицу и некоторые овощи и фрукты (яблоко).

При этом следует учитывать, что прямую причинно-следственную взаимосвязь от употребления молочных продуктов и развитием клинических симптомов заболевания можно выявить лишь в половине случаев, что, безусловно, отражается на снижении качества первичной диагностики ПА у детей, а в дальнейшем и может влиять на приверженность родителей к строгому соблюдению длительной лечебной таргетной элиминационной диеты, которая в некоторых случаях приводит к ограничению большого количества продуктов, содержащих причинно-значимые аллергены, в рационе питания матери (при кормлении ребенка грудным молоком) или больного ребенка.

3.3. Особенности клинических проявлений пищевой аллергии у детей первого года жизни

Основные клинические проявления ПА среди обследованных пациентов основной группы представлены в Таблице 3.4.

При изучении особенностей клинических проявлений ПА у детей первого года жизни нами было установлено, что наличие кожных проявлений аллергии было установлено у 61 ($58,1 \pm 4,8\%$; 95% ДИ 48,5– 67,7 %) ребенка основной группы.

Таблицы 3.4 – Основные клинические проявления пищевой аллергии среди пациентов основной группы

Клинические проявления	Кол-во пациентов	
	Абс.	%±m%
Кожные проявления	61	58,1±4,8
Низкая масса тела	52	49,5±4,9
Срыгивания	73	69,5±4,5
Колики	72	68,6±4,5
Диарея	82	78,1±4,0
Кровь в стуле	23	21,9±4,0
Запор	18	17,1±3,7

У 44 (41,9±4,8%; 95% ДИ 32,3–51,5%) детей был выставлен диагноз «атопический дерматит» согласно критериев Hanifin et Rajka. Среди детей с атопическим дерматитом – у 8 (18,2±5,8%) пациентов течение заболевания соответствовало легкой степени тяжести, средней степени тяжести – у 22 (50,0±7,5%), тяжелой – у 14 (31,8±7,0%) больных (Рисунок 3.3).

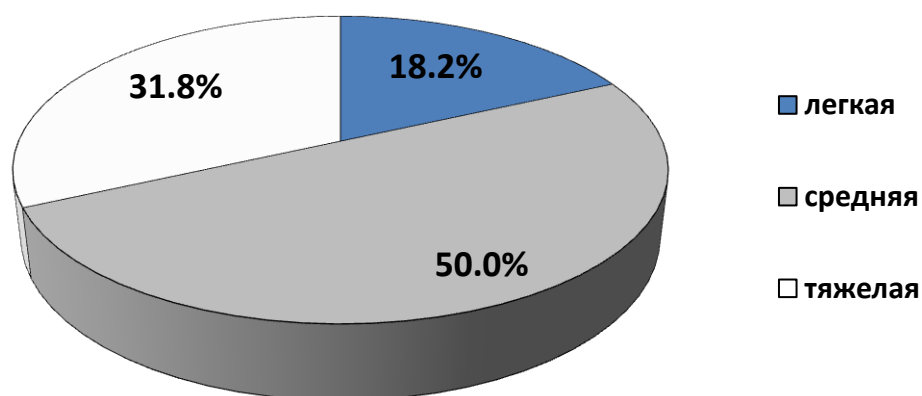


Рисунок 3.3 – Степени тяжести атопического дерматита у детей с ПА

Среди гастроинтестинальных проявлений у детей с ПА (аллергией к БКМ) выявляли частые выраженные срыгивания (3–5 баллов), которые родители отмечали либо после каждого кормления, либо через кормление, а в некоторых случаях и между кормлениями – 73 (69,5±4,5%; 95% ДИ 60,6 – 78,5%) пациентов. Объем срыгиваний составлял от нескольких чайных ложек до более половины разового объема кормления.

При этом редкие срыгивания небольшим объемом нествороженным молоком, возникающие не позже одного часа после кормления (1–2 балла), мы не рассматривали в качестве проявлений ПА, т.к. они достаточно часто регистрируются у здоровых младенцев, являются эквивалентами физиологического гастроэзофагеального рефлюкса, и наиболее частыми их причинами являются режимные моменты и нарушения правильной тактики кормления (перекорм, нарушение режима кормления), активное быстрое сосание, аэрофагия, пилороспазм (как один из симптомов перинатального поражения ЦНС).

Младенческие колики регистрировали у 72 (68,6±4,5%; 95% ДИ 59,5–77,6%) детей с ПА. Так, колики характеризовались приступами беспокойства или безутешного плача, возникающего и завершающегося без очевидных причин. Длительность колик среди обследованных пациентов составляла от трех до 6–7 часов в сутки. В ряде случаев данная симптоматика нарушала сон ребенка, а также вносила изменения в режимные моменты его кормления. При этом характерной особенностью младенческих колик среди пациентов с ПА было то, что они не прекращались в обычном для этого возрасте трех-четырех месяцев, а встречались у детей до полугода, а при тяжелых проявлениях ПА, и дольше – до годовалого возраста.

Изменения характера стула имело место практически у каждого ребенка с ПА. Так, диарея отмечалась у 82 (78,1±4,0%; 95% ДИ 70,1–85,1%) обследованных детей и характеризовалась разжиженным либо жидким стулом желтого, желто-зеленого либо зеленого цвета с примесью слизи, белых комочков от трех до 8–10

раз в сутки. У 45 ($54,9 \pm 5,5\%$) детей с диареей отмечалась гиперемия анального отверстия на фоне постоянного жидкого стула.

У 18 ($17,1 \pm 3,7\%$; 95% ДИ 9,8–24,4%) детей регистрировался запор. При этом частота стула составляла от одного раза в сутки, но с полуоформленным либо оформленным калом до одного раза в 3–4 дня. У половины пациентов с запором родители не могли добиться самостоятельного стула и постоянно прибегали к использованию глицериновых ректальных свечей, микроклизм, стимуляции ануса газоотводной трубкой.

Кровь в стуле на фоне диареи отмечалась у 23 ($21,9 \pm 4,0\%$; 95% ДИ 13,9–30,0%) пациентов. При этом кровь в большинстве случаев отмечалась в виде прожилок либо перемешанной с жидким калом. Данное нарушение носило эпизодический характер. У 5 ($4,8 \pm 2,1\%$) пациентов на момент поступления кровь в стуле регистрировалась каждый день в течение последних 10–14 дней. При изучении анамнеза было установлено, что появление крови в стуле у ребенка в большинстве случаев – 16 ($15,2 \pm 3,5\%$) пациентов, было ассоциировано с введением молочного продукта либо смене молочных смесей.

Анализ показателей физического развития детей показал, что практически у половины обследованных детей с ПА отмечалось снижение массы тела – 52 ($49,5 \pm 4,9\%$; 95% ДИ 39,8–59,2%) пациентов – у данных пациентов показатель Z-score массы тела (WAZ) был менее $-2SD$. При этом среди пациентов группы контроля лишь у 3 ($5,0 \pm 3,4\%$) детей был установлен дефицит прибавки массы тела, что было статистически значимо ($p < 0,001$) реже относительно пациентов с ПА. В большинстве случаев отставание в прибавке массы тела ребенка рассматривалось родителями или консультирующими специалистами как следствие сохраняющихся нарушений со стороны пищеварительной системы (срыгивания и/или диарея). При этом избыточная масса тела либо высокий показатель роста/длина тела была выявлена лишь у 5 ($4,8 \pm 2,1\%$) пациентов с ПА.

Таким образом, для детей, страдающих ПА, в большинстве случаев характерным является сочетание кожных проявлений заболевания, характеризующихся развитием атопического дерматита, и выраженной различной

гастроинтестинальной симптоматики. Также распространенным симптомом ПА для детей первого года жизни является нарушение прибавки массы тела, которая в ряде случаев остается незамеченной лечащими врачами и родителями пациента, что указывает на необходимость ежемесячного контроля данного показателя на первом году жизни, учитывая, что дефицит массы тела может являться одним из важных признаков ПА (аллергии к БКМ) у детей.

3.4. Результаты иммунологического обследования детей с пищевой аллергией

Учитывая, что БКМ являются основным этиологическим фактором формирования ПА у детей, у 68 (64,8%) пациентов основной группы нами был проведен анализ уровня sIgE к БКМ: альфа-лактальбумину, бета-лактоглобулину и казеину. Классы сенсibilизации к БКМ в соответствии с концентрацией sIgE среди обследованных пациентов представлены в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Классы сенсibilизации к БКМ по уровню sIgE среди обследованных пациентов с ПА

Класс сенсibilизации	α -ЛА, абс. (% $\pm$ m%)	β -ЛГ абс. (% $\pm$ m%)	Казеин абс. (% $\pm$ m%)
0	14 (20,6 $\pm$ 4,9)	16 (23,5 $\pm$ 5,1)	7 (10,3 $\pm$ 3,7)
0/I	26 (38,2 $\pm$ 5,9)	23 (38,8 $\pm$ 5,7)	26 (38,2 $\pm$ 5,9)
I	19 (27,9 $\pm$ 5,4)	21 (30,9 $\pm$ 5,6)	22 (32,4 $\pm$ 5,7)
II	7 (10,3 $\pm$ 3,7)	8 (11,8 $\pm$ 3,9)	10 (14,7 $\pm$ 4,3)
III	2 (2,9 $\pm$ 2,0)	0 (0)	3 (4,4 $\pm$ 2,3)
>III	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Было установлено, что среди обследованных пациентов sIgE к альфа-лактальбумину отсутствовали у 14 (20,6 $\pm$ 4,9 %) детей, к бета-лактоглобулину – у 16 (23,5 $\pm$ 5,1%), а к казеину – у 7 (10,3 $\pm$ 3,7%) пациентов. У всех данных детей мы

регистрировали различные гастроинтестинальные проявления ПА без кожных или респираторных симптомов.

Более чем у половины пациентов концентрация специфических антител к различным БКМ была очень низкой или низкой (0/I–I классы сенсibilизации).

При этом средний уровень специфичности sIgE (II класс сенсibilизации) к альфа-лактальбумину установлен у 7 ($10,3 \pm 3,7\%$) детей, к бета-лактоглобулину – у 8 ($11,8 \pm 3,9\%$), а к казеину – у 10 ($14,7 \pm 4,3\%$) пациентов. А умеренно высокий уровень специфических антител (III класс сенсibilизации) определяли лишь у 2 ($2,9 \pm 2,0\%$) детей к альфа-лактальбумину и у 3 ($4,4 \pm 2,3\%$) пациентов к казеину. При этом все дети со II–III классом сенсibilизации к БКМ имели сочетание кожных и гастроинтестинальных проявлений ПА.

Высокие классы сенсibilизации к БКМ не были установлены нами ни у одного из обследованных пациентов с ПА.

Таким образом, проведенное нами иммунологическое обследование пациентов с ПА с определением у них уровней sIgE к различным БКМ, подтвердило, что у детей с ПА постановка данного лабораторного метода не всегда позволяет диагностировать аллергию к БКМ. Более целесообразным является определение специфических антител к БКМ для диагностики аллергии у пациентов при сочетании кожных и гастроинтестинальных проявлений ПА. При этом при наличии изолированных гастроинтестинальных проявлений аллергии проведение данного анализа не является специфичным, что еще раз подтверждает не-IgE-опосредованный генез аллергии при вовлечении в патологический процесс ЖКТ.

3.5. Типичные ошибки в ведении детей с пищевой аллергией, проживающих на территории Донецкой Народной Республики

Среди пациентов основной группы лишь в 26 ($24,8 \pm 4,2\%$) случаях родители детей обратились к нам за медицинской помощью впервые. В свою очередь, родители 79 ($75,2 \pm 4,2\%$) пациентов неоднократно обращались за медицинской

помощью к педиатрам, семейным врачам, детским инфекционистам и гастроэнтерологам. При этом назначаемое врачами лечение в большинстве случаев не приносило особенного успеха, либо улучшение состояния было кратковременным с дальнейшей манифестацией клинической симптоматики.

Изучая консультативные осмотры и выписки из историй болезни пациентов, страдающих ПА, обращало на себя внимание, что педиатры в большинстве случаев проводили множество диагностических методик, не позволяющих установить правильный диагноз и не рекомендованных протоколами по диагностике и лечению ПА у детей (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Основные диагностические мероприятия у детей с ПА, назначаемые педиатрами

Диагностические процедуры	Кол-во пациентов	
	Абс.	%±m%
Бактериологическое исследование кала	60	57,1±4,8
Диагностика лактазной недостаточности	45	42,9±4,8
Определение общего IgE	38	36,2±4,7
Определение sIgE к определенным аллергенам	28	26,7±4,3
УЗИ пилорического отдела желудка	11	10,5±3,0
УЗИ органов брюшной полости	45	42,9±4,8

Так, большинству пациентов многократно (до 4–5 раз) по рекомендациям врача либо самостоятельно по желанию родителей проводилось бактериологическое исследование кала – 60 (57,1±4,8%) детей, где во всех случаях присутствовали изменения, характеризующиеся снижением облигатной флоры и ростом условно патогенных микроорганизмов. В дальнейшем, по

результатам анализа пациентам в большинстве случаев назначались курсы бактериофагов, а также курсы антибиотиков.

Диагностика лактазной недостаточности (генетическое исследование) была проведена у 45 ($42,9 \pm 4,8$ %) обследованных детей. Врачами не учитывался тот факт, что при ПА в большинстве случаев имеет место вторичная лактазная недостаточность, связанная с повреждением слизистой оболочки и снижением активности лактазы вследствие аллергического воспаления. В дальнейшем при установлении генотипа «С/Т» 13910, расположенного на хромосоме 2q21 и свидетельствующего о возможном развитии вторичной лактазной недостаточности у ребенка, пациенту выставлялся диагноз: «лактазная недостаточность» и назначались безлактозные молочные смеси на основе коровьего молока.

Определение общего IgE было проведено у 38 ($36,2 \pm 4,7$ %) детей. В ряде случаев (у детей с сочетанием кожных и гастроинтестинальных проявлений аллергии) он был повышен (при изолированных гастроинтестинальных проявлениях он оставался в норме во всех случаях). Однако при получении результатов анализа правильных выводов для назначения соответствующего лечения с использованием элиминационной безмолочной диеты сделано педиатрами не было.

Определение специфических IgE (sIgE) к определенным пищевым аллергенам было назначено 68 ($64,8 \pm 4,7$ %) пациентам. При наличии кожных проявлений в ряде случаев их уровень был незначительно повышен (I–II класс сенсibilизации) к некоторым аллергенам (БКМ, яйцам и курицам), но это также не приводило к назначению данным детям таргетной лечебной элиминационной диеты лежащим врачом.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) пилорического отдела желудка пациентам с частыми и тяжелыми срыгиваниями было проведено 11 ($10,5 \pm 3,0$ %) больным для исключения пилоростеноза. Во всех случаях предполагаемый диагноз врожденной аномалии пилорического отдела желудка не был подтвержден.

УЗИ органов брюшной полости было назначено 45 ($42,9 \pm 4,8\%$) пациентам с ПА. У 37 ($35,2 \pm 4,7\%$) детей оно было проведено неоднократно. При этом у большинства детей кроме деформации желчного пузыря – у 32 ($30,5 \pm 4,5\%$) детей и выраженного метеоризма – у 30 ($28,6 \pm 4,4\%$) пациентов, никаких изменений диагностировано не было. У 12 ($11,4 \pm 3,1\%$) детей картина органов брюшной полости соответствовала возрастным нормам.

Таким образом, в большинстве случаев при появлении симптомов ПА у ребенка педиатрами назначается большое количество необоснованного обследования (прежде всего частое проведение бактериологического исследования кала, диагностика лактазной недостаточности, определения общего IgE, многократное УЗИ органов брюшной полости), не учитывая, что в генезе гастроинтестинальных расстройств при ПА лежат не-IgE-опосредованные реакции, а в генезе атопического дерматита – смешанный тип аллергических реакций, лактазная недостаточность у пациентов имеет вторичный генез, а бактериологическое исследование кала не отражает картины изменений кишечной микробиоты у ребенка. В свою очередь, неоправданные финансовые траты родителей в дальнейшем могут приводить к снижению их приверженности к соблюдению назначенным ребенку патогенетически обоснованной диетотерапии и медикаментозного лечения.

В дальнейшем нами был проведен анализ основных направлений терапии детей с клиническими проявлениями ПА, часто ошибочно применяемых лечащими врачами. Выявленные нами основные направления терапии детей, страдающих ПА, используемые необоснованно лечащими врачами представлены в Таблице 3.7.

Так, наиболее частым назначением врачей при грудном или смешанном вскармливании ребенка было использование ограничительных диет в рационе матерей данных детей без исключения причинно-значимого аллергена. Наиболее часто рекомендовалось исключить сладкие продукты – 20 ($19,0 \pm 3,8\%$) матерей, цельное молоко (при сохранении употребления кисломолочных продуктов) – 19 ($18,1 \pm 3,8\%$), овощи и фрукты, в т.ч. красные – 16 ($15,2 \pm 3,5\%$), хлеб – 10

($9,5 \pm 2,9\%$), мясо (свинину и говядину, сохраняя в рационе питания куриное) – 4 ($3,8 \pm 1,9\%$). Двум ($1,9 \pm 1,3\%$) матерям рекомендовалось сменить употребление коровьего молока на козье, и также двум ($1,9 \pm 1,3\%$) для стимуляции лактации было рекомендовано большее употребление молочных продуктов.

Таблица 3.7 – Основные лечебные мероприятия ошибочно назначаемые лечащими врачами детям с ПА

Направления терапии	Кол-во пациентов	
	Абс.	% $\pm$ m%
Необоснованная диета матери без исключения молочных продуктов	55	$52,4 \pm 4,9$
Необоснованное назначение лечебных смесей	50	$47,6 \pm 4,9$
Использование антибиотиков	16	$15,2 \pm 3,5$
Прием кишечных антисептиков	23	$21,9 \pm 4,0$
Использование бактериофагов	35	$33,3 \pm 4,6$
Использование ферментных препаратов	42	$40,0 \pm 4,8$
Применение энтеросорбентов	18	$17,1 \pm 3,7$
Применение антигистаминных препаратов	35	$33,3 \pm 4,6$

При искусственном вскармливании распространенной рекомендацией лечащих врачей было необоснованное назначения лечебных смесей – 50 ($47,6 \pm 4,9\%$; 95% ДИ 37,9–57,3%) пациентам. В большинстве случаев имело место многократная смена лечебных формул. Наиболее часто рекомендовались к использованию кисломолочные, безлактозные и гипоаллергенные смеси.

Основные направления медикаментозной терапии, которые не регламентированы протоколами лечения детей с ПА применяемые для лечения обследованных пациентов представлены на Рисунке 3.3.



Рисунок 3.3 - Основные направления медикаментозной терапии, ошибочно применяемые в лечении обследованных детей с ПА

Результаты проведенного бактериологического исследования, а также длительно сохраняющаяся диарея приводили к необоснованному назначению антибактериальных препаратов – 16 ($15,2 \pm 3,5\%$; 95% ДИ 8,2–22,2%) детей. Наиболее часто использовались цефалоспорины III поколения, защищенные аминопенициллины. В двух случаях имело место назначение повторных курсов антибиотиков.

Назначение кишечных антисептиков (нифуроксазид) установлено у 23 ($21,9 \pm 4,0\%$; 95% ДИ 13,8–29,9%) детей, а бактериофагов – у 35 ($33,3 \pm 4,6\%$; 95% ДИ 24,1–42,5%) пациентов. Также 42 ($40,0 \pm 4,8\%$; 95% ДИ 30,5–49,5%) пациентам проводились длительные курсы применения ферментных препаратов, а 18 ($17,1 \pm 3,7\%$; 95% ДИ 9,8–24,4%) детей получали длительно курсы энтеросорбентов. У 35 ($33,3 \pm 4,6\%$; 95% ДИ 24,1–42,5%) детей в лечении использовались антигистаминные препараты I-го и II-го поколений, которые также не рекомендованы для использования у данных пациентов Международными и Федеральными протоколами ведения детей с ПА.

Распространенным назначением лечащих врачей детям с ПА было применение длительных курсов пре- и пробиотиков с многократными сменами препаратов в основном без учета, микроорганизмов, включенных в их состав и доказавших свою эффективность в лечении ПА – у 86 ($81,9 \pm 3,8\%$; 95% ДИ 74,4–89,4%) пациентов. Длительность непрерывного использования пробиотиков в некоторых случаях достигала 6–7 месяцев. На фоне использования данных препаратов в некоторых случаях наступало кратковременное улучшение состояния пациента, но при их отмене клинические симптомы возобновлялись в короткие сроки.

Проводимая медикаментозная терапия в большинстве случаев не только не вызывала купирование симптоматики, а приводило к ухудшению состояния ребенка.

Нами было установлено, что среди 26 пациентов, обратившихся к нам впервые, которым сразу была назначена элиминационная диагностическая, а затем лечебная диета с исключением причинно-значимых аллергенов, в 22 ($84,6 \pm 7,1\%$) случаях родители с первого консультативного приема строго придерживались назначенной диеты, что указывает на высокий уровень их комплаенса. В свою очередь, среди 79 пациентов, которые многократно были подвержены различным необоснованным методам исследования и назначению различных лекарственных средств, строгое соблюдение назначенной диетотерапии с первого консультативного приема отмечено статистически значимо реже ($p < 0,05$) – лишь в 35 ($44,3 \pm 5,6\%$) семьях. В остальных случаях родители приходили к уверенности в эффективности назначенной диетотерапии и строгому ее соблюдению спустя длительное время (2–4 консультативных приема), что, естественно, пролонгировало сроки достижение положительного эффекта от назначенной терапии.

Таким образом, проведенный нами анализ указывает на то, что на территории Донецкой Народной Республики среди педиатров у детей первого года жизни используется неправильный алгоритм диагностики ПА, что, видимо, обусловлено незнаниями клинической картины данной патологии, а также

патофизиологических процессов, лежащим в основе ее развития. В большинстве случаев имеет место необоснованное назначение диагностических тестов, что в дальнейшем приводит к ошибочной полипрагмазии с необоснованным использованием препаратов, нерегламентированных протоколами лечения данных пациентов, которые не только не улучшают состояние ребенка, но и в ряде случаев могут отягощать клиническую симптоматику. При этом специалистами не назначается главное направление терапии – использование лечебной таргетной элиминационной диеты. Что обуславливает как минимум, повышение финансовых затрат на обследование и лечение ребенка, а как максимум – приводит к ухудшению клинической симптоматики у пациента. Эти процессы в дальнейшем могут привести к пролонгации сроков развития вторичной пищевой толерантности к причинно-значимому аллергену. Кроме того, увеличение объема применяемых необоснованно диагностических и лечебных мероприятий в последствии приводит к снижению комплаентности родителей к назначаемой элиминационной таргетной терапии, что также влияет на пролонгацию сроков купирования основных клинических симптомов ПА.

ГЛАВА 4.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D НА ТЕЧЕНИЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКЕ

4.1. Оценка режимов приема профилактических доз витамина D у детей, проживающих в Донецкой Народной Республике

До начала военного конфликта в Донбассе на территории бывшей Украины, а затем на территории Донецкой Народной Республики порядок приема профилактических доз витамина D был долгие годы был регламентирован «Протоколом лікування та профілактики рахіту у дітей», утвержденным приказом Министерства Здравоохранения Украины № 9 от 10 января 2005 г. В данном документе использование витамина D у детей раннего возраста рассматривается лишь в контексте профилактики и лечения рахита, что указывает на то, что протокол является устаревшим и неактуальным, учитывая новую полученную за последние годы информацию об обеспеченности витамином D детского и взрослого населения, обнаружения новых функций данного микронутриента в организме не только детей первых лет жизни, но и у взрослых. Согласно этого нормативного документа, с целью профилактики рахита всем доношенным детям начиная с двухмесячного возраста рекомендуется прием водного раствора холекальциферола в дозе 500 МЕ в сутки в течение первых трех лет жизни исключая летние месяцы.

В Российской Федерации в 2018 году была принята Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», где с целью профилактики дефицита витамина D детям в возрасте от 1 до 12 месяцев вне зависимости от вида вскармливания, сезона года рекомендуются препараты холекальциферола в

дозе 1000 МЕ в сутки. Детям в возрасте от 1 года до 3 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуются препараты холекальциферола в дозе 1500 МЕ в сутки.

На сегодняшний день в Донецкой Народной Республики разработан и находится на рассмотрении и утверждении в Министерстве здравоохранения Унифицированный клинический протокол медицинской помощи детям «Рахит и дефицит витамина D у детей» (2019), который, учитывая географическую расположенность территории Республики, климатические и погодные условия, предусматривает проводить постнатальную специфическую профилактику недостаточности витамина D всем доношенным детям с четырехнедельного возраста круглогодично на протяжении первых трех лет жизни. Профилактическая доза у здоровых доношенных детей раннего возраста составляет 500 МЕ в сутки в летнее время и по 1000 МЕ в сутки в остальные месяцы. При этом данные дозы не требуют пересчета у детей, находящихся на смешанном и искусственном вскармливании.

Несогласованность нормативных документов, использование долгие годы в практической медицине устаревших рекомендаций без учета географического расположения территории и многовекторности механизмов воздействия витамина D в организме человека, указывает на актуальность изучения вопросов, какие же режимы приема профилактических доз витамина D используются в практической медицине у детей, проживающих на территории Донецкой Народной Республики в условиях постоянного воздействия стрессовых факторов (военного конфликта), а также оценки их эффективности.

Нами были изучены, какие режимы приема профилактических доз холекальциферола используются родителями у своих детей, страдающих ПА, на территории Республики. Полученные результаты анализа представлены в Таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Режимы приема профилактических доз витамина D применяемые на территории Донецкой Народной Республике у детей первого года жизни, страдающих ПА

Характеристика режимов приема витамина D	Кол-во пациентов	
	Абс.	%±m%
Ежедневный прием по 500 МЕ/сутки, исключая летние месяцы	32	30,5±4,5
Прием в дозе 500 МЕ/сутки через день	14	13,3±3,3
Прием в дозе 500 МЕ/сутки только в возрасте до шести месяцев	8	7,6±2,6
Не принимают витамин D	51	48,6±4,9

Проведя опрос родителей детей первого года жизни, страдающих ПА, было установлено, что в 51 (48,6±4,9%) случае родители по разным причинам не проводили дополнительную саплементацию витамина D своим детям. Основные причины отказа от приема профилактических доз витамина D представлены в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Основные причины отказа родителей от дополнительной саплементации витамина D детям первого года жизни с ПА

Причины отказа от приема витамина D	Кол-во пациентов	
	Абс.	%±m%
Боязнь развития аллергических реакций	17	33,3±6,1
Рекомендация педиатра	21	41,2±6,9
Решение родителей в связи с переходом на искусственное вскармливание	13	25,5±6,1

Как можно видеть из таблицы 4.2, среди основных причин, обуславливающих отсутствие дополнительной сапплементации витамина D, были боязнь развития аллергических реакций или усиление аллергических симптомов, которое родители связывали с введением водного раствора холекальциферола – у 17 ($33,3 \pm 6,1\%$) детей. Рекомендации педиатра о прекращении дополнительного введения водного раствора витамина по причинам: малые размеры большого родничка, теплая и солнечная погода, переход на смешанное или искусственное вскармливание, либо, наоборот, отсутствие информации для родителей со стороны педиатра о необходимости приема витамина D детям раннего возраста установлены нами у 21 ($41,2 \pm 6,9\%$) пациентов. Собственное решение родителей о прекращении приема витамина D их ребенком в связи с переходом на искусственное либо смешанное вскармливание и в связи с этим боязнь развития передозировки витамина D у ребенка было установлено у 13 ($25,5 \pm 6,1\%$) детей.

Родители 32 ($30,5 \pm 4,5\%$) детей использовали схему приема профилактических доз витамина D, рекомендованную «Украинским протоколом» – по 500 МЕ в сутки, исключая летние месяцы. У 14 ($13,3 \pm 3,3\%$) пациентов применялся по назначению педиатра режим приема холекальциферола в дозе 500 МЕ/сутки через день, а 8 ($7,6 \pm 2,6\%$) детей дополнительную сапплементацию холекальциферола получали по рекомендации лечащего врача лишь в течение лишь первого полугодия жизни.

Таким образом, проведя анализ данных о применяемых режимах дополнительной саплиментации витамина D детям первого года жизни, страдающих ПА, на территории Донецкой Народной Республики, можно сделать вывод о том, что ни один из обследованных нами детей с аллергией к БКМ, не получал рекомендуемую международными, национальными и республиканскими протоколами профилактическую дозу витамина D. Среди основных причин этого необходимо рассматривать роль педиатра, который в ряде случаев не рекомендует необходимый режим сапплементации, а в некоторых ситуациях и

необоснованно отменяет прием холекальциферола. Учитывая установленную роль витамина D в ряде физиологических процессов в организме ребенка, его гормоноподобную и иммуномодулирующую функцию, необходимым и актуальным является разработка новых схем профилактического и лечебного приема витамина D у детей в различные возрастные периоды при различной патологии и в том числе при ПА.

4.2. Оценка обеспеченности витамином D детей с пищевой аллергией, проживающих в Донецкой Народной Республике

На втором этапе исследования нами был проведен анализ уровня обеспеченности витамином D детей первого года жизни с ПА, проживающих на территории Донецкой Народной Республики в условиях длительно продолжающегося военного конфликта. Оценка обеспеченности витамином D проводилась по концентрации кальцидиола в сыворотке крови ребенка.

В дальнейшем было проведено сравнение полученных данных с уровнем витамина D у здоровых детей аналогичного возраста, также проживающих в Республике. Обеспеченность витамином D детей обследованных групп представлена в Таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Степень обеспеченности витамином D детей в группах сравнения

Обеспеченность витамином D	Основная группа (n=105) абс. (P±m, %)	Группа контроля (n=40) абс. (P±m, %)	φ*-Фишера, p-level
Норма	38 (36,2±4,7 %) 95 % ДИ = 27,0 – 45,4	34 (85,0±5,6 %) 95 % ДИ = 73,9 – 96,1	φ*=5,7 p<0,001
Недостаточность	60 (57,1±4,8 %) 95 % ДИ = 47,7 – 66,6	5 (12,5±5,2 %) 95 % ДИ = 2,3 – 22,7	φ*=5,3 p<0,001
Дефицит	7 (6,7±2,4 %) 95 % ДИ = 1,9 – 11,4	1 (2,5±2,5 %) 95 % ДИ = 0,0 – 7,3	φ*=1,1 p=0,15

В результате проведенного анализа было установлено, что среди детей, страдающих ПА и проживающих на территории Донецкой Народной Республики, преобладали пациенты со сниженным уровнем данного микронутриента. В результате множественных сравнений долей пациентов с различной степенью обеспеченности витамином D в основной группе, мы можем утверждать, что для данной группы детей наиболее характерным было наличие недостаточности витамина D. Так, доля больных с недостаточностью витамина D в основной группе составила $57,1 \pm 4,8\%$ (95% ДИ 47,7–66,6%) пациентов, что было статистически значимо больше ($p < 0,05$) относительно долей пациентов с нормальной концентрацией или дефицитом изучаемого микронутриента в данной группе наблюдения. Нормальные показатели уровня витамина D среди пациентов с ПА были установлены лишь у $36,2 \pm 4,7\%$ (95% ДИ 27,0–45,4%) детей, что было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше относительно детей группы контроля.

В результате сравнений долей детей с различной степенью обеспеченности витамином D в группе контроля было установлено, что для детей без проявлений аллергии наиболее характерным является нормальный уровень витамина D – $85,0 \pm 5,6\%$ (95% ДИ 73,9–96,1%) обследованных, что было статистически значимо больше ($p < 0,05$) относительно долей детей с недостаточностью или дефицитом витамина D в группе контроля. Недостаточность данного микронутриента в контрольной группе обнаружена у $12,5 \pm 5,2\%$ (95 % ДИ 2,3–22,7%) детей.

В свою очередь, дефицит витамина D среди пациентов основной группы регистрировался у $6,7 \pm 2,4\%$ (95% ДИ 1,9–11,4%) детей, а в группе контроля – лишь у одного ребенка ($2,5 \pm 2,5\%$; 95% ДИ 0,0–7,3%).

Анализ средних значений концентрации кальцидиола в сыворотке крови детей в обследованных группах показал, что у пациентов первого года жизни с ПА он составил $28,8 \pm 6,3$ (95% ДИ 27,6–30,0) нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) относительно детей группы контроля – $34,3 \pm 5,1$ (95% ДИ 32,6–35,9) нг/мл (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Концентрация кальцидиола в сыворотке крови пациентов групп сравнения

Группа	$\bar{X} \pm m$, нг/мл	Me, нг/мл	Min – Max, нг/мл
Основная	28,8±6,3	27,6	15,8 – 40,5
Контроля	34,3±5,1	35,7	18,6 – 40,5

Клинические проявления рахита у детей основной группы были установлены у 58 (55,2±4,9%) ребенка.

При оценке периодов рахита среди обследованных пациентов были получены следующие данные. Период начальных проявлений с преобладанием неспецифических докостных изменений и характеризующийся в большей степени синдромом вегето-висцеральной дисфункции был установлен у 23 (21,9±4,0 %) детей, а период разгара с формированием уже костных проявлений – у 35 (33,3±4,6%) пациентов (Рисунок 4.1).

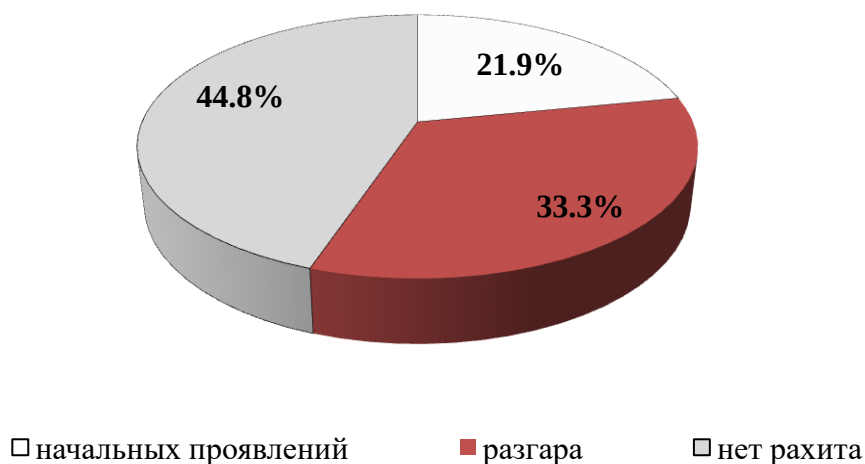


Рисунок 4.1 – Периоды рахита среди пациентов с ПА

Подострое течение рахита с преобладанием процессов остеогиперплазии регистрировалось нами у 42 (40,0±4,8%) детей с ПА, а острое течение с преобладанием процессов остеомалации – у 16 (15,2±3,5%) пациентов (Рисунок 4.2).

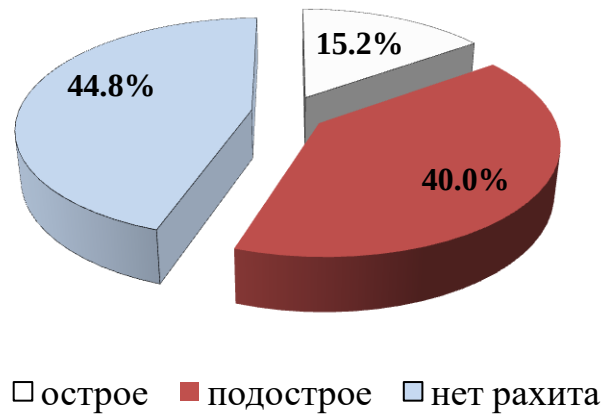


Рисунок 4.2 — Течение рахита среди пациентов с ПА

Рахит легкой степени (I) был диагностирован у 38 ($36,2 \pm 4,7\%$) детей, страдающих ПА. Рахит средней степени тяжести (II) с выраженными проявлениями остеомалации и остеонидной гиперплазии: лобные бугры, рахитические «четки», установлен был нами у 20 ($19,0 \pm 3,8\%$) детей (Рисунок 4.3).

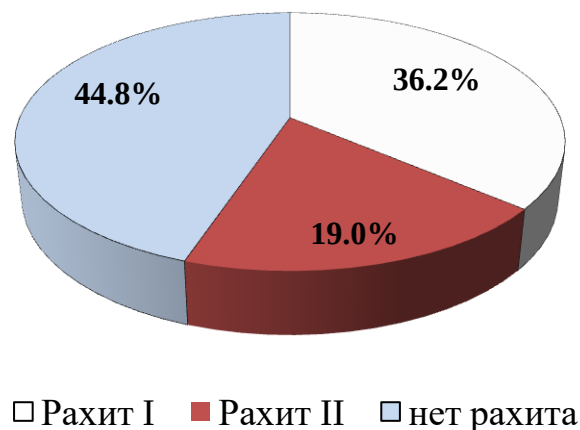


Рисунок 4.3 — Характеристика проявлений рахита у детей с ПА

В дальнейшем на основании изучения обеспеченности витамином D детей первого года жизни, страдающих ПА и проживающих в различных районах Донецкой Народной Республики, были установлены отличия в степени

обеспеченности данным микронутриентом пациентов в зависимости от дальности расположения районов их проживания к зоне проведения активных боевых действий.

Первую группу – 49 пациентов, составили дети из семей, проживающих в Киевском, Куйбышевском, Петровском районах города Донецка (N=40), также в нее вошли пациенты из семей, проживающих в Горловке и Докучаевске (N=9). В данных районах нашей Республики за время военного конфликта отмечались наиболее активные и продолжающиеся боевые действия.

Вторую группу – 56 детей, составили дети из семей, проживающих в центральных районах города Донецка (Ворошиловский и Калининский), а также Буденовском, Ленинском, Кировском и Пролетарском районах (N=42), городов Макеевки, Снежного, Харцызска, Тореза (N=14). Данные районы считаются более «мирными» и редко подвергались обстрелам и бомбежкам либо они прекратились на данных территориях еще в 2014–2015 годах.

Так, среди пациентов первой группы сниженный уровень витамина D был установлен у 40 ($81,6 \pm 5,5\%$; 95% ДИ 70,4–92,9%) больных, что было статистически значимо выше ($p < 0,001$) относительно второй группы, где снижение кальцидиола в сыворотке крови было обнаружено у 27 ($48,2 \pm 6,7\%$; 95 % ДИ 34,7–61,7 %) пациентов. В свою очередь, детей с нормальным содержанием витамина D в первой и второй группах было 9 ($18,4 \pm 5,5\%$) и 29 ($51,7 \pm 6,7\%$), соответственно (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Степень обеспеченности витамином D детей в зависимости от зоны проживания

Обеспеченность витамином D	Первая группа (n=49) абс. ($P \pm m$, %)	Вторая группа (n=56) абс. ($P \pm m$, %)	p-level
Норма	9 ($18,4 \pm 5,5$ %)	27 ($48,2 \pm 6,7$ %)	$p < 0,001$
Снижена	40 ($81,6 \pm 5,5$ %)	29 ($51,7 \pm 6,7$ %)	

Анализ средних значений концентрации кальцидиола в сыворотке крови пациентов в обследованных группах показал, что у детей второй группы он составил $30,8 \pm 5,9$ (95% ДИ 29,2–32,4) нг/мл, что было статистически значимо выше ($p < 0,001$) относительно детей второй группы – $26,6 \pm 6,0$ (95 % ДИ 24,8–28,3) нг/мл (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Концентрация кальцидиола в сыворотке крови детей в зависимости от зоны их проживания

Группа	$\bar{X} \pm m$, нг/мл	Me, нг/мл	Min – Max, нг/мл
Первая	$26,6 \pm 6,0$	2,63	15,8 – 40,5
Вторая	$30,8 \pm 5,9$	32,1	16,7 – 40,4

Таким образом, для детей первого года жизни, страдающих ПА и проживающих в Донецкой Народной Республике в условиях длительно протекающего военного конфликта, характерным является наличие снижения обеспеченности витамином D, что может играть определенную роль в патофизиологических механизмах формирования иммунного ответа организма, развитии клинических проявлений аллергической патологии. При этом, среди пациентов, проживающих на территориях расположенных вблизи к проведению активных боевых действий, распространенность низкой обеспеченности витамином D встречается значительно чаще относительно пациентов, проживающих в более отдаленных к боевым действиям районах Республики.

Полученные данные указывают на неэффективность используемых режимов приема профилактических доз витамина D, традиционно применяемых на территории Донецкой Народной Республики. Ведение пациентов, страдающих ПА, необходимо проводить с учетом установленных нарушений витаминного баланса, коррекцией дефицита данного микронутриента, дополнительной саплементацией витамина D и строгим соблюдением приема профилактических и лечебных его доз.

4.3. Особенности клинических проявлений пищевой аллергии у детей первого года жизни в зависимости от уровня обеспеченности их организма витамином D

В дальнейшем все дети, страдающие ПА, были разделены на две группы в зависимости от уровня обеспеченности их организма витамином D: первая группа – 38 пациентов с нормальным содержанием кальцидиола в сыворотке крови, вторая группа – 67 детей со сниженным уровнем кальцидиола.

Было установлено, что в группе пациентов с низким уровнем витамина D детей с поливалентной ПА было 28 ($41,8 \pm 6,0$ %; 95 % ДИ 29,7–53,9 %), что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно пациентов с аллергией на несколько пищевых продуктов среди детей с нормальным уровнем витамина D – 8 ($21,1 \pm 6,6$ %; 95% ДИ 7,4–34,6%) детей.

У пациентов обеих групп были изучены особенности клинических проявлений ПА, тяжесть клинической симптоматики в зависимости от уровня их обеспеченности витамином D (нормальный уровень или нехватка данного микронутриента).

Так, кожные проявления ПА у детей второй группы (недостаточный уровень кальцидиола) регистрировались нами статистически значимо чаще ($p < 0,001$) – у 48 ($71,6 \pm 5,5$ %; 95% ДИ 60,6–82,7%) пациентов, относительно детей из первой группы (нормальный уровень витамина D) – 13 ($34,2 \pm 7,8$ %; 95% ДИ 18,4–50,0%) пациентов (Рисунок 4.4).

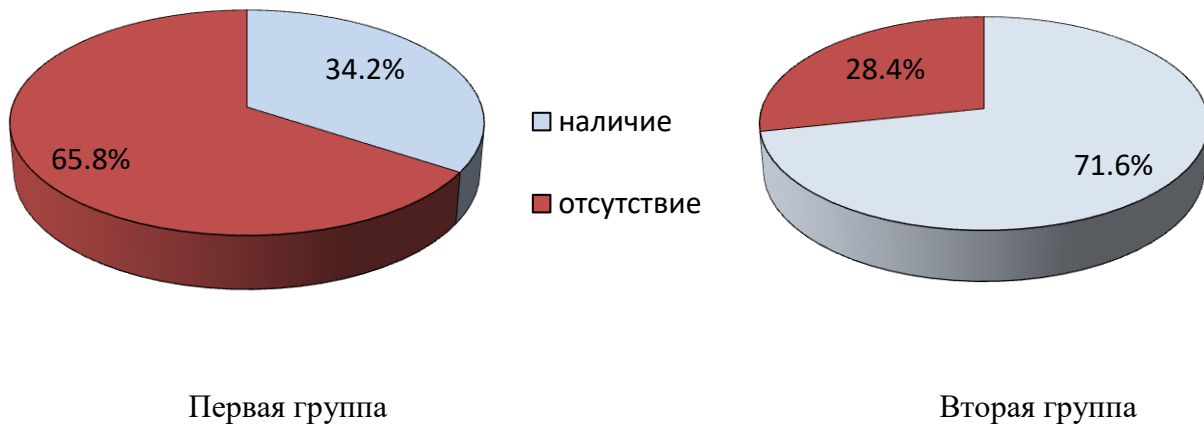


Рисунок 4.4 — Распространенность кожных проявлений пищевой аллергии среди пациентов групп сравнения

При этом проявления атопического дерматита также регистрировались статистически значимо ($p < 0,01$) чаще среди пациентов второй группы – 36 ($53,7 \pm 6,1\%$; 95% ДИ 41,4–66,0%) больных относительно пациентов первой группы – 8 ($21,1 \pm 6,7\%$; 95% ДИ 7,5–34,6%) детей.

Так, в первой группе сравнения у 7 ($18,4 \pm 6,3\%$) детей отмечался атопический дерматит легкой степени и лишь у 1 ($2,6 \pm 2,6\%$) ребенка – атопический дерматит средней степени тяжести. Проявлений заболевания, которые бы соответствовали тяжелому течению, среди пациентов первой группы не было установлено.

В свою очередь, среди детей второй группы атопический дерматит легкой степени тяжести был установлен лишь у 1 ($1,5 \pm 1,5\%$) ребенка, средней степени тяжести – у 21 ($31,3 \pm 5,7\%$), тяжелой степени – у 14 ($20,9 \pm 5,0\%$) пациентов. Распределение пациентов по степени тяжести атопического дерматита в группах сравнения представлено в Таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Распределение пациентов по степени тяжести атопического дерматита в группах сравнения

Степень тяжести атопического дерматита	Первая группа (n=38) абс. (P±m, %)	Вторая группа (n=67) абс. (P±m, %)
Легкая	7 (18,4 ± 6,3 %)	1 (1,5±1,5 %)
Средняя	1 (2,6±2,6 %)	21 (31,3±5,7 %)
Тяжелая	0 (0)	14 (20,9±5,0 %)

В дальнейшем нами были изучены особенности гастроинтестинальных проявлений у детей, страдающих ПА, в зависимости от уровня их обеспеченности витамином D. Было установлено, что гастроинтестинальные проявления ПА регистрировались, а также носили более выраженный характер статистически значимо ($p < 0,05$) чаще среди пациентов с нехваткой витамина D в сыворотке крови относительно детей с нормальным содержанием данного микронутриента.

Для обследованных детей с ПА характерным было наличие срыгиваний. Так, диагноз младенческой регургитации, согласно Римских критериев IV, нами был выставлен у 52 (77,6±5,1%; 95 % ДИ 67,4–87,9 %) детей второй группы, что было статистически значимо ($p < 0,05$) чаще относительно пациентов первой группы, среди которых развитие гастроэзофагеального рефлюкса, связанного с аллергией к БКМ, было установлено у 21 (55,3±8,2%; 95% ДИ 38,7–71,8%) ребенка. Распространенность младенческой регургитации среди пациентов обследованных групп представлена на Рисунке 4.5.

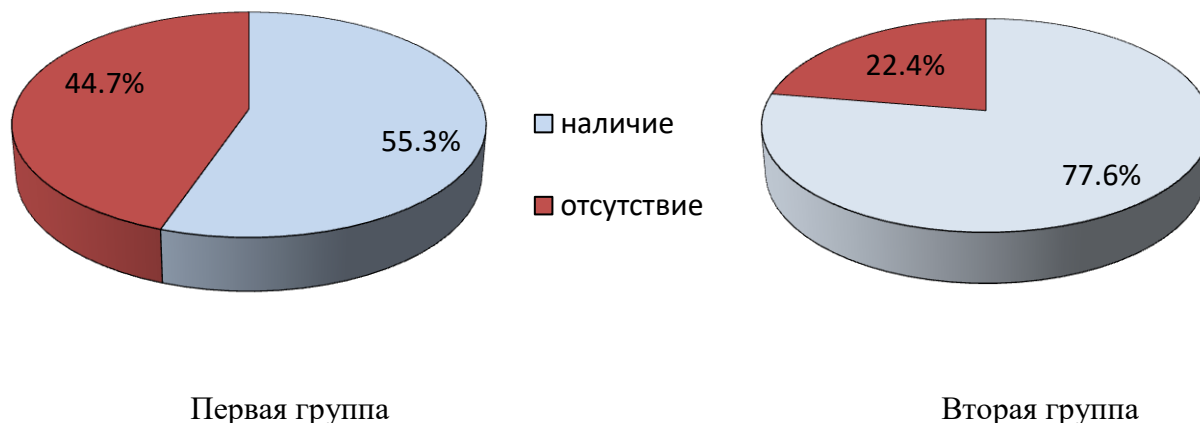


Рисунок 4.5 - Распространенность младенческой регургитации среди пациентов групп сравнения

При этом нами были установлены статистически значимые ($p < 0,001$) отличия по степени тяжести срыгиваний у детей, страдающих ПА, согласно критериев, предложенных Y. Vandenplas [206–210], в зависимости от их обеспеченности витамином D, которые представлены в Таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Распределение пациентов по степени выраженности срыгиваний в группах сравнения

Кол-во баллов	Первая группа (n=38) абс. (P±m, %)	Вторая группа (n=67) абс. (P±m, %)	p-level
3 балла	19 (50,0±8,2 %)	10 (14,9±4,3 %)	p<0,001
4 балла	12 (31,6±7,6 %)	25 (37,3±6,0 %)	
5 баллов	7 (18,4±6,3 %)	32 (47,8±6,1 %)	

Как представлено в таблице, среди пациентов с ПА и нормальным уровнем обеспеченности витамином D у половины детей – 19 (50,0±8,1%; 95% ДИ 33,3–66,7%) обследованных, отмечались срыгивания соответствующие 3 баллам –

более 5 раз в сутки объемом до половины количества разовой съеденной смеси или грудного молока, не чаще половины кормлений. При этом доля данных пациентов в первой группе была статистически значимо ($p < 0,05$) большей относительно соответствующей доли больных во второй группе. У 12 ($31,6 \pm 7,6\%$; 95% ДИ 16,1–47,1%) детей первой группы отмечались срыгивания небольшим объемом в течение 30 минут и более после каждого кормления, что соответствовало 4 баллам. Лишь у 7 ($18,4 \pm 6,3\%$; 95% ДИ 5,5–31,3%) пациентов первой группы мы регистрировали срыгивания соответствующие максимальной степени тяжести (5 баллов) – срыгивания от половины до полного объема смеси или грудного молока, съеденного во время кормления, не менее чем в половине кормлений.

При этом среди пациентов с ПА и низким уровнем витамина D доля детей со средней степенью тяжести срыгиваний (3 балла) было статистически значимо ($p < 0,05$) меньше – 10 ($14,9 \pm 4,3\%$; 95% ДИ 6,7–23,7%) больных, относительно доли детей с тяжелыми срыгиваниями (4–5 баллов) в данной группе. Так, доля пациентов со срыгиваниями, соответствующим 4 баллам во второй группе составила 25 ($37,3 \pm 6,0\%$; 95% ДИ 25,4–49,2%) детей. В свою очередь, доля пациентов со срыгиваниями максимальной степени тяжести в данной группе составила 32 ($47,8 \pm 6,1\%$; 95% ДИ 35,5–60,0 %) ребенка, что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно соответствующей доли детей в первой группе.

При изучении характера младенческих колик у детей, страдающих ПА, было установлено, что их характерной особенностью было то, что они не прекращались в обычном для этого возрасте трех-четырех месяцев, а эпизоды повышенной раздражительности, беспокойства или безутешного плача, возникающие и завершающиеся без очевидных причин, регистрировались у детей до полугода, а в некоторых случаях и дольше.

Младенческие колики также регистрировались нами среди пациентов с низкой обеспеченностью витамином D статистически значимо ($p < 0,05$) чаще – 51 ($76,1 \pm 5,2\%$; 95% ДИ 86,6–65,6%) ребенок из второй группы относительно

детей с нормальным уровнем данного микронутриента – 21 ($55,3 \pm 8,1\%$; 95% ДИ 86,6–65,6%) ребенок, что представлено на Рисунке 4.6.

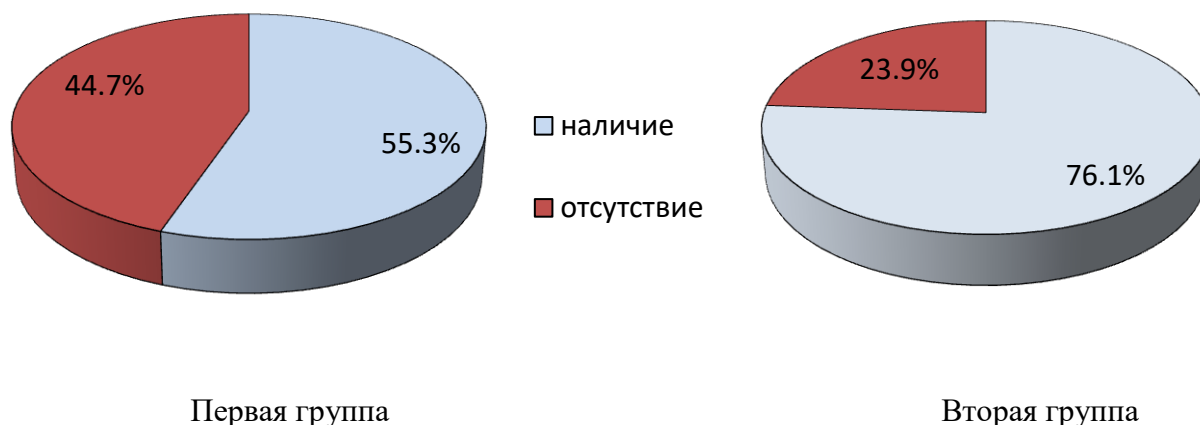


Рисунок 4.6 – Распространенность младенческих колик среди пациентов групп сравнения

При этом среди пациентов второй группы преобладали дети с тяжелыми коликами длительностью 5–6 часов, которые возникали в любое время суток, изнуряющие ребенка – 45 ($67,2 \pm 5,8\%$; 95% ДИ 55,6–78,7%). В ряде случаев данная симптоматика нарушала сон ребенка, а также вносила изменения в режим его кормлений. Столь выраженное течение колик в ряде случаев отражалось на состоянии родителей ребенка, усиливая напряженность общения между родителями. В первой группе количество пациентов с тяжелой выраженностью колик составило – 10 ($26,3 \pm 7,2\%$; 95% ДИ 11,6–41,0%) детей, что было статистически значимо ($p < 0,05$) реже относительно детей второй группы сравнения.

Наиболее распространенным изменением характера стула у детей с ПА было наличие диареи, которая среди пациентов с ПА также статистически значимо ($p < 0,05$) чаще регистрировалась среди детей с низкой обеспеченностью витамином D. Диарея характеризовалась наличием частого (от 3 до 10 раз в сутки) жидкого стула желтого, желто-зеленого, зеленого цвета с примесью слизи,

белых комочков. Соотношение долей пациентов с диареей в группах сравнения представлено на Рисунке 4.7.

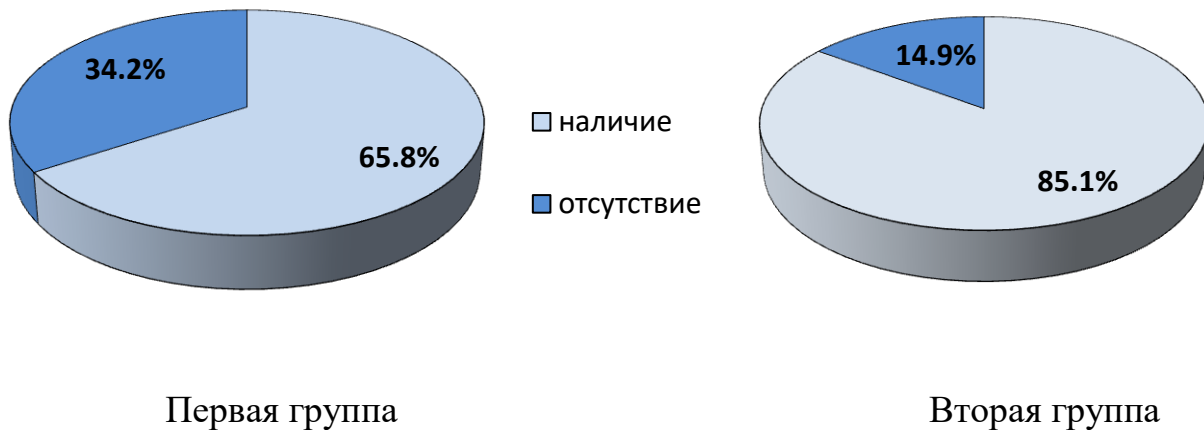


Рисунок 4.7 — Распространенность диареи среди пациентов групп сравнения

Так в первой группе явления диареи регистрировались нами у 25 ($65,8 \pm 7,8$ %; 95% ДИ 50,0–81,6%) детей. В свою очередь, во второй группе количество таких пациентов составило 57 ($85,1 \pm 4,4$ %; 95% ДИ 76,3–93,8%) больных ($p < 0,05$).

Сочетание жидкого стула с примесью крови в кале в виде прожилок отмечалось среди пациентов с ПА и нехваткой витамина D также статистически значимо ($p < 0,05$) чаще относительно детей с нормальной обеспеченностью данным микронутриентом. Так среди пациентов первой группы кровь в стуле регистрировалась нами лишь у 3 ($7,9 \pm 4,4$ %; 95% ДИ 10,9–16,9%) детей. В свою очередь, у пациентов второй группы данные изменения в стуле установлены у 20 ($30,0 \pm 5,6$ %; 95 % ДИ 18,6–41,1 %) больных. Распространенность крови в стуле на фоне диареи среди пациентов групп сравнения представлено на Рисунке 4.8.



Рисунок 4.8 — Распространенность диареи с примесью крови среди пациентов групп сравнения

Изменения характера стула у обследованных пациентов с ПА отмечались не только в сторону диареи, но и в ряде случаев регистрировали признаки запора (наличие полуоформленного стула, частота дефекаций от 1 раза в 2 дня до задержки опорожнения кишечника до пяти суток, отсутствие самостоятельного стула, стул после различных манипуляций, связанных с раздражением ануса, постоянное использование слабительных микроклизм, глицериновых свечей, осмотических слабительных).

Так у детей второй группы явления запора отмечали у 7 ($18,4 \pm 6,3\%$; 95% ДИ 5,5–31,3%) пациентов, а в первой группе – у 11 ($16,4 \pm 4,6\%$; 95% ДИ 7,3–25,5%) детей, что отражено на Рисунке 4.9.

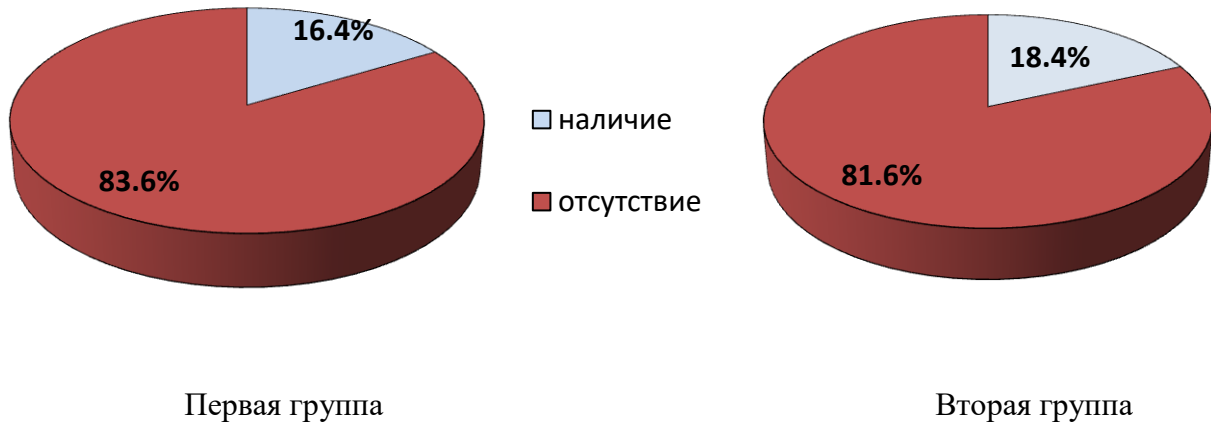


Рисунок 4.9 — Распространенность запора среди пациентов групп сравнения

Отставание в прибавке массы тела ребенка рассматривается в современной литературе в качестве одного из возможных маркеров аллергии к БКМ у детей. При этом дефицит массы тела у детей с аллергией и низким уровнем кальцидиола в сыворотке крови регистрировали у 34 ($50,7 \pm 6,2\%$; 95% ДИ 38,5–63,0%) пациентов. А у детей с нормальным содержанием витамина D – у 18 ($47,4 \pm 8,2\%$; 95% ДИ 30,7–64,0%) больных (Рисунок 4.10).

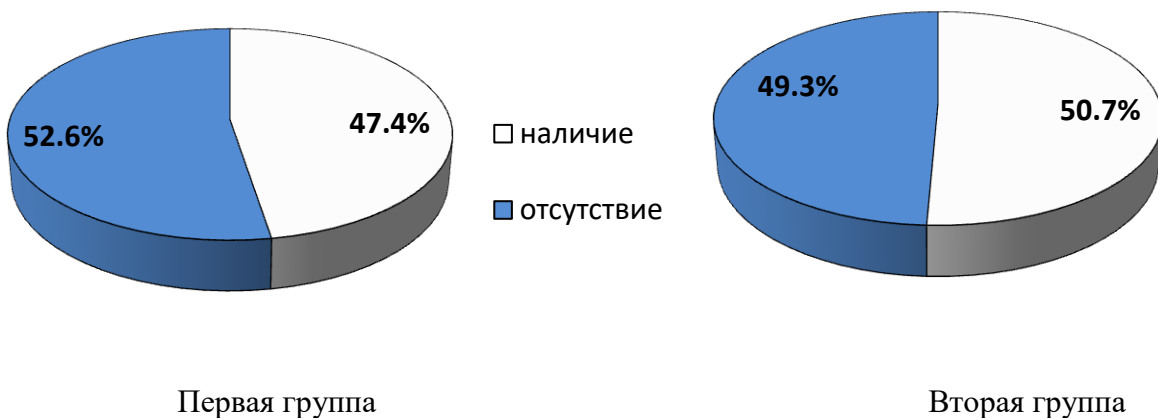


Рисунок 4.10 — Распространенность дефицита массы тела среди пациентов групп сравнения

Таким образом, после проведения анализа обеспеченности витамином D пациентов, страдающих ПА, а также влияния уровня кальцидиола в сыворотке крови на наличие и выраженность клинических проявлений аллергии было установлено, что среди детей с низкой обеспеченностью витамином D чаще отмечается поливалентная ПА, относительно пациентов с нормальным содержанием данного микронутриента. При этом у детей в условиях недостаточной обеспеченности витамином D клинические проявления ПА возникают достоверно чаще, а выраженность симптоматики имеет более тяжелый характер, относительно детей с нормальной обеспеченностью данным микронутриентом. Полученные данные позволяют рассматривать дефицит витамина D, как одну из причин формирования ПА у детей первого года жизни, проживающих в Донецкой Народной Республике. В свою очередь, дополнительный прием раствора холекальциферола на фоне соблюдения безмолочной элиминационной лечебной диеты необходимо рассматривать в качестве важного направления оптимизации терапии детей, страдающих аллергией к БКМ.

4.4. Оценка выраженности клинических проявлений аллергии к белкам коровьего молока у детей в зависимости от уровня их обеспеченности витамином D с использованием шкалы CoMiSS

В дальнейшем мы провели оценку тяжести клинических проявлений аллергии к БКМ у детей в зависимости от уровня их обеспеченности витамином D с использованием шкалы CoMiSS (The Cow's Milk-related Symptom Score), предназначенный для оценки симптомов аллергии к БКМ у детей раннего возраста.

Было установлено, что дети с нехваткой витамина D имеют статистически значимо ($p < 0,05$) более высокие баллы по предложенной шкале относительно пациентов с нормальным содержанием данного микронутриента, что указывает у них на более тяжелую выраженность клинических симптомов аллергии к БКМ.

Результаты балльной оценки выраженности клинических проявлений аллергии к БКМ с использованием шкалы CoMiSS у детей групп сравнения отражены в Таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Результаты балльной оценки выраженности клинических проявлений аллергии к БКМ у детей групп сравнения с использованием шкалы CoMiSS

Группа сравнения	$\bar{X} \pm m$, баллы	95 % ДИ, баллы	Min – Max, баллы
Первая	15,0 $\pm$ 0,6	13,7–16,4	11,0–23,0
Вторая	19,6 $\pm$ 0,6	18,5–20,7	11,0–26,0

Так, среди пациентов с нормальной обеспеченностью витамином D, средний балл в группе по шкале CoMiSS составил 15,0 $\pm$ 0,6 (95 % ДИ 13,7–16,4) баллов, что было статистически значимо ниже ($p < 0,05$) относительно детей, страдающих ПА, но имеющих низкий уровень данного микронутриента. Так, во второй группе средний балл при оценке степени выраженности симптомов аллергии к БКМ у детей составил 19,6 $\pm$ 0,6 (95% ДИ 18,5–20,7) баллов, что указывает на более тяжелое течение клинических проявлений аллергии среди пациентов данной группы.

Таким образом, шкала CoMiSS является простым, удобным и доступным инструментом для диагностики аллергии к БКМ и быстрой оценки ее симптомов у детей первого года жизни, позволяющий повысить уровень осведомленности медицинских работников о наиболее распространенных проявлениях ПА. Использование шкалы CoMiSS позволяет не только улучшить первичную диагностику аллергии к БКМ у детей раннего возраста, но и количественно оценить динамику клинических симптомов ПА на фоне проводимого лечения в дальнейшем.

Полученные данные с использованием данного балльника указывают на то, что у детей с недостаточностью витамина D отмечается большая выраженность симптомов ПА, как гастроинтестинальных, так и кожных проявлений относительно пациентов с нормальным уровнем данного микронутриента.

ГЛАВА 5.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ СХЕМЫ ПРИЕМА ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ДИЕТЫ

5.1. Влияние использования предложенной схемы приема витамина D на динамику симптомов пищевой аллергии у детей

На третьем этапе исследования было изучено влияние дополнительного приема водного раствора холекальциферола по разработанной нами схеме в дополнение к использованию лечебной элиминационной безмолочной диеты у детей с ПА в отношении купирования клинических проявлений и формирования вторичной пищевой толерантности к БКМ.

Переносимость безмолочной элиминационной диеты у всех пациентов была удовлетворительной. У большинства детей, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании в питании были использованы высокогидролизированные смеси на основе сывороточного белка либо казеина. Переносимость смесей была удовлетворительной. Постепенный переход от регулярно применяемых смесей на лечебные проходил постепенно. В некоторых случаях данный период составлял до двух недель – 5 детей, учитывая негативную реакцию ребенка на лечебную смесь. В большинстве случаев применялись смеси «Alfare» (Nestle), «Nutrilon Пепти Гастро» (Nutricia), «Nutrilon Пепти Аллергия» (Nutricia), FrisoPER (Friso). Побочных эффектов от использования смесей на основе высокогидролизованного белка нами зафиксировано не было. Лишь у трех детей, учитывая неэффективность использования вышеуказанных смесей, необходим был перевод на аминокислотные смеси, которые пациенты также переносили удовлетворительно.

Пять детей впоследствии были исключены из исследования к завершению данного этапа работы по следующим причинам: в связи с усилением аллергической симптоматики на фоне приема водного раствора витамина D (N=2) либо отсутствием на контрольном консультативном приеме, переездом на новое место жительства и невозможностью дальнейшего наблюдения за ребенком (N=3).

Все дети, включенные в третий этап исследования, были разделены на две группы по 50 пациентов в каждой. Детям основной группы в дополнение к лечебной элиминационной безмолочной диете был назначен водный раствор витамина D в лечебной дозе 2000 МЕ/сутки на один месяц, а затем – в профилактической дозе 1000 МЕ/сутки на 30 месяцев или до достижения у них вторичной пищевой толерантности к БКМ. Пациенты группы сравнения получали лишь лечебную элиминационную безмолочную диету без саплементации витамина D, учитывая отказ родителей пациентов от его приема.

Оценка симптомов аллергии к БКМ проводилась нами исходно и на фоне проводимого лечения при помощи шкалы CoMiSS.

Перед началом проведения терапии статистически значимой разницы в оценке выраженности клинических проявлений с использованием шкалы CoMiSS между группами сравнения выявлено не было ($p > 0,05$), что отражено в Таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Оценка выраженности клинических проявлений аллергии к БКМ у детей групп сравнения с использованием шкалы CoMiSS исходно

Группа сравнения	$\bar{X} \pm m$, баллы	95 % ДИ, баллы	Min – Max, баллы
Основная	18,3 $\pm$ 0,6	16,9–19,3	11,0–25,0
Сравнения	17,9 $\pm$ 0,6	16,5–19,2	11,0–26,0

Было установлено, что в течение месяца применения элиминационной безмолочной диеты клинические проявления ПА у всех детей с аллергией к БКМ имели положительную тенденцию к регрессированию. При этом данная динамика в основной группе была более выраженной. Среди пациентов основной группы кожные и гастроинтестинальные проявления в течение первого месяца лечения полностью купировались у 43 ($86,0 \pm 4,9\%$) детей, что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно детей группы сравнения – 32 ($64,0 \pm 6,8\%$) пациента.

При оценке выраженности клинических проявлений аллергии к БКМ среди пациентов, которым проводилась сапплементация витамина D по рекомендованной нами схеме, средний балл в группе по баллику CoMiSS составил $3,6 \pm 0,6$ (95% ДИ 2,2–4,9). При этом в группе сравнения у детей, которым не проводился дополнительный прием холекальциферола, средний балл по данной шкале был несколько ниже и составил $4,6 \pm 0,3$ (95 % ДИ 4,0–5,3) (Таблица 5.2).

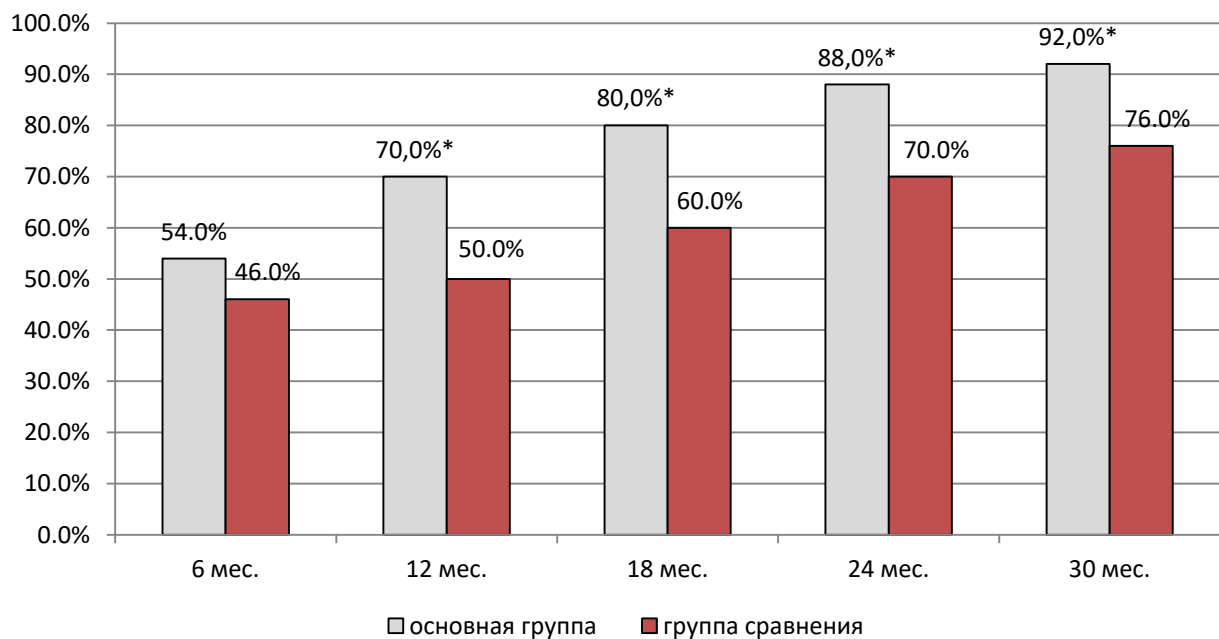
Таблица 5.2 – Оценка выраженности клинических проявлений аллергии к БКМ у детей групп сравнения с использованием шкалы CoMiSS на фоне проводимой терапии

Группа сравнения	$\bar{X} \pm m$, баллы	95 % ДИ, баллы	Min – Max, баллы
Основная	$3,6 \pm 0,6$	2,2–4,9	2,0–6,0
Сравнения	$4,6 \pm 0,3$	4,0–5,3	3,0–7,0

Полученные нами данные свидетельствуют об эффективности приема водного раствора холекальциферола по разработанной нами схеме в дополнение к применению элиминационной безмолочной диеты в отношении купирования основных симптомов ПА у детей с аллергией к БКМ.

5.2. Влияние применения разработанной схемы приема витамина D на формирование вторичной толерантности к белкам коровьего молока у детей с пищевой аллергией

Анализ оценки эффективности использования разработанного метода лечения, путем ежедневной сапплементации водного раствора витамина D к проводимой лечебной элиминационной безмолочной диете у детей с аллергией к БКМ, показал эффективность его долгосрочного использования в укорочении сроков развития вторичной толерантности к причинно значимому аллергену (Рисунок 5.1).



Примечание: * - отличие между группами сравнения является статистически значимым ($p < 0,05$)

Рисунок 5.1 — Соотношение долей пациентов с развившейся вторичной толерантностью к БКМ в группах сравнения

Так, через 6 месяцев проводимого наблюдения в основной группе пациентов развитие толерантности к БКМ было достигнуто у 27 ($54,0 \pm 7,0\%$; 95 % ДИ 39,7–68,3%) детей, а в группе сравнения – у 23 ($46,0 \pm 7,0\%$; 95% ДИ 31,7–60,3%) пациентов. При этом 15 ($55,6 \pm 9,6\%$ – от сформировавших вторичную пищевую толерантность) детей первой группы и 14 ($60,9 \pm 10,2\%$ – от сформировавших толерантность) пациентов второй группы имели исходно нормальные показатели уровня витамина D.

Через 12 месяцев использования лечебной элиминационной безмолочной диеты на фоне дополнительной саплиментации витамина D толерантность к БКМ была достигнута у 35 ($70,0 \pm 6,5\%$; 95% ДИ 56,8–83,2 %) детей основной группы, что было статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно детей группы сравнения – 25 ($50,0 \pm 7,1\%$; 95% ДИ 35,7–64,4%) пациентов. При этом 20 ($57,1 \pm 8,4\%$ – от сформировавших толерантность) детей первой группы и 18 ($72,0 \pm 9,0\%$ – от сформировавших толерантность) пациентов второй группы имели исходно нормальные показатели уровня витамина D.

Спустя 18 месяцев клинического наблюдения среди пациентов основной группы вторичная толерантность к БКМ была достигнута у 40 ($80,0 \pm 5,7\%$; 95% ДИ 68,5–91,5%) детей, что статистически значимо ($p < 0,05$) превышало количество данных пациентов в группе сравнения – 30 ($60,0 \pm 6,9\%$; 95% ДИ 45,9–74,0%) детей.

Через 24 месяца использования лечебной элиминационной безмолочной диеты в сочетании с дополнительной саплиментацией витамина D по предложенной схеме в основной группе пациентов толерантность к БКМ была сформирована у 44 ($88,0 \pm 4,6\%$; 95 % ДИ 78,7–97,3 %) детей, что также статистически значимо ($p < 0,05$) превышало количество данных пациентов в группе сравнения – 35 ($70,0 \pm 6,5\%$; 95 % ДИ 56,8–74,0 %) больных.

Спустя 30 месяцев наблюдения за пациентами в основной группе вторичная толерантность к БКМ достигнута у 46 ($92,0 \pm 3,8\%$; 95% ДИ 84,2–99,8%) детей, что статистически значимо ($p < 0,05$) превышало количество данных пациентов в группе сравнения – 38 ($76,0 \pm 6,0\%$; 95% ДИ 63,7–88,3%) больных.

Переносимость водного раствора витамина D можно было расценить как хорошую. Лишь у двух детей отмечалось усиление срыгиваний, беспокойства и аллергических высыпаний на фоне приема препарата. Данные пациенты после отмены препарата витамина D нами были исключены из дальнейшего исследования.

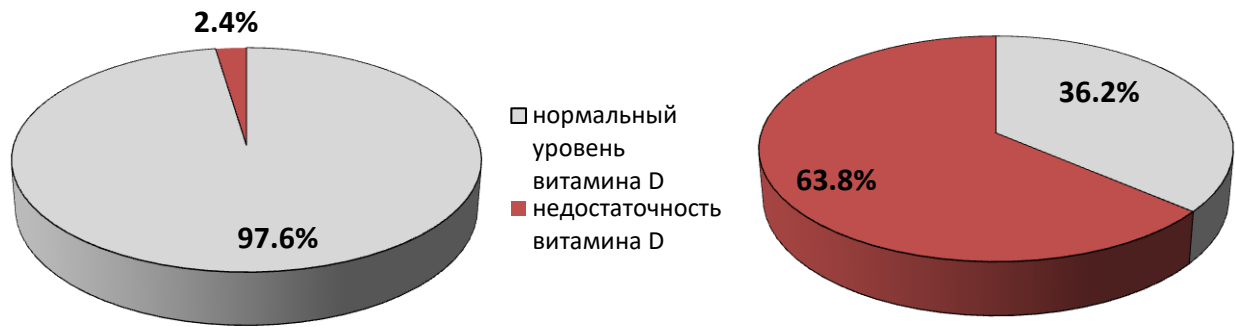
Таким образом, использование предложенной схемы сапплементации витамина D в дополнение к лечебной элиминационной безмолочной диеты по схеме 2000 МЕ/сутки курсом 1 месяц (лечебная доза), а затем 1000 МЕ/сутки (профилактическая доза) до формирования вторичной толерантности к аллергену у ребенка или 30 месяцев, позволяет сократить сроки купирования основных кожных и гастроинтестинальных проявлений ПА, а также ускорить сроки развития вторичной пищевой толерантности к БКМ и добиться ее за 30 месяцев у $92,0 \pm 3,8\%$ детей, страдающих ПА. В свою очередь, использование лишь одной лечебной элиминационной безмолочной диеты без дополнительной сапплементации холекальциферола приводит к формированию вторичной пищевой толерантности к БКМ за 30 месяцев достоверно реже – у $76,0 \pm 6,0\%$ больных.

При этом формирование вторичной пищевой толерантности к БКМ у детей с исходно нормальным содержанием витамина D происходит значительно раньше относительно пациентов с низким уровнем данного микронутриента. Так к году у всех детей с исходно нормальным содержанием витамина D сформировалась вторичная пищевая толерантность к БКМ на фоне применяемого лечения, что еще раз подтверждает важную роль низкой обеспеченности организма данным микронутриентов в патогенезе ПА у детей раннего возраста и необходимость его дополнительного приема при лечении аллергии к БКМ у данных пациентов.

5.3. Оценка обеспеченности витамином D пациентов при завершении третьего этапа исследования

При завершении третьего этапа исследования был проведен анализ обеспеченности витамином D детей, у которых была достигнута и не сформирована вторичная пищевая толерантность к БКМ.

Так, в основной группе пациентов и группе сравнения пищевая толерантность к БКМ была достигнута всего у 84 детей. При этом было установлено, что нормальные показатели уровня витамина D среди данных детей были определены у 82 ($97,6 \pm 1,7\%$; 95% ДИ 94,3–100,0%) пациентов, а недостаточность данного микронутриента – лишь у 2 ($2,4 \pm 1,7\%$; 95% ДИ 0,9–5,7%) детей. Дефицит витамина D среди пациентов со сформировавшейся вторичной пищевой толерантностью к БКМ не был установлен. Следовательно, у детей со сформировавшейся вторичной пищевой толерантностью к БКМ статистически значимо ($p < 0,001$) преобладает доля детей с нормальным уровнем витамина D. При этом доля пациентов с нормальной концентрацией витамина D среди данных детей является статистически значимо ($p < 0,001$) большей относительно пациентов с клиническими проявлениями аллергии к БКМ, обследованных нами на первом этапе исследования исходно – $97,6 \pm 1,7\%$ (95% ДИ 91,8–99,7%) и $36,2 \pm 4,7\%$ (95% ДИ 27,0–45,4%) пациентов, соответственно (Рисунок 5.2).



Дети со сформировавшейся толерантностью

Дети с ПА (исходно)

Рисунок 5.2 — Соотношение долей пациентов с различной обеспеченностью витамина D при сформировавшейся вторичной пищевой толерантности к БКМ и исходно с ПА

Среди пациентов, у которых вторичная толерантность к БКМ не была сформирована, – 21 ребенок, преобладали дети с низким уровнем витамина D – 18 ($85,7 \pm 7,8\%$; 95% ДИ 69,4–99,8 %) больных. Количество детей с нормальным уровнем витамина D среди данных пациентов составило лишь 3 ($14,3 \pm 7,8\%$; 95% ДИ 2,0–30,6%) ребенка, что было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше относительно детей, у которых была сформирована вторичная пищевая толерантность к БКМ (Рисунок 5.3).

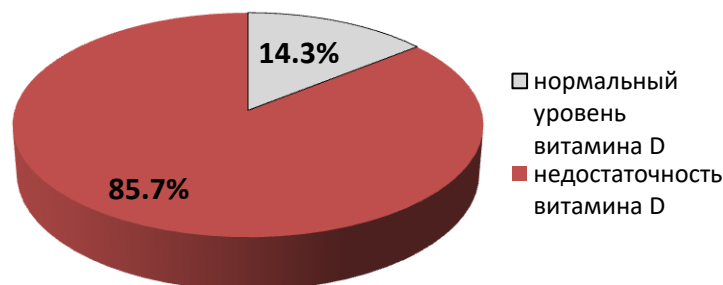


Рисунок 5.3 — Обеспеченность витамином D пациентов с несформировавшейся вторичной пищевой толерантностью к БКМ на фоне лечения

Таким образом, формирование вторичной пищевой толерантности к БКМ у детей, страдающих ПА, происходит на фоне нормализации обеспеченности их организма витамином D, что необходимо учитывать при ведении данных пациентов и доказывает необходимость сапплементации витамина D у больных, страдающих ПА. В свою очередь, разработанная нами схема дополнительного приема холекальциферола по 2000 МЕ/сутки курсом 1 месяц (лечебная доза), а затем 1000 МЕ/сутки (профилактическая доза) до формирования вторичной толерантности к аллергену у ребенка или 30 месяцев, у детей с ПА на фоне использования лечебной безмолочной элиминационной диеты доказала свою эффективность в ускорении сроков формирования вторичной пищевой толерантности к БКМ и нормализации уровня обеспеченности витамином D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важной проблемой здравоохранения на современном этапе является разработка и осуществление оптимизации оказания помощи детям с различными заболеваниями, среди которых аллергическая патология занимает особое место в связи с ее резким ростом распространенности за последние десятилетия, особенностями клинического течения, отсутствием специфических клинических симптомов и лабораторных маркеров, позволяющих поставить правильный диагноз в короткие сроки. За последние десятилетия проблема аллергии приняла масштаб глобальной медико-социальной проблемы. Многочисленные рандомизированные клинические исследования свидетельствуют о том, что аллергические заболевания регистрируются не менее чем у 10–20 % населения земного шара и заболеваемость ими неуклонно растет. Наиболее частой причиной развития ПА у детей первого года жизни являются БКМ. Дебют ПА у большинства детей наблюдается именно в возрасте первого года жизни. Несвоевременная диагностика аллергии к БКМ способствует возникновению полидефицитных состояний, нарушениям физического и нервно-психического развития детей, пролонгации сроков формирования вторичной пищевой толерантности, а также формированию атопического марша.

Недостаточное поступление в организм витаминов и минеральных веществ является фактором, значительно снижающим устойчивость ребенка к инфекционным и неинфекционным заболеваниям. Среди различных причин, ответственных за увеличение распространенности аллергических заболеваний, в течение последних лет подчеркивается роль недостаточности витамина D как потенциально важного патогенетического фактора аллергии. Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных на сегодняшний день, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира. Коррекция

недостаточной обеспеченности детей витамином D является одной из актуальных задач современной медицины.

Начало военных действий в Донбассе весной 2014 года привело к резкому изменению условий жизни детей нашего региона. Многочисленные обстрелы городов Донецкой Народной Республики явились мощнейшим стрессовым фактором не только для детского населения, но и для каждого жителя нашего города. Влияние внешних негативных факторов, которые принесла война, не могло не отразиться на увеличении распространенности патологии различных органов и систем, а в частности – аллергических заболеваний, у детей, проживающих на территории Донбасса, а также привести к снижению их обеспеченности микронутриентами.

Цель выполненной работы: на основании изучения обеспеченности витамином D и влияния недостаточности данного микронутриента на выраженность клинических проявлений ПА улучшить эффективность лечения детей, страдающих аллергией к БКМ, путем дополнительного приема холекальциферола на фоне использования лечебной элиминационной безмолочной диетотерапии.

Работа выполнена на базах: Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Коммунальное учреждение «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка», Коммунальное учреждение «Городская детская клиническая больница № 2 г. Донецка», ООО «Медицинский центр «Гастро-лайн» г. Донецка».

Для решения поставленных задач и достижения цели представленной работы была составлена программа исследования, которая включала 3 последовательных этапа.

Всего на разных этапах клинического исследования было обследовано 105 детей (основная группа) в возрасте от 1 до 12 месяцев, страдающих ПА. У всех детей была диагностирована аллергия к БКМ. В качестве контрольной группы было привлечено 40 здоровых детей аналогичного возраста без каких-либо

проявлений аллергии. Все дети из обеих групп проживали на территории Донецкой Народной Республики.

Диагностика ПА основывалась на данных анамнеза, объективного обследования, результатах диагностической элиминационной диеты, а в некоторых случаях – результатах лабораторного исследования.

Для формирования выборки были разработаны критерии включения пациентов в анализируемые группы и исключения из них.

Критерии включения в исследование пациентов в основную группу: пациенты с наличием проявлений аллергии к БКМ; возраст от 1 до 12 месяцев; согласие родителей/законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения и условия выхода пациента из исследования (основная группа) на любом из этапов: несоответствие критериям включения; отказ родителей пациента от участия в исследовании; опровержение наличия у ребенка ПА; анафилактические реакции на пищевые продукты у ребенка в анамнезе.

На первом этапе исследовательской работы у всех пациентов с ПА были изучены особенности анамнеза, в т.ч. антенатального, для выявления основных факторов риска формирования аллергии, рассмотрена этиологическая структура аллергии, проанализированы особенности клинических проявлений аллергии к БКМ у детей первого года жизни. Особый акцент был сделан на изучение гастроинтестинальных ее проявлений. Также на данном этапе работы были рассмотрены основные ошибки в диагностике ПА у детей первого года жизни, допускаемые педиатрами, типичные ошибки в диетотерапии данных больных, допускаемые родителями и педиатрами, а также распространенность необоснованного назначения ряда медикаментозных препаратов в терапии детей с ПА.

На втором этапе исследования нами были рассмотрены основные режимы приема профилактических доз холекальциферола у детей, используемые педиатрами и родителями детей на территории Донецкой Народной Республики. В дальнейшем у детей основной группы и группы контроля был изучен уровень

обеспеченности организма витамином D по концентрации кальцидиола в сыворотке крови. Также была проанализирована степень обеспеченности витамином D пациентов в зависимости от дальности расположения их районов проживания к зоне активных боевых действий.

В дальнейшем все дети, страдающие ПА, были разделены на две группы. Первую группу (38 детей) составили пациенты, страдающие ПА и имеющие нормальное содержание 25(OH)D в сыворотке крови. Во вторую группу (67 детей) были включены пациенты с ПА и недостаточностью или дефицитом витамина D.

У обследованных пациентов в зависимости от уровня обеспеченности их витамином D были изучены особенности клинических проявлений ПА, а также степень выраженности клинических симптомов аллергии к БКМ у детей при помощи шкалы CoMiSS.

На третьем этапе исследования оценена эффективность дополнительного приема холекальциферола по разработанной нами схеме на фоне использования лечебной элиминационной безмолочной диеты в отношении укорочения сроков формирования вторичной пищевой толерантности к БКМ у детей с ПА, а также нормализации уровня витамина D в организме.

Разработанная и предложенная нами схема сапплементации холекальциферола заключалась в приеме водного раствора витамина D в дозировке 2000 МЕ/сутки (лечебная доза) ежедневно курсом 1 месяц, а затем в дозе 1000 МЕ/сутки круглогодично в течение 30-ти месяцев или до формирования вторичной пищевой толерантности к БКМ.

Основную группу (50 детей) составили пациенты с ПА, которым проводилась сапплементация водного раствора витамина D по предложенной нами схеме. Дети принимали раствор холекальциферол ежедневно в утренние часы в одно и то же время. Группу сравнения (50 детей) составили пациенты, которым не проводилась дополнительная сапплементация витамина D. Пациентам обеих групп в качестве основного метода лечения ПА, проводилась лечебная элиминационная безмолочная диета.

Наблюдения за детьми на третьем этапе исследования проводилось до достижения у них вторичной пищевой толерантности к БКМ или при отсутствии ее формирования – до периода 30 месяцев наблюдения. Определение формирования вторичной пищевой толерантности к БКМ у пациента проводили каждые 6 месяцев. При завершении участия ребенка в исследовании (достижение толерантности к БКМ или окончание периода наблюдения за ним – 30 месяцев) у него определяли уровень кальцидиола в сыворотке крови.

Результаты исследования.

На первом этапе исследования при изучении анамнеза у обследованных детей было установлено, что первые симптомы ПА возникали у них в первом полугодии жизни – 72 ($68,6 \pm 4,5\%$) пациентов, чаще имели изолированный характер – 64 ($61,0 \pm 4,8\%$) детей и выражались в виде кожных высыпаний – 24 ($28,9 \pm 4,1\%$) пациентов либо гастроинтестинальных симптомов – 40 ($38,1 \pm 4,7\%$) детей. Со слов родителей в 48 ($45,7 \pm 4,9\%$) случаях они могли выделить провоцирующий фактор в манифестации клинических проявлений аллергии к БКМ. Так, у 23 ($21,9 \pm 4,0\%$) детей родители связывали появление клинических симптомов с введением молочных смесей при переходе с грудного вскармливания на смешенное или искусственное либо смене смесей; в 14 ($13,3 \pm 3,3\%$) случаях – введение прикорма в виде молочных каш и у 11 ($10,5 \pm 3,0\%$) детей – недавнее проведение курса антибиотикотерапии. У 57 ($54,3 \pm 4,9\%$) детей родители не могли выделить какой-либо провоцирующий фактор в манифестации клинических проявлений ПА.

Было установлено, что 67 ($63,8 \pm 4,7\%$) пациентов основной группы находилось на искусственном или смешанном вскармливании. Так, 16 ($15,2 \pm 3,5\%$) детей получали в пищу кисломолочную смесь на основе коровьего молока, 7 ($6,7 \pm 2,4\%$) – адаптированную смесь на основе коровьего молока, 16 ($15,2 \pm 3,5\%$) – гипоаллергенную, а 14 ($13,3 \pm 3,3\%$) – безлактозную смесь. Некоторые дети также получали смеси на основе козьего молока, соевого белка, антирефлюксные смеси, разведенное коровье или козье молоко. При этом ни один ребенок, страдающий ПА (аллергией к БКМ), не получал высокогидролизированные

лечебные смеси на основе сывороточного белка или казеина. Проведя анализ анамнестических данных было установлено, что в большинстве случаев родители прибегали к многократной смене смесей (от 3 до 10 различных смесей) либо самостоятельно, либо по назначению лечащего врача, но при этом не получая ожидаемого терапевтического эффекта. Лишь в 5 ($4,2 \pm 2,1\%$) случаях лечащим врачом для кормления ребенка были назначены смеси на основе высокогидролизованного молочного белка. Однако лечение родителями рекомендованными формулами либо не было начато, либо было отменено в короткий срок.

Среди детей, находящихся на грудном либо смешанном вскармливании – 75 ($71,4 \pm 4,4\%$) пациентов, было выявлено, что все матери обследуемых детей периодически употребляли в пищу продукты на основе коровьего либо козьего молока. При этом 40 ($38,1 \pm 4,7\%$) матерей исключали по совету врача либо по своему мнению цельное коровье молоко, но употребляли в пищу ежедневно, либо периодически кисломолочные продукты в различном количестве.

При изучении аллергоанамнеза среди пациентов основной группы выявлено, что 70 ($66,7 \pm 4,6\%$) детей имели отягощенный наследственный анамнез по аллергическим болезням у их родителей. Установлено, что у 39 ($37,1 \pm 4,7\%$) детей основной группы какие-либо аллергические реакции/заболевания на протяжении жизни отмечались только у матерей, у 16 ($15,2 \pm 3,5\%$) – только у отцов, а в 15 ($14,3 \pm 3,4\%$) случаях – у обоих родителей. При этом среди пациентов группы контроля лишь у 6 ($15,0 \pm 5,6\%$) детей мы обнаружили при опросе родителей сведения о наличии аллергии у них в анамнезе.

В дальнейшем были отобраны наиболее часто регистрирующиеся анамнестические факторные признаки, которые предположительно могли играть роль в формировании ПА у ребенка. Всего в процессе изучения анамнеза у детей основной и контрольной групп были выделены 7 возможных факторных признаков со стороны ребенка и 10 – со стороны матери.

При проведении математического анализа установлено, что наиболее значимое влияние на вероятность развития ПА у ребенка среди анамнестических

факторов со стороны матери является наличие какой-либо аллергии у нее, которая была выявлена у 54 ($51,4 \pm 4,9$ %; 95 % ДИ 41,9–61,0%) пациентов основной группы, а также у 4 ($10,0 \pm 4,7$ %; 95 % ДИ 0,7–19,3%) детей группы контроля. При определении ОШ установлено статистически значимое ($p < 0,05$) влияние данного анамнестического признака на вероятность формирования ПА у ребенка – ОШ=9,5 (95 % ДИ 3,2–28,7).

Различные заболевания пищеварительного тракта у матерей в анамнезе были выявлены у 44 ($41,9 \pm 4,8$ %; 95% ДИ 32,5–51,3%) пациентов основной группы, а также у 6 ($15,0 \pm 5,6$ %; 95% ДИ 3,9–26,1%) детей группы контроля. При определении влияния данного факторного признака на повышение вероятности возникновения ПА у ребенка ОШ=4,0 (95% ДИ 1,6–10,6), что является статистически значимым ($p < 0,05$).

Выявлено, что для детей, родившихся в Донецкой Народной Республике во время военного конфликта характерным анамнестическим фактором, оказывающим влияние на риск развития ПА, являлось проживание матери во время беременности в зоне проведения активных боевых действий, т.е. постоянное воздействие стрессового фактора. Так, в основной группе обнаружено 49 ($46,7 \pm 4,9$ %; 95% ДИ 37,1–56,2%) детей с ПА, родившихся от матерей, проживающих в районах, расположенных вблизи проведения активных ежедневных боевых действий. В группе контроля таких детей было 5 ($12,5 \pm 5,2$ %; 95% ДИ 2,3–22,7%). При изучении ОШ влияния данного факторного признака на вероятность формирования ПА у ребенка выявлено, что при проживании матери во время беременности в районах, расположенных территориально вблизи мест проведения активных боевых действий, вероятность возникновения ПА у пациента увеличивается в 6,1 раза (ОШ=6,1 (95% ДИ 2,2–16,9)), что является статистически значимым ($p < 0,05$), чем при проживании беременной вдали от данных районов.

Среди анамнестических предикторов формирования ПА у ребенка со стороны пациента можно выделить рождение ребенка после операции кесарева сечения, которое было выявлено у 27 ($25,7 \pm 4,3$ %; 95% ДИ 17,4–34,1%) пациентов

основной группы и у 3 ($7,5 \pm 4,2\%$; 95% ДИ 0,0–15,7%) детей группы контроля. Установлено, что рождение ребенка путем кесарева сечения повышает у ребенка вероятность развития ПА в 4,5 раза ($OШ=4,5$ (95% ДИ 1,2–15,0)), что является статистически значимым ($p < 0,05$), чем в случае рождения ребенка от нормальных срочных родов.

Таким образом, при изучении анамнестических факторных признаков, оказывающих возможное воздействие на формирование ПА у детей было установлено, что проживание беременной в районах, расположенных вблизи территорий, где проводятся активные боевые действия, повышает шанс формирования ПА у будущего ребенка в 6,1 раза ($OШ=6,1$ (95% ДИ 2,2–16,9)). Данный факторный признак при математическом анализе доказал свое влияние на повышение вероятности формирования ПА у ребенка наряду с такими анамнестическими факторами, как наличие аллергии, а также патологии ЖКТ у матери, которые повышают вероятность развития ПА у ребенка в 9,5 ($OШ=9,5$ (95% ДИ 3,2–28,7)) и в 4 раза ($OШ=4,0$ (95% ДИ 1,6–10,6)), соответственно, относительно отсутствия воздействия данных факторов. В свою очередь, рождение ребенка путем кесарева сечения повышает вероятность формирования ПА у ребенка в 4,5 раза ($OШ=4,5$ (95% ДИ 1,2–15,0)), чем в случае рождения ребенка от нормальных срочных родов.

Критерием включения в исследование было наличие аллергии к БКМ у ребенка. У трети больных – 36 ($34,3 \pm 4,6\%$; 95% ДИ 25,0–43,5%) детей, отмечались реакции на два и более пищевых аллергена. Так, аллергия на куриные яйца выявлена у 17 ($16,2 \pm 3,6\%$; 95% ДИ 9,0–23,4%) детей основной группы. В качестве причинно-значимых пищевых продуктов в формировании ПА выступали также мясо курицы – 8 ($7,6 \pm 2,6\%$; 95% ДИ 2,4–12,8%) пациентов, глютен – также у 8 ($7,6 \pm 2,6\%$; 95% ДИ 2,4–12,8%) детей, рыба – у 7 ($6,7 \pm 2,4\%$; 95% ДИ 1,8–11,5%), некоторые овощи и фрукты, среди которых самое важное значение имело яблоко – у 13 ($12,3 \pm 3,2\%$; 95% ДИ 6,0–18,8%) пациентов основной группы.

При изучении особенностей клинического течения ПА у детей, было установлено, что наиболее частым проявлением аллергии являлись кожные симптомы – 61 ($58,1 \pm 4,8$ %; 95% ДИ 48,5–67,7%) ребенок. У 44 ($41,9 \pm 4,8$ %; 95% ДИ 32,3–51,5%) детей был выставлен диагноз «атопический дерматит». Среди детей с атопическим дерматитом – у 8 ($18,2 \pm 5,8$ %) пациентов течение заболевания соответствовало легкой степени тяжести, средней степени тяжести – у 22 ($50,0 \pm 7,5$ %), тяжелой – у 14 ($31,8 \pm 7,0$ %) больных.

Среди гастроинтестинальных проявлений выявляли частые срыгивания (3–5 баллов) – 73 ($69,5 \pm 4,5$ %; 95% ДИ 60,6 –78,5%) детей. Младенческие колики регистрировали у 72 ($68,6 \pm 4,5$ %; 95% ДИ 59,5–77,6%) пациентов. Изменения характера стула имело место практически у каждого ребенка с ПА. Так, диарея отмечалась у 82 ($78,1 \pm 4,0$ %; 95% ДИ 70,1–85,1%) детей. Кровь в стуле на фоне диареи определялась у 23 ($21,9 \pm 4,0$ %; 95% ДИ 13,9–30,0%) больных. У 18 ($17,1 \pm 3,7$ %; 95% ДИ 9,8–24,4%) пациентов регистрировался запор. Практически у половины обследованных детей отмечалось снижение массы тела – 52 ($49,5 \pm 4,9$ %; 95% ДИ 39,8–59,2%) пациентов.

Таким образом, анализ особенностей клинических проявлений ПА у детей первого года жизни, показал разнообразие симптомов, встречающихся при данной патологии, которые не имеют специфичности, что, безусловно, осложняет первичную диагностику ПА у детей.

Клинический пример.

Приводим клинический случай из практики пациента с ПА (аллергией к БКМ).

Больная М., 5 месяцев поступила в клинику с жалобами родителей на сыпь на коже лица, туловища, конечностей, частые обильные срыгивания, беспокойство ребенка, жидкий стул до 7–8 раз в сутки часто с прожилками крови.

Из анамнеза заболевания установлено, что вышеуказанные жалобы появились на третьем месяце жизни ребенка. Кожные высыпания

манифестировали с эритематозно-папулезной сыпи на коже щек и лба, в дальнейшем высыпания распространились на кожу шеи, локтевые и подколенные ямки, разгибательные поверхности рук, а затем и на туловище. С первого месяца жизни у ребенка отмечается жидкий стул желто-зеленого цвета со слизью. В течение последнего месяца частота стула и количество слизи в нем увеличилась. Со второго месяца жизни у ребенка отмечаются срыгивания по 2–3 раза в день и колики. В течение последнего месяца срыгивания стали более обильными, после каждого кормления (до половинного объема съеденного) или между кормлениями. Ранее за помощью к педиатру не обращались.

Ребенок от II беременности (гестоз I половины, обострение хронического гастрита в третьем триместре). Роды в срок 38 недель, нормальные. Масса тела при рождении 3600 г. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Аллергологический анамнез отягощен – у матери поллиноз. Ребенок находится на грудном вскармливании. Прикладывается к груди каждые 3 часа. Прикорм не введен. При разговоре с матерью установлено, что лактация в достаточном объеме. Мать не употребляет цельное молоко, однако периодически пьет кефир и употребляет в пищу сливочное масло, твердый сыр.

При объективном осмотре на момент поступления: состояние ребенка средней степени тяжести. Девочка правильного телосложения, удовлетворительного питания (масса тела – 7100 г). Ребенок беспокоен. На осмотр реагирует криком. Срыгивает после каждого кормления объемом от 10 до 50 мл. В психомоторном развитии соответствует возрасту. Кожные покровы бледно-розовые. Отмечается выраженная сухость кожных покровов. На коже щек, в подмышечных и паховых складках, ягодицах эритематозно-папулезная сыпь, шелушение. Видимые слизистые розовые. Над легкими ясный легочной звук, аускультативно – пуэрильное дыхание. Тоны сердца ритмичные. Живот умеренно вздут, симметричен. Печень выступает на 2 см из под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул до 7–8 раз в сутки жидкий, желто-зеленый с прожилками крови. Мочеиспускания свободные, безболезненные.

Результаты обследования. В общем анализе крови – норма.

В общем анализе мочи – норма.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,6 ммоль/л, общий белок – 66 г/л, мочевины – 4,6 ммоль/л, креатинин – 72 мкмоль/л, билирубин общий – 9,2 мкмоль/л, прямой – 1,1 мкмоль/л, АЛТ – 30 Е/л, АСТ – 28 Е/л, амилаза – 28 Е/л, кальций – 2,25 ммоль/л.

Уровень кальцидиола в сыворотке крови снижен – 21 нг/мл.

УЗИ органов брюшной полости: печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки – в пределах возрастной нормы. Отмечается выраженный метеоризм.

Диагноз. Атопический дерматит, младенческая распространенная форма, среднетяжелое течение, обострение. Младенческая регургитация. Колики. Пищевая аллергия (аллергия на белок коровьего молока).

Была назначена терапия:

- полное исключение из рациона матери продуктов на основе коровьего молока сроком на 1 месяц с дальнейшей оценкой симптомов ПА у пациента и при наличии положительной клинической динамики – пролонгацией лечебной элиминационной безмолочной диеты минимум на 6 месяцев;
- пробиотики, содержащие *Lactobacillus rhamnosus* GG, курсом на 1 месяц;
- водный раствор холекальциферола 2000 ЕД/сутки 1 месяц, затем 1000 МЕ/сутки.
- наружное лечение – обработка воспаленных участков кожи кремом, содержащим декспантенол 2 раза в сутки.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка с положительной динамикой. Через две недели при строгом соблюдении безмолочной диеты матерью, сыпь – единичные элементы на туловище, сухость кожи, через месяц – полностью регрессировала. Срыгивания 1–2 раза в сутки после кормления. Колики регрессировали. Стул – через 2 недели исчезли прожилки крови, частота – 2–3 раза в сутки разжижен желтый, через месяц – желтый кашицеобразный без

примесей. Введен первый овощной прикорм – кабачковое пюре – реакция нормальная.

Через 6 месяцев при диагностическом введении продукта – творог 50 г, отмечено возобновление кожных высыпаний, разжижение стула.

Через 12 месяцев соблюдения строгой лечебной элиминационной безмолочной диеты при диагностическом введении продукта – творог 50 г, отмечена нормальная реакция. В течение трехдневного наблюдения за ребенком возобновления клинических симптомов не отмечалось, что свидетельствует о развитии вторичной пищевой толерантности у пациента в отношении к БКМ. Рекомендовано постепенное расширение рациона питания с введением молочных продуктов.

Уровень кальцидиола в сыворотке крови – 35 нг/мл.

Данный пример отражает сочетание кожных и гастроэнтерологических симптомов ПА у ребенка на фоне поступления в его организм БКМ, а также положительный быстрый эффект в регрессии клинической симптоматики от применения лечебной элиминационной безмолочной диеты, что еще раз подтверждает значение БКМ в качестве триггерного фактора в развитии клинических проявлений ПА у денного ребенка.

Иммунологическое обследование с определением уровней sIgE к БКМ: альфа-лактальбумину, бета-лактоглобулину и казеину нами было проведено у 68 (64,8%) пациентов с ПА.

Было установлено, что среди обследованных пациентов sIgE к альфа-лактальбумину отсутствовали у 14 ($20,6 \pm 4,9$ %) детей, к бета-лактоглобулину – у 16 ($23,5 \pm 5,1$ %), а к казеину – у 7 ($10,3 \pm 3,7$ %) пациентов. У всех данных детей мы регистрировали различные гастроинтестинальные проявления ПА без кожных и респираторных симптомов. Более чем у половины пациентов концентрация специфических антител к различным БКМ была очень низкой или низкой (0/I – I классы сенсibilизации). При этом средний уровень специфичности sIgE (II класс сенсibilизации) к альфа-лактальбумину установлен у 7 ($10,3 \pm 3,7$ %) детей, к

бета-лактоглобулину – у 8 ($11,8 \pm 3,9\%$), а к казеину – у 10 ($14,7 \pm 4,3\%$) пациентов. Умеренно высокий уровень специфических антител (III класс сенсibilизации) определяли лишь у 2 ($2,9 \pm 2,0\%$) детей к альфа-лактальбумину и у 3 ($4,4 \pm 2,3\%$) пациентов к казеину. При этом все дети со II–III классом сенсibilизации к БКМ имели сочетание кожных и гастроинтестинальных проявлений ПА. Высокие классы сенсibilизации к БКМ не были установлены нами ни у одного из обследованных пациентов с ПА.

Полученные результаты подтверждают, что у детей с ПА определение sIgE к БКМ не всегда позволяет диагностировать ПА. Более целесообразным является определение специфических антител к БКМ для диагностики аллергии у пациентов при сочетании кожных и гастроинтестинальных проявлений ПА. При этом при наличии изолированных гастроинтестинальных проявлений аллергии проведение данного анализа не является специфичным, что подтверждает не-IgE-опосредованный генез аллергии при вовлечении в патологический процесс преимущественно ЖКТ.

Анализ анамнеза заболевания у пациентов с ПА показал, что среди пациентов основной группы лишь в 26 ($24,8 \pm 4,2\%$) случаях родители детей обратились к нам за медицинской помощью впервые. В свою очередь, 79 ($75,2 \pm 4,2\%$) пациентов неоднократно обращались за медицинской помощью к педиатрам и семейным врачам. При этом назначаемое врачами лечение в большинстве случаев не приносило успеха.

Большинство детей подвергались многочисленным не всегда обоснованным диагностическим мероприятиям. 60 ($57,1 \pm 4,8\%$) пациентам многократно (до 4–5 раз) по рекомендации врача проводилось бактериологическое исследование кала. По результатам анализа пациентам назначались курсы бактериофагов и антибиотиков. Диагностика лактазной недостаточности (генотипирование) была проведена у 45 ($42,9 \pm 4,8\%$) детей. Уровень общего IgE был изучен у 38 ($36,2 \pm 4,7\%$) детей. УЗИ пилорического отдела желудка детям с частыми срыгиваниями было проведено 11 ($10,5 \pm 3,0\%$) больным, для исключения пилоростеноза.

Также нами был установлен ряд основных ошибочных направлений в терапии, назначаемых педиатрами и семейными врачами в лечении детей, страдающих ПА. Наиболее частым назначением врачей при грудном или смешанном вскармливании ребенка было использование ограничительных диет без исключения причинно-значимого аллергена у кормящих матерей. Наиболее часто врачами рекомендовалось исключить сладкие продукты – у 20 ($19,0 \pm 3,8\%$) матерей, цельное молоко (при сохранении употребления кисломолочных продуктов) – у 19 ($18,1 \pm 3,8\%$), овощи и фрукты, в т.ч. красные – у 16 ($15,2 \pm 3,5\%$), хлеб – у 10 ($9,5 \pm 2,9\%$), мясо (свинину и говядину) – у 4 ($3,8 \pm 1,9\%$). Двум ($1,9 \pm 1,3\%$) матерям рекомендовалось сменить употребление коровьего молока на козье, и также двум ($1,9 \pm 1,3\%$) – с целью стимуляции лактации было рекомендовано большее употребление молочных продуктов.

При искусственном вскармливании распространенной рекомендацией лечащих врачей было необоснованное назначения лечебных смесей – $47,6 \pm 4,9\%$ (95% ДИ 37,9–57,3%) пациентов. В большинстве случаев имело место многократная смена лечебных формул. Наиболее часто рекомендовались к использованию кисломолочные, безлактозные и гипоаллергенные смеси.

Результаты проведенного бактериологического исследования, а также длительно сохраняющаяся диарея приводили к необоснованному назначению антибактериальных препаратов (цефалоспорины, защищенные аминопенициллины) – 16 ($15,2 \pm 3,5\%$; 95% ДИ 8,2–22,2%) детей. В двух случаях имели место повторные курсы антибиотиков. Назначение кишечных антисептиков (нифуроксазид) установлено у 23 ($21,9 \pm 4,0\%$; 95% ДИ 13,8–29,9%) детей, а бактериофагов – у 35 ($33,3 \pm 4,6\%$; 95% ДИ 24,1–42,5%) пациентов. Также 42 ($40,0 \pm 4,8\%$; 95% ДИ 30,5 – 49,5 %) пациентам назначались длительные курсы ферментных препаратов, а 18 ($17,1 \pm 3,7\%$; 95% ДИ 9,8–24,4%) детей получали длительно курсы энтеросорбентов. У 35 ($33,3 \pm 4,6\%$; 95% ДИ 24,1–42,5%) пациентов применялись антигистаминные препараты I-го или II-го поколений. Распространенным назначением лечащих врачей детям с ПА было применение длительных курсов пре- и пробиотиков с многократными сменами препаратов в

основном без учета, микроорганизмов, включенных в их состав – у 86 ($81,9 \pm 3,8$ %; 95% ДИ 74,4– 89,4 %) пациентов. Длительность непрерывного использования пробиотиков в некоторых случаях достигала 6–7 месяцев. При этом назначенное лечение в большинстве случаев не приносило положительного эффекта.

Было установлено, что среди 26 пациентов, обратившихся к нам впервые, которым сразу была назначена таргетная элиминационная диагностическая, а затем лечебная диета, в 22 ($84,6 \pm 7,1$ %) случаях родители с первого консультативного приема строго придерживались назначенных диетических рекомендаций, что указывает на высокий уровень их комплаенса. В свою очередь, среди 79 пациентов, которые многократно были подвержены различным необоснованным методам исследования и назначению различных лекарственных средств, строгое соблюдение назначенной диетотерапии с первого консультативного приема отмечено лишь в 35 ($44,3 \pm 5,6$ %) семьях пациентов. В остальных случаях родители приходили к уверенности в эффективности назначенной диетотерапии спустя длительный промежуток времени (2–4 консультативных приема), что, естественно, пролонгировало сроки достижение положительного эффекта от назначенной терапии.

Клинический пример.

Приводим клинический случай из практики пациента с ПА (аллергией к БКМ) длительно наблюдавшегося у специалистов разного профиля, которому назначались множественные дополнительные исследования не приносившие положительного эффекта.

Больная И., 7 месяцев поступила в клинику с жалобами родителей на сыпь на коже лица, шеи, руках, периодические срыгивания, жидкий стул с прожилками крови.

Из анамнеза заболевания установлено, что вышеуказанные жалобы появились на четвертом месяце жизни. Мать ассоциирует возникновение симптомов с переводом ребенка с грудного на искусственное вскармливание, когда у ребенка появились кожные высыпания в виде эритематозно-папулезной

сыпи на коже щек, в дальнейшем высыпания распространились на кожу шеи, а затем на разгибательные поверхности рук. Также у ребенка отмечался жидкий стул до 3–4 раз в сутки желтого, а затем желто-зеленого, зеленого цвета, периодические срыгивания после еды.

С вышеуказанными жалобами родители обратились за помощью к педиатру, который рекомендовал сменить смесь с адаптированной на кисломолочную и назначил пробиотики – бифидумбактерин – без эффекта. В дальнейшем родители по рекомендациям лечащих врачей сменили 6 смесей – кисломолочные, адаптированные, антирефлюксные, а также смеси на основе козьего молока, что не приносило положительного эффекта. Ребенку было проведено бактериологическое исследование кала, где отмечалось снижение облигатной, и повышение условно патогенной флоры. По результатам анализа пациенту был назначен курс нифуроксазида на 5 дней и панкреатические ферментные препараты на две недели. При повторном исследовании кала также отмечался рост условно патогенной флоры. Ребенок был направлен на консультацию к детскому инфекционисту, – назначен курс цефтриаксона внутримышечно на 7 дней, пробиотики, повторный курс панкреатических ферментов, которые ребенок получал общим курсом в течение двух месяцев. На фоне данного лечения состояние ребенка ухудшилось – стул стал зеленый жидкий с частотой до 5 раз в сутки, в нем появилась примесь крови, срыгивания и кожные высыпания усилились. Назначено УЗИ органов брюшной полости – внутренние органы в пределах возрастной нормы, выраженный метеоризм. За последний месяц ребенок прибавил в весе лишь 200 г.

Ребенок от I беременности, протекавшей с гестозом в последнем триместре. Роды срочные, кесарево сечение. Масса тела при рождении 3300 г. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Аллергологический анамнез – у матери бронхиальная астма, у отца – сезонный аллергический ринит. Ребенок находился на грудном вскармливании до 3,5 месяцев. На момент поступления – искусственное вскармливание с применением смесей на основе козьего молока. Прикормы: овощной (цветная капуста, кабачок), молочная гречневая каша.

При объективном осмотре на момент поступления: состояние средней степени тяжести. Ребенок правильного телосложения. Масса тела – 7650 г. Ребенок беспокоен. На осмотр реагирует криком. Срыгивает необильно после и между кормлениями. В психомоторном развитии соответствует возрасту. Кожные покровы бледно-розовые. На коже щек, лба, шеи, разгибательных поверхностях рук отмечается эритематозно-папулезная сыпь. Видимые слизистые розовые. Над легкими ясный легочной звук, аускультативно – пуэрильное дыхание. Тоны сердца ритмичные. Живот умеренно вздут, симметричен. Печень выступает на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул до 5 раз в сутки жидкий, зеленый с прожилками крови. Мочеиспускания свободные, безболезненные.

Результаты обследования. В общем анализе крови – норма.

В общем анализе мочи – норма.

Биохимический анализ крови: глюкоза, общий белок, билирубин общий, прямой, трансаминазы, амилаза, кальций – в норме.

Уровень кальцидиола в сыворотке крови снижен – 22 нг/мл.

Диагноз. Атопический дерматит, младенческая распространенная форма, среднетяжелое течение, обострение. Младенческая регургитация. Пищевая аллергия (аллергия на белок коровьего молока).

Была назначена терапия:

- перевод ребенка на кормления смесями на основе высокогидролизированных сывороточных белков, исключение молочных каш сроком на 6 месяцев;
- пробиотики, содержащие *Lactobacillus rhamnosus* GG, курсом на 1 месяц;
- водный раствор холекальциферола 2000 ЕД/сутки 1 месяц, затем 1000 МЕ/сутки.
- Наружное лечение – обработка воспаленных участков кожи кремом, содержащим декспантенол 2 р/сутки, использование лечебной косметики для детей с атопическим дерматитом с целью увлажнения кожных покровов.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка с положительной динамикой. Через месяц сыпь полностью регрессировала. Срыгивания не беспокоят. Частота стула 2 раза в сутки, желтый кашицеобразный без патологических примесей.

Через 6 и 12 месяцев при диагностическом введении продукта – творог 30 г, отмечено возобновление кожных высыпаний, разжижение стула.

Через 18 месяцев при диагностическом введении молочного продукта симптомы ПА не отмечались, что свидетельствует о развитии вторичной пищевой толерантности у пациента в отношении к БКМ. Рекомендовано постепенное расширение рациона питания с введением молочных продуктов.

Уровень кальцидиола в сыворотке крови в норме – 36 нг/мл.

Данный пример отражает сочетание кожных и гастроэнтерологических симптомов ПА у ребенка на фоне поступления в его организм БКМ, а также использование необоснованной диагностической и лечебной программы, которая не позволила поставить правильный диагноз в короткие сроки и не только добиться регрессирования симптомов аллергии, но и ухудшить состояние ребенка. В свою очередь исключение из диеты ребенка продуктов, содержащих БКМ, использование лечебной смеси на основе высокогидролизованного сывороточного белка, а также дополнительная сапплементация водного раствора холекальциферола позволили добиться быстрого положительного эффекта в регрессии клинических симптомов ПА, формировании вторичной пищевой толерантности у пациента и нормализовать уровень витамина D у него.

Анализ данных, касающихся схем дополнительной сапплементации холекальциферола, используемых родителями, проживающих на территории Донецкой Народной Республики показал, что родители детей первого года жизни, страдающих ПА, в 51 ($48,6 \pm 4,9\%$) случае по разным причинам не проводили дополнительную сапплементацию витамина D своим детям. Среди основных причин, обуславливающих отсутствие профилактического приема витамина D, были боязнь родителей развития аллергических реакций или

усиление аллергических симптомов – у 17 ($33,3 \pm 6,1\%$) пациентов. Рекомендации педиатра о прекращении дополнительного введения водного раствора витамина по причинам: малые размеры большого родничка, наступление теплой и солнечной погоды, переход на смешанное или искусственное вскармливание, либо, наоборот, отсутствие информации со стороны педиатра о необходимости приема витамина D детям раннего возраста, выявлены у 21 ($41,2 \pm 6,9\%$) пациентов. Собственное решение родителей о прекращении приема витамина D их ребенком – 13 ($25,5 \pm 6,1\%$) детей.

Родители 32 ($30,5 \pm 4,5\%$) детей использовали схему приема профилактических доз витамина D по 500 МЕ в сутки, исключая летние месяцы. У 14 ($13,3 \pm 3,3\%$) детей применялся по назначению педиатра режим саплементации холекальциферола в дозе 500 МЕ/сутки через день, а 8 ($7,6 \pm 2,6\%$) детей витамин D получали по рекомендации лечащего врача лишь в течение первого полугодия жизни.

Таким образом, среди обследованных детей первого года жизни, страдающих ПА, ни в одном случае не проводилась саплементация витамина D регламентированная современными согласительными документами.

В дальнейшем нами было установлено, что среди детей, страдающих ПА и проживающих на территории Донецкой Народной Республики, преобладали пациенты со сниженным уровнем витамина D. Для детей с ПА наиболее характерным было наличие недостаточности данного микронутриента ($p < 0,05$). Так, доля таких пациентов в основной группе составила $57,1 \pm 4,8\%$ (95% ДИ 47,7–66,6%) детей. Нормальные показатели уровня витамина D среди пациентов с ПА были установлены лишь у $36,2 \pm 4,7\%$ (95% ДИ 27,0–45,4%) детей, что было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше относительно детей группы контроля. Для детей без проявлений ПА наиболее характерным является нормальный уровень витамина D – $85,0 \pm 5,6\%$ (95 % ДИ 73,9–96,1%) обследованных. Недостаточность данного микронутриента обнаружена лишь у $12,5 \pm 5,2\%$ (95 % ДИ 2,3–22,7%) детей группы контроля. Дефицит витамина D среди пациентов

основной группы регистрировался у $6,7 \pm 2,4$ % (95 % ДИ 1,9–11,4 %) детей, а в группе контроля – лишь у одного ребенка ($2,5 \pm 2,5$ %; 95 % ДИ 0,0–7,3%).

Анализ средних значений концентрации кальцидиола в сыворотке крови детей обследованных групп показал, что у пациентов первого года жизни с ПА он составил $28,8 \pm 6,3$ (95% ДИ 27,6–30,0) нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) относительно детей группы контроля – $34,3 \pm 5,1$ (95 % ДИ 32,6–35,9) нг/мл.

В дальнейшем на основании изучения обеспеченности витамином D детей первого года жизни, страдающих ПА и проживающих в различных районах Донецкой Народной Республики, были установлены отличия в степени обеспеченности данным микронутриентом пациентов в зависимости от дальности расположения районов их проживания к зоне проведения активных боевых действий.

Первую группу – 49 пациентов, составили дети из семей, проживающих в районах нашей Республики с наиболее активными боевыми действиями. Вторую группу – 56 детей, составили дети из семей, проживающих в относительно «мирных» районах.

Так, среди пациентов первой группы сниженный уровень витамина D был установлен у 40 ($81,6 \pm 5,5$ %; 95% ДИ 70,4–92,9%) больных, что было статистически значимо выше ($p < 0,001$) относительно второй группы, где снижение кальцидиола в сыворотке крови было обнаружено у 27 ($48,2 \pm 6,7$ %; 95 % ДИ 34,7–61,7 %) пациентов. В свою очередь, детей с нормальным содержанием витамина D в первой и второй группах было 9 ($18,4 \pm 5,5$ %) и 29 ($51,7 \pm 6,7$ %), соответственно.

Анализ средних значений концентрации кальцидиола в сыворотке крови пациентов обследованных групп показал, что у детей первой группы он составил $26,6 \pm 6,0$ (95% ДИ 24,8–28,3) нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) относительно детей второй группы – $30,8 \pm 5,9$ (95% ДИ 29,2–32,4) нг/мл.

В дальнейшем все пациенты с целью изучения влияния обеспеченности витамином D на клинические проявления ПА были разделены на две группы в

зависимости от уровня обеспеченности их витамином D: первая группа – 38 пациентов с нормальным содержанием кальцидиола в сыворотке крови, вторая группа – 67 детей со сниженным уровнем данного метаболита витамина D.

Было установлено, что в группе пациентов с низким уровнем витамина D детей с поливалентной ПА было 28 ($41,8 \pm 6,0$ %; 95 % ДИ 29,7–53,9 %), что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно пациентов с аллергией на несколько пищевых продуктов среди детей с нормальным уровнем витамина D – 8 ($21,1 \pm 6,6$ %; 95% ДИ 7,4–34,6%) детей.

Кожные проявления ПА у детей второй группы регистрировались нами статистически значимо чаще ($p < 0,001$) – у 48 ($71,6 \pm 5,5$ %; 95 % ДИ 60,6–82,7%) пациентов, относительно детей первой группы (нормальный уровень витамина D) – 13 ($34,2 \pm 7,8$ %; 95% ДИ 18,4–50,0%) больных. При этом проявления атопического дерматита также регистрировались статистически значимо ($p < 0,01$) чаще среди пациентов второй группы – 36 ($53,7 \pm 6,1$ %; 95 % ДИ 41,4–66,0 %) больных относительно пациентов первой группы – 8 ($21,1 \pm 6,7$ %; 95 % ДИ 7,5–34,6 %) детей. Так, в первой группе сравнения у 7 ($18,4 \pm 6,3$ %) детей отмечался атопический дерматит легкой степени и лишь у 1 ($2,6 \pm 2,6$ %) ребенка заболевание соответствовало средней степени тяжести. Атопический дерматит тяжелой степени среди пациентов первой группы не был установлен. В свою очередь, среди детей второй группы атопический дерматит легкой степени тяжести был установлен лишь у 1 ($1,5 \pm 1,5$ %) ребенка, средней степени тяжести – у 21 ($31,3 \pm 5,7$ %), тяжелой степени – у 14 ($20,9 \pm 5,0$ %) пациентов.

Установлено, что гастроинтестинальные проявления ПА регистрировались также статистически значимо ($p < 0,05$) чаще среди пациентов с нехваткой витамина D в сыворотке крови относительно детей с нормальным его содержанием.

Для обследованных детей с ПА характерным было наличие тяжелых патологических срыгиваний. Так, диагноз младенческой регургитации был выставлен у 52 ($77,6 \pm 5,1$ %; 95 % ДИ 67,4–87,9 %) детей второй группы, что было статистически значимо ($p < 0,05$) чаще, относительно пациентов первой группы –

21 ($55,3 \pm 8,2$ %; 95 % ДИ 38,7–71,8 %) ребенок. При этом среди пациентов с ПА и нормальным уровнем обеспеченности витамином D у половины обследованных – 19 ($50,0 \pm 8,1$ %; 95% ДИ 33,3– 66,7 %), отмечались срыгивания соответствующие 3 баллам. Доля данных пациентов в первой группе была статистически значимо ($p < 0,05$) большей относительно соответствующей доли больных во второй группе. У 12 ($31,6 \pm 7,6$ %; 95% ДИ 16,1– 47,1 %) детей первой группы отмечались срыгивания, соответствующие 4 баллам. Лишь у 7 ($18,4 \pm 6,3$ %; 95% ДИ 5,5–31,3 %) пациентов первой группы мы регистрировали срыгивания, соответствующие 5 баллам. При этом среди пациентов с ПА и низким уровнем витамина D количество детей со средней степенью тяжести срыгиваний (3 балла) было статистически значимо ($p < 0,05$) меньше – 10 ($14,9 \pm 4,3$ %; 95% ДИ 6,7–23,7%) больных, относительно количества детей с тяжелыми срыгиваниями (4–5 баллов) в данной группе. Так, количество пациентов со срыгиваниями, соответствующими 4 баллам во второй группе, составило 25 ($37,3 \pm 6,0$ %; 95% ДИ 25,4–49,2%) детей. А количество пациентов со срыгиваниями максимальной степени тяжести составило – 32 ($47,8 \pm 6,1$ %; 95 % ДИ 35,5–60,0%) ребенка, что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно соответствующей доли детей в первой группе.

Младенческие колики также регистрировались нами среди пациентов с низкой обеспеченностью витамином D статистически значимо ($p < 0,05$) чаще – 51 ($76,1 \pm 5,2$ %; 95% ДИ 86,6–65,6%) ребенок из второй группы, относительно детей с нормальным уровнем данного микронутриента – 21 ($55,3 \pm 8,1$ %; 95% ДИ 86,6–65,6%) ребенок. При этом среди пациентов второй группы преобладали дети с тяжелыми коликами длительностью до 5–6 часов, которые возникали в любое время суток, изнуряющие ребенка – 45 ($67,2 \pm 5,8$ %; 95% ДИ 55,6–78,7%). В первой группе количество пациентов с тяжелой выраженностью колик составило – 10 ($26,3 \pm 7,2$ %; 95% ДИ 11,6–41,0%) детей.

Наиболее распространенным изменением характера стула у детей с ПА было наличие диареи, которая среди пациентов с ПА также статистически значимо ($p < 0,05$) чаще регистрировались среди детей с низкой обеспеченностью

витамина D. Так в первой группе явления диареи регистрировались у 25 ($65,8 \pm 7,8$ %; 95% ДИ 50,0–81,6%) детей. В свою очередь, во второй группе количество таких пациентов составило 57 ($85,1 \pm 4,4$ %; 95% ДИ 76,3–93,8%) больных.

Сочетание жидкого стула с примесью крови в кале отмечалось среди пациентов с ПА и нехваткой витамина D также статистически значимо ($p < 0,05$) чаще относительно детей с нормальной обеспеченностью данным микронутриентом. Так среди пациентов первой группы кровь в стуле регистрировалась нами лишь у 3 ($7,9 \pm 4,4$ %; 95 % ДИ 10,9–16,9%) пациентов, а во второй группе – у 20 ($30,0 \pm 5,6$ %; 95 % ДИ 18,6–41,1%) детей.

У пациентов первой группы явления запора отмечали у 11 ($16,4 \pm 4,6$ %; 95% ДИ 7,3– 25,5%) пациентов, а во второй группе – у 7 ($18,4 \pm 6,3$ %; 95% ДИ 5,5– 31,3 %) детей.

Дефицит массы тела у детей с аллергией к БКМ и низким уровнем кальцидиола в сыворотке крови регистрировали у 34 ($50,7 \pm 6,2$ %; 95% ДИ $38,5 \pm 63,0$ %) пациентов, а среди пациентов с нормальным содержанием витамина D – у 18 ($47,4 \pm 8,2$ %; 95% ДИ 30,7–64,0%) больных.

Было установлено, что дети с нехваткой витамина D имеют статистически значимо ($p < 0,05$) более высокие баллы по шкале CoMiSS относительно пациентов с нормальным содержанием данного микронутриента, что указывает у них на более тяжелую выраженность клинических симптомов аллергии к БКМ. Так, среди пациентов с нормальной обеспеченностью витамином D, средний бал в группе по шкале CoMiSS составил $15,0 \pm 0,6$ (95% ДИ 13,7–16,4), что было статистически значимо ниже ($p < 0,05$) относительно детей, страдающих ПА, но имеющих сниженный уровень витамина D – $19,6 \pm 0,6$ (95% ДИ 18,5–20,7).

Таким образом, после проведения анализа обеспеченности витамином D пациентов, страдающих ПА, а также влияния его концентрации на наличие и выраженность клинических проявлений аллергии было установлено, что среди детей с низкой обеспеченностью витамином D чаще отмечается поливалентная ПА, относительно пациентов с нормальным содержанием данного микронутриента. При этом у детей в условиях недостаточной обеспеченности

витамином D клинических проявлений ПА возникают достоверно чаще, а выраженность симптоматики имеет более тяжелый характер, относительно детей с нормальной обеспеченностью микронутриента.

На третьем этапе была изучена эффективность использования разработанной схемы саплементации водного раствора холекальциферола на фоне использования лечебной элиминационной безмолочной диеты на сроки формирования вторичной пищевой толерантности к БКМ.

Установлено, что в течение месяца применения элиминационной безмолочной диеты клинические проявления ПА у всех детей с аллергией к БКМ имели положительную тенденцию к регрессированию. При этом данная динамика в основной группе была более выраженной. Так, среди пациентов основной группы кожные и гастроинтестинальные проявления в течение первого месяца лечения полностью купировались у 43 ($86,0 \pm 4,9\%$) детей, что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно детей группы сравнения – 32 ($64,0 \pm 6,8\%$) пациентов. При этом среди пациентов, которым проводилась саплементация витамина D по рекомендованной нами схеме, средний бал в группе по шкале CoMiSS составил $3,6 \pm 0,6$ (95% ДИ 2,2–4,9), а в группе сравнения – $4,6 \pm 0,3$ (95% ДИ 4,0–5,3).

Через 6 месяцев проводимого наблюдения в основной группе пациентов, которые получали саплементацию витамина D по предложенной нами схеме, развитие толерантности к БКМ было достигнуто у 27 ($54,0 \pm 7,0\%$; 95% ДИ 39,7–68,3 %) детей, а в группе сравнения – у 23 ($46,0 \pm 7,0\%$; 95% ДИ 31,7–60,3%) пациентов. При этом 15 ($55,6 \pm 9,6\%$ – от сформировавших вторичную пищевую толерантность) детей первой группы и 14 ($60,9 \pm 10,2\%$ – от сформировавших толерантность) пациентов второй группы имели исходно нормальные показатели уровня витамина D.

Через 12 месяцев использования лечебной элиминационной безмолочной диеты на фоне дополнительной саплементации витамина D толерантность к БКМ была достигнута у 35 ($70,0 \pm 6,5\%$; 95% ДИ 56,8–83,2%) детей основной группы, что было статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно детей группы

сравнения – 25 ($50,0 \pm 7,1\%$; 95% ДИ 35,7–64,4%) пациентов. При этом 20 ($57,1 \pm 8,4\%$ – от сформировавших толерантность) детей первой группы и 18 ($72,0 \pm 9,0\%$ – от сформировавших толерантность) пациентов второй группы имели исходно нормальные показатели уровня витамина D.

Спустя 18 месяцев наблюдения среди пациентов основной группы толерантность к БКМ была достигнута у 40 ($80,0 \pm 5,7\%$; 95 % ДИ 68,5–91,5 %) детей, что статистически значимо ($p < 0,05$) превышало количество данных пациентов в группе сравнения – 30 ($60,0 \pm 6,9\%$; 95 % ДИ 45,9–74,0%) детей.

Через 24 месяца использования лечебной элиминационной безмолочной диеты в сочетании с сапплиментацией витамина D в основной группе пациентов толерантность к БКМ была сформирована у 44 ($88,0 \pm 4,6\%$; 95 % ДИ 78,7–97,3 %) детей, что также статистически значимо ($p < 0,05$) превышало количество данных пациентов в группе сравнения – 35 ($70,0 \pm 6,5\%$; 95% ДИ 56,8 –74,0%) больных.

Спустя 30 месяцев наблюдения за пациентами в основной группе толерантность к БКМ достигнута у 46 ($92,0 \pm 3,8\%$; 95% ДИ 84,2–99,8%) детей, что статистически значимо ($p < 0,05$) превышало количество данных пациентов в группе сравнения – 38 ($76,0 \pm 6,0\%$; 95 % ДИ 63,7–88,3%) детей.

Переносимость использования водного раствора витамина D можно было расценить у всех детей как хорошую.

В основной группе и группе сравнения пищевая толерантность к БКМ была достигнута всего 84 пациентов. При этом установлено, что нормальные показатели уровня витамина D среди данных детей были установлены у 82 ($97,6 \pm 1,7\%$; 95% ДИ 94,3–100,0%) пациентов, а недостаточность данного микронутриента – лишь у 2 ($2,4 \pm 1,7\%$; 95 % ДИ 0,9–5,7%). Следовательно, у детей со сформировавшейся вторичной пищевой толерантностью к БКМ статистически значимо ($p < 0,001$) преобладает доля детей с нормальным уровнем витамина D. При этом доля пациентов с нормальной концентрацией витамина D среди данных детей является статистически значимо ($p < 0,001$) большей относительно пациентов с клиническими проявлениями аллергии к БКМ,

обследованных нами на первом этапе исследования исходно – $97,6 \pm 1,7\%$ (95% ДИ 91,8–99,7%) и $36,2 \pm 4,7\%$ (95% ДИ 27,0–45,4 %) пациентов, соответственно.

Среди пациентов, у которых толерантность к БКМ не была сформирована – 21 ребенок, преобладали дети с низким уровнем витамина D – 18 ($85,7 \pm 7,8\%$; 95 % ДИ 69,4–99,8%) больных. Количество детей с нормальным уровнем витамина D среди данных пациентов составило лишь 3 ($14,3 \pm 7,8\%$; 95% ДИ 2,0–30,6%) ребенка, что было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше относительно детей у которых была сформирована вторичная пищевая толерантность к БКМ.

Клинический пример.

Приводим клинический случай из практики пациента с ПА (аллергией к БКМ), получившего курс сапплементации водным раствором холекальциферола по разработанной нами схеме в дополнение к проводимой лечебной безмолочной элиминационной диетотерапии.

Больной И., 6 месяцев поступил в клинику с жалобами родителей на сыпь на коже лица и частый жидкий стул.

Из анамнеза заболевания установлено, что вышеуказанные жалобы появились у ребенка в возрасте 3 месяцев. Мать ассоциирует возникновение симптомов с переводом ребенка с грудного на смешанное вскармливание, когда у ребенка впервые появились кожные высыпания в виде эритематозно-папулезной сыпи на коже лба и щек. Также у ребенка с возраста 3 месяцев отмечался частый жидкий стул до 4–5 раз в сутки желто-зеленого, зеленого цвета.

С вышеуказанными жалобами родители обратились за помощью к педиатру, который рекомендовал прием ферментных препаратов, энтеросорбентов, пробиотиков, которые ребенок принимал в течение месяца, однако положительного эффекта не отмечалось. Пациенту назначено УЗИ органов брюшной полости – внутренние органы в пределах возрастной нормы, выраженный метеоризм; бактериологическое исследование кала – рост условно патогенной флоры.

Ребенок от I беременности, протекавшей с острой респираторной вирусной инфекцией в последнем триместре. Мать ребенка во время беременности проживала в Петровском районе г. Донецка, находящемся в близости от проведения активных боевых действий. Роды срочные, кесарево сечение. Масса тела при рождении 3500 г. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Аллергологический анамнез – у матери сезонный аллергический ринит. Ребенок находился на грудном вскармливании до 3 месяцев. На момент поступления – смешанное вскармливание с применением кисломолочных смесей. Прикорм овощной (кабачок).

При объективном осмотре на момент поступления: состояние средней степени тяжести. Ребенок правильного телосложения. Масса тела – 6500 г. Ребенок беспокоен. На осмотр реагирует криком. В психомоторном развитии соответствует возрасту. Кожные покровы бледно-розовые. На коже щек, лба отмечается эритематозно-папулезная сыпь. Видимые слизистые розовые. Над легкими ясный легочной звук, аускультативно – пуэрильное дыхание. Тоны сердца ритмичные. Живот умеренно вздут, симметричен. Печень выступает на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул до 5 раз в сутки жидкий, зеленого цвета. Мочеиспускания свободные, безболезненные.

Результаты обследования. В общем анализе крови норма.

В общем анализе мочи норма.

Биохимический анализ крови: глюкоза, общий белок, билирубин общий, прямой, трансаминазы, амилаза, кальций – в норме.

Уровень кальцидиола в сыворотке крови снижен – 21 нг/мл.

Диагноз. Атопический дерматит, ограниченная форма, легкое течение, обострение. Пищевая аллергия (аллергия на белок коровьего молока).

Была назначена терапия:

- полное исключение из рациона матери продуктов на основе коровьего молока сроком на 1 месяц с дальнейшей оценкой симптомов ПА у пациента и при наличии положительной клинической динамики –

продолжением лечебной элиминационной безмолочной диеты на 6 месяцев;

- перевод ребенка на кормления смесями на основе высокогидролизованных сывороточных белков сроком на 6 месяцев с дальнейшим пробным диагностическим введением молочного продукта;
- пробиотики, содержащие *Lactobacillus rhamnosus* GG, курсом на 1 месяц;
- водный раствор холекальциферола 2000 ЕД/сутки 1 месяц, затем 1000 МЕ/сутки;
- наружное лечение – обработка воспаленных участков кожи кремом, содержащим декспантенол 2 р/сутки.

На фоне проводимой терапии в состоянии ребенка отмечается положительная динамика. Через месяц сыпь полностью регрессировала. Частота стула 1–2 раза в сутки, желтый кашицеобразный без патологических примесей.

Через 6 и 12 месяцев при диагностическом введении продукта – творог 50 г, отмечено возобновление кожных высыпаний, разжижение стула.

Через 18 месяцев при диагностическом введении продукта симптомы ПА не отмечались, что свидетельствует о развитии вторичной пищевой толерантности у пациента в отношении к БКМ. Рекомендовано постепенное расширение рациона питания с введением молочных продуктов.

Уровень кальцидиола в сыворотке крови в норме (38 нг/мл).

Данный пример отражает сочетание кожных и гастроэнтерологических симптомов ПА у ребенка на фоне поступления в его организм БКМ. В свою очередь использование лечебной смеси на основе высокогидролизованного сывороточного белка, а также полное исключение продуктов на основе БКМ из рациона матери на фоне саплементации водного раствора холекальциферола по предложенной нами схеме, позволили добиться быстрого положительного эффекта в регрессии клинических симптомов ПА, формировании вторичной пищевой толерантности к БКМ у пациента и нормализовать уровень витамина D у него, что подтверждает эффективность проведенной больному терапии.

Таким образом, использование предложенной схемы саплиментации витамина D в дополнение к использованию лечебной элиминационной безмолочной диеты по схеме 2000 МЕ/сутки курсом 1 месяц (лечебная доза), а затем 1000 МЕ/сутки (профилактическая доза) до формирования вторичной толерантности к БКМ у ребенка или 30 месяцев, позволяет сократить сроки купирования основных кожных и гастроинтестинальных проявлений ПА, а также ускорить сроки развития вторичной пищевой толерантности к БКМ и добиться ее за 30 месяцев у $92,0 \pm 3,8\%$ детей. В свою очередь, использование лишь одной лечебной элиминационной безмолочной диеты без сапплементации холекальциферола приводит к формированию вторичной пищевой толерантности к БКМ за период в 30 месяцев достоверно реже – у $76,0 \pm 6,0\%$ больных.

При этом формирование вторичной пищевой толерантности к БКМ у детей с исходно нормальным содержанием витамина D происходит значительно раньше относительно пациентов с низким уровнем данного микронутриента.

Кроме того, формирование вторичной пищевой толерантности к БКМ у детей, страдающих ПА, происходит на фоне нормализации обеспеченности их организма витамином D, что необходимо учитывать при ведении данных пациентов и доказывает необходимость сапплементации витамина D у пациентов, страдающих ПА.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обоснование и достигнуто новое решение актуальной научной задачи современной педиатрии – на основании изучения обеспеченности витамином D и влияния недостаточности данного микронутриента на выраженность клинических проявлений ПА улучшить эффективность лечения детей, страдающих аллергией к БКМ, путем дополнительного приема витамина D на фоне использования элиминационной лечебной безмолочной диетотерапии.

1. В ведении детей, страдающих ПА, характерным являются множественные ошибки с необоснованным использованием лечебных молочных смесей на основе коровьего молока – $47,6 \pm 4,9\%$ (95% ДИ 37,9–57,3 %), а также приема различных медикаментозных препаратов: антибиотиков – $15,2 \pm 3,5\%$ (95 % ДИ 8,2–22,2%) детей, энтеросептиков – $21,9 \pm 4,0\%$ (95 % ДИ 13,8–29,9 %), бактериофагов – $33,3 \pm 4,6\%$ (95 % ДИ 24,1–42,5%), ферментных препаратов – $40,0 \pm 4,8\%$ (95 % ДИ 30,5–49,5%), энтеросорбентов – $17,1 \pm 3,7\%$ (95% ДИ 9,8–24,4%), антигистаминных – $33,3 \pm 4,6\%$ (95% ДИ 24,1–42,5%), длительных курсов пробиотиков без учета штаммоспецифичности – $81,9 \pm 3,8\%$ (95% ДИ 74,4–89,4%) пациентов, что впоследствии снижает комплаентность родителей к назначенной ребенку диагностической, а затем лечебной диетотерапии с исключением причинно-значимых аллергенов.
2. Для детей первого года жизни, страдающих ПА, проживающих в Донецкой Народной Республике в условиях военного конфликта, характерна недостаточная обеспеченность витамином D, которая встречается статистически значимо ($p < 0,05$) чаще – у $57,1 \pm 4,8\%$ (95% ДИ 47,7–66,6 %) данных пациентов относительно здоровых детей – у $12,5 \pm 5,2\%$ (95% ДИ 2,3–22,7%). При этом среди больных,

проживающих вблизи территорий с активными боевыми действиями, доля пациентов со сниженным уровнем витамина D является статистически значимо ($p < 0,001$) большей – $81,6 \pm 5,5\%$ (95% ДИ 70,4–92,9 %) больных в сравнении с соответствующей долей среди пациентов, проживающих вдали от проведения военных столкновений – у $48,2 \pm 6,7\%$ (95 % ДИ 34,7–61,7%) пациентов.

3. Для пациентов с ПА и низким уровнем витамина D более характерным является сочетание различных клинических проявлений аллергии относительно больных с нормальным содержанием данного микронутриента: атопический дерматит – у $53,7 \pm 6,1\%$ (95% ДИ 41,4–66,0%) и у $21,1 \pm 6,7\%$ (95% ДИ 7,5–34,6%) детей ($p < 0,01$); младенческая регургитация – у $77,6 \pm 5,1\%$ (95 % ДИ 67,4–87,9 %) и у $55,3 \pm 8,2\%$ (95 % ДИ 38,7–71,8 %), $p < 0,05$; колики – у $76,1 \pm 5,2\%$ (95 % ДИ 86,6–65,6%) и у $55,3 \pm 8,1\%$ (95 % ДИ 86,6–65,6 %), $p < 0,05$; диарея – у $85,1 \pm 4,4\%$ (95 % ДИ 76,3–93,8 %) и у $65,8 \pm 7,8\%$ (95 % ДИ 50,0–81,6 %) детей, $p < 0,05$; кровь в стуле – у $30,0 \pm 5,6\%$ (95 % ДИ 18,6–41,1 %) и у $7,9 \pm 4,4\%$ (95 % ДИ 10,9–16,9%) детей, $p < 0,05$, соответственно. При этом для пациентов с низкой обеспеченностью витамином D свойственны более выраженные клинические симптомы аллергии к БКМ относительно пациентов с нормальным содержанием данного микронутриента. Так, по шкале CoMiSS средний балл в группах составил: $19,6 \pm 0,6$ (95 % ДИ 18,5–20,7) и $15,0 \pm 0,6$ (95% ДИ 13,7–16,4) баллов ($p < 0,05$), соответственно.
4. Проживание беременной в районах, расположенных вблизи территорий, где проводятся активные боевые действия, повышает шанс формирования ПА у будущего ребенка в 6,1 раза (ОШ = 6,1 (95 % ДИ 2,2–16,9)), наряду с такими известными анамнестическими факторными признаками, как наличие аллергии и патологии ЖКТ у матери (в 9,5

(ОШ=9,5 (95 % ДИ 3,2–28,7) и в 4 раза (ОШ=4,0 (95 % ДИ 1,6–10,6)), соответственно, а также рождение ребенка путем кесарева сечения – в 4,5 раза (ОШ=4,5 (95% ДИ 1,2–15,0)).

5. Дополнительный прием водного раствора витамина D по разработанной схеме 2000 МЕ/сутки курсом 1 месяц, а затем по 1000 МЕ/сутки на 30 месяцев или до достижения у ребенка развития вторичной пищевой толерантности к БКМ на фоне использования лечебной безмолочной элиминационной диеты в сравнении детьми, не получающими витамин D, позволяет статистически значимо ($p < 0,05$) сократить сроки формирования вторичной пищевой толерантности к БКМ у детей с ПА: у $92,0 \pm 3,8$ % (95 % ДИ 84,2–99,8 %) и у $76,0 \pm 6,0$ % (95 % ДИ 63,7–88,3%) детей, соответственно, к 30-ти месячному периоду наблюдения.
6. Формирование вторичной пищевой толерантности к БКМ происходит на фоне нормализации уровня витамина D у детей в $97,6 \pm 1,7$ % (95 % ДИ 94,3–100,0%) случаев. Для детей с сохраняющейся ПА на фоне применения лечебной безмолочной элиминационной диеты характерна низкая обеспеченность витамином D – $85,7 \pm 7,8$ % (95 % ДИ 69,4–99,8 %) ($p < 0,001$) пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с ПА рекомендовано определение уровня кальцидиола в сыворотке крови для оценки их обеспеченности витамином D.
2. Диагностика ПА с преобладанием гастроинтестинальных проявлений в первую очередь должна основываться на изучении жалоб, анамнеза, данных объективного обследования и результатах диагностической элиминационной диеты с ограничением использования дополнительных малоинформативных лабораторных и инструментальных методов исследования, проведение которых впоследствии снижает приверженность родителей к назначенной таргетной элиминационной диете.
3. В лечении гастроинтестинальных проявлений ПА у детей раннего возраста основным методом терапии является использование лечебной диеты с полным исключением причинно-значимых аллергенов с ограниченным применением препаратов, направленных на коррекцию процессов пищеварения и нарушений кишечной микробиоты.
4. В терапии детей с аллергией к БКМ на фоне использования лечебной безмолочной элиминационной диеты рекомендован дополнительный прием водного раствора витамина D по схеме 2000 МЕ/сутки курсом 1 месяц, а затем по 1000 МЕ/сутки на 30 месяцев или до достижения у ребенка развития вторичной пищевой толерантности к аллергену.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ESPGHAN – Европейская ассоциация детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

EAASI – Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии

FPIES – синдром энтероколита, индуцированный пищевыми белками

sIgE – специфические иммуноглобулины класса E

VDR – рецептор к витамину D

WAO – всемирная организация по аллергии

ПА – пищевая аллергия

БКМ – белки коровьего молока

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

ОШ – отношение шансов

САР – снижение абсолютного риска

УЗИ – ультразвуковое исследование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фенотипы пищевой аллергии у детей / В. А. Ревякина [и др.] // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № 1. – С. 75-80.
2. Макарова, С. Г. Двенадцать мифов о пищевой аллергии у детей / С. Г. Макарова // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 16. – С. 522-328.
3. Аллергия у детей: от теории к практике / [Л. С. Намазова-Баранова и др.]. – Москва : Союз педиатров России, 2010–2011. – 668 с. – (Современная педиатрия: от теории – к практике).
4. Пищевая аллергия : руководство для врачей / под ред. А. А. Баранова [и др.]. – Москва : ПедиатрЪ, 2013. — 159 с. – (Болезни детского возраста от А до Я. Вып. 4).
5. Частота виявлення алергічних реакцій на харчові продукти у дітей з атопічним дерматитом та патологією травного тракту / Т. О. Крючко [та ін] // Здоровье ребенка. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 199–204.
6. Мухортых, В. А. Секреторный IgA в оценке эффективности комплексной терапии пищевой аллергии у детей / В. А. Мухортых, И. А. Ларькова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 158–159.
7. Лабораторные предикторы эффективности аллергенспецифической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией / О. А. Ерешко [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2017. — Т. 96, № 2. — С. 41–46.
8. Мачарадзе, Д. Ш. Пищевая аллергия у детей и взрослых: клиника, диагностика, лечения / Д. Ш. Мачарадзе. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 392 с.
9. Маталыгина, О. А. Пищевая толерантность и проблемы ее восстановления при непереносимости белков коровьего молока / О. А. Маталыгина // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 281-286.

10. Новик, Г. А. Стратегия формирования толерантности у детей с пищевой аллергией / Г. А. Новик // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 70–77.
11. Пампура, А. Н. Пищевая аллергия у детей раннего возраста / А. Н. Пампура, Е. Е. Варламов, Н. Г. Конюкова // Педиатрия. – 2016. – Т. 95, № 3. – С. 152-157.
12. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines / A. Fiocchi [et al.] // World Allergy Organ J. 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 57–161.
13. Захарова, И. Н. Пищевая аллергия у детей: с чем связан ее рост? / И. Н. Захарова, И. В. Бережная // Медицинский совет. – 2018. – № 17. – С. 156-162.
14. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста : практические рекомендации / под ред. А.А. Баранова [и др.] ; Союз педиатров России. – Москва : ПедиатрЪ, 2014. – 48 с.
15. Пищевая аллергия у детей: клинические проявления, правильная диетотерапия, клинические случаи / Т. А. Филатова [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – № 4 (55). – С. 18-24.
16. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) section on pediatrics and the EAACI-Clements von Pirquet Foundation / P. A. Eigenmann [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 195–209.
17. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике / С. Г. Макарова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2015. — Т. 70, № 1. — С. 41–46.
18. Пищевая аллергия к куриному яйцу: обзор современных исследований / М. М. Федотова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 156–166.
19. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the

- Adverse. Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / A. Nowak-Węgrzyn [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 139, № 4. – P. 1111–1126.
20. Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies / S. A. Alduraywish [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 28, № 1. – P. 30–37.
21. Human milk and allergic diseases: an unsolved puzzle / D. Munblit [et al.] // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9, № 8. – E894.
22. Маски пищевой аллергии у детей / Д. В. Печкуров [и др.] // *Практическая медицина.* – 2018. – № 2 (113). – С. 5-10.
23. Нутритивный статус детей с пищевой аллергией / О. Н. Титова [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 156.
24. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy / A. Muraro [et al.] // *Allergy.* – 2016. – Vol. 69, № 8. – P. 1008–1025.
25. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome) / A. Price [et al.] // *Dermatitis.* – 2015. – Vol. 26, № 2. – P. 78–88.
26. Ванденплас, И. Комментарии к практическим рекомендациям ESPGHAN по диагностике и лечению аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста / И. Ванденплас, И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // *Consilium Medicum. Педиатрия.* – 2016. – № 3. – С. 7–12.
27. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines / S. Koletzko [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2014. – Vol. 55, № 2. – P. 221–229.
28. Longitudinal study shows improved nutrient intakes and growth with an amino acid formula for children ≥ 1 y with cow's milk allergy and related conditions / K. Sorensen [et al.] // *Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 17–21 June 2017. – Helsinki, Finland, 2017. – Vol. 72. – S103.*
29. Critical issues in food allergy: a National Academies Consensus Report / S. H. Sicherer // *Pediatrics.* – 2017. – Vol. 140, № 2. – P. e20170194.

30. Захарова, И. Н. Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками (FPIES): современные принципы диагностики и лечения на основании анализа положений международного консенсуса / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2018. – № 1. – С. 15-22.
31. Жарин, В. А. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость, методы диагностики / В. А. Жарин, С. В. Федорович // Медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 141–145.
32. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии на белок коровьего молока у детей / С. Г. Макарова [и др.] // Медицинский совет. – 2014. – № 1. – С. 28-34.
33. Eosinophilic colitis in children / U. Grzybowska-Chlebowczyk [et al.] // Postepy Dermatol Alergol. – 2017. – Vol. 34, № 1. – P. 52–59.
34. Ревякина, В. А. Сложности диагностики и тактики ведения детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии / В. А. Ревякина // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 18. – С. 4-14.
35. Черниш, Ю. Р. Сучасні особливості ведення дітей із гастроінтестинальною формою харчової алергії / Ю. Р. Черниш, О. М. Охотнікова // Здоровье ребенка. – 2018. – Т. 13, № 2. С. 215-223.
36. Захарова, И. Н. Пищевая аллергия: типичные ошибки педиатров / И. Н. Захарова // Медицинский совет. – 2017. – № 9. – С. 162-164.
37. Vitamin D-binding protein and vitamin d status of black Americans and white Americans / C. E. Powe [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, № 21. – P. 1991-2000.
38. Новикова, В. П. Диагностика аллергических заболеваний ЖКТ в педиатрической практике / В. П. Новикова // Детская гастроэнтерология 2019 : избранные труды общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов / под общ.ред. А. И. Хавкина [и др.]. – Москва : ИД «ФСП», 2019. – Т. 1. – С. 5-32.

39. Харчова алергія на білок коров'ячого молока чи непереносимість лактози? Принципи диференціальної діагностики й дієтотерапії / С. Л. Няньковський [и др.] // Здоров'є ребенка. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 171-176.
40. Systemic innate immune activation in food protein-induced enterocolitis syndrome / R. Goswami [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 139, № 6. – P. 1885-1896.
41. Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками / Д. Б. Мунблит [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 6. – С. 150-156.
42. Papadopoulou, A. Eosinophilic esophagitis: an emerging disease in childhood — review of diagnostic and management strategies / A. Papadopoulou, J. A. Dias // Front Pediatr. – 2014. – Vol. 2. – P. 129.
43. Новикова, В. П. Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками, в практике педиатра / В. П. Новикова, А. А. Похлебкина // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 69–74.
44. Налетов, А. В. Клинический случай синдрома энтероколита, индуцированного пищевыми белками, у ребенка раннего возраста / А. В. Налетов, Д. И. Масюта, Н. П. Гуз // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 214-218.
45. Иванов, Д. О. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у новорожденных / Д. О. Иванов, Н. М. Богданова // Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии : сборник трудов. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 97-145.
46. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? / С. Г. Макарова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 345-353.
47. Камилова, А. Т. Описание клинического случая синдрома энтероколита, индуцированного белками пищи у ребенка / А. Т. Камилова, С. И. Геллер //

Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XXV Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, Москва, 13-15 марта 2018 г. – Москва, 2018. – С. 72-76.

48. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children / J. C. Caubet [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 28, № 1. – P. 6–17.

49. Guarino, M. P. Eosinophilic esophagitis: new insights in pathogenesis and therapy / M. P. Guarino, M. Cicala, J. Behar // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 66–77.

50. Ревякина, В. А. Клинические проявления и современные направления в терапии гастроинтестинальных проявлений аллергии / В. А. Ревякина // *Медицинский оппонент.* – 2018. – № 3. – С. 54-58.

51. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics / B. M. Harvey [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2014. – Vol. 75, № 2. – P. 343–351.

52. Захарова, И. Н. Грудное вскармливание: ответы на некоторые сложные вопросы кормящих женщин / И. Н. Захарова, Е. Б. Мачнева // *Медицинский совет.* – 2017. – № 1. – С. 60-65.

53. IgG и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста / И. А. Деев [и др.] // *Педиатрическая фармакология.* – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 283–289.

54. Wambre, E. Oral tolerance development and maintenance / E. Wambre, D. Jeong // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* - 2018. - Vol. 38, № 1. - P. 27–37.

55. Monitoring the impact of cow's milk allergy on children and their families with the FLIP questionnaire a six month follow up study / A. Mikkelse [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 26, № 5. – P. 409–415.

56. Питание детей с пищевой аллергией / О. В. Трусова [и др.] // *Педиатр.* – 2018. – Т. 8 (спецвыпуск). – С. М328-М329.

57. Введение прикорма и пищевая аллергия: новые исследования и современные клинические рекомендации / Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 196-201.
58. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы / С. Г. Макарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 21–29.
59. Гурова, М. М. Роль кишечной микробиоты в формировании пищевой непереносимости / М. М. Гурова, Т. А. Романова, В. С. Попова // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 229-232.
60. Ассоциация между атопическими и неатопическими аллергическими болезнями у детей / А. Е. Абатуров [и др.] // Медичні перспективи. - 2018. - Т. 23. - № 1, ч. 1. - С. 146-153.
61. Кесарево сечение. Оправдан ли выбор? Риски для здоровья детей / И. Н. Захарова [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 17. – С. 16-21.
62. Кесарево сечение и проблемы лактации у женщин / И. Н. Захарова [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 17. – С. 22-29.
63. Мировой опыт использования спорообразующих бацилл для лечения и профилактики пищевой аллергии у детей / Л. С. Овчаренко [и др.] // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 366-369.
64. Mehr, S. What do allergists in practice need to know about non-IgE-mediated food allergies / S. Mehr, T. Brown-Whitehorn // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2019. – Vol. 122, № 6. – P. 589-597.
65. Результаты открытого многоцентрового исследования в России: высокогидролизная смесь на основе сывороточного белка с пребиотиками галакто- и фруктоолигосахаридами эффективно купирует симптомы атопического дерматита / А. Н. Пампура [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 4. – С. 96-104.

66. Mode of delivery and atopic phenotypes: old questions new insights? A retrospective study / C. Cuppari [et al.] // *Immunobiology*. – 2016. – Vol. 221, № 12. – P. 1418–1423.
67. Birth month and risk of atopic dermatitis: a nationwide population-based study / C. L. Kuo [et al.] // *Allergy*. □ 2016. □ Vol. 71, № 11. □ P. 1626–1631.
68. Пищевая аллергия, возможности диетотерапии у детей раннего возраста / Е. А. Балакирева [и др.] // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация Медицина. Фармация*. – 2014. – № 24 (195), вып. 28/1. – С. 8-10.
69. Альбанова, В. И. Атопический дерматит / В. И. Альбанова, А. Н. Пампура. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 128 с.
70. Особенности диагностики аллергии у детей / Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // *Вестник РАМН*. – 2017. – № 72 (1). – С. 33-41.
71. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children / J. C Caubet [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 28, № 1. – P. 6–17.
72. CoMiSS – инструмент, позволяющий повысить осведомленность о симптомах аллергии на белок коровьего молока и оценить их эволюцию // *Вопросы современной педиатрии*. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 112.
73. Петровская, М. И. Часто совершаемые ошибки в диагностике и лечении пищевой аллергии у детей раннего возраста / М. И. Петровская, С. Г. Макарова // *Практика педиатра*. – 2015. – Февраль. – С. 4–11.
74. Li, J. Are genetic tests informative in predicting food allergy? / J. Li, S. M. Maggadottir, H. Hakonarson // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 257–264.
75. Braun, C. Prise en charge des allergies alimentaires de l'enfant / C. Braun, P. Eigenmann // *Rev. Med. Suisse*. – 2019. – Vol. 15, № 638. – P. 398–401.
76. Liang, Y. The genetics and epigenetics of atopic dermatitis-filaggrin and other polymorphisms / Y. Liang, C. Chang, Q. Lu // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 51, № 3. – P. 315–328.

77. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity / D. Simon [et al.] // *Allergy*. – 2016. — Vol. 71, № 5. — P. 611–620.
78. Hill, D. A. The prevalence of eosinophilic esophagitis in pediatric patients with ige-mediated food allergy / D. A. Hill, J. W. Dudley, J. M. Spergel // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. 369–375.
79. Протокол ведения детей с пищевой аллергией : клинические рекомендации Союза педиатров России / под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, С. Г. Макаровой. – Москва : ПедиатрЪ, 2016. – 52 с.
80. Зайцев, С. В. Современные подходы к лечению пищевой аллергии / С. В. Зайцев, А. Е. Богомоллов // *Здоровье Украины*. – 2013. – Сентябрь. – С. 16-18.
81. Старостина, Л. С. Особенности функционирования пищеварительной системы у детей раннего возраста: коррекция наиболее частых расстройств / Л. С. Старостина, Е. А. Яблокова // *РМЖ*. – 2017. – № 19. – С. 1335–1340.
82. Ревякина, В. А. Клинические проявления и современные направления в терапии гастроинтестинальных проявлений аллергии / В. А. Ревякина // *Медицинский оппонент*. – 2018. – № 3. – С. 54-58.
83. Эозинофильный эзофагит у детей / Т. Н. Будкина [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15, № 3. — С. 239–249.
84. Камилова, А. Т. Описание клинического случая пациента с энтероколитом, индуцированным белками пищи / А. Т. Камилова, С. И. Геллер // *Педиатрия и детская хирургия*. – 2018. – №3 (93). – С. 86-90.
85. Guarino, M. P. Eosinophilic esophagitis: new insights in pathogenesis and therapy / M. P. Guarino, M. Cicala, J. Behar // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 66–77.
86. Food protein-induced enterocolitis syndrome — a review of the literature with focus on clinical management / M. Michelet // *J. Asthma Allergy*. – 2017. – Vol. 10. – P. 197-207.

87. Камилова, А. Т. Синдром энтероколита, индуцированного белками пищи у детей раннего возраста: описание 18 случаев / А. Т. Камилова, С. И. Геллер, Д. М. Мирзамухамедов // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13, № 4. – С. 56-62.
88. Фуголь, Д. С. Проктоколит, индуцированный пищевыми белками / Д. С. Фуголь, К. А. Шошин, А. Н. Пампура // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 120-124.
89. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens / T. Werfel [et al.] // Allergy. – 2015. – Vol. 70, № 9. – P. 1079–1090.
90. Нутритивная недостаточность и принципы ее коррекции у детей с пищевой аллергией. Разбор клинических случаев / М. Г. Ипатова [и др.] // Эффективная фармакотерапия // Педиатрия. – 2018. – № 1 (14). – С. 67-73.
91. Захарова, И. Н. Нутритивная профилактика аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста / И. Н. Захарова, Т. Е. Лаврова, И. С. Стоволосов // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2018. – № 2. – С. 17-23.
92. Кудрявцева, А.В. Провокационные тесты при пищевой аллергии / А. В. Кудрявцева, Р. А. Мингалиев, Ю. А. Богуславская // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2017. – № 1. – С. 82-85.
93. Furuta, G. T. Eosinophilic esophagitis / G. T. Furuta, D. A. Katzka // N. Eng. J. Med. – 2015. – Vol. 373, № 17. – P. 1640–1648.
94. Eosinophilic disorders of the gastro-intestinal tract: an update / E. Ridolo [et al.] // Clin. Mol. Allergy. – 2016. – Vol. 14. – P. 17.
95. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens / M. Worm [et al.] // Allergologie. – 2014. – Vol. 37, № 5. – P. 170–189.
96. Ahmed, M. Eosinophilic esophagitis in adults: an update / M. Ahmed // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 207-213.
97. Mehr, S. What do allergists in practice need to know about non-IgE-mediated food allergies / S. Mehr, T. Brown-Whitehorn // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2019. – Vol. 122, № 6. – P. 589-597.

98. Liang, Y. The genetics and epigenetics of atopic dermatitis-filaggrin and other polymorphisms / Y. Liang, C. Chang, Q. Lu // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 51, № 3. – P. 315–328.
99. The nutritional value of protein-hydrolyzed formulae / C. Agostoni [et al.] // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2016. – Vol. 56, № 1. – P. 65–90.
100. Early weaning is beneficial to prevent atopicdermatitis occurrence in young children / F. Turati [et al.] // *Allergy.* – 2016. – Vol. 71. – P. 878–888.
101. Новик, Г. А. Стратегия формирования толерантности у детей с пищевой аллергией / Г. А. Новик // *Вопросы современной педиатрии.* – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 70–77.
102. Addendum guidelines for the prevention of pea-nut allergy in the United States: report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel / A. Togias [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 139, № 1. – P. 29–44.
103. Validation of recipes for double-blind placebo-controlled challenges with milk, eggwhite, and hazelnut / E. González-Mancebo [et al.] // *Investig Allergol. Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 40–45.
104. Гильд, Е. В. Совершенствование диагностики гатроинтестинальной пищевой аллергии / Е. В. Гильд, М. Ю. Денисов // *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XXVI Конгресса Детских гастроэнтерологов России и стран СНГ 26–28 марта 2019 г., Москва.* – Москва, 2019. – С. 130–132.
105. Случай IgE-ассоциированный синдром энтероколита, индуцированного белками пищи / Султанхаджиева Ш. С. [и др.] // *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XXVI Конгресса Детских гастроэнтерологов России и стран СНГ 26–28 марта 2019 г., Москва.* – Москва, 2019. – С. 93–95.

106. Ricci, G. Which advises for primary food allergy prevention in normal or high risk infant? / G. Ricci, F. Cipriani // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27. – P. 774–778.
107. Пробиотики в профилактике и терапии атопического дерматита у детей / Д. В. Заславский [и др.] // *Вопросы практической педиатрии.* – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 51–57.
108. Гурова, М. М. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии (часть 2): формирование кишечного микробиома и значение фактора питания в первые месяцы жизни / М. М. Гурова, В. П. Новикова // *Вопросы детской диетологии.* – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 34–41.
109. Мухортых, В. А. Современные возможности коррекции микробиоценоза кишечника у детей с пищевой аллергией / В. А. Мухортых, И. А. Ларькова, В. А. Ревякина // *Вопросы питания.* – 2018. – Т. 87, № 5. – С. 146–147.
110. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review / E. Rutayisire [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 86.
111. Do early-life exposures explain why more advent aged children get eczema? Findings from the U.K. Millennium Cohort Study / D. C. Taylor-Robinson [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 174, № 3. – P. 569–578.
112. Kim, K. W. Lessons learned from GWAS of asthma / K. W. Kim, C. Ober // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 170–187.
113. Ликова, А. Е. Прогнозування ризику розвитку харчової алергії у дітей із хронічною *Helicobacter pylori*-асоційованою інфекцією / А. Е. Ликова // *Здоровье ребёнка.* – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 67–72.
114. Blanchard, C. Molecular pathogenesis of eosinophilic esophagitis / C. Blanchard // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 31, № 4. – P. 321–327.
115. Lifschitz, C. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner / C. Lifschitz, H. Szaewska // *Eur. J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 174, № 2. – P. 141–150.

116. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике) / Союз педиатров России. – Москва : ПедиатрЪ, 2017. – 152 с.
117. Ревякина, В. А. Оценка витаминного статуса у детей пищевой аллергией / В. А. Ревякина, Е. Д. Кувшинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 159–160.
118. Макарова, С. Г. Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей / С. Г. Макарова, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 562–572.
119. Захарова, И. Н. Известные и неизвестные факты о витамине D / И. Н. Захарова, С. В. Яблочкова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 26–31.
120. Kamboj, P. Prevalence of hypovitaminosis D in India & way forward / P. Kamboj, S. Dwivedi, G. S. Toteja // Indian J. Med. Res. – 2018. – Vol. 148, № 5. – P. 548–556.
121. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges / R. Antonucci [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 247–260.
122. Аллергия на холекальциферол: мифы и реальность (результаты общероссийских многоцентровых исследований) / И. Н. Захарова [и др.] // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2019. – № 1. – С. 21–28.
123. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования «Родничок» (2013–2014 гг.) / И. Н. Захарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 30–34.

124. Wimalawansa, S. J. Calcium and vitamin D in human health: Hype or real? / S. J. Wimalawansa, M. S. Razzaque, N. M. Al-Daghri // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 180. – P. 4-14.
125. Bae, Y. J. Vitamin D and calcium in the human breast milk / Y. J. Bae, J. Kratzsch // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 32, № 1. – P. 39-45.
126. Майданник, В. Г. Рахит у детей. Современные аспекты / В. Г. Майданник. – Киев, 2006. – 114 с.
127. Квашнина, Л. В. Особенности калькулезного гомеостаза в детской школе / Л. В. Квашнина // *Здоровье ребенка.* – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 99-106.
128. Rubio-López, N. Calcium intake and nutritional adequacy in Spanish children: the ANIVA study / N. Rubio-López, A. Llopis-González, M. Morales-Suárez-Varela // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. E170.
129. Недостаточность витамина D у детей города Москвы в зависимости от сезона года / И. Н. Захарова [и др.] // *Практическая медицина.* – 2017. – № 5 (106). – С. 28-31.
130. Relationship between vitamin D and gestational diabetes in overweight or obese pregnant women may be mediated by adiponectin / A. Mousa [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2017. – Vol. 61, № 11.
131. Ekmekcioglu, C. 25-hydroxyvitamin D status and risk for colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies / C. Ekmekcioglu, D. Haluza, M. Kundi // *Int. J. Environ Res. Public Health.* – 2017. – Vol. 14, № 2. – P. 127.
132. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel with Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update / A. Rusińska [et al.] // *Front Endocrinol. (Lausanne).* – 2018. – Vol. 9. – P. 246.

133. Национальная программа "Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции" (обзор основных положений документа) / И. Н. Захарова [и др.] // Медицинский оппонент. – 2018. – № 1. – С. 30-37.
134. Vitamin D levels in a pediatric population of a primary care centre: a public health problem? / J. M. Fernández Bustillo [et al.] // BMC Res. Notes. – 2018. – Vol. 11. – P. 801.
135. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries / D. E. Roth [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2018. – Vol. 1430, № 1. – P. 44-79.
136. Prevalence of vitamin D deficiency and associated risk factors in the US population (2011-2012) / N. R. Parva [et al.] // Cureus. – 2018. – Vol. 10, № 6. – P. e2741.
137. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2018. – Vol. 175. – P. 125-135.
138. Роль питания в обеспечении витамином D / Т. Э. Боровик [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 14-17.
139. Holick, M. F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention / M. F. Holick // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 153–165.
140. Do all infants need vitamin D supplementation? / A. C. F. Almeida [et al.] // PLoS One. - 2018. - Vol. 13, № 4. - P. e0195368.
141. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial / E. Hornsby [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2018. – Vol. 141, № 1. – P. 269-278.
142. Mazzoleni, S. Effect of vitamin D3 seasonal supplementation with 1500IU/day in north Italian children (DINOS study) / S. Mazzoleni, G. Magni, D. Toderini // Ital. J. Pediatr. – 2019. – Vol. 45, № 1. – P. 18.

143. Витамин D и хронические заболевания кишечника: роль в патогенезе и место в терапии / Л. Я. Климов [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 59-64.
144. Ревякина, В. А. Исследование витаминного статуса у детей пищевой аллергией / В. А. Ревякина, Е. Д. Кувшинова // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 5. – С. 153.
145. Плудовский, П. Современные взгляды на обогащение рациона детского и взрослого населения витамином D: проблемы и перспективы / П. Плудовский, И. Н. Захарова, Л. Я. Климов // Педиатрия. Consilium Medicum (прил.) – 2017. – № 3. – С. 10-17.
146. Эффективность профилактики и коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста в России в зависимости от региона проживания (по материалам исследования Родничок-2) / И. Н. Захарова [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 2. – С. 32-41.
147. Marwaha, R. K. Interventions for prevention and control of epidemic of vitamin D deficiency / R. K. Marwaha, A. Dabas // Indian J. Pediatr. – 2019. – Vol. 86, № 6. – P. 532-537.
148. Dietary reference values for vitamin D // EFSA Journal. – 2016. – Vol. 14, № 10. – P. 4547.
149. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика : клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов ; [Дедов И. И., Мельниченко Г. А.]. – Москва, 2015. – 75 с.
150. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков / С. В. Мальцев [и др.] // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 32–37.
151. Сердюкова, О. А. Оценка иммунного статуса пациентов с атопическим дерматитом / О. А. Сердюкова, М. Г. Шитикова // Медицинские новости. – 2017. – № 9. – С. 62–65.

152. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children / P. Di Filippo [et al.] // Arch. Allergy Immunol. – 2015. – Vol. 166, № 2. – P. 91-96.
153. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 2. Некальциемические эффекты витамина D / С. В. Долбня [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2015. – Т. 4. – С. 24–33.
154. Vitamin D3 signalling to mast cells: A new regulatory axis / C. Yu [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2015. – Vol. 43, № 1. – P. 41-46.
155. Effect of vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial / M. Loeb [et al.] // Influenza Other Respir. Viruses. – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 176–183.
156. Захарова, И. Н. «Солнечные пули» иммунитета: витамин D и ЧБД / И. Н. Захарова, О.А. Быкова // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. – 2019. – № 1. – С. 57-63.
157. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты / И. Н. Захарова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 4. С. – 171-179.
158. Vitamin D attenuates inflammation, fatty infiltration, and cartilage loss in the knee of hyperlipidemic microswine / V. Rai [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 203.
159. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis / A. R. Martineau [et al.] // Health. Technol. Assess. – Vol. 23, № 2. – P. 1–44.
160. Jat, K. R. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies / K. R. Jat // Trop. Doct. – 2017. – Vol. 47, № 1. – P. 77–84.
161. Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary Tuberculosis patients in Tbilisi, Georgia / N. S. Desai [et al.] // Nutrition. – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 362-366.

162. The association between vitamin D status and tuberculosis in children: a meta-analysis / X. Gou [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, № 35. – P. e12179.
163. Профилактика и коррекция недостаточности витамина D в раннем детском возрасте: баланс эффективности и безопасности / И. Н. Захарова [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. – 2017. – Т. 96, № 5. – С. 66-73.
164. Громова, О. А. Витамин D – смена парадигмы / О. А. Громова, И. Ю. Торшин. – Москва : ТОРУС ПРЕСС, 2015. – 464 с.
165. Роль питания в обеспечении витамином D / Т. Э. Боровик [и др.] // *Практическая медицина*. – 2017. – № 5 (106). – С. 14-18.
166. Verkaik-Kloosterman, J. Vitamin D concentrations in fortified foods and dietary supplements intended for infants: Implications for vitamin D intake / J. Verkaik-Kloosterman, S. M. Seves, M. C. Ocké // *Food. Chem.* – 2017. – Vol. 221. – P. 629–635.
167. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy / J. H. Baek [et al.] // *J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 165, № 4. – P. 849–854.
168. Low vitamin D status in nursing Pakistani mothers in an environment of ample sunshine: a cross-sectional study / G. Mustafa [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 426.
169. Estimation of the maternal vitamin D intake that maintains circulating 25-hydroxyvitamin D in late gestation at a concentration sufficient to keep umbilical cord sera ≥ 25 -30 nmol/L: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial in pregnant women at northern latitude / K. M. O'Callaghan [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 108, № 1. – P. 77-91.
170. Kim K. W. Lessons learned from GWAS of asthma / K. W. Kim, C. Ober // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 170–187.
171. The relationship between serum levels of vitamin D with asthma and its symptom severity: a case-control study / N. R. Kalmarzi [et al.] // *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. – 2016. – Vol. 44, № 6. – P. 547-555.

172. Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7-16 лет: интеллектуальный анализ данных / О. А. Громова [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 4. – С. 58-67.
173. Дефицит витамина D: причина или результат ожирения? / Т. Л. Каронова [и др.] // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 49-52.
174. Vitamin D deficiency in critically ill children with sepsis / S. Ponnarmeni [et al.] // Paediatr. Int. Child. Health. – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 15-21.
175. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets / F. Craig [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 101, № 2. – P. 394–415.
176. The role of vitamin D in brain health: a mini literature review / I. Anjum [et al.] // Cureus. – 2018. – Vol. 10, № 7. – P. e2960.
177. Поворознюк, В. В. Коррекция дефицита витамина D с помощью высоких доз холекальциферола / В. В. Поворознюк, Н. И. Балацкий, Н. В. Григорьева // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2016. – № 3 (23). – С. 32-41.
178. Bosse, Y. 1alpha, 25-dihydroxy-vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility and remodeling processes / Y. Bosse, K. Maghni, T. Hudson // J. Physiol. Genomics. – 2017. – Vol. 29, № 2. – P. 161–168.
179. Vitamin D: current guidelines and future outlook / S. Pilz [et al.] // Anticancer Res. – 2018. – Vol. 38, № 2. – P. 1145-1151.
180. Higher prevalence of vitamin D deficiency in German pregnant women compared to non-pregnant women / S. Gellert [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2017. – Vol. 296, № 1. – P. 43–51.
181. Абатуров, О. Е. Лечение и профилактика недостаточности и дефицита витамина D у детей и подростков / О. Е. Абатуров, Т. П. Борисова, Е. Л. Кривуша // Здоровье ребенка. – 2015. – № 3 (63). – С. 73-78.
182. Ларькова, И. А. Уровень витамина D у детей с атопическим дерматитом / И. А. Ларькова, В. А. Мухортых, В. А. Ревякина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 158.

183. Лашкова, Ю. С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему / Ю. С. Лашкова // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 46–52.
184. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста: эффективность и безопасность водного раствора холекальциферола / И. Н. Захарова [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. (прил.). – 2016. – № 4. – С. 86–93.
185. Поддерживающая фармакотерапия атопического дерматита / И. В. Петрова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 60–63.
186. Searing, D. A. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases / D. A. Searing, D. Y. Leung // Immunol. Allergy Clin. North Am. – 2016. – Vol. 30, № 3. – P. 397-409.
187. Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: a systematic review and metaanalysis / M. J. Kim [et al.] // Nutrients. – 2016. – Vol. 8, № 12. – P. E789.
188. Совершенствование диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного возраста / Т. А. Шуматова [и др.] // Тихоокеанский мед. журн. – 2016. – № 2. – С. 86.
189. Randomized phase 2 trial of monthly vitamin D to prevent respiratory complications in children with sickle cell disease / M. T. Lee [et al.] // Blood Adv. 2018. – Vol. 2, № 9. – P. 969–978.
190. Камашева, Г. Р. Методы оценки степени тяжести атопического дерматита у детей раннего возраста / Г. Р. Камашева, Р. Ф. Хакимова, С. А. Валиуллина // Земский врач. – 2010. – № 4. – С. 32-34.
191. Serum Vitamin D levels and Vitamin D supplementation do not correlate with the severity of chronic eczema in children / E. Galli [et al.] // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 47, № 2. – P. 41-47.

192. Association between severe vitamin D deficiency, lung function and asthma control / S. Beyhan-Sagmen [et al.] // Arch. Bronconeumol. – 2017. – Vol. 53, № 4. – P. 186-191.
193. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study / J. M. [Brehm et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 126, № 1. – P. 52–58.
194. Vitamin D status, oxidative stress, and inflammation in children and adolescents: a systematic review / M. S. Filgueiras [et al.] // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. – 2018. – P. 1–10.
195. Weiss, S. T. Vitamin D in asthma and allergy: what next? / S. T. Weiss, A. A. Litonjua // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 38, № 6. – P. 1255-1257.
196. Vitamin D intervention in preschoolers with viral-induced asthma (DIVA): a pilot randomised controlled trial / M. E. Jensen [et al.] // Trials. – 2016. – Vol. 17. – P. 353.
197. Clifford, R. L. Vitamin D – a new treatment for airway remodelling in asthma? / R. L. Clifford, A. J. Knox // Br. J. Pharmacol. – 2016. – Vol. 158, № 6. – P. 1426–1428.
198. Effect of high-dose vs standard-dose wintertime vitamin D supplementation on viral upper respiratory tract infections in young healthy children / M. Aglipay [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 318, № 3. – P. 245–254.
199. Kimball, S. M. Evaluation of vitamin D3 intakes up to 15,000 international units/day and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations up to 300 nmol/L on calcium metabolism in a community setting / S. M. Kimball, N. Mirhosseini, M. F. Holick // Dermatoendocrinol. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. e1300213.
200. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста / И. Н. Захарова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 68–76.

201. Витамин D у новорожденных и недоношенных детей / М. В. Нароган [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 3 (21). – С. 134-138.
202. Rationale and plan for vitamin D food fortification: a review and guidance paper / S. Pilz [et al.] // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2018. – Vol. 9. – P. 373.
203. Vit D deficiency is a possible risk factor in ARS / M. S. Elbistanlı [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2017. – Vol. 274, № 9. – P. 3391–3395.
204. Yenigun, A. Plasma vitamin D levels of patients with allergic rhinoconjunctivitis with positive skin prick test / A. Yenigun, Z. Dadaci, M. Oncel // Am. J. Rhinol. Allergy. – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 46–49.
205. Статус витамина D у детей Юга России в осенне-зимнем периоде года / Л. Я. Климов [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – Т. 14. – С. 14–19.
206. Vandenplas, Y. Current concepts and issues in the management of regurgitations in infants: a reappraisal / Y. Vandenplas // Acta Paediatrica – 1996. – Vol. 85. – P. 531-554.
207. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children / Y. Vandenplas [et al.] // Acta Paediatrica. – 2015. – Vol. 104, № 4. – P. 334–339.
208. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) / Y. Vandenplas [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009. – Vol. 49. – P. 498–547.
209. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / R. Rosen [et al.] J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2018. – Vol. 66, № 3. – P. 516–554.

210. Ванденплас, И. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у младенцев и детей раннего возраста: от рекомендаций к клинической практике / И. Ванденплас, Б. Хаузер, С. Сальваторе // *Consilium Medicum. Педиатрия*. – 2019. – № 3. – С. 14–23.
211. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat / Ю. Е. Лях [и др.]. – Донецк : Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
212. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. В. П. Леонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа 2003. – 144 с.
213. Лях, Ю. Е. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // *Український журнал телемедицини та медичної телематики*. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 69 – 76.
214. Как описывать статистику в медицине : аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — Москва : Практическая медицина, 2011. — 480 с. : ил.

Приложение 1.

Бальная оценка клинических симптомов аллергии к БКМ (шкала The Cow's Milk-related Symptom Score – CoMiSS)

Симптом	Баллы	Частота и длительность клинических проявлений в сутки
Плач	0	Менее 1 часа
	1	1-1,5 часа
	2	1,5-2 часа
	3	2-3 часа
	4	3-4 часа
	5	4-5 часов
	6	Более 5 часов
Срыгивания	0	До 2-х эпизодов
	1	3-5 эпизодов
	2	Более 5 эпизодов срыгиваний объемом более 1 чайной ложки
	3	Более 5 эпизодов срыгиваний объемом до половины съеденного
	4	Постоянные срыгивания небольшими порциями в течении более 30 минут после каждого кормления
	5	Срыгивания более половины съеденного как минимум в половине случаев кормления
	6	Срыгивание полным объемом съеденного после каждого кормления
Стул (БШФК)	4	Тип 1: отдельные желтые куски, похожие на орехи, «овечий кал», трудно проходящие прямую кишку Тип 2: колбасовидный комковатый кал большого диаметра
	0	Тип 3: колбасовидный кал с поверхностью покрытой трещинами Тип 4: колбасовидный или змеевидный кал с мягкой или гладкой поверхностью
	2	Тип 5: мягкие комочки с четкими краями, легко проходящие прямую кишку
	4	Тип 6: пористый, рыхлый, мягкий кал в форме пушистых комочков с рваными краями

	6	Тип 7: водянистый кал, без твердых кусочков, либо полностью жидкий		
Кожные симптомы	0-6	Атопическая экзема	Голова, шея, туловище	Руки, ноги
		Нет	0	0
		Слабовыраженная	1	1
		Умеренная	2	2
		Тяжелая	3	3
	0-6	Крапивница	Нет (0)	Есть (6)
Респираторные симптомы	0	Отсутствуют		
	1	Слабовыраженные		
	2	Умеренные		
	3	Тяжелые		

Оценка может варьировать в интервале от 0 до 33 баллов. Максимальная оценка по каждому типу симптомов составляет 6 баллов, за исключением респираторных симптомов, где предусматривается максимальная оценка 3 балла.

Если суммарная оценка ≥ 12 баллов, симптомы, вероятнее всего, связаны с употреблением коровьего молока. Это может указывать на АБКМ.

Если суммарная оценка <12 , симптомы, вероятно, не связаны с употреблением коровьего молока.