

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГОРЯНСЬКА МАРИНА ГЕННАДІЇВНА

УДК:616-056.3-053.2-07-08:577.161.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ
РАНЬОГО ВІКУ З УРАХУВАННЯМ ВІТАМІН D-ЗАЛЕЖНИХ
МЕХАНІЗМІВ ЇЇ ФОРМУВАННЯ**

228 «Педіатрія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Горянська М.Г.

Науковий керівник: доктор медичних наук,
професор, заслужений діяч науки і техніки України
Шадрін Олег Геннадійович

Київ –2022

АНОТАЦІЯ

Горянська М.Г. Оптимізація діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку з урахуванням вітамін D-залежних механізмів її формування.-Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової Національної академії медичних наук України», м.Київ, 2022.

Алергічна патологія продовжує набирати швидкого збільшення в усьому світі, прирівнюючись до масштабів «епідемії» 21-го сторіччя, що актуалізує пошуки нових методів діагностики, лікування та профілактики алергічних захворювань. Увага багатьох дослідників алергічної патології зосереджена на шлунково-кишковому тракті (ШКТ), який первинно контактує з алергеном та в подальшому стає мішенню алергічних реакцій. Ураження травного тракту, як прояв харчової алергії, мають 48-67% дітей раннього віку, а в цілому на харчову алергію страждають до 10-20% дітей перших років життя.

Ріст розповсюдженості гастроінтестинальної харчової алергії (ГІХА) спонукає досліджувати її патогенетичні особливості та розробляти шляхи ефективної корекції виявлених відхилень. Недостатня забезпеченість вітаміном D, що виявляється у більшості жителів України, здійснює негативний вплив на перебіг різних хронічних захворювань, включаючи алергічні та гастроентерологічні, проте роль вітаміну D при гастроінтестинальній харчовій алергії у дітей раннього віку недостатньо досліджена.

Серед механізмів можливого зв'язку алергічного запалення та вітаміну D чільним вважають імунологічний зв'язок, зокрема через вплив на регулятори імунопатологічних процесів - цитокіни. Для уточнення можливих імунних механізмів впливу вітаміну D при гастроінтестинальній харчовій алергії у дітей раннього віку нами проведено дослідження показників регуляторного та прозапального цитокінів - інтерлейкіну-10 (IL-10) та інтерлейкіну -17A (IL-17A).

В реалізації вітамін D-залежних алергічних реакцій важлива роль належить генетичній складовій. Вплив поліморфізмів генів рецептору вітаміну D та вітамін D-зв'язуючого білку при алергічних та гастроентерологічних захворюваннях підтверджується чисельними дослідженнями, проте значення поліморфізмів даних генів в патогенезі гастроінтестинальної харчової алергії залишається недостатньо визначеним.

Дослідження патогенетичних механізмів впливу вітаміну D на перебіг гастроінтестинальної харчової алергії, а також розробка диференційованих схем корекції дефіциту вітаміну D при алергічному запаленні шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку направлені на підвищення ефективності лікування даного захворювання та вирішення актуального медико-біологічного завдання.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку на підставі вивчення цитокінового статусу, забезпеченості вітаміном D, поліморфізму генів вітамін D - зв'язуючого білка та рецептору вітаміну D та розробки диференційованих шляхів корекції недостатньої забезпеченості вітаміном D.

Було обстежено 103 дитини віком від 1 місяця до 3 років. До основної групи було включено 77 дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією. До групи порівняння увійшло 26 дітей віком 1-36 місяці з необтяженим індивідуальним та сімейним алергологічними анамнезами.

Нозологічна структура пацієнтів основної групи була представлена наступними формами ГІХА: негайну гастроінтестинальну гіперчутливість (НГПГ) мали 7 дітей, ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками (ЕКІХБ), був представлений у 49 пацієнтів, ентеропатія, індукована харчовими білками (ЕПХБ) зареєстрована у 9 обстежених та проктоколіт, індукований харчовими білками (ПКІХБ) - у 12 дітей.

Аналіз анамнестичних даних виявив фактори ризику ГІХА, які включали обтяжений акушерський анамнез та медикаментозне лікування матерів пацієнтів з ГІХА під час вагітності, введення раннього штучного вигодовування та

антибіотикотерапія вродовж перших місяців життя дитини, обтяжений родинний алергологічний анамнез та сімейний анамнез хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту.

Прояви дисбіозу кишківника мали 93,5% обстежених пацієнтів з алергічним ураженням травного тракту, що може сприяти розладам бар'єрної функції епітелію кишківника та посиленню алергічного запалення.

81,8% обстежених пацієнтів мали алергічне запалення ШКТ, індуковане білком коров'ячого молока, 40,3% - індуковане білками яйця, у 15,6% пацієнтів причинним алергеном ГІХА була виявлена пшениця, у 5,2% - соя.

Недостатній рівень забезпеченості вітаміном D мали 71,4% обстежених дітей з ГІХА з середнім показником концентрації 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) в сироватці крові – $(25,18 \pm 0,47)$ нг/мл, що перевищувало поріг статистичної достовірності щодо групи порівняння, в якій недостатній рівень вітаміну D мали лише 15,4% дітей. Дефіцит вітаміну D не був виявлений у жодного обстеженого в обох групах. Найнижчими показники концентрації 25(OH)D були у пацієнтів з ентеропатією, індукованою харчовими білками, $(25,57 \pm 1,23)$ нг/мл, ($p < 0,05$), що ймовірно пов'язано з розладами всмоктування вітаміну D у кишківнику у дітей з даною формою алергічного ураження шлунково-кишкового тракту.

У дітей з ГІХА, які знаходились під наглядом, відмічалась варіабельність гастроінтестинальної симптоматики зі скаргами на абдомінальний больовий та диспептичний синдроми, порушення характеру та частоти випорожнень, домішки у випорожненнях, вегето-вісцеральний та шкірний синдроми. Зниження чи відсутність апетиту та діарейний синдром були найбільш частими скаргами для обстежених дітей з ГІХА та недостатністю вітаміну D, і реєструвались достовірно частіше, ніж серед пацієнтів з ГІХА, що мали оптимальний рівень забезпеченості вітаміном D (83,6% проти 18,2%, та 76,4% проти 40,9% відповідно, $p < 0,05$).

Згідно даним щодо поліморфного варіанта rs7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку (VDBP) було виявлено, що в групі обстежених пацієнтів з ГІХА вірогідно частіше відмічались гомозиготи T/T ($p < 0,05$), що дає можливість припустити

даний генотип як фактор, пов'язаний з ризиком розвитку ГІХА. Аналіз поліморфного варіанта BsmI A/G гену рецептору вітаміну D (VDR) виявив вірогідно частіший гомозиготний генотип A/A ($p < 0,05$) серед дітей, які не мали алергічної патології, що спонукає розглядати даний генотип як захисний проти розвитку ГІХА. У дітей з ГІХА, які мали недостатній рівень 25(OH)D в сироватці крові, вірогідно частіше визначався генотип G/A, ($p < 0,05$).

Визначено вірогідне збільшення середніх концентрацій IL-17A ($193,0 \pm 15,8$) пг/мл та IL-10 ($124,7 \pm 9,9$) пг/мл у дітей раннього віку з алергічним запаленням ШКТ, на противагу пацієнтам з групи порівняння ($(45,7 \pm 18,1)$ пг/мл та $(32,1 \pm 11,4)$ пг/мл відповідно) ($p < 0,05$), що дозволяє пропонувати визначення сироваткових концентрацій даних цитокінів як маркерів активності алергічного запалення у пацієнтів із ГІХА раннього віку.

Діти з ГІХА та недостатньою забезпеченістю вітаміном D мали вірогідно вищу середню концентрацію прозапального IL-17A та регуляторного IL-10, ніж діти із ГІХА та оптимальною забезпеченістю вітаміном D – ($219,6 \pm 17,01$) нг/мл проти ($142,6 \pm 30,82$) нг/мл та ($140,7 \pm 10,07$) нг/мл проти ($94,2 \pm 20,57$) нг/мл відповідно, ($p < 0,05$), що свідчить про більш інтенсивну активність алергічного запалення у дітей з ГІХА при недостатній забезпеченості вітаміном D.

Обстежені діти, які мали сироваткові рівні 25(OH)D нижче 30 нг/мл, з метою корекції недостатньої забезпеченості вітаміну D були розділені на 2 групи ($n=38$), що були зіставними за віком, статтю та вихідним рівнем концентрації 25(OH)D в сироватці крові. Пацієнтам 1 групи ($n=19$) до основного лікування ГІХА був включений щоденний прийом харчової добавки, що містить міцелярний водний розчин холекальциферолу в дозі 2000 міжнародних одиниць (МО) на день та пробіотичний комплекс, що включав $0,5 \times 10^9$ колонієутворюючих одиниць (КУО) життєздатних *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 (LGG) та $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Bifidobacterium breve* BR03, впродовж 1 місяця. Пацієнти 2 групи ($n=19$) окрім базисного лікування ГІХА отримували монопрепарат холекальциферолу у зіставній щоденній дозі 2000 МО впродовж 1 місяця.

На фоні курсу терапії з саплементацією вітаміну D у пацієнтів з алергією

ШКТ обох груп відмічалась статистично значима клінічна ефективність за бальною оцінкою симптомів, а також підвищення середньої сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу вище порогового рівня (>30 нг/мл) у 76,3% пролікованих пацієнтів.

На тлі курсу лікування з саплементацією холекальциферолу також відмічалось вірогідне зниження середньої концентрації прозапального цитокіну IL-17A у пацієнтів в групі 1 та групі 2 ($(111,3 \pm 17,3)$ пг/мл та $(127,4 \pm 17,7)$ пг/мл відповідно) в порівнянні з показниками до лікування ($(210,7 \pm 25,8)$ пг/мл та $(229,1 \pm 24,1)$ пг/мл відповідно), що було розцінене нами як прояв зменшення інтенсивності запального процесу.

У пацієнтів 1 групи після курсу лікування, який в даній групі включав пробіотичний комплекс, відзначалась вірогідно більша середня сироваткова концентрація 25(OH)D порівняно з дітьми 2 групи ($(46,62 \pm 3,4)$ нг/мл проти $(34,59 \pm 1,73)$ нг/мл відповідно). Це визначає посилення інтенсивності засвоєння вітаміну D за умови додавання до терапевтичного комплексу дітей раннього віку з ГІХА та недостатнім рівнем забезпечення вітаміном D пробіотичного комплексу LGG та *Bifidobacterium breve* BR03.

У 23,7% обстежених після комплексного курсу лікування тривалістю 1 місяць сироваткова концентрація 25(OH)D не досягла порогової межі 30 нг/мл (середнє значення $(28,23 \pm 0,56)$ нг/мл). Всі дані пацієнти (100%) мали генотип T/T за поліморфним локусом rs7041 гену VDBP, що свідчить про ризик недостатнього засвоєння вітаміну D у пацієнтів з ГІХА та даним генотипом.

Пацієнти з генотипами G/G та G/T з групи 1, які додатково отримували пробіотичний комплекс, мали вірогідно вищу середню концентрацію 25(OH)D в сироватці крові ($(48,60 \pm 3,49)$ нг/мл) після курсу лікування, ніж пацієнти 2-ї групи ($(38,57 \pm 1,90)$ нг/мл). Це доводить підвищення ефективності засвоєння вітаміну D за умови додавання до терапевтичного комплексу дітей раннього віку з ГІХА та недостатнім рівнем забезпечення вітаміном D пробіотичного комплексу LGG та *Bifidobacterium breve* BR03, навіть за умови відсутності впливу генетичного

фактору ризику недостатнього засвоєння вітаміну D (генотипу T/T за поліморфним локусом rs7041 гену VDBP).

Дітям, сироваткова концентрація 25(OH)D яких після курсу лікування не досягла порогової межі 30 нг/мл, була запропонована подальша саплементация водного міцелярного розчину холекальциферолу в поєднанні з пробіотичним комплексом LGG та *Bifidobacterium breve* BR03 впродовж ще 2 місяців під контролем визначення сироваткової концентрації 25(OH)D.

Обстеженим пацієнтам з оптимальним рівнем сироваткової концентрації 25(OH)D після курсу лікування була запропонована подальша саплементация водного міцелярного розчину холекальциферолу в профілактичній дозі 500 МО відповідно до міжнародних та вітчизняних рекомендацій.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше комплексно проаналізовано клініко-параклінічні особливості перебігу гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку в залежності від забезпеченості вітаміном D.

Встановлено вірогідно вищу частоту недостатнього рівня концентрації 25-гідроксихолекальциферолу в сироватці крові у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією (71,4%), порівняно з дітьми аналогічної вікової групи без алергічної патології (15,4%), ($p < 0,05$).

Вперше визначені поліморфізми гену рецептору вітаміну D за поліморфним локусом BsmI та гену вітамін D-зв'язуючого білку за поліморфним rs7041 у пацієнтів української популяції з гастроінтестинальною харчовою алергією.

Вперше виявлено, що в пацієнтів з гастроінтестинальною харчовою алергією вірогідно частіше відмічались гомозиготи T/T щодо поліморфного варіанта rs7041 гена вітамін D-зв'язуючого білку ($p < 0,05$), що дозволяє розглядати даний генотип як фактор ризику розвитку гастроінтестинальної харчової алергії.

Вперше виявлено вірогідно частіший гомозиготний генотип A/A ($p < 0,05$) поліморфного варіанта BsmI A/G гену рецептору вітаміну D серед дітей без алергічної патології, спонукаючи розглядати даний генотип захисним проти розвитку гастроінтестинальної харчової алергії.

Вперше були виявлені достовірно вищі сироваткові концентрації прозапального інтерлейкіну-17А та регуляторного інтерлейкіну-10 у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.

Вперше продемонстровано більшу ефективність застосування комбінації пробіотичного комплексу, що містить $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 і $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних бактерій *Bifidobacterium breve* BR03, та 2000 МО на день водного міцелярного розчину холекальциферолу для підвищення концентрації 25-гідроксикальциферолу у сироватці крові дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією, порівняно з моносаплементациєю холекальциферолом.

Вперше визначено генотип Т/Т поліморфного варіанта rs7041 гена вітамін D-зв'язуючого білку як фактор ризику недостатнього засвоєння вітаміну D у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення результатів дослідження полягає у оптимізації діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку шляхом визначення концентрації 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові з подальшою корекцією недостатнього забезпечення вітаміну D шляхом саплементациї міцелярного водного розчину холекальциферолу в щоденній дозі 2000 МО з пробіотичним комплексом в щоденній дозі $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Lactobacillus rhamnosus* GG та $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Bifidobacterium breve* під контролем сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу.

З метою виявлення генетичної схильності розвитку гастроінтестинальної харчової алергії у важких чи сумнівних випадках захворювання у дітей раннього віку, а також з метою ранньої діагностики гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку, що мають фактори ризику розвитку алергічного запалення травного тракту, рекомендовано визначати поліморфізми гену рецептору вітаміну D за поліморфним локусом BsmI та гену вітамін D-зв'язуючого білку за поліморфним локусом rs7041. Гомозиготи Т/Т за поліморфним локусом rs7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку мають генетичну схильність до розвитку

гастроінтестинальної харчової алергії. Гомозиготи А/А за поліморфним локусом BsmI гену рецептору вітаміну D мають протективну генетичну схильність, перешкоджаючи розвитку алергічного ураження травного тракту.

При наявності недостатнього рівня 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові на фоні проведення саплементації вітаміну D впродовж 1 місяця дітям раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією, рекомендовано провести генотипування поліморфізму rs 7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку. Виявлення генотипу Т/Т слід вважати фактором недостатнього засвоєння вітаміну D та рекомендувати продовжити прийом міцелярного водного розчину холекальциферолу в щоденній дозі 2000 МО з пробіотичним комплексом в щоденній дозі $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Lactobacillus rhamnosus* GG та $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Bifidobacterium breve* до 3 місяців під контролем сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу.

Результати роботи впроваджені в лікувальну роботу Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча клінічна лікарня № 19» Харківської міської ради та Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча поліклініка №2» Харківської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, із них 5 статей у наукових фахових виданнях України, з яких 1- у періодичному науковому виданні, яке входить до наукометричної бази Scopus, та 1 – у періодичному науковому виданні, яке входить до наукометричної бази Web of Science, 4 тез у збірниках наукових праць.

Ключові слова: алергія, вітамін D, діагностика, поліморфізм, діти, D-гіповітаміноз, лікування, симптоми, харчова алергія, інтерлейкін-10, інтерлейкін-17A, гени.

SUMMARY

Horianska M.G. Diagnostic and treatment optimization of gastrointestinal food allergy in young children considering the vitamin D-dependent mechanisms of its formation.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the specialty 228 "Pediatrics". - State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2022.

Allergic pathology continues to grow rapidly all over the world, equaling the scale of an "epidemic" of the 21st century, that actualizes the search for new methods of diagnosis, treatment and prevention of allergic diseases. The attention of many allergic pathology researchers is focused on the gastrointestinal tract, which initially comes into contact with allergens and subsequently becomes the target of allergic reactions. 48-67% of young children have the digestive tract damage, as a manifestation of food allergy, and in general, up to 10-20% of children of the first years of life suffer from food allergy.

The prevalence growing of gastrointestinal food allergy prompts to investigate its pathogenetic features and to develop effective correction ways of detected abnormalities. Inadequate vitamin D supply, which is found in most residents of Ukraine, has a negative effect on the course of various chronic diseases, including allergic and gastroenterological ones, however, studies of the vitamin D role in a gastrointestinal food allergy in young children have not been conducted.

Among the mechanisms of the possible connection between allergic inflammation and vitamin D, the immunological connection is considered prominent, in particular due to the influence on the regulators of immunopathological processes - cytokines. In order to clarify the possible immune mechanisms of the vitamin D influence in gastrointestinal food allergy in young children, we conducted a study of regulatory and proinflammatory cytokine - interleukin-10 (IL-10) and interleukin-17A (IL-17A).

An important role belongs to the genetic component in the implementation of vitamin D-dependent allergic reactions. The influence of polymorphisms of vitamin D

receptor gene and vitamin D-binding protein gene in allergic and gastroenterological diseases is confirmed by numerous studies, however, the significance of these gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal food allergy remains uncertain.

The study of the pathogenetic mechanisms of the vitamin D influence on the gastrointestinal food allergy course, as well as the development of differentiated schemes for the correction of vitamin D deficiency in allergic gastrointestinal inflammation in young children are aimed at increasing the effectiveness of this disease treatment and solving an urgent medical and biological task.

The dissertation is devoted to optimizing the diagnosis and treatment of gastrointestinal food allergy in young children based on the study of risk factors, vitamin D supply, cytokine status, gene polymorphisms and the development of differentiated ways of vitamin D deficiency correction.

103 children aged from 1 month to 3 years were examined to solve the set tasks. 77 young children with gastrointestinal food allergy were included in the main group. The comparison group included 26 children aged 1-36 months with heavy individual and family allergic anamnesis.

The nosological structure of patients in the main group was represented by the following forms of gastrointestinal food allergy: 7 children had immediate gastrointestinal hypersensitivity, food protein-induced enterocolitis syndrome was presented in 49 patients, food protein-induced enteropathy was registered in 9 examined and food protein-induced proctocolitis - in 12 children.

The anamnestic data analysis revealed risk factors for gastrointestinal food allergy, which included a heavy obstetric history and drug treatment of mothers of children with gastrointestinal food allergy during pregnancy, an early artificial feeding introduction and antibiotic therapy during the first months of the child's life, an aggravated family allergic history and an aggravated family history of chronic gastrointestinal diseases.

Intestinal dysbiosis manifestations were present in 93.5% of examined patients with allergic lesions of the digestive tract, which can contribute to disorders of the intestinal epithelium barrier function and increase allergic inflammation.

81.8% of examined patients had allergic inflammation of the gastrointestinal tract induced by cow's milk protein, 40.3% - induced by egg proteins, 15.6% of patients had wheat as the causative allergen of gastrointestinal food allergy, and 5.2% - soy.

71.4% of examined children with gastrointestinal food allergy had an insufficient level of vitamin D supply, with an average blood serum concentration of 25-hydroxycalciferol of (25.18 ± 0.47) ng/ml, which exceeded the threshold of statistical reliability in relation to the comparison group, in which the vitamin D level was insufficient only in 15.4% of children. Vitamin D deficiency was not detected in any of the subjects in both groups. In patients with food protein-induced enteropathy, the mean values of 25(OH)D concentration in blood serum were significantly lower than the values of children with other forms of gastrointestinal food allergy ($p < 0.05$), which is probably related to disorders of vitamin D intestine absorption in children with this form of allergic damage to the gastrointestinal tract.

In examined children with gastrointestinal food allergy a variability of gastrointestinal symptoms was noted, complaints included abdominal pain and dyspeptic syndrome, diarrhea, stool impurities, vegeto-visceral and skin syndromes. Decreased or lack of appetite and a diarrheal syndrome were the most frequent complaints for examined children with gastrointestinal food allergy and vitamin D insufficient supply, and were recorded significantly more often than among patients with gastrointestinal food allergy who had an optimal level of vitamin D supply (83.6% versus 18.2%, and 76.4% versus 40.9% respectively, $p < 0.05$).

According to the data on the polymorphic variant rs7041 of the vitamin D-binding protein (VDBP) gene, it was found that T/T homozygotes were more significantly observed in the group of examined patients with gastrointestinal food allergy ($p < 0.05$), which makes it possible to assume this genotype as a factor associated with the risk factor of gastrointestinal food allergy development. The analysis of the BsmI A/G polymorphic variant of the vitamin D receptor gene (VDR) revealed a significantly more frequent homozygous A/A genotype ($p < 0.05$) among children who did not have allergic pathology, which suggests that this genotype is protective against gastrointestinal food allergy development. G/A genotype was significantly more

frequent in children with gastrointestinal food allergy and an insufficient 25(OH)D blood serum level, ($p < 0.05$)

A significant increase in the average concentrations of IL-17A ((193.0 ± 15.8) pg/ml) and IL-10 ((124.7 ± 9.9) pg/ml) was determined in young children with gastrointestinal allergic inflammation, in contrast to patients of the comparison group ((45.7 ± 18.1) pg/ml and (32.1 ± 11.4) pg/ml), respectively) ($p < 0.05$), that allows us to propose the determination of these cytokines serum concentrations as markers of allergic inflammation activity in early-aged patients with gastrointestinal food allergy.

Children with gastrointestinal food allergy and insufficient vitamin D supply had a significantly higher mean concentration of pro-inflammatory IL-17A and regulatory IL-10 than children with gastrointestinal food allergy and optimal vitamin D supply - (219.6 ± 17.01) ng/ml versus (142.6 ± 30.82) ng/ml, and (140.7 ± 10.07) ng/ml versus (94.2 ± 20.57) ng/ml, ($p < 0.05$), which indicates a more intense activity of allergic inflammation in children with gastrointestinal food allergy and insufficient vitamin D supply.

The examined children, who had 25(OH)D serum levels below 30 ng/ml, in order to correct insufficient supply of vitamin D, were divided into 2 groups ($n=38$), which were comparable in terms of age, sex, and baseline 25(OH)D blood serum concentration level. Patients of group 1 ($n=19$) were included in the basic gastrointestinal food allergy treatment with a daily intake of supplement containing an aqueous micellar cholecalciferol solution at a dose of 2000 international units (IU) per day and a probiotic complex that included $0,5 \times 10^9$ colony forming units of viable *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 (LGG) and $0,5 \times 10^9$ colony forming units of viable *Bifidobacterium breve* BR03, during 1 month. Patients of group 2 ($n=19$), in addition to the basic gastrointestinal food allergy treatment, received only cholecalciferol in a comparable daily dose of 2000 IU for 1 month.

After the therapy course with vitamin D supplementation, patients with gastrointestinal tract allergies of both groups had a statistically significant clinical effectiveness based on symptoms scoring system, as well as an increase in the average

serum 25-hydroxycalciferol concentration above the threshold level (> 30 ng/ml) in 76.3% of treated patients.

After the treatment course with cholecalciferol supplementation, a significant decrease in the average concentration of the pro-inflammatory cytokine IL-17A was also noted in patients in group 1 and group 2 ((111.3 ± 17.3) pg/ml and (127.4 ± 17.7) pg/ml, respectively) in comparison with the average concentration before treatment ((210.7 ± 25.8) pg/ml and (229.1 ± 24.1) pg/ml, respectively), which we regarded as a decrease in the inflammatory process intensity.

Patients of group 1, whose treatment course included a probiotic complex, had a significantly higher mean serum 25(OH)D concentration compared to children of group 2 ((46.62 ± 3.4) ng/ml versus (34.59 ± 1.73) ng/ml in accordance). This determines the increase in the vitamin D assimilation intensity, if the probiotic complex LGG and *Bifidobacterium breve* BR03 is added to the therapeutic complex of young children with gastrointestinal food allergy and insufficient vitamin D supply.

The serum 25(OH)D concentration did not reach the threshold limit of 30 ng/ml in 23.7% of the examined patients after a complex treatment course lasting 1 month, (the average value was (28.23 ± 0.56) ng/ml). All these patients (100%) had the T/T genotype at the rs7041 polymorphic locus of the VDBP gene.

Patients with genotypes G/G and G/T from group 1, who additionally received the probiotic complex, had a significantly higher mean 25(OH)D blood serum concentration ((48.60 ± 3.49) ng/ml) after the course of treatment than patients in group 2 ((38.57 ± 1.90) ng/ml). This proves the increase in the vitamin D assimilation efficiency, provided that the probiotic complex LGG and *Bifidobacterium breve* BR03 is added to the therapeutic complex of young children with gastrointestinal food allergy and the vitamin D insufficient level, even in the absence of the genetic risk factor influence for insufficient vitamin D absorption (genotype T/T according to polymorphic locus rs7041 of the VDBP gene).

Children whose serum 25(OH)D concentration did not reach the threshold of 30 ng/ml after the course of treatment were offered further supplementation with an aqueous micellar solution of cholecalciferol in a combination with the probiotic

complex LGG and Bifidobacterium breve BR03 for next 2 months under serum 25(OH)D concentration control.

The examined patients with optimal level of serum 25(OH)D concentration were offered further supplementation with an aqueous micellar solution of cholecalciferol in a prophylactic dose of 500 IU in accordance with international and Ukrainian recommendations.

The scientific novelty of the obtained results.

For the first time, the clinical and paraclinical features of the gastrointestinal food allergy course in young children, depending on the vitamin D supply, were comprehensively analyzed.

Risk factors for the development of gastrointestinal allergic inflammation in young children were clarified.

A significantly higher frequency of an insufficient 25-hydroxycholecalciferol blood serum concentration level was established in young children with gastrointestinal food allergy (71.4%), compared to children of a similar age group without allergic pathology (15.4%), ($p < 0.05$).

For the first time, polymorphisms of the vitamin D receptor gene at the BsmI A/G polymorphic locus (rs1544410, A>G) and the vitamin D-binding protein gene at the c.1296T>G polymorphic locus (rs7041, p. Asp432Glu) were determined in patients with gastrointestinal food allergy of the Ukrainian population.

For the first time, it was found that T/T homozygotes for the polymorphic variant rs7041 of the vitamin D-binding protein gene were more likely to be observed in patients with gastrointestinal food allergy ($p < 0.05$), which makes it possible to assume this genotype as a factor associated with the risk of gastrointestinal food allergy developing.

For the first time, a significantly more frequent homozygous genotype A/A ($p < 0.05$) of the BsmI A/G polymorphic variant of the vitamin D receptor gene was found among children without allergic pathology, prompting us to consider this genotype as protective against the gastrointestinal food allergy development.

For the first time, significantly higher serum concentrations of pro-inflammatory IL-17A and regulatory IL-10 in young children with gastrointestinal food allergy were analyzed and revealed.

For the first time, the greater efficacy of a combination of a probiotic complex, containing 10^8 viable *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 and 10^8 *Bifidobacterium breve* BR03 bacteria, and 2000 IU per day of an aqueous micellar cholecalciferol solution has been demonstrated to increase serum 25(OH)D concentrations in young children with gastrointestinal food allergy, compared to monosupplementation with cholecalciferol.

For the first time, the T/T genotype of the polymorphic variant rs7041 of the vitamin D-binding protein gene was determined as a risk factor for insufficient vitamin D absorption in young children with gastrointestinal food allergy.

The practical significance of the research findings.

The practical significance of the research results is to optimize the diagnosis and treatment of gastrointestinal food allergy in young children by determining the 25-hydroxycalciferol blood serum concentration and the subsequent correction of insufficient 25-hydroxycalciferol serum levels using a combination of a probiotic complex containing $0,5 \times 10^9$ colony forming units of viable *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 and $0,5 \times 10^9$ colony forming units of viable bacteria *Bifidobacterium breve* BR03, and 2000 IU per day of an aqueous micellar solution of cholecalciferol with serum 25-hydroxycalciferol concentration control.

It is recommended to determine polymorphisms of the vitamin D receptor gene at the BsmI polymorphic locus and the vitamin D-binding protein gene at the rs7041 polymorphic locus in order to improve the early diagnosis of gastrointestinal food allergy in young children. T/T homozygotes at the rs7041 polymorphic locus of the vitamin D-binding protein gene are associated with the risk of gastrointestinal food allergy and insufficient vitamin D absorption. A/A homozygotes at the BsmI polymorphic locus of the vitamin D receptor gene are associated with the absence of gastrointestinal allergic damage risk.

The results of the research were implemented into the clinical work of the Municipal Enterprise "Children's City Clinical Hospital № 19 of Kharkiv City Council" and the Municipal Enterprise "Children's City Clinical Hospital № 2 of Kharkiv City Council", the Municipal Enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital of the Ivano-Frankivsk Regional Council".

Publications. 10 scientific works have been published on the results of the dissertation, including 5 articles in specialized scientific publications of Ukraine, of which 1 - in a periodical scientific journal of the Scopus scientometric database, and 1 - in a periodic scientific journal of the scientometric Web of Science database, 4 abstracts in collections of research papers.

Key words: food allergy, vitamin D, diagnosis, polymorphism, children, D-hypovitaminosis, treatment, symptoms, food allergy, interleukin-10, interleukin-17A, genes.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) Публікації, в яких були опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Горянська М.Г. Стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;1(113):74-80 (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).
2. Shadrin O., Haiduchyk H., Horyanska M. (2021) Vitamin D-dependent mechanisms of formation of gastrointestinal food allergy in young children. Pediatrics. Eastern Europe. 2(9): 260-272. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.2.010>. (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).
3. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Горянська М.Г. (2022). Показники цитокінового статусу у дітей раннього віку з алергічним ураженням шлунково-кишкового тракту в залежності від забезпеченості вітаміном D. Сучасна педіатрія. Україна. 4(124): 42-47. doi 10.15574/ SP.2022.124.42. (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).
4. Horianska MH. (2022) Risk factors of food allergy in young children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(89): 22-25. (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).

2) Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. Шадрін О.Г., Горянська М.Г. Стан мікробіоти кишківника та ефективність його корекції в дітей з харчовою алергією. Дитячий лікар. 2020; 4(73):5-8 (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).
6. Shadrin O.G., Marushko T.L., Haiduchyk G.A., Horianska M.G. Features of

diagnosis and correction of iron deficiency anemia in food protein-induced enterocolitis syndrome in infants. *WORLD OF MEDICINE AND BIOLOGY*. 2020; 4(74):159-163 (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).

7. Науковий твір “Вітамін-D-залежні патогенетичні механізми формування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку”. (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення наукового твору).

3) Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Шадрін О.Г., Горянська М.Г., Бондаренко Н.Ю., Басараба Н.М. Особливості мікробіоценозу кишківника при гастроінтестинальній харчовій алергії у дітей раннього віку. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021;1(14):129 (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез).
9. Шадрін О.Г., Горянська М.Г. Рівень забезпеченості вітаміном D у дітей раннього віку з ентероколітичним синдромом, індукованим харчовими білками. *Гастроентерологія*. 2021;2(55):105 (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез).
10. Shadrin O.G., Horianska M.H. Polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene and vitamin-D-binding protein (VDBP) gene in children with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Journal of rehabilitation medicine*. 2022; 54:P.26-27 (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ УРАЖЕНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ (огляд літератури).....	33
1.1 Проблема гастроінтестинальної харчової алергії у дітей. Розповсюдженість, етіологія, класифікація.....	33
1.2 Патогенетичні механізми формування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку.....	42
1.2.1. Імунологічні особливості патогенезу гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку	42
1.2.2. Роль вітаміну D в патогенезі гастроінтестинальної харчової алергії у дітей	46
1.3 Діагностика та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку.....	52
1.3.1. Особливості діагностики гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку.....	52
1.3.2. Шляхи корекції гастроінтестинальних проявів харчової алергії у дітей раннього віку.....	56
1.3.3. Шляхи оптимізації статусу вітаміну D у дітей	59
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	68
2.1. Дизайн дослідження.....	70
2.2. Клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження	73
2.3. Методи лікування та профілактики	80
2.4. Методи аналізу отриманих даних	82

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ.....	83
3.1. Фактори ризику гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку.....	83
3.2.Клініко-параклінічна характеристика дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.....	88
3.3.Стан мікробіоти кишківника у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.....	94
РОЗДІЛ 4. СТАН ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ВІТАМІНОМ D ТА ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ РЕЦЕПТОРУ ВІТАМІНУ D І ГЕНУ ВІТАМІН D-ЗВ'ЯЗУЮЧОГО БІЛКУ У ДІТЕЙ З ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЮ ХАРЧОВОЮ АЛЕРГІЄЮ	98
4.1. Стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.....	98
4.2. Особливості поліморфізмів BsmI гену рецептору вітаміну D та rs7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку дітей з гастроінтестинальною харчовою алергією.....	105
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЮ ХАРЧОВОЮ АЛЕРГІЄЮ.....	114
РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНДИВІДУАЛІЗОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ.....	118
ВИСНОВКИ.....	128

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	131
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	133
ДОДАТКИ.....	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

абс. ч – абсолютне число

БКМ – білок коров'ячого молока

ГІХА – гастроінтестинальна харчова алергія

ЕКІХБ – ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками

ЕПІХБ – ентеропатія, індукована харчовими білками

ІХБ – індукований харчовими білками

КУО – колонієутворюючі одиниці

МО – міжнародні одиниці

НГІГ – негайна гастроінтестинальна гіперчутливість

нг/мл – нанограми на мілілітр

нмоль/л – наномоль на літр

пг/мл – пікограми на мілілітр

ПКІХБ – проктоколіт, індукований харчовими білками

СО – слизова оболонка

ХА – харчова алергія

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

Ig – імуноглобулін

IL – інтерлейкін

G/G, G/A, A/A – генотипи BsmI гена VDR

G/G, G/T, T/T – генотипи вітамін D-зв'язуючого білка

LGG - *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103

n – кількість дітей

Th – Т-лімфоцит хелпер

VDR – рецептор вітаміну D

VDBP – вітамін D-зв'язуючий білок

25(OH)D - 25-гідроксихолекальциферол

ВСТУП

Алергічна патологія продовжує набирати швидкого росту в усьому світі, прирівнюючись до масштабів «епідемії» 21-го сторіччя [101, 161, 173]. Крім того, за висновками вчених, має місце зменшення віку дебюту алергії, поява алергічних захворювань з більш важкими клінічними формами та стійкістю до лікування, що ще більше актуалізує пошуки нових методів діагностики, лікування та профілактики алергічних захворювань.

Увага багатьох дослідників алергічної патології зосереджена на шлунково-кишковому тракті (ШКТ), який первинно контактує з алергеном та в подальшому стає мішенню алергічних реакцій. Ураження травного тракту, як прояв харчової алергії, мають 48-67% дітей раннього віку [83, 96, 133], а в цілому на харчову алергію страждають до 10-20% дітей перших років життя [112, 121, 157] з постійним збільшенням розповсюдженості, що спонукає досліджувати патогенетичні особливості гастроінтестинальної харчової алергії (ГІХА) та розробляти шляхи ефективної корекції виявлених відхилень.

Недостатня забезпеченість вітаміном D, що виявляється у більшості жителів України, здійснює негативний вплив на перебіг різних хронічних захворювань, включаючи алергічні та гастроентерологічні, проте роль вітаміну D при гастроінтестинальній харчовій алергії у дітей раннього віку залишається недослідженою.

Серед механізмів можливого зв'язку алергічного запалення та вітаміну D чільним вважають імунологічний зв'язок, зокрема через вплив на регулятори імунопатологічних процесів – цитокіни [148, 171]. Регуляторний цитокін інтерлейкін-10 (IL-10) та прозапальний інтерлейкін-17A (IL-17A) можуть бути розглянуті з перспективи посередників впливу вітаміну D на T-клітинну ланку імунітету при ГІХА у дітей.

Інтерлейкіну-10 належить важлива роль при формуванні оральної

імунологічної толерантності у випадку алергічного запалення ШКТ [81; 200], а стимулювання метаболітами вітаміну D продукції IL-10 клітинами імунної системи [139; 148] може відображатись на формуванні оральної толерантності у дітей з алергічним запаленням ШКТ.

Метаболіти вітаміну D здатні здійснювати вплив на Т-хелпери 17 типу, знижуючи експресію прозапального інтерлейкіну-17A у сироватці крові при алергічному запальному процесі [129, 148]. Зокрема, досліджено інгібуючий вплив вітаміну D на виникнення загострень при бронхіальній астмі шляхом зниження синтезу IL-17A та підвищення експресії IL-10 [85, 186], проте вплив забезпеченості 25(OH)D на перебіг алергічного ураження ШКТ у дітей раннього віку шляхом визначення цитокінів не досліджувався.

В реалізації алергічних реакцій важлива роль належить і генетичній складовій [142; 134]. Рецептори вітаміну D (VDR) є місцем реалізації біологічної дії вітаміну D та містяться в більшості органів та тканин, в тому числі й в імунних клітинах. Ген, що їх кодує – ген VDR - має різні поліморфізми, які можуть впливати на функцію даних рецепторів [70] та ймовірно відображатись на сприйнятливості до алергічних захворювань та їх перебігу.

Поліморфізм гену вітамін-D-зв'язувального білку (VDBP), що є основним переносником метаболітів вітаміну D в кров'яному руслі, має вплив на концентрацію VDBP, його спорідненість до вітаміну D [61, 76, 77] та рівня 25(OH)D в сироватці крові [99, 156].

Вплив поліморфізмів генів рецептору вітаміну D (VDR) та вітамін D-зв'язуючого білку при багатьох алергічних та гастроентерологічних патологіях підтверджується чисельними дослідженнями, проте значення поліморфізмів даних генів в патогенезі саме гастроінтестинальної харчової алергії залишається невизначеною [142, 160]. Актуальним є також питання ефективності

саплементації вітаміну D в залежності від певного поліморфізму даних генів [55, 99].

Таким чином, загальний аналіз наведених даних говорить про актуальність вивчення патогенетичних механізмів впливу вітаміну D на перебіг гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку. Метою наукового обґрунтування є оптимізація діагностики та збільшення ефективності терапії алергічного ураження шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку з урахуванням вітамін D-залежних механізмів, що обумовлює доцільність здійснення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи та виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України» за темою «Удосконалити методи профілактики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку на основі вивчення клініко-метаболічних особливостей перебігу захворювання» (№ держреєстрації 0120U100170; 2020-2022 р.). Автор є виконавцем її фрагменту.

Мета роботи - оптимізувати діагностику та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку на підставі вивчення цитокінового статусу, забезпеченості організму вітаміном D, поліморфізму генів вітамін D-зв'язуючого білку і рецептору вітаміну D та розробки диференційованих алгоритмів корекції недостатньої забезпеченості вітаміном D.

Для досягнення даної мети було сформовано ряд завдань:

1. Вивчити фактори ризику розвитку та клініко-параклінічні особливості перебігу гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку.

2. Дослідити забезпеченість вітаміном D дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією за показниками сироваткової концентрації 25-гідроксихолекальциферолу.

3. Оцінити поліморфізм rs7041 в гені вітаміну D – зв'язуючого білку та поліморфізм BsmI в гені рецептору вітаміну D у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.

4. Визначити рівні IL-10 та IL-17A в сироватці крові у хворих на гастроінтестинальну харчову алергію в залежності від забезпеченості вітаміном D.

5. Розробити індивідуалізовані шляхи корекції недостатності вітаміну D при гастроінтестинальній харчовій алергії у дітей раннього віку, та оцінити їх ефективність.

Об'єкт дослідження: гастроінтестинальна харчова алергія у дітей раннього віку.

Предмет дослідження: забезпеченість вітаміном D у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією; клініко-лабораторні дослідження; цитокіновий статус, поліморфізми rs7041 в гені вітаміну D-зв'язуючого білку та BsmI гені рецептору вітаміну D у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.

Методи дослідження: бібліосемантичний метод (аналіз даних українських та міжнародних науко-метричних баз щодо інформації з питань діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку); антропометричні (вимірювання маси та зросту обстежених); загальноклінічні (загальні аналізи крові та сечі); біохімічні (біохімічний аналіз крові, визначення концентрації 25-гідроксихолекальциферолу (25(OH)D) в сироватці крові); інструментальні (фіброезофагогастродуоденоскопія, колоноскопія з біопсією слизової оболонки ШКТ); мікробіологічний (мікробіологічне

дослідження калу); алергологічні (оцінка рівнів загального та специфічних імуноглобулінів E, відкрита оральна провокаційна проба); генетичні (молекулярно-генетичне дослідження з визначенням поліморфного варіанту BsmI гена рецептору вітаміну D та варіанту rs 7041 гена вітамін D-зв'язуючого білку), імунологічні (визначення рівнів інтерлейкінів - IL-10 та IL-17A в сироватці крові) методи; медико-статистичний аналіз результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше комплексно проаналізовано клініко-параклінічні особливості перебігу гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку в залежності від забезпеченості вітаміном D.

Встановлено вірогідно вищу частоту недостатнього рівня концентрації 25-гідроксихолекальциферолу в сироватці крові у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією (71,4%), порівняно з дітьми аналогічної вікової групи без алергічної патології (15,4%), ($p < 0,05$).

Вперше визначені поліморфізми гену рецептору вітаміну D за поліморфним локусом BsmI A/G (rs1544410, A>G) та гену вітамін D-зв'язуючого білку за поліморфним локусом c.1296T>G (rs7041, p.Asp432Glu) у пацієнтів української популяції з гастроінтестинальною харчовою алергією.

Вперше виявлено, що в пацієнтів з гастроінтестинальною харчовою алергією вірогідно частіше відмічались гомозиготи T/T щодо поліморфного варіанта rs7041 гена вітамін D-зв'язуючого білку ($p < 0,05$), що дає можливість припустити даний генотип як фактор, пов'язаний з ризиком розвитку гастроінтестинальної харчової алергії.

Вперше виявлено вірогідно частіший гомозиготний генотип A/A ($p < 0,05$) поліморфного варіанта BsmI A/G гену рецептору вітаміну D серед дітей без алергічної патології, спонукаючи розглядати даний генотип захисним проти розвитку гастроінтестинальної харчової алергії.

Вперше проаналізовані та виявлені достовірно вищі сироваткові концентрації прозапального інтерлейкіну-17А та регуляторного інтерлейкіну-10 у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.

Вперше продемонстровано більшу ефективність застосування комбінації пробіотичного комплексу, що містить $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 і $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних бактерій *Bifidobacterium breve* BR03, та 2000 МО на день водного міцелярного розчину холекальциферолу для підвищення концентрації 25-гідроксикальциферолу у сироватці крові дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією, порівняно з моносаплементацією холекальциферолом.

Вперше визначено генотип Т/Т поліморфного варіанта rs7041 гена вітамін D-зв'язуючого білку як фактор ризику недостатнього засвоєння вітаміну D у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення результатів дослідження полягає у оптимізації діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку шляхом визначення концентрації 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові з подальшою корекцією недостатнього забезпечення вітаміну D шляхом саплементації міцелярного водного розчину холекальциферолу в щоденній дозі 2000 МО з пробіотичним комплексом в щоденній дозі $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Lactobacillus rhamnosus* GG та $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Bifidobacterium breve* під контролем сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу.

З метою виявлення генетичної схильності розвитку гастроінтестинальної харчової алергії у важких чи сумнівних випадках захворювання у дітей раннього віку, а також з метою ранньої діагностики гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку, що мають фактори ризику розвитку

алергічного запалення травного тракту, рекомендовано визначати поліморфізми гену рецептору вітаміну D за поліморфним локусом BsmI та гену вітамін D-зв'язуючого білку за поліморфним локусом rs7041. Гомозиготи T/T за поліморфним локусом rs7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку мають генетичну схильність до розвитку гастроінтестинальної харчової алергії. Гомозиготи A/A за поліморфним локусом BsmI гену рецептору вітаміну D мають протективну генетичну схильність, перешкоджаючи розвитку алергічного ураження травного тракту.

При наявності недостатнього рівня 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові на фоні проведення саплементації вітаміну D впродовж 1 місяця дітям раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією, рекомендовано провести генотипування поліморфізму rs 7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку. Виявлення генотипу T/T слід вважати фактором недостатнього засвоєння вітаміну D та рекомендувати продовжити прийом міцелярного водного розчину холекальциферолу в щоденній дозі 2000 МО з пробіотичним комплексом в щоденній дозі $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Lactobacillus rhamnosus* GG та $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Bifidobacterium breve* до 3 місяців під контролем сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу.

Результати роботи впроваджені в лікувальну роботу Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча клінічна лікарня №19» Харківської міської ради та Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча поліклініка №2» Харківської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням автора, виконаним на базі відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут

педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України», де сумісно з науковим керівником, д.мед.н., професором Шадріним О.Г. заплановано тему дисертаційної роботи, проведено набір пацієнтів, організовано клініко-лабораторне обстеження дітей; на базі лабораторії імунології з науковою групою вірусології, де були проведені імунологічні методи дослідження; на базі ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», де виконані генетичні методи дослідження.

Дисертантом самостійно проаналізовані джерела наукової літератури, запропоновано мету та завдання наукового дослідження, розроблена його методологія. Дисертантом самостійно проаналізовано медичну документацію, розроблено індивідуальні карти дослідження, проведено аналіз даних лабораторних та інструментальних методів дослідження. Автором наукової роботи особисто виконано систематизування даних, статистична обробка отриманих результатів, узагальнення даних та створення висновків, розробка друкованих наукових праць та підготовка виступів. Дисертант володів головними ідеями та даними, наведеними у виданих наукових працях, які публікувались у співавторстві. За сприяння наукового керівника були проаналізовані та інтерпритовані отримані результати, були розроблені практичні рекомендації та впроваджені у практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів. Автор володіє переважним обсягом вкладу (80%) в усіх публікаціях в співавторстві, які надруковані на основі результатів дисертаційного дослідження.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на: Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої нутриціології» (16 квітня 2021 р., м.Київ); Науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих

хвороб» пам'яті академіка НАМН України В.Г.Майданника (22-23 квітня 2021 р., онлайн, Україна); навчальному тренінзі «Впровадження новітніх технологій діагностики та лікування поширених захворювань в практиці педіатра і сімейного лікаря» (2 вересня 2021 р., онлайн); ХХІІІ Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання) (15-17 вересня 2021 р., м.Київ); V Національній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника» (25-26 листопада 2021 р., м.Київ);

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, із них 5 статей у наукових фахових виданнях України, з яких 1- у періодичному науковому виданні, яке входить до наукометричної бази Scopus, та 1 – у періодичному науковому виданні, яке входить до наукометричної бази Web of Science, 4 тез у збірниках наукових праць.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена державною мовою на 162 сторінках принтерного тексту; текст роботи включає вступ, огляд наукової літератури за темою дисертації, характеристику матеріалів та методів дослідження, чотири розділи власних досліджень, опис висновків, практичних рекомендацій та переліку використаних літературних джерел, що охоплює 224 джерела (50 кирилицею та 174 латиницею) і включає 27 сторінок. Робота ілюстрована 18 таблицями та 14 рисунками.

РОЗДІЛ 1.
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА АЛЕРГІЧНІ УРАЖЕННЯ
ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ
(огляд літератури)

1.1. Проблема гастроінтестинальної харчової алергії у дітей.

На сьогоднішній день актуальною проблемою медицини як в Україні, так і в світі, є безперервне зростання поширеності алергічних захворювань. Крім того, відмічається зменшення віку дебюту алергії, поява алергічних захворювань з більш важкими клінічними формами та стійкістю до лікування. За висновками вчених алергічна патологія є епідемією 21 сторіччя [101, 161, 173].

Поширеність алергічної патології відповідно чисельним міжнародним даним є варіабельною в різних регіонах світу, відмічаючись до 40% в дорослій популяції та до 15% серед дитячого населення, що залежить від термінів звернення хворого та діагностичних обсягів [3]. Крім того, наукові дані вказують, що в Україні існує невідповідність між частотою фіксування алергічних захворювань в лікувально-профілактичних закладах та дійсної поширеності алергічної патології [39,40]. В свою чергу, невчасна та недостатня діагностика алергічних захворювань може призводити до вторинних ускладнень, а також до розвитку стійких до лікування форм [7,9].

Окрім медичної проблеми, алергічні захворювання створюють і соціально-економічні втрати в багатьох країнах світу. За даними Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI) 2016 р. орієнтовний обсяг матеріальних втрат, які можна було б попередити при правильних профілактичних та терапевтичних заходах становить біля 100 мільярдів євро на рік [203].

Алергічні захворювання, пов'язані з харчовими алергенами, займають

чільне місце серед алергопатології та за результатами досліджень науковців мають поширеність у Європейському регіоні до 17,3% [203]. В молодшому дитинстві початок алергічних проявів настає в 60% випадків у відповідь саме на харчові алергени, крім цього в подальшому є високий ризик розширення спектру сенсibiliзації при харчовій алергії у малюків з переходом у інші клінічні форми (атопічний дерматит, алергічний риніт, бронхіальну астму) [30, 141, 179]. Зокрема, Американські науковці продемонстрували підвищення у дітей з харчовою алергією ризику розвитку бронхіальної астми в 4 рази, atopічного дерматиту - в 2,4 рази, респіраторної алергопатології - в 3,6 рази [20], що обумовлює важливість ранньої діагностики, лікування та профілактики імунних реакцій на харчові протеїни.

Харчовою алергією (ХА) (згідно характеристики EAACI) вважається патологічна реакція на компоненти їжі, що опосередковується імунними механізмами дії через специфічні імуноглобуліни Е (IgE-залежні імунні реакції), реакцій клітинного імунітету (IgE-незалежні або клітинно-опосередковані реакції) і об'єднання двох даних реакцій (реакції змішаного типу – IgE-залежні та IgE-незалежні) [95].

Відсутність стандартизованих діагностичних підходів ускладнюють оцінку поширеності харчової алергії у дітей раннього віку, за орієнтовними підрахунками вона становить 2-20% в світі [112, 121, 157], постійно збільшуючись в різних регіонах [143].

Поширеність алергопатології на алергени їжі є найбільшою у дітей перших років життя [112, 147, 196]. Прояви харчової алергії становлять передумови для зниження якості життя дитини та її батьків, а некоректне медичне ведення ранніх проявів харчової алергопатології може в подальшому спонукати до посилення вираженості алергічного запалення та порушення формування

харчової толерантності [18, 35]. Це актуалізує дослідження харчової алергії саме у дітей раннього віку.

У 30-60% випадків харчова алергія у дітей раннього віку найчастіше проявляється симптомами з боку шлунково-кишкового тракту, тобто є гастроінтестинальною харчовою алергією [83, 96, 133].

Офіційні дані щодо поширеності алергічної патології серед дітей на сьогодні в Україні відсутні. Інформація офіційного сайту ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» свідчить про скасування форми звітності № 12 «Звіт про число захворювань, зареєстрованих у хворих, які проживають у районі обслуговування лікувального закладу». В зв'язку з цим, офіційні дані загальної захворюваності (в тому числі на алергічні захворювання) населення України відсутні, починаючи з 2018 року [21], а окремі дослідження не відображають дійсної поширеності харчової алергії України.

Класифікація харчової алергії заснована найчастіше на топічному принципі (тобто за органами та системами, які задіяні в алергічній реакції) та патогенетичному принципі (в залежності від типу імунних реакцій). Обидва принципи об'єднані в класифікації ХА, яку висвітлила Європейська академія алергології та клінічної імунології (ЕААСІ) в Керівництві по веденню хворих з ХА та анафілаксією, та яка на сьогоднішній є найбільш структурованою (табл.1.1.1) [157]. В даній класифікації визначені такі форми ХА з гастроінтестинальними проявами:

Таблиця 1.1.1

Класифікація форм харчової алергії з гастроінтестинальними проявами (адаптовано з EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, 2014) [157]:

Патологія	Особливості клінічних проявів	Типова вікова група	Прогноз
IgE-опосередковані реакції			
Оральний алергічний синдром	Свербіж, легкий набряк, обмежений ротовою порожниною	Початок проявів на фоні полінозу (у дітей рідше, ніж у дорослих)	Можливі як персистенція, так і сезонність проявів
Негайна гастроінтестинальна гіперчутливість (НГІГ)	Нудота, блювання, абдомінальний біль, викликані прийомом харчових білків	Будь-який вік	Залежить від контакту з причинним алергеном
Анафілаксія	Швидко прогресуюча мультисистемна реакція	Будь-який вік	Залежить від контакту з причинним алергеном
Змішані (IgE-опосередковані та клітинні) реакції			
Еозинофільна гастроінтестинальна патологія	Симптоматика залежить від рівня ураження ШКТ, що залучений в процес, та ступеня еозинофільного запалення	Будь-який вік	Частіше має персистуючий перебіг

Прояви, опосередковані клітинними реакціями / IgE-незалежна реакція			
Ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками (ЕКІХБ)	Блювання, діарея, затримка фізичного розвитку, в'ялість (при хронічному перебігу); блювання, діарея, гіпотензія, що виникають через 2 години після прийому їжі (при повторному прийомі після обмеження причинного алергену)	Діти першого року життя	Зазвичай регресує у старшому віці
Проктит та проктоколіт, індукований харчовими білками (ПКІХБ)	Слиз та кров у калі	Діти першого року життя	Зазвичай регресує у старшому віці

В дану класифікацію не включена ентеропатія, індукована харчовими білками (ЕПІХБ), яка представлена в класифікації Всесвітньої алергологічної організації проявів алергії до білків коров'ячого молока (БКМ) [104] та має певні особливості, які дозволяють виділити їй окреме місце в класифікації. Хоча більшість її клінічних проявів є схожими на хронічну форму ЕКІХБ, все ж при ЕПІХБ дебют визначається у віці до 9 місяців з проявів синдрому мальабсорбції з профузною хронічною діареєю та блюванням, затримкою фізичного розвитку, гіпопротеїнемією та анемією. Найчастішим алергеном при ЕПІХБ у дітей раннього віку є БКМ [106].

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 11-го перегляду (МКХ-11, від 18.06.2018) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), яка рекомендована для набору чинності з 1 січня 2022 року, визначені наступні нозологічні одиниці ГІХА [201] (табл.1.1.2):

Таблиця 1.1.2.

**Нозологічні одиниці гастроінтестинальної харчової алергії
Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду ВООЗ**

Код МКХ -11	Назва нозології
ЕК 10.0	Оральний алергічний синдром
4А 85.20	Гастроінтестинальна гіперчутливість, індукована їжею (негайна гастроінтестинальна гіперчутливість)
4А 84.0	Анафілаксія, викликана алергічною реакцією на їжу
DA 94.20	IgE-залежний алергічний ентерит
DA 24.1	Еозинофільний езофагіт
DA 94.21	Еозинофільний ентерит
DA 94.22	Ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками
DA 42.40	IgE- залежний алергічний гастрит
DA 42.41	IgE-незалежний алергічний гастрит
DA 42.21	Еозинофільний гастрит

DA 51.1	Еозинофільний дуоденіт
DB 33.20	Індукований харчовими білками проктит/коліт
DB 33.2Z	Еозинофільний коліт

Негайна гастроінтестинальна гіперчутливість (НГІГ) – форма ХА, опосередкована ІgЕ-залежним імунним механізмом. Симптомами прояву є нудота та блювання, біль в животі після 1-2 годинного проміжку від прийому їжі, діареєю через 2-6 годинний проміжок [208, 217]. Діти раннього віку з НГІГ проявляють симптоми надмірних зригувань, відмовляються від їжі та є неспокійними після годування. Найчастішими алергенами при даній формі ХА є протеїни молока, яєць, злакових культур, сої, морепродуктів та арахісу.

При оральному алергічному синдромі (ОАС) відмічається реакція гіперчутливості до деяких рослинних продуктів у сенсibiliзованих до пилку дітей (через схожість антигенних детермінант у пилкових та харчових алергенів) [217]. У дітей з ОАС виникають симптоми свербіжу або печії, а також ангіонабряк слизової оболонки ротової порожнини, глотки та губ, свербіж у вухах. Дані симптоми з'являються через хвилини після споживання алергену та у 5% випадків можуть переходити у системні та анафілактичні реакції з обструктивними змінами верхніх дихальних шляхів, абдомінальним болем, нудотою та блюванням [175]. Спектр харчових продуктів, на які реагують ОАС діти з полінозом, географічно різниться та за даними Матвєєвої С.М. (2019 р.) [19] серед дітей України 4-18 років відмічався березово-харчовими асоціаціями (яблуко, морква, персик, арахіс, фундук) у 71,7 % дітей, злаково-томатною асоціацією у 4,2 % дітей, та у 16,7 % дітей - на бур'яни (полин та амброзія) в

поєднанні з бананом, персиком, динею та селерою.

Еозинофільні гастроінтестинальні захворювання мають змішаний імунний механізм розвитку реакцій із наявністю тканинної еозинофілії. Локалізація патологічного процесу обумовлює такі клінічні форми: еозинофільний езофагіт, еозинофільний гастрит, еозинофільний ентерит, еозинофільний коліт, а за глибиною еозинофільної інфільтрації розподіляють слизову, м'язову та серозну форми [103].

Відповідно до рівня ураження ШКТ симптомами слизової форми можуть бути дисфагія та за грудинний біль (еозинофільний езофагіт), нудота, блювання, абдомінальний біль в епігастральній області (еозинофільний гастрит), діарея з можливою мальабсорбцією, гіпоальбумінемією та набряками (еозинофільний ентерит), абдомінальний біль, діарея зі слизом та кров'ю у калі (еозинофільний коліт) [181].

При м'язевій формі та локалізації процесу в антральному відділі шлунку еозинофільний гастрит проявляється потовщенням стінки та у дітей раннього віку за симптомами нагадує гіпертрофічний пілоростеноз. М'язева форма еозинофільного ентериту супроводжується потовщенням стінки кишечника з необхідністю диференції зі стенозуючою формою хвороби Крона. Серозна форма еозинофільного ентериту перебігає важко, ускладнюючись еозинофільним асцитом та перитонітом та вираженим метеоризмом [135].

Ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками (ЕКІХБ) (*Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)*) – форма ХА з клітинно-опосередкованим імунним механізмом розвитку, симптомами якої є багатократне блювання через 1-4 години після споживання алергенних продуктів та профузною діареєю, які часто можуть призвести до дегідратації, гіпотензії, летаргії. [149, 160] Консенсусне міжнародне керівництво по

діагностиці та лікуванню ЕКІХБ затвердило виділення гострої та хронічної форми проявів синдрому.

Хронічна форма ЕКІХБ виникає при щоденному прийомі алергенного протеїну: у дітей 2-7 місяців - на алергени молочних чи соєвих сумішей, дітей старших 6 місяців – на продукти прикорму (частіше пшениця, яйця, риба, рис, овес, банан, ячмінь, картопля, горох, курятина). Симптомами хронічного ЕКІХБ є хронічна діарея часто зі слизом чи кров'ю, метеоризм, блювання, затримка фізичного розвитку [71]. Гостра форма ЕКІХБ може виникнути при вживанні тригерного алергену повторно після періоду уникнення вживання даного продукту та має симптоми батеразового блювання і діареї з можливим розвитком дегідратації, але з регресією проявів протягом доби при усуненні вживання алергену. Іноді ЕКІХБ може розвинути навіть при виключно грудному вигодовуванні за умови вживання годуючою матір'ю молочних або соєвих алергенів [126]. Розповсюдженість даного синдрому становить 15,4/100000 на рік, за даними австралійського дослідження, серед дітей до 2-х річного віку [132]. Клітинно-опосередковані імунні реакції при ЕКІХБ можуть поєднуватись ІgЕ-залежною сенсibiliзацією у 8-47% дітей [150, 162], або трансформуватись у ІgЕ-залежний фенотип в майбутньому (до 41%) [154], що дає передумови для розгляду ЕКІХБ як фактору ризику atopії [51, 53].

Ентеропатія, індукована харчовими білками (ЕПІХБ) – форма харчової алергії, симптомами якої є хронічні діарея та блювання з вираженими симптомами мальабсорбції, із затримкою фізичного розвитку, гіпопротеїнемією та анемією. Найчастіше початок її приходить на вік 9 місяців та пов'язаний саме з алергією на білок коров'ячого молока [106].

Проктоколіт, індукований харчовими білками (ПКІХБ) – форма ХА з клітинно-опосередкований імунним механізмом розвитку, яка проявляється з перших місяців життя наявністю у калі домішок крові та/або слизу та

характеризується відсутністю інших симптомів. Тригерами алергенами при ПКІХБ найчастіше є БКМ та білки сої [158].

1.2. Патогенетичні механізми формування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку

Патогенез харчової алергії є мультифакторним та досі остаточно не вивченим. Згідно визначенню ЕААСІ поняття харчової алергії, невід'ємними патогенетичними факторами її розвитку є саме імунні механізми, які в свою чергу перебувають під впливом зовнішніх факторів оточуючого середовища та генетичних детермінант [95].

1.2.1 Імунологічні особливості патогенезу гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку

Різні клінічні форми ХА мають різні імунологічні механізми розвитку. В патогенезі IgE-залежних форм ГІХА головна роль належить виробленню специфічних IgE при повторному споживанні алергену. При активації Т-хелперів (Th) 2-го типу в разі первинного контакту з алергеном та наступною продукцією прозапальних інтерлейкінів (IL-4, IL-5, IL-13) відбувається активація В-лімфоцитів і утворення надмірної кількості sIgE та подальше прикріплення їх на клітинах-мішенях, якими слугують тучні клітини та базофіли. При повторному надходженні алергену провокується реакція «антиген-антитіло» з продукуванням та вивільненням медіаторів запалення (гістамін, простагландини, лейкотрієни) [69, 223].

Далі настає рання фаза алергічної реакції, яка відбувається під впливом медіаторів на слизову оболонку ШКТ та опосередковується спазмом гладкої мускулатури (симптоматика абдомінального болю, кольок), гіперсекрецією слизу (блювота та діарея) та набряком слизової оболонки травного тракту. Пізня

фаза алергічної реакції представлена переміщенням еозинофілів та активованих Т-лімфоцитів у вогнище запалення з подальшою активацією цитокінів, що підтримує хронічне алергічне запалення слизової травного тракту [205].

Імунні механізми розвитку ентероколітичного синдрому, індукованого харчовими білками, (з англійської мови - FPIES) вивчені недостатньо. Деякі дослідники пов'язують патогенетичний механізм даної форми ПІХА із запаленням на харчовий алерген через посилення проникності кишківника [32, 45]. Підтвердженням є вплив активації антиген-специфічних Т-клітин та відповідних прозапальних цитокінів на виникнення локального запалення кишечника, що може призвести до підвищеної кишкової проникності [68]. Підвищені сироваткові концентрації ІЛ-8 та триптази обумовлюють роль нейтрофілів та тучних клітин у розвитку запалення при ЕКІХБ у дітей [154]. Також показана роль активації нативних імунних клітин цільної крові (моноцитів, натуральних кілерів, еозинофілів, нейтрофілів) при провокації алергеном [165, 184].

Патогенез ПКІХБ, що частіше перебігає у дітей на грудному вигодовуванні, розглядають як відповідь на проникнення алергенів у грудне молоко та подальший розвиток клітинно-опосередкованих імунних реакцій, серед яких переважають реакції Th-1 з виробленням ІЛ-2 та інтерферону- γ (INF- γ), що в свою чергу веде до ураження сегментів товстого кишківника [100, 158].

Імунні механізми розвитку еозинофільних алергічних захворювань також перебувають під активним вивченням. Вагається, при еозинофільному езофагіті антиген-презентуючі клітини переміщуються до регіональних лімфатичних вузлів, стимулюючи Т-клітинну реакцію на харчові антигенні пептиди. Це відбувається як шляхом презентації антигену дендритним клітинам, так і шляхом активації еозинофілів. Подальша дегрануляція еозинофілів та

вивільнення токсичних пептидів та цитокінів, спрямованих на охорону від проникнення патогенів, сприяє пошкодженню тканин, фіброзу та посилення запалення [199]. Також сенсibilізація харчовими алергенами сприяє ушкодженню епітеліального бар'єру та здійснює вплив на мікробіом. [193,194]. В патогенезі еозинофільного коліту більшість авторів відводить роль саме клітинним механізмам та дисбалансу у системі цитокінів. Зсув до Th2-типу з активацією прозапальних інтерлейкінів -IL-4, IL-5, IL-13 зумовлює активацію, продовження життєвого терміну та акумуляції еозинофілів, базофілів та опасистих клітин у слизовій оболонці кишечника [108],

Велика кількість наукових даних підтверджують генетичну детермінованість ХА (HLA B12, HLA B15, імунорегуляторні гени 11q, 12-q13, гени активації Т-лімфоцитів – 14q 11.2) та певну схильність Т-лімфоцитарної відповіді [12, 34, 122], проте безперервний ріст поширеності ХА потребує пошуків причин цієї тенденції.

«Гігієнічна» гіпотеза розповсюдженості ХА заснована на ідеї, що мікроорганізми кишківника дитини, заселені в післяпологовий період, приймають участь в активації та дозрівання різних ланок імунітету, а зниження взаємодії з антигенами бактерій (надмірні санітарні умови, рясне застосування антибіотиків, в тому числі й у фермерстві, вакцинація) порушує подальше становлення адекватної імунної відповіді [138]. Крім того, змінюється склад мікробіоти кишківника, що викривлює взаємодію з імунною тканиною слизової оболонки кишківника (GALT – gut associated lymphoid tissue), порушуючи процеси становлення оральної імунологічної толерантності та сприяючи імунній відповіді за участю Th-2 [72, 98].

В цілому імунологічні механізми патогенезу гастроінтестинальних алергічних захворювань є недостатньо висвітленими та потребують подальшого вивчення.

Згідно з основними міжнародними розуміннями, базу імунологічних механізмів реагування при розвитку алергічного запалення становлять порушення у системі цитокінів. Ці білкові біологічно-активні молекули є збалансованими регуляторами, які виробляються імунними клітинами та адаптують відповідь організму на потрапляння антигену. Їх сироваткові концентрації змінюються вже на початку алергічного запалення, ще до появи симптоматики патології, та можуть проектувати активність, важкість та тривалість процесу запалення [165].

Все більша увага в патогенезі алергічних захворювань ШКТ приділяється новим регуляторним субпопуляціям Т-клітин та цитокінам, які вони продукують, зокрема ІЛ-10, ІЛ-17А.

Інтерлейкін-10 (ІЛ-10) – регуляторний цитокін, який продукується регуляторними Т- та В-клітинами (Treg та Breg), дендритними клітинами і макрофагами, малими фракціями натуральних кілерів та вродженими лімфоїдними клітинами. Інтерлейкіну-10 відводиться роль в придбанні оральної імунологічної толерантності у пацієнтів з алергічним запаленням ШКТ [81, 200]. За результатами досліджень показано збільшення кількості регуляторних Т-клітин та продукції ІЛ-10 при формуванні толерантності, що сприяє припиненню надлишкової відповіді Т-клітин на харчові алергени та персистенції хронічного алергічного запалення [67, 89].

Інтерлейкін-17А (ІЛ-17А) – прозапальний цитокін, який продукується Т-хелперами 17 типу та індукує експресію численних медіаторів запалення, зокрема шляхом участі в проліферації, дозріванні і хемотаксисі нейтрофілів, важливих елементів неспецифічної імунної відповіді [215].

Тому визначення особливостей цитокінового профілю, зокрема ІЛ-10 та ІЛ-17А при алергічному запаленні ШКТ у дітей раннього віку може стати важливими біомаркерами діагностики та прогнозу ефективності терапії.

1.2.2. Роль вітаміну D в патогенезі гастроінтестинальної харчової алергії у дітей

Насьогодні, активно вивчається питання й патогенетичного значення вітаміну D при алергічних захворюваннях. Світові епідеміологічні дані показують, що приблизно мільярд людей на планеті мають недостатність чи дефіцит вітаміну D в організмі [118, 119]. Згідно даним досліджень, проведених на контингенті людей літнього віку Європи, США та Канади, на недостатність вітаміну D (21-29 нг/мл) страждали від 20 до 100% обстежених [118,119, 195, 209], а експерти запевняють щодо рівності шансів недостатності вітаміну D в світі у когортах людей похилого віку, молодого віку та у дітей [119].

Особливо високим є ризик недостатності вітаміну D у новонароджених та дітей молодшого віку. Зокрема, у дослідженні університету Мічигану було показано, що 65 % новонароджених у пологовому відділенні мали дефіцит вітаміну D (сироваткова концентрація кальцидіолу <12 нг/мл, і це навіть не зважаючи на те, що більшість матерів під час планування вагітності приймали полівітамінні комплекси [140]. Також у багатоцентровому дослідженні, проведеному у 2013-2014 рр. було виявлено наявність гіповітамінозу D у 90 % дітей віком від 2 років до 3 років [52].

Інформація щодо стану проблеми в Україні подібна. Зокрема, Поворознюк В. В. та співавт. дослідили, що недостатню забезпеченість вітаміном D серед українського населення мали до 92 % школярів і до 81 % дорослих людей [36]. Ці дані тотожні з даними забезпеченості вітаміном D дітей 10-18 років м. Києва (Тяжка О.В., Починок Т.В. та співав.), серед яких дефіцит вітаміну D був визначений у 87% обстежених, недостатня забезпеченість вітаміном D - у 10%, та лише 3% обстежених дітей мали оптимальну забезпеченість вітаміном D [42]. Згідно обстежень, які проводились в ДУ «ІПАГ ім. академіка О. М. Лук'янової

НАМН України» (Антипкін Ю. Г., Квашніна Л. В., Омельченко Л. І., та ін., 2017) в м.Києві та показують, що в столиці дефіцитний рівень вітаміну D (нижче 15 нг/мл) мали близько 30% здорових дітей молодшого віку [14].

Вітамін D – це сукупність біологічно активних жиророзчинних метаболітів. Організму людини вітамін D досягає у вигляді ергокальциферолу та холекальциферолу. Ергокальциферол, або вітамін D₂, надходить з продуктами харчування, поглинається у тонкому кишківнику та за умови наявності достатнього вмісту жирів переміщується лімфатичною системою кишечника у формі хіломікронів. На його частку припадає біля 30% загальної кількості надходження вітаміну D до організму [224]. Основна частка вітаміну D – холекальциферолу (вітамін D₃), утворюється в дермі шкіри з 7-дегідрохолестеролу під впливом сонячного ультрафіолету. В печінці за участю фермента 25-гідроксилази відбувається перетворення вітаміну D в 25-гідроксивітамін D (25(OH)D або 25-гідроксикальциферол, або кальцидіол), який є найбільш розповсюдженим метаболітом та зазвичай використовується для визначення статусу вітаміну D. Кальцидіол, циркулюючи в крові та утворюючи комплекс з вітамін D-зв'язувальним білком (VDBP) або альбуміном, переміщується в нирки для наступних перетворень. У ниркових каналцях з 25(OH)D за допомогою ферментів 25-гідроксивітамін D-1 α -гідроксилази і 24-гідроксилази синтезується активна гормональна форма вітаміну D – 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)₂D або кальцитріол) або його метаболіт – 24,25-дигідроксивітамін D [79, 146]. Існує також екстраренальний аутокринний синтез 1,25(OH)₂D, який відбувається також в багатьох тканинах та клітинах організму, включаючи кератиноцити та імунні клітини, такі як Т-клітини та дендритні клітини [198].

Біологічну дію 1,25(OH)₂D реалізує через рецептори вітаміну D (VDR), які локалізовані в більшості клітин та тканин організму, таких як нирки, кишківник,

кістки, імунна система, репродуктивна система, ендокринна система, головний мозок, підшлункова залоза, ендотелій капілярів, м'язеві клітини, міокард та інші [117]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ взаємодіє з різними факторами транскрипції та білками-переносниками, модулюючи експресію генів [167].

Таким чином, окрім класичного ключового значення в мінеральному обміні, активні метаболіти вітаміну D здійснюють гормоноподібні впливи на різні клітини організму, включаючи клітини імунної системи. Саме імунологічний зв'язок розглядається як основний потенційний механізм впливу вітаміну D при харчовій алергії.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ послаблює надмірну проліферацію Th_1 , які продукують $\text{INF-}\gamma$, IL-2 та сприяють активуванню макрофагів [139, 197]. Показано вплив вітаміну D й на функцію Th_2 типу, що проявляється зниженням синтезу прозапальних цитокінів (IL-4 , IL-5 , IL-9 , IL-13), які беруть активну участь у патогенезі алергічних реакцій [139]. Доведений вплив вітаміну D на показники неспецифічного імунітету [1, 29].

Також, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ стимулює регуляторні CD4^+ Т-лімфоцити, збільшуючи секрецію IL-10 , що призводить до зниження активності Th_1 та Th_{17} [57, 66, 164]. У В-лімфоцитах вітамін D пригнічує вироблення IgE та сприяє протизапальній дії IL-10 шляхом локальної активації та зв'язування з VDR [115]. Саплементация $25(\text{OH})\text{D}$ сприяє зростанню концентрації IL-10 *in vivo* [185], що дозволяє припустити сприятливий вплив вітаміну D та його саплементации на формування оральної толерантності через індукцію IL-10 .

Показане гальмівне значення кальцидіолу по відношенню до Th_{17} , продукуючих прозапальні цитокіни (IL-17 , IL-22) [84, 129, 130, 148]. Зокрема, досліджено інгібуючий вплив вітаміну D на виникнення загострень при бронхіальній астмі шляхом зниження синтезу IL-17A та підвищення експресії

IL-10 [85,186], проте вплив забезпеченості 25(OH)D на перебіг алергічного ураження ШКТ у дітей раннього віку шляхом визначення цих цитокінів не досліджувався.

Таким чином, вітамін D може приймати участь у регуляції імунної відповіді за рахунок зменшення продукції прозапальних цитокінів та посилення активності продукції протизапальних цитокінів. Це може грати важливу протективну роль при ГІХА, зокрема через вплив вітаміну D на експресію IL-10 та формуванню оральної толерантності, а також щодо пригнічення алергічного запалення через вплив на синтез IL-17A.

Вітамін D здатен впливати на кишкову флору через імунні механізми, підвищуючи рівень певних бактерій [137], призводячи до дисбіозу [163] та сприяючи збільшенню проникності кишківника [62]. Та навпаки, вплив вітаміну D на рівні імунних клітин кишківника можуть здійснюватись за участю кишкової мікробіоти. Модулювання мікробіоти кишечника шляхом використання пробіотиків за умови впливу вітаміну D на імунні клітини розглядають як перспективний шлях пригнічення запальних процесів тканин [14].

Через різноманітність шляхів впливу вітаміну D на патогенез алергічного запалення, ускладнюється аналіз механізмів його впливу саме при ГІХА, що робить це питання не достатньо з'ясованим на сьогодні.

Розширення спектру розуміння некласичних функцій вітаміну D в організмі спонукало до більш детального вивчення генетичної складової його дії при алергічних захворюваннях [134, 142]. Кальцитріол, що є основною активною формою вітаміну D, переноситься в крові основним чином вітамін-D-зв'язувальним білком (VDBP) та реалізує дію завдяки рецепторам вітаміну D (VDR) [168]. Комплекс "VDR - вітамін D" запускає транскрипцію відповідних

генів, біосинтез молекул дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та трансляції білків, які мають забезпечувати біологічну дію [117, 206]. Розташовуючись на хромосомі 12q12-q14, ген, кодує VDR, має поліморфізми, тобто різні алельні варіанти цього гена в популяції, варіації яких можуть впливати на функцію VDR [70]. Враховуючи, що поліморфізм гена VDR здатен впливати на транскрипційну активність VDR або структуру білка VDR, ймовірний вплив поліморфізмів на сприйнятливості до алергічних захворювань. Наприклад, поліморфізм rs1544410 BsmI здатний знижувати стабільність мРНК та зменшити рівень експресії гена VDR, що вірогідно впливатиме на функцію сигнального шляху VDR, порушуватиме вироблення Th2-пов'язаних цитокінів, впливаючи на розвиток та перебіг алергічних захворювань [207].

Поліморфізм гену вітамін-D-зв'язувального білку, що є основним переносником метаболітів вітаміну D в кров'яному руслі, має вплив на концентрацію VDBP та його спорідненість до вітаміну D [61, 76, 77]. Виявлений зв'язок рівня 25(OH)D в сироватці крові з поліморфізмами VDBP [99, 156, 204]. Поліморфізм rs7041 вважається відповідальним за переважну більшість варіацій VDBP [172] та привертає увагу дослідників щодо пошуку взаємозв'язку генотипів даного алельного варіанту з сироватковою концентрацією вітаміну D [124, 136]. Актуальним є питання ефективності саплементації вітаміну D в залежності від певного поліморфізму VDBP, як фактору ризику щодо потреби застосування вищих доз вітаміну D [55, 99].

На сьогодні лише в незначній кількості досліджень описані асоціації поліморфізмів генів VDR та VDBP із алергічними захворюваннями, включаючи харчову алергію, та в жодному - з гастроінтестинальною її формою [142, 160].

В організмі людини достатнім для забезпечення потреби у вітаміні D може бути щоденна інсоляція ультрафіолетового випромінювання (УФВ) 18 % шкіри у літні місяці протягом 15 хвилин о 10-11 годинах ранку пару разів на тиждень

(для Центральної Європи та людей зі світлою пігментацією шкіри) [169]. Проте поряд з користю УФВ щодо вітаміну D, дане випромінювання не може забезпечити достатній рівень вітаміну D за відсутності підвищення ризику розвитку раку шкіри [156], що викликає широку тенденцію до застосування сонцезахисних кремів. Виходячи з використання цих засобів для шкіри, недостатнім може бути сприяння продукції вітаміну D УФ інсоляцією для фізіологічного забезпечення потреби вітаміну D. Також слід врахувати, що людям з I фототипом шкіри [169] та дітям віком до 6 місяців [212] протипоказане отримання безпосередньої інсоляції.

Потенційне пероральне надходження вітаміну D з продуктами з природним джерелом (жирна риба – дикий лосось, тунець, скумбрія, вугор, риба-меч) утруднене недостатніми матеріальними можливостями родин. Крім того, в Україні немає достатньо розвинутої фортифікаційної практики щодо харчових продуктів, як в деяких Європейських країнах та США, зокрема молочних продуктів, круп та фруктових соків. В 2014 році в Україні була успішна спроба розробити хліб, фортифікований вітаміном D (25 мкг холекальциферолу на 277 г продукту) [6], але на сьогодні у вільному продажі в Україні є лише окремі молочні продукти, фортифіковані вітаміном D.

Таким чином, існують фактори, зокрема використання сонцезахисних кремів, недостатній прогулянковий режим, невживання вітамін-D-вмісних жирних сортів риби, недостатнє розвинення фортифікації харчових продуктів, які призводять до розповсюдження вітамін-D-дефіцитних станів в нашій країні.

Діти раннього віку є особливою групою ризику щодо недостатності вітаміну D [52]. По-перше, як було зазначено, сонячне світло та природні харчові продукти не забезпечують повною мірою організм вітаміном D. Крім того, діти 1го року життя на виключно грудному вигодовуванні без додаткової

саплементації мають також підвищений ризик розвитку дефіциту вітаміну D. В грудному молоці годуючої матері вміст вітаміну D низький та складає приблизно $1,5-15,9 \pm 8,6$ МО/л [120, 180]. Відповідно за підрахунками дитина, яка випиває 1 л грудного молока за добу, отримує лише до 15,9 МО вітаміну D, що набагато менше потреб для даного віку. В разі саплементації матері-годувальниці фізіологічна потреба дитини буде забезпечуватись при вживанні вітаміну D жінкою в дозі 4000-6000 МО на день [120]. Проте згідно з рекомендаціями провідних міжнародних організацій рекомендовано вживання годуючою жінкою дози вітаміну D для власних потреб (600 МО), а дитині на грудному вигодовуванні рекомендована саплементація вітаміну D [112].

Ризики виникнення вітамін-D-дефіцитних станів в категорії дітей раннього віку та при алергічному запаленні обумовлюють актуальність питання оцінки стану забезпеченості вітаміном D у пацієнтів з ГІХА раннього віку та розробки індивідуалізованої саплементації з урахуванням імунотропних та генетичних факторів.

1.3 Сучасні підходи до діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку

1.3.1. Особливості діагностики гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку

Враховуючи полісистемність та неспецифічність клінічних проявів, схожість проявів з симптомами інших захворювань, відсутність в більшості випадків чіткого зв'язку симптомів з вживанням алергенного продукту, діагностика гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку утруднена на основі тільки оцінки клінічної симптоматики та зумовлює необхідність пошуку нових методів діагностики.

Актуальні діагностичні алгоритми ГІХА представлені в міжнародних

консенсусах та настановах, запропонованих Міжнародною алергологічною організацією - World Allergy Organization (WAO) [219], ESPGHAN [94], Європейської академії алергії та клінічної імунології - EAACI [202], Американської академії алергії, астми та імунології [160], Британського Національного Інституту здоров'я та досконалості допомоги – NICE [93].

Діагностика ГІХА часто є багатоетапною. Для постановки діагнозу ГІХА, окрім оцінки клінічних симптомів, проводять ретельне вивчення анамнезу, в тому числі сімейного алергологічного, оцінку клінічних симптомів, також проводяться лабораторне обстеження з визначенням sIgE, діагностичну елімінаційну дієту, провокаційні проби [116, 191].

Збір анамнезу дозволяє встановити взаємозв'язок між виникненням симптомів з боку ШКТ та вживанням харчового продукту, термін появи клінічних реакцій та кількості алергену, що спричинила симптоматику. Також з'ясовуються дані щодо тривалості та виду вигодовування, особливостей застосування сумішей та введення прикорму, спроб елімінаційних та лікувальних втручань, даних харчового щоденника.

Зібрана інформація допомагає визначитись зі спектром можливих алергенів, але додатково призначаються алергологічні методи оцінки сенсibiliзації до алергенів – шкірний прик-тест та/або визначення сироваткових концентрацій sIgE до харчових алергенів. Метод імунофлуоресцентного аналізу ImmunoCAP є світовим стандартом діагностики IgE-залежної алергії [102, 105] та дозволяє разом з позитивними результатами шкірних прик-тестів припустити ймовірний взаємозв'язок розвитку алергічної реакції, особливо при високих концентраціях sIgE. Також сучасним методом, який має можливість оцінити профіль сенсibiliзації, в тому числі перехресну реактивність, дозволяє прогнозувати важкість алергічних реакцій та оцінювати ефективність алергенспецифічної

імунотерапії, є молекулярна (компонентна) алергодіагностика [166, 211].

Однак ці методики можуть з ефективністю застосовуватись лише при IgE-залежних реакціях, та є неінформативними при клітинно-опосередкованих формах алергії на протеїни їжі (IgE-незалежних). Крім цього, широке застосування в рутинній практиці даних методів в групі дітей раннього віку є ускладненим через певні труднощі інвазивних маніпуляцій. Тим більше, навіть при відсутності сенсibilізації в поєднанні з наявністю яскравої клінічної симптоматики ймовірної ХА, показана діагностична елімінаційна дієта ймовірного алергену з раціону харчування дитини та годуючої матері.

За тривалістю елімінаційні дієти розподіляються відповідно до підозрюваної форми ГІХА. При діагностиці IgE-залежних форм тривалість елімінації становить 3-5 днів, при клітинно-опосередкованих формах – до 2 тижнів, при наявності у хворих з ГІХА синдрому мальабсорбції та затримки фізичного розвитку – 2-4 тижні [153,177].

Існують елімінаційні дієти таргетні (вилучення причинно-значимих алергенів), емпіричні (вилучення спектру статистично найбільш частих алергенів) та елементні [210]. Дітям раннього віку найчастіше пропонують елементну дієту з переведенням на харчування амінокислотними сумішами для повного вилучення харчових алергенів з раціону [28, 151].

«Золотим стандартом» діагностики ХА вважається ефективна елімінаційна дієта з подальшою позитивною подвійною сліпою плацебо-контрольованою оральною провокаційною пробою (ПСПКОПП) (рівень рекомендацій IV, D). Її результат не є залежним від типу імунних реакцій алергічного запалення [37, 88, 111]. Диференційно-діагностичними критеріями для ЕКІХБ, є поява блювання через 4-6 годин та діареї через 5-8 годин після проби; для ЕПІХБ – поява блювання або діареї через 40-72 години; для ПКІХБ, критерієм є поява

ректальної кровотечі через 40-72 години [82]. Якщо реакції на початкове введення алергену при провокаційній пробі не відмічається, алерген вводять в раціон в поступово збільшених дозах, спостерігаючи за можливою появою клінічних алергічних ознак. Проте дозування алергенів при ПСКПОПП, інтервали часу введення алергену не є чітко стандартизованими та сертифікованими, крім того можливі ускладнення проби у вигляді анафілактичних реакцій (1,7%), що робить ускладненим широке використання даної проби у звичайній практичній діяльності [15].

IgE-незалежні реакції гіперчутливості на алергенні продукти діагностують також за допомогою аплікаційних патч-тестів, проте діагностична цінність даних тестів за літературними даними є суперечливою [73, 114].

Важкий перебіг ГІХА у дітей раннього віку може вимагати проведення ендоскопічних досліджень ШКТ з морфологічним дослідженням біоптатів для диференційної діагностики з хірургічною патологією, запальними захворюваннями кишечника, целиацією [113, 144, 190]. При гастроінтестинальній еозинофільній патології морфологічне дослідження біоптатів є обов'язковим для верифікації діагнозу [63]. При ГІХА з клітинно-опосередкованим механізмом застосовують уточнюючий аналітичний метод – імуногістохімію для визначення на антигенів у тканинах шляхом реакції «антиген-антитіло».

Однак всі описані діагностичні тести при ГІХА є обмеженими, мають свої недоліки та вимагають пошуків додаткових сучасних діагностичних методик для раннього виявлення алергічних захворювань ШКТ з метою попередження їх прогресування.

1.3.2 Шляхи корекції гастроінтестинальних проявів харчової алергії у дітей раннього віку

Оснoву терапії ГІХА становить вилучення (елімінація) причинних алергенів із раціону з наступною альтернативною заміною алергенних продуктів тими, які за вмістом всіх харчових інгредієнтів задовольнятимуть потреби дитини відповідно маси та віку [33, 44, 86,152].

Існує емпірична дієта (часто використовується при еозинофільному езофагіті), коли до вилучення з раціону пропонують 6 найчастіших потенційних алергенів – молока, яєць, горіхів, пшениці, сої та риби й морепродуктів. Також застосовується таргетна терапія, коли намагаються виключити саме причинний алерген, але в даному виді дієти є складнощі, пов'язані з визначенням причинних алергенів, зокрема при полівалентній сенсibiliзації, перехресній алергії, наявності прихованих алергенних пептидів у харчах.

За наявності алергії до білка коров'ячого молока пропонується виключення з раціону годуючої матері та дитини продуктів, в яких міститься БКМ, а також всі продукти, які містять подібні антигенні детермінанти (телятина, яловичина). Якщо дитина на виключно грудному вигодовуванні, тоді до описаної елімінаційної дієти матері необхідно додати призначення матері препаратів кальцію в дозі 1000 мг/добу. Якщо дитина знаходиться на штучному вигодовуванні призначається годування сумішшю з екстенсивним гідролізом БКМ, а в разі важкого перебігу гастроінтестинальної ХА з гіпопротеїнемією або затримкою фізичного розвитку призначається амінокислотна суміш.

Однак в цілому бракує контрольованих досліджень щодо переваг та ефективності використання різних видів елімінації. Крім того, слід зважати на те, що неадекватна за нутрієнтами або тривалістю дієта дитини, може спричинювати порушення нормального метаболізму, протидіяти нормальному

розвитку дитячого організму, знижувати якість життя малюка та підвищувати фінансове навантаження бюджету родини [27].

Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) з харчовими алергенами розглядається як потенційний метод лікування ГХА, проте її ефективність потребує подальшого вивчення [33,44], оскільки на противагу потенційним перевагам існують часті та вагомні побічні реакції.

Новітнім методом терапії ГХА є надшкірна (епікутанна) імунотерапія, при якій застосовується певний пластр з антигенами, який розташовують на непошкоджену шкіру передньої поверхні плеча. Специфічна імунна відповідь викликається при потраплянні антигену через антиген-презентуючі клітини у більш глибокі прошарки шкіри. В результаті відбувається пригнічення імунної відповіді (місцевої та системної) при контакті хворого з алергеном. Даний метод показує високий профіль безпеки та показаний для використання у дітей молодшого віку, але перебуває на стадії клінічних випробувань [33].

В комплексній терапії ГХА в разі недостатнього ефекту дієтотерапії може бути застосована фармакотерапія. В таких випадках клінічними дослідженнями доведена ефективність застосування пероральної форми кромоглікату натрію, проте даний препарат не зареєстрований в Україні [8, 157].

При еозинофільних алергічних захворюваннях травного тракту проявили себе ефективними стабілізатори мембран тучних клітин курсом 4-6 місяців [116, 145].

При еозинофільному езофагіті показали ефективність інгаляційні глюкокортикостероїди (флутиказону пропіонат) курсом 8 тижнів з отриманням клінічної та морфологічної ремісії [178]. Клінічна ефективність при алергічному ентероколіті досягалась застосуванням будесоніду, а при важких та

рефрактерних формах слід розглядати застосування системних глюкокортикостероїдів (ГКС) (1-2 мг/кг/добу преднізолону) або імуномодуляторів (6-меркаптопурин, азатиоприн) [53].

Обмеженість застосування ГКС та антигістамінних препаратів при ГІХА зумовлена відсутністю їх впливу на цистеїнілові лейкотрієни, які є медіаторами при алергічних реакціях. Напроти, препарати з антилейкотриєновою дією показали себе досить ефективними при алергічних захворюваннях ШКТ, в тому числі й еозинофільних формах [108, 221]. Сучасні дослідження проводяться й щодо ефективності та безпечності застосування моноклональних антитіл проти медіаторів запалення (омалізумаб, меполізумаб) при ГІХА [108].

Допоміжною терапією за умови показань можуть стати ентеросорбенти, гепатопротектори, ферментні препарати.

Активно розглядається роль пре- та пробіотиків в патогенезі алергічних захворювань ШКТ. Роль мікрофлори полягає в регуляції проникності кишкового бар'єра та реалізації імунної відповіді на харчові алергени, а збій колонізації кишківника може призводити до порушення формування біоценозу кишківника та порушення толерантності до антигенів їжі [16, 17, 218].

Останні дослідження показали значення пробіотиків у профілактиці та терапії харчової алергії [65, 192, 214]. Особлива увага надається молочнокислим бактеріям роду *Lactobacillus*, біологічні компоненти клітинних стінок яких можуть ініціювати реакції, направлені на зниження алергічного запалення, зокрема вплив на вироблення цитокінів (фактор некрозу пухлин- α , інтерферон- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17A) та подальшого регулювання імунної відповіді в напрямку диференціації Th до Th1 субпопуляції [59, 159]. Регулююча роль мікробіому кишечника також полягає у збільшенні захисних Tregs і посиленні мукозального бар'єру кишечника [59, 214]

Таким чином, лікувальні можливості при ГІХА недосконалі та перебувають в активному пошуку нових методик та удоконалення.

1.3.3. Шляхи оптимізації статусу вітаміну D у дітей.

Норми рівнів вітаміну D у дітей (достатній, недостатній та дефіцитний) насьогодні не визначені остаточно в світовій спільноті та дискутуються різними медичними організаціями (табл. 1.3.3.1).

Таблиця 1.3.3.1.

Норми сироваткової концентрації 25(OH)D у дітей згідно рекомендаціям міжнародних організацій (нг/мл)

Назва міжнародної організації або офіційного документу	Важкий дефіцит	Дефіцит	Недостатній рівень	Достатній рівень	Токсичний рівень
Американська академія сімейної медицини / AAPF [74]	-	< 20	20-30	> 30	-
Ендокринологічне товариство/The Endocrine Society [117]	-	< 20	20-29	30-100	> 150
Канадське педіатричне товариство / Canadian Pediatric Society[107]	-	< 10	10-30	30-90	> 200
Центральна Європа / Central Europe [169]	-	< 20	20-30	30-50	> 200

Європейське товариство з дитячої гастроентерології, гепатології та харчування / ESPGHAN [78]	< 25	-	-	> 50	-
Європейська академія педіатрії / European Academy of Pediatrics [110]	Немає консенсусу між експертами				
Консенсус глобальних рекомендацій з лікування та профілактики аліментарного рахіту / Global consensus for rickets [156]	-	< 12	12-20	> 20	> 100
Інститут медицини / Institute of medicine [92]	-	< 12	12-20	> 20	> 150
Американська академія педіатрії / American Academy of Pediatrics [212]	-	< 20	-	> 20	-
Товариство дитячої ендокринології / Pediatric Endocrine Society [155]	< 5	< 15	15-20	20 – 100	> 150

Зокрема, достатньою сироватковою концентрацією кальцидіолу різні організації вважають від >20 до > 50 нг/мл. Відсутність єдиної думки щодо оптимальної концентрації вітаміну D можливо пов'язне з тим, що експерти різних організацій беруть до уваги різні необхідні ефекти вітаміну D (класичні

та позаскелетні) [2]. Крім того, точно не з'ясований рівень вітаміну D, який потрібний для профілактики різних захворювань, в тому числі й алергічних.

Беручи до уваги різні підходи до оптимальної концентрації 25(OH)D у сироватці крові, необхідно враховувати, що нормалізується рівень паратгормону лише при вмісті кальцидіолу в сироватці крові, вищому за 30 нг/мл, тобто концентрація вітаміну D повинна бути такою, при якій блокується надлишковий синтез паратгормону [36].

Більшість науковців України розглядає критерії оптимального рівня 25(OH)D у межах від 30 нг/мл до 60 нг/мл, недостатності вітаміну D - від 20 нг/мл до 30 нг/мл, дефіциту – при концентрації сироваткового кальцидіолу менше 20 нг/мл. Концентрація кальцидіолу вище за 100 нг/мл відповідає надлишковій забезпеченості, а понад 150 нг/мл вважається токсичною [4].

На сьогодні в світі не існує єдиної визнаної думки і щодо профілактичних та лікувальних доз вітаміну D при його відповідних рівнях недостатності. Нижче наведені рекомендовані дози саплементації вітаміну D у дітей, запропоновані світовими медичними товариствами (табл. 1.3.3.2)

Таблиця 1.3.3.2

Рекомендовані добові дози вітаміну D у дітей міжнародних організацій та офіційних документів

Назва міжнародної організації або офіційного документу	Рекомендована добова доза вітаміну D (МО/день)	Рекомендована доза вітаміну D при його дефіцитному (<20 нг/мл) рівні (МО/день)
Ендокринологічне товариство/The Endocrine Society [117]	0-12 міс – 400 1-18 років – не <600	2000 – 6 місяців, далі 400-1000

Канадське педіатричне товариство / Canadian Pediatric Society [107]	0-12 міс – 400 зимою - 800	Немає даних
Центральна Європа / Central Europe [169]	0-6 міс – 400 6-12 міс – 400-600 1-18 років – 600	0-1 міс -1000 1-12 місяців 1000-3000 1-18 років 3000 -5000
Європейське товариство з дитячої гастроентерології, гепатології та харчування / ESPGHAN [78]	0-12 міс – 400 1-18 років – не <600	Немає даних
Європейська академія педіатрії / European Academy of Pediatrics [110]	0-12 міс – 400 1-18 років – не <600	Немає даних
Консенсус глобальних рекомендацій з лікування та профілактики аліментарного рахіту / Global consensus for rickets [156]	0-12 міс – 400 1-18 років – не <600	Немає даних
Інститут медицини / Institute of medicine [92]	0-12 міс – 400 1-18 років – 600	Немає даних Загрозливим по дефіциту вітаміну D: 0-12 міс – 400-1000 1-18 років – 600-1000
Американська академія педіатрії / American Academy of Pediatrics [212]	0-12 міс (грудне вигодовування) – 400 0-12 міс (штучне вигодовування) – 400	< 15 нг/мл – 5000 до нормалізації рівня

Товариство дитячої ендокринології / Pediatric Endocrine Society [155]	0-12 міс – 400 1-18 років – 400	0-1 міс -1000 1-12 міс – 1000 – 5000 >12 міс - 5000
Американська академія сімейної медицини / AAPF [74]	Посилається на Американську академію педіатрії	
Європейський орган з безпеки харчових продуктів / European Food Safety Authority (EFSA) [97]	0-12 міс – 400 1-18 років – 600	Немає даних
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [156]	0-12 міс – 340-400 1-4 роки – 400	Немає даних
Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей МОЗ України №9 від 10.01.2005 [23]	2-12 міс – 500 1-18 років - 500 або на 2, 6, 10 місяці та 1-18 років (2-3 рази на рік) – 2000 30 днів	Немає даних
Резолюція V Конгресу педіатрів України (2008 р.)	1000-2000	Немає даних

Таким чином, міжнародні експертні організації рекомендують для дітей щоденну дозу вітаміну D в 400-600 міжнародних одиниць (МО) в залежності від віку (табл. 1.3.3.2).

Діючим Протоколом лікування та профілактики рахіту у дітей МОЗ України №9 від 10.01.2005 рекомендована доза 500 МО для щоденного поступлення в організм дитини [23]. У наказі України від 2017 року «Про

затвердження норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії» схвалена щоденна добова потреба у вітаміні D для дітей до 3-х місячного віку до 320 МО, для дітей віком 4 місяці - 6 років – 400 МО, 7-18 років – 200 МО [22]. У настановах «Duodecim», що створені на засадах доказової медицини, зокрема настанові 0018 (Вітаміни) рекомендований добовий рівень надходження вітаміну D 400 МО/д для всіх дітей віком від 2-тижнів [24].

З іншого боку, українські експерти на V Конгресі педіатрів України, враховуючи дослідження провідних вчених-вітамінологів світу, визнали для дітей віком до 3х років профілактичною дозу вітаміну D 1000 – 2000 МО/д в залежності від здоров'я дитини, а також анамнезу перебігу вагітності матері. Ця доза забезпечувала б достатній рівень активних метаболітів вітаміну D у дітей даного віку.

Питання саплементації вітаміном D дітей на штучному вигодовуванні (ШВ) дискутується. Штучні суміші містять в своєму складі холекальциферол в достатньому обсязі (до 6 місяців – 400-600 МО/л, 6-12 місяців 560-760 МО/л готової суміші) [180] та дитина на штучному вигодовуванні теоретично може бути забезпечена добовою дозою вітаміну D. Однак міжнародні експерти рекомендують саплементацію 400 МО/д вітаміну D, якщо дитина за добу випиває менше 1 л суміші [212]. Дитині віком 1-3 роки рекомендована саплементація вітаміну D, оскільки з їжею дитина цього віку не може отримати вітамін D у кількості добової потреби [10].

При недостатніх рівнях забезпеченості вітаміном D лікувальні дози його також остаточно не визначені та коливаються від 1000 до 5000 МО/день (Таблиця 1.3.2) відповідно до рекомендацій різних міжнародних рекомендацій та віку дитини. У настановах «Duodecim» рекомендована окрема доза для

лікування рахіту - 2000 МО/день, що є додатковою до профілактичної щоденної дози [25]. Згідно Протоколу лікування та профілактики рахіту у дітей МОЗ України №9 від 10.01.2005 рекомендовані лікувальні дози вітаміну D від 2000 до 5000 МО в залежності від ступеню важкості перебігу рахіту за клінічними проявами без вказання сироваткових концентрацій вітаміну D [23].

В Україні фармацевтичний ринок містить препарати вітаміну D у вигляді холекальциферолу і ергокальциферолу. Інформація щодо переваг тієї чи іншої форми суперечлива, однак переважні дані досліджень показали вдвічі-втричі більший потенціал холекальциферолу щодо збільшення сироваткової концентрації вітаміну D [38]. Також у Протоколі лікування та профілактики рахіту у дітей МОЗ України рекомендується саме призначення холекальциферолу [23].

Визначення виду розчину вітаміну D для саплементації – олійного чи водного, є також неоднозначним та наразі чітких вказівок немає. В продуктах харчування вітамін D знаходиться в жиророзчинній формі. Олійний розчин вітаміну D має свої певні переваги, зокрема дає можливість продукції препаратів вітаміну D без консервантів та інших штучних домішок. Однак на сьогодні є сучасні міцелярні водні форми розчину холекальциферолу, в яких міцели (наночастинки діаметром 10-1000 нм) містять вітамін D в гідрофільній оболонці. Завдяки саме такій формі відбувається найбільш повна абсорбція вітаміну D в кишківнику [11]. Міцели є природним емульгатором та утворюються під дією жовчних кислот при кишковому транзиті, проте їх утворення ускладнюється при захворюваннях печінки, розладах жовчного міхура, включенні в раціон харчування певних продуктів, які блокують міцелювання. Таким чином міцелярна водна форма вітаміну D сприяє достатньому всмоктуванню, не маючи залежності від стану шлунково-

кишкового тракту, віку, біосинтезу жовчних кислот, дієти та переносимості жирної їжі. [91].

Тож проблема режимів саплементації вітаміну D є на сьогодні суперечливою щодо міжнародних та вітчизняних рекомендацій та настанов, та потребує уточнення у дітей раннього віку з ГІХА, враховуючи можливі фактори ризику недостатнього засвоєння вітаміну D в ШКТ у даного контингенту пацієнтів.

Таким чином, проведений аналіз літератури показав високу актуальність проблеми гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку та питань оптимізації її діагностики та лікування.

Патогенез харчової алергії є мультифакторним та досі остаточно не вивченим. Діагностичні тести при ГІХА є обмеженими, мають свої недоліки та вимагають пошуків додаткових сучасних діагностичних методик для раннього виявлення алергічних захворювань ШКТ з метою попередження їх прогресування.

Насьогодні, активно вивчається питання патогенетичного значення забезпеченості організму вітаміном D при алергічних захворюваннях. Імунологічний зв'язок розглядається як основний потенційний механізм впливу вітаміну D при харчовій алергії. Вітамін D може приймати участь у регуляції імунної відповіді за рахунок зменшення продукції прозапальних цитокінів та посилення активності продукції протизапальних цитокінів. Це може грати важливу протективну роль при ГІХА, зокрема через вплив вітаміну D на експресію IL-10 та формуванню оральної толерантності, а також щодо пригнічення алергічного запалення через вплив на синтез IL-17A. Визначення особливостей цитокінового профілю, зокрема IL-10 та IL-17A, при алергічному запаленні ШКТ у дітей раннього віку може стати важливим методом діагностики та прогнозу ефективності терапії.

Розширення спектру розуміння некласичних функцій вітаміну D в організмі спонукало до більш детального вивчення генетичної складової його дії при алергічних захворюваннях. На сьогодні описані асоціації поліморфізмів генів VDR та VDBP із алергічними захворюваннями, та в жодному - з гастроінтестинальною формою харчової алергії. Тому відкритими є питання генетично-детермінованих особливостей метаболізму вітаміну D у дітей з ГІХА.

Ризики виникнення вітамін D-дефіцитних станів в категорії дітей раннього віку та при алергічному запаленні, роблять актуальним питання оцінки стану забезпеченості вітаміном D у пацієнтів з ГІХА раннього віку. А недосконалі лікувальні можливості при ГІХА спонукають до розробки удосконаленої терапії даної патології у дітей раннього віку шляхом індивідуалізованої саплементації вітаміну D з урахуванням імунологічних та генетичних факторів.

Саме вирішенню всіх цих невирішених завдань присвячена дисертаційна робота.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наукова робота проведена за результатами обстеження 103 дітей, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України» в термін з 2019 по 2022 роки. Генетичні дослідження виконані на базі ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ (ліцензія МОЗ України АЕ №638183). Визначення лабораторних показників виконано у лабораторії ТОВ «ДІЛА» (ліцензія МОЗ України АД №071280, сертифікат менеджменту якості ISO 9001:2015 № UA 229861).

Всі дослідження були проведені у відповідності етичним принципам медичного дослідження, що проводиться на людях: Гельсінської декларації 2008р., основних положень ІСН/GCP, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини (1997 р.) та чинних Законів України – Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8). Дослідження проводились після отримання висновку комісії з питань етики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України» про те, що наукова робота виконана відповідно до принципів біоетики та етики (Протокол засідання комісії з питань етики №10 від 22.11.2019 р.). Дизайн дослідження затверджений проблемною комісією МОЗ України та Національної академії медичних наук України зі спеціальності «Педіатрія» (протокол № 01-4/716 від 26.11.2019 р.).

Перед проведенням дослідження у батьків дітей, що приймали участь у дослідженні, були отримані інформовані згоди на проведення даних досліджень.

Критеріями включення у основну групу дослідження були наступні: діти віком від 1 до 36 місяців з гастроінтестинальною харчовою алергією (наявність ізольованих гастроінтестинальних симптомів, або поєднання шкірних та гастроінтестинальних симптомів, що були пов'язані з вживанням їжі та мали підтверджений імунний механізм розвитку); наявність письмової інформованої згоди, що була затверджена комісією з питань етики та датована і підписана законним представником дитини (представник вважався надійним та спроможним слідувати протоколу, виконувати план візитів та прийому лікувальних препаратів відповідно призначенню).

Критеріями виключення з дослідження вважались: відмова законного представника дитини від участі у дослідженні; наявність супутніх захворювань (інфекційних, психічних, онкогематологічних, муковісцидозу, метаболічних захворювань, целиакції, запальних захворювань кишківника); виключались діти, які отримували препарати, що здатні впливати на метаболізм вітаміну D.

До групи порівняння увійшло 26 дітей віком 1-36 місяці з необтяженим індивідуальним та сімейним алергологічним анамнезом, що мали функціональні захворювання ШКТ (функціональний закреп, функціональна діарея, синдром метеоризму).

Дослідження було представлено наступними етапами:

- вивчення особливостей перебігу ГІХА, чинників ризику розвитку ГІХА, визначення рівнів забезпеченості вітаміном D, стану мікробіоти кишківника;
- аналіз генетичних варіацій, що можуть впливати на ризик розвитку ГІХА, а також на концентрацію 25(OH)D у дітей з ГІХА;
- аналіз цитокинового статусу у дітей раннього віку з ГІХА;

- підбір індивідуалізованої схеми саплементації вітаміну D у дітей раннього віку з ГІХА, контрольні дослідження;
- статистична обробка та аналіз отриманих результатів.

2.1. Дизайн дослідження

Прийняти участь у дослідженні було запропоновано батькам 131 дітей віком від 1-го місяця до 3-х років, які були госпіталізовані в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України», з них 105 дітей були госпіталізовані з діагнозом «гастроінтестинальна харчова алергія» (суцільна безперервна вибірка). Включення пацієнтів до дослідження проводилося протягом зимово-весняного періоду 2019-2022 років.

Для оцінки здатності залучення дітей до даного дослідження проводилось анкетування: батькам пропонували розроблений нами спеціальний опитувальник для вивчення загального стану та систематизації скарг, для детального вивчення анамнезу дитини, виявлення можливих факторів ризику розвитку ГІХА та пошуку ознак критеріїв виключення.

За результатами проведеної оцінки на відповідність критеріям включення та виключення, а також даних проведеного анкетування з основної групи дослідження було вилучено 28 пацієнтів. Загалом до дослідження було включено 103 дитини (рис. 2.1.1).

На першому етапі дітям була проведена оцінка етіопатогенетичних та клініко-параклінічних особливостей перебігу ГІХА у дітей раннього віку. На даному етапі дітям було проведено визначення рівня 25(OH)D, стану мікробіоти кишківника.

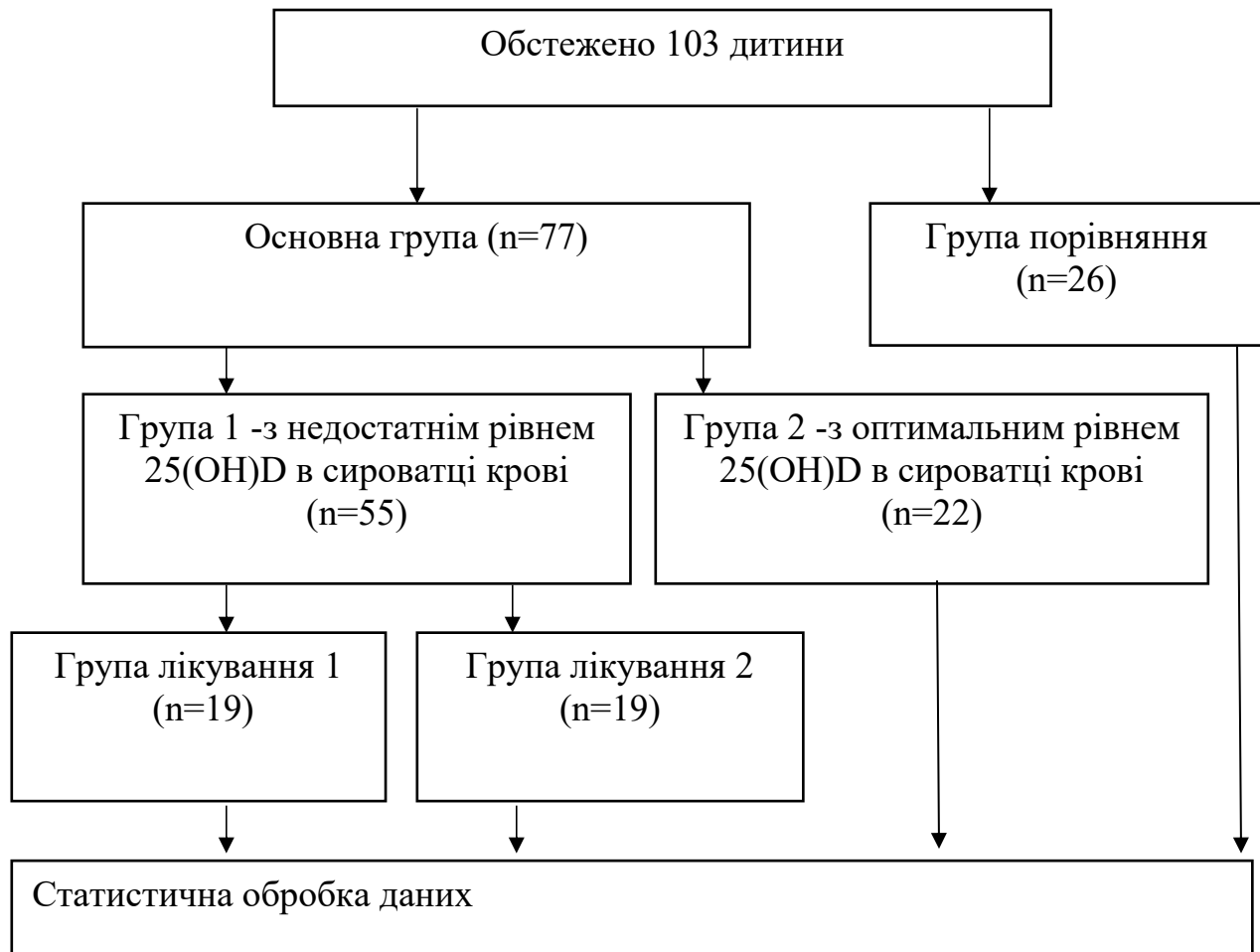


Рис 2.1.1 - Дизайн дослідження

Для вивчення генетичних чинників, що можуть впливати на ризик розвитку ГІХА, а також на концентрацію 25(OH)D в сироватці крові у дітей з ГІХА, було проведене молекулярно-генетичне дослідження з визначенням поліморфного варіанту BsmI гена VDR та варіанту rs 7041 гена VDBP.

Для вивчення цитокінового статусу, як маркерів рівня імунологічного запалення, проводили оцінку рівнів IL-10 та IL-17A.

Для корекції недостатньої забезпеченості вітаміну D обстежені діти, які мали сироваткові рівні 25(OH)D нижче 30 нг/мл, були розділені на 2 групи

(n=38), які були зіставними за віком, статтю та вихідним рівнем концентрації 25(OH)D в сироватці крові.

Діти 1 групи, окрім базисної терапії ГІХА (дієтотерапія, антигістамінні препарати, ентеросорбція, ентеропротекція, корекція моторно-секреторної функції ШКТ), отримували комплексний курс водного міцелярного розчину холекальциферолу в дозі 2000 МО в поєднанні з пробіотичним комплексом, який містить $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 (*Lactobacillus rhamnosus* GG або LGG) і $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних бактерій *Bifidobacterium breve* BR03, по 5 крапель на день впродовж 1 місяця. Пацієнти 2 групи додатково до базисного лікування ГІХА отримували монопрепарат холекальциферолу у зіставній щоденній дозі 2000 МО впродовж 1 місяця.

Контрольні дослідження, які проводилися через 1 місяць (зимово-весняний період) від первинного обстеження і початку прийому препарату вітаміну D, включали: огляд дитини; оцінку рівня 25(OH)D у сироватці крові; оцінку показників цитокінового статусу.

Розподіл обстежених пацієнтів відповідно віку і статі в основній групі та групі порівняння був ідентичним (табл.2.1.1).

Більша частина обстежених дітей як основної групи, так і групи порівняння, були жіночої статі (53,2% та 53,8 % відповідно).

Пацієнти основної групи мали середній вік – 14,5 місяців, більшу частину склали діти віком від 6 до 24 місяців (32,5% та 26,0% відповідно групам розподілу). Дітей віком від 1 місяця до 6 місяців відмічалось 22,1%, на момент проведення обстеження ці пацієнти вперше звернулись за медичною допомогою.

Таблиця 2.1.1

Розподіл обстежених дітей за віком і статтю

абс.ч, (%)

Вік, міс.	Кількість дітей у групах (всього n=103)	
	Основна, (n=77)	Група порівняння, (n=26)
0-6	17 (22,1)	4 (15,4)
7-12	25 (32,5)	7 (26,9)
12-24	20 (26,0)	9 (34,6)
24-36	15 (19,4)	6 (23,1)
Чоловіча стать	36 (46,8)	12 (46,2)
Жіноча стать	41 (53,2)	14 (53,8)

Пацієнти з групи порівняння мали середній вік 19 місяців та переважну більшість також становили обстежені віком від 6 до 24 місяців (26,9 % та 34,6 % відповідно групам).

2.2. Клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження

Діти, які були взяті в дослідження, обстежені та проліковані згідно рекомендаціям EAACI «Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy» (2014), Настановам DUODECIM, затвердженим МОЗ України, 00299 «Харчова алергія та гіперчутливість у дітей» та 00645 «Алергія на коров'яче молоко», які включали дієтотерапію (елемінаційна терапія, лікувальні суміші), антигістамінні препарати, ентеросорбцію, ентеропротекцію, корекцію моторно-секреторної функції ШКТ.

Клінічно оцінювали характер вигодовування, фізичний статус (маса тіла,

довжина тіла/зріст), соматичний статус (сон, апетит), стан шкіри та слизових оболонок, внутрішніх органів, кісткової системи, частоти та характеру випорожнень. Ступінь фізичного розвитку оцінювався антропометричними дослідженнями.

Ретельно вивчали та аналізували дані анамнезу дитини - перинатального, сімейного й індивідуального алергологічного анамнезу.

Вивчались фактори, що могли вплинути на забезпеченість вітаміном D – прийом мамою дитини препаратів вітаміну D в період вагітності та грудного вигодовування, профілактичний прийом дитиною препаратів вітаміну D.

Алергічні захворювання ШКТ, які мали IgE-залежний механізм розвитку імунних реакцій та включали анафілактичні реакції на їжу та гастроінтестинальні симптоми, викликані вживанням їжі, діагностували згідно з рекомендаціям EAACI «Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy» (2014).

Проведення шкірних прик-тестів та аплікаційних патч-тестів в якості алергологічних методів обстеження відбувалось в умовах «Алергологічного центру з діагностикою медикаментозної алергії у дітей і жінок» ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Діагностику ентероколіту, індукованого харчовими білками, проводили орієнтовно Міжнародних рекомендацій Американської академії алергії, астми та імунології відповідно діагностики та лікування синдрому ентероколіту, індукованого харчовими білками [160].

Для діагностики алергії до БКМ у обстежуваних дітей, які були на штучному вигодовуванні, застосовували відкриту оральну провокаційну пробу

(ОПП), навантаження проводили безлактозною молочною сумішшю чи безлактозним молоком в стаціонарі під наглядом лікаря після ефективної діагностичної елімінаційної дієти відповідно до «Настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока» (2015) та рекомендацій ЕААСІ. Початкову дозу потенційного алергену (1 крапля або 0,1 мл) при підозрі на IgE-залежну алергію до БКМ наносили на внутрішню поверхню губи, а при підозрі на гіперчутливість сповільненого типу до БКМ давали дитині внутрішньо. Наступні дози провокаційного продукту давали з інтервалом 20-30 хвилин та поступово збільшували дозу у логарифмічній прогресії (0,1, 0,2, 0,5, 1,5, 4,5, 15, 40 та 150 мл), одночасно реєструючи клінічні симптоми впродовж 24-72 годин. Загальний об'єм потенційного алергенного продукту мав відповідати об'єму суміші/молока на одне годування. Пробу закінчували при появі будь-яких симптомів алергії. Проба вважалась позитивною при виникненні об'єктивних симптомів: закладеність носу, риніт, кон'юнктивіт, зміна тембру голосу, інспіраторний стридор, ларингоспазм, еритематозний висип зі свербіжем, уртикарія, блювання, абдомінальний біль, блідість шкіри, зниження артеріального тиску на 20%, почашення серцевих скорочень, колапс, анафілаксія. При появі суб'єктивних алергічних симптомів - свербіж, диспное, нудота, зміна поведінки, протрація, дисфагія, головний біль, відмова від суміші/молока - ОПП було показано повторити. Клінічні ознаки алергії оцінювали також через 2 години, через добу, через 2 доби та через 3 доби з метою виключення можливості реакцій гіперчутливості сповільненого типу.

Для діагностики алергії до інших харчових білків застосовували діагностичне введення харчового продукту до раціону дитини чи матері (при грудному вигодовування) після ефективної діагностичної елімінаційної дієти. Анамнестичні дані слугували основою для визначення загальної кількості продукту, який використовували для введення при пробі, зокрема тієї кількості,

на яку раніше у дитини виникали симптоми. Початкову дозу давали набагато меншу, ніж та, що викликала симптоми з боку ШКТ раніше. Час спостереження після введення алергену складав від 2 годин (в разі реакцій негайного типу) до 72 годин (в разі реакцій сповільненого типу). Якщо негативна реакція на введення харчового протеїну була відсутньою, проводилось поступове збільшення його дози з подальшою реєстрацією симптомів.

Діагностика atopічного дерматиту (АД) проводилась згідно до діагностичних критеріїв Hanifin та Rajka (1980), враховуючи наявність трьох головних критеріїв та трьох вторинних, а також відповідно Наказу МОЗ України No 670 від 04.07.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит».

Концентрацію гідроксикальциферолу 25(OH)D кількісно визначали в сироватці крові в лабораторії ТОВ «МЛ «Діла»» імуноелектрохемілюмінісцентним методом на біохімічному аналізаторі Dimension EXL 200, «Simens Healthcare Diagnostic Inc», (США). Даний метод кількісного визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові є на сьогоднішній день найбільш використовуваним у лабораторній діагностиці та за своїми характеристиками - точністю, специфічністю, чутливістю - є співставним з мас-спектрометрією та рідинною хроматографією.

Рівень 25(OH)D у обстежених пацієнтів оцінювали, використовуючи міжнародні рекомендації та настанови: Institute of Medicine - «Dietary reference intakes for calcium and vitamin D» [92], Endocrine Society - «Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency» [117], Pediatric Endocrine Society – «Vitamin D deficiency in children and its management» [155], American Academy of Pediatrics - «Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents» [212], Canadian Pediatric Society - «Vitamin D supplementation:

recommendations for Canadian mothers and infants» [107], «Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe» [169], «Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets» [156], American Academy of Family Physician - «Recognition and management of vitamin D deficiency» [74].

Відповідно до даних рекомендацій та настанов дефіцит вітаміну D у обстежених дітей розцінювали як клінічний синдром, який обумовлений низькою сироватковою концентрацією 25(OH)D, а саме <20 нг/мл або <50 нмоль/л. Якщо концентрація 25(OH)D в сироватці крові сягала від 21 нг/мл до 29 нг/мл (або від 50,1 нмоль/л до 74,9 нмоль/л) стан розцінювали як недостатність вітаміну D. В разі, якщо показник 25(OH)D у сироватці крові становив > 30 нг/мл його вважали достатньою концентрацією вітаміну D.

Генетичний метод дослідження поліморфізмів гена рецепторів вітаміну D BsmI (rs1544410) та гена вітамін D-зв'язувального білка (rs7041) проводили в ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

Виділення геномної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) із букального епітелію проводили за допомогою комерційного набору «Quick-DNA Mini Prep Plus Kit» (Zymo Research, США) за протоколом «Buccal Cells and Swabs: Swab Isolation Method». Виділену ДНК зберігали при температурі мінус 20°C та в подальшому використовували для постановки полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Для визначення варіантів генів вітамін D-зв'язувального білка (*VDBP*) *c.1296T>G* (rs7041, *p.Asp432Glu*) та *VDR BsmI A/G* (rs1544410) проводили постановку полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з додаванням олігонуклеотидних послідовностей (Metabion, Німеччина), (див. табл. 2.2.1), після чого проводили полімеразну ланцюгову реакцію поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів.

Таблиця 2.2.1

Олігонуклеотидні послідовності праймерів

Ген, поліморфізм	Послідовність праймерів (5' – 3')
VDR BsmI A/G	Forward: CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA
	Reverse: AACCAGCGGGAAGAGGGTCAAGGG
VDBP c.1296T>G	Forward: TAATGAGCAAATGAAAGAAG
	Reverse: TGAGTAGATTGGAGTGCATAC

В реакції ПЛР використовували комерційні набори «DreamTaq Green PCR Master Mix» (Thermo Scientific, США) та «5xFIREPol Master Mix Ready to Load (7,5 mM MgCl₂)» (Solis BioDyne, Естонія).

Реакцію проводили в ампліфікаторі TC-412, модель FTC41S5D (TECHNE, Велика Британія) для забезпечення відповідного температурного режиму.

Після ампліфікації проводилось гідролітичне розщеплення фрагментів генів VDR та VDBP (амплікони) з використанням ендонуклеаз рестрикції «BsuRI (HaeIII)» та «MvaI269I (BsmI)» (Thermo Scientific, США). Склад рестрикційної суміші і молекулярну масу рестрикційних фрагментів наведено в табл. 2.2.2.

Рестрикцію здійснювали за допомогою мікротермостату TDB-120 (Biosan, Латвія) протягом 16 годин. Інактивацію ендонуклеаз рестрикції проводили перенесенням пробірок з сумішшю в попередньо розігрітій до відповідної температури термостат та залишали там на 20 хвилин.

Розділення рестрикційних фрагментів здійснювали в 2% агарозному гелі (агароза «CSL-AG500», Cleaver Scientific Ltd, Великобританія, буфер «10xTBE Electrophoresis Buffer», Thermo Scientific, США) з додаванням етидію броміду в якості барвника за допомогою електрофоретичної камери multi Sub Midi (Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія).

Таблиця 2.2.2

Рестрикційна суміш із молекулярною масою фрагментів

Ген, поліморфізм	Реагент	Кіль- кість, мкл	Молекулярна маса, пн
VDBP с.1296T>G	10x Буфер R	1	Генотип TT: 462 Генотип TG: 462+295+167 Генотип GG: 295+167
	Ендонуклеаза рестрикції BsuRI (HaeIII)	1	
	DEPC-treated Water	8	
	Ампліфікований фрагмент ДНК	5	
VDR BsmI A/G	10x Буфер R	1	Генотип GG: 644+179 Генотип GA: 823+644+179 Генотип AA: 823
	Ендонуклеаза рестрикції MvaI269I (BsmI)	1	
	DEPC-treated Water	8	
	Ампліфікований фрагмент ДНК	5	

Оцінку довжин рестрикційних фрагментів проводили відповідно до маркера їх молекулярної ваги (пн). Візуалізацію фрагментів в гелі проводили із застосуванням системи гель-документації Micro DOC System with UV Transilluminator Clear View (Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія). Результати валидували шляхом візуальної оцінки наявності або відсутності фрагменту відповідного розміру.

Розподіл частоти алелів та генотипів BsmI гену VDR та rs 7041 гену VDBP порівнювали з популяційними даними, що представлені у міжнародній базі даних SNPedia (1000 genomes) [80].

Бактеріологічні дослідження калу проводили в бактеріологічній лабораторії імунології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Стан мікробіоценозу кишечника визначали шляхом проведення мікробіологічних досліджень калу, визначаючи видовий склад та популяційний рівень мікрофлори відповідно методики Р.Б. Епштейн-Літвак (1977), а саме методом рутинного підрахунку бактерій,

виявлених у розведенні 1г калу, який був засіяний на селективні живильні середовища. Мікробне число, що являє собою показник інтенсивності колонізації мікробами, аналізували підрахунком колоній (КУО - колонієутворюючі одиниці). Інтенсивність колонізації для зручності розрахунку виражали у вигляді десяткового логарифму (\lg) – $1-12 \lg$ КУО/г.

Інструментальні методи: фіброгастродуоденоскопія та/або колоноскопія проводилась (за показаннями) на апараті Olympus (GIF-0150 та GF-0150 L) з прицільною біопсією певних ділянок слизової оболонки кишківнику.

Імунологічний метод кількісного визначення сироваткових концентрацій цитокінів - IL-10 та IL-17A – проводили за допомогою наборів Fine Test (Китай), використовуючи імуноферментний аналізатор Multiskan Plus «Labsystems».

2.3. Методи лікування та профілактики

Всі діти основної групи отримували базисну терапію, яка включала дієтотерапію, антигістамінні препарати, ентеросорбцію, ентеропротекцію, налагодження моторно-секреторної функції травного тракту. Обстежені пацієнти основної групи з алергічним запаленням ШКТ та недостатнім сироватковим рівнем 25(OH)D були розподілені на 2 групи для диференційованої саплементації вітаміном D на тлі базисного лікування ГІХА. Впродовж 1 місяця обстежені діти 1 групи отримували під час їжі 4 краплі водного міцелярного розчину холекальциферолу для перорального застосування «Аквадетрим вітамін D3. Краплі» («MEDANA PHARMA, SA», Польща, лікарський засіб), а також 5 крапель пробіотичного комплексу «Према для дітей ДУО». У 4 краплях «Аквадетрим вітамін D3. Краплі» міститься 2000 МО холекальциферолу, у 5 краплях «Према для дітей ДУО» міститься $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 (LGG) і $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних бактерій *Bifidobacterium breve* BR03, дані харчові добавки

дозволені для застосування від періоду народження. Діти 2 групи отримували на фоні базисного лікування ГІХА лише 4 краплі водного міцелярного розчину холекальциферолу для перорального застосування «Аквдетрим вітамін D3. Краплі».

Форма холекальциферолу у вигляді міцелярного водного розчину була вибрана через переваги найбільш повної абсорбції в кишківнику, не дивлячись на стан травного тракту [11]. В сучасних міцелярних водних формах розчину холекальциферолу міцели (наночастинки діаметром 10-1000 нм) містять вітамін D в гідрофільній оболонці. Міцели є природним емульгатором та утворюються під дією жовчних кислот при кишковому транзиті, проте їх утворення ускладнюється при захворюваннях печінки, розладах жовчного міхура, включенні в раціон харчування певних продуктів, які блокують міцелювання. Таким чином міцелярна водна форма вітаміну D сприяє достатньому всмоктуванню, не маючи залежності від стану шлунково-кишкового тракту, віку, біосинтезу жовчних кислот, дієти та переносимості жирної їжі [91], що є вкрай важливо для дітей з алергічним запаленням в ШКТ.

Лікувальну дозу в 2000 міжнародних одиниць (МО) на день з метою корекції недостатнього рівня забезпечення вітаміном D у дітей раннього віку рекомендують в переважній більшості міжнародних та українських настанов [155, 169, 212].

Вибір пробіотичного штаму LGG був визначений через здатність його чинити вплив на бар'єрні можливості кишківника та нормалізацію його проникності в цілому [125], покращувати стан епітелію кишківника [222], здійснюючи вплив на абсорбцію. Також показано, що LGG сприяє абсорбції безпосередньо холекальциферолу, здійснюючи вплив на рівні білків-переносників та сприяючи збільшенню концентрації 25(OH)D в сироватці крові

[87]. Окрім цього, LGG можуть сприяти збільшенню експресії білку VDR та інтенсивності транскрипції VDR [220].

Пробіотичний штам *Bifidobacterium breve* додатково здатен перешкоджати розмноженню патогенних бактерій у кишківнику, відновлюючи корисний баланс нормальної кишкової флори та пригніченню ознак дисбіозу, та окрім цього, *Bifidobacterium breve* володіють певними протизапальними властивості, здійснюючи вплив на Т-хелпери [75], що може доповнювати протизапальний компонент терапевтичного комплексу при ГІХА.

2.4. Методи аналізу отриманих даних

Для обробки клінічних та лабораторних даних наукової роботи застосовували методи математичної статистики, прийняті в біології та медицині. Для статистичної обробки результатів використовували програму Microsoft Excel 2010, а також пакет прикладних програм Statistica10.0. Розраховували середнє значення (M), похибку середньої арифметичної (m); відносні величини (%). Вірогідність відмінностей порівняльних показників оцінювали за допомогою критерію Ст'юдента (t). Для якісних змінних взаємозв'язок оцінювали за допомогою критерію Пірсона (χ^2) та Фішера, критичним вважався рівень значущості $p < 0,05$ при перевірці статистичних гіпотез.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Преаналітичний етап результатів лабораторного обстеження хворих з ГІХА, що включає детальний аналіз скарг, збір даних анамнезу та оцінку клінічних особливостей перебігу захворювання є дуже важливим, оскільки неправильна інтерпретація цих даних може сприяти помилкам на лабораторному етапі діагностики.

3.1. Фактори ризику гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку

Здатність організму дитини реактивно відповідати великою мірою обумовлена факторами ризику. Саме фактори ризику посилюють ймовірність захворювання, а їх комбінація підвищує ризик реалізації патології.

В ході дослідження було обстежено 77 дітей основної групи та 26 дітей групи порівняння.

Форми ГІХА у дітей основної групи були представлені негайною гастроінтестинальною гіперчутливістю (НГІГ) у 7 (9,1%) дітей, хронічним ентероколітичним синдромом, індукованим харчовими білками (ЕКІХБ) у 49 (63,6%) пацієнтів, ентеропатією, індукованою харчовими білками, (ЕПІХБ) у 9 (11,7%) обстежених та проктоколітом, індукованим харчовими білками, (ПКІХБ) у 12 (15,6%) дітей.

Розподіл обстежених пацієнтів відповідно віку і статі в основній групі та групі порівняння був ідентичним (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

Розподіл обстежених дітей за віком і статтю

абс.ч, (%)

Вік, міс.	Кількість дітей у групах (всього n=77)			
	НГПГ (n=7)	ЕКІХБ (n=49)	ЕПІХБ (n=9)	ПКІХБ (n=12)
0-6	3 (42,9)	11 (22,5)	3 (33,4)	0 (0)
7-12	0 (0)	18 (36,7)	2 (22,2)	5 (41,7)
12-24	1 (14,2)	12 (24,5)	2 (22,2)	5 (41,7)
24-36	3 (42,9)	8 (16,3)	2 (22,2)	2 (16,6)
Чоловіча стать	2 (28,6)	23 (46,9)	6 (66,7)	5 (41,7)
Жіноча стать	5 (71,4)	26 (53,1)	3 (33,3)	17 (58,3)

Більшість обстежених пацієнтів з НГПГ, ЕКІХБ та ПКІХБ були жіночої статі (71,4%, 53,1 % та 58,3 % відповідно).

Пацієнти найбільшої групи ЕКІХБ мали найчастіше вік 7-12 місяців. В першому півріччі життя обстежені діти страждали частіше на НГПГ та ЕПІХБ (42,9% та 33,4% відповідно), хоча й у 42,9% пацієнтів з НГПГ були також діти віком 2-3 років життя. Діти з ПКІХБ мали частіше вік другого півріччя та другого року життя.

Усі обстежені пацієнти були народжені доношеними від першої, другої або третьої вагітності та були своєчасно виписані із пологового будинку. Анамнестично до 6 місячного віку у обстежених дітей основної групи грудне вигодовування відмічалось у 21 (27,3 %) дитини, а 55 (71,4%) пацієнтів отримували до 6 місячного віку адаптовані молочні суміші (штучне чи змішане

вигодовування) за причиною відсутності або недостатності грудного молока у матері.

Визначення факторів ризику є важливим, оскільки вони значним чином опосередковують реактивний стан малюка та сприяють підвищенню вірогідності виникнення захворювання, а сукупність певних факторів ризику може призводити до підвищення реалізації захворювання.

В літературі описані окремі дослідження, що стосувались вивчення можливих факторів ризику розвитку харчової алергії [5; 56; 90; 182; 191]. До основних анамнестичних факторів ризику, згідно цих наукових джерел, відносили спадкову схильність (алергологічну та відносно хронічних захворювань ШКТ), обтяжений акушерський анамнез, прийом антибіотиків вагітною, раннє штучне вигодовування. Саме ці анамнестичні фактори були досліджені в анамнезі обстежених пацієнтів з ГІХА.

Результати аналізу анамнестичних даних у обстежених дітей раннього віку виявив фактори ризику, які мали зв'язок із розвитком у них алергічного запалення ШКТ та вірогідно відрізнялись від групи порівняння (табл. 3.1.2).

Обтяжений акушерський анамнез, а саме гестози 1-ї та 2-ї половини вагітності, загрози переривання вагітності, супутні соматичні захворювання відзначались вірогідно частіше у матерів пацієнтів з ГІХА порівняно з матерями дітей групи порівняння: 59,7% , n=46 проти 30,8%, n=8; $\chi^2=6,5$; $p<0,05$. В зв'язку з цим 48,1% матерів дітей основної групи у періоді вагітності отримували медикаментозне лікування, яке могло сприяти підвищенню проникності матково-плацентарного бар'єру та ранньої сенсibiliзації плода: основна група - 48,1%, n=37, проти контрольної групи 11,5%, n=3; $\chi^2=10,9$; $p<0,05$.

Таблиця 3.1.2

**Фактори ризику розвитку гастроінтестинальної харчової алергії у
обстежених дітей**

абс.ч, (%)

Фактор ризику	Діти з ГІХА (n=77)	Група порівняння (n=26)
Обтяжений акушерський анамнез	46 (59,7)	8 (30,8) *
Медикаментозне лікування матері	37 (48,1)	3 (11,5) *
Раннє штучне вигодовування	55 (71,4)	7 (26,9)*
Антибактеріальна терапія протягом перших місяців життя	37 (48,1)	5 (19,2) *
Алергічні захворювання по лінії матері	33 (42,9)^	-
Алергічні захворювання по лінії батька	20 (25,9)^	-
Захворювання ШКТ у батьків	35 (45,5)	5 (19,2) *
Примітка. - *Різниця вірогідна в основній групі та групі порівняння, (p<0,05) ^ Різниця вірогідна між показниками (p<0,05)		

Штучне вигодовування у малюків перших місяців життя розглядається як сенсibiliзуючий фактор. Дані анамнезу обстежених дітей засвідчили наявність молочних сумішей в раціоні 55 дітей (71,4 %) з ГІХА в перші 6 місяців життя (щоденно або епізодично), що було вірогідно частіше, ніж в групі порівняння: 71,4 %, n=55 проти 26,9 %, n=7; $\chi^2=21,8$; p<0,05.

Під час проведення обстеження пацієнтів з алергічним захворюванням ШКТ на природному вигодовуванні було 19,5% (n=15/77) пацієнтів, на змішаному вигодовуванні перебували 20,8% (n=16/77) дітей, на штучному вигодовуванні – 41,6% (n=32/77) пацієнтів.

В період появи симптомів алергічного ураження ШКТ 50,6% (n=39/77) пацієнтів, які знаходились під наглядом, були на грудному вигодовуванні, що

виявляє значну ймовірність виникнення проявів ГІХА у дітей на природному вигодовуванні.

За анамнестичними даними пацієнтів основної групи з алергією на БКМ встановлено, що початок виникнення у них симптомів з боку ШКТ співпадав з підвищенням добового об'єму молочних продуктів в раціоні матері при грудному вигодовуванні або після додавання до харчування малюка молочних сумішей. У обстежених з ГІХА після початку прикорму алергічні симптоми (гастроінтестинальні та/або шкірні) провокувались повторним прийомом продуктів харчування з високими алергенними властивостями (молока, яєць, курятини, злаків, риби, печива).

Антибіотикотерапію впродовж перших 6 місяців життя, що також може бути сенсibilізуючим фактором, отримували вірогідно більше дітей з основної групи, ніж з групи порівняння: 48,1 %, n=48 проти 19,2 %, n=5; $\chi^2=6,7$; $p<0,05$.

Спадкова схильність у дітей з ГІХА також була проаналізована та зафіксована вірогідно більша частота обтяженого родинного алергологічного анамнезу по лінії матері, ніж по лінії батька: 42,9 %, n=33 проти 25,9 %, n=20; $\chi^2=4,9$; $p<0,05$. Опитування матерів виявило, що жінки, які в анамнезі мали алергічні захворювання, не притримувались гіпоалергенної дієти як в період вагітності, так і при природному вигодовуванні, що могло посприяти ранньому виникненню проявів алергії у дітей на грудному вигодовуванні. Пацієнти з обтяженим сімейним алергологічним анамнезом, які являли собою групу ризику виникнення ХА, при відсутності можливості природного вигодовування отримували звичайні адаптовані молочні суміші, без врахування необхідності споживання гіпоалергенних сумішей.

Результати аналізу даних сімейного анамнезу також виявили, що фактори ризику розвитку ХА охоплюють і наявність хронічних захворювань ШКТ у батьків - у сім'ях дітей, які мали ГІХА, вірогідно частіше фіксувались

захворювання ШКТ, ніж у групі порівняння (45,5%, n=35 проти 19,2 %, n=5; $\chi^2=4,1$; $p<0,05$).

Таким чином, у обстежених нами хворих на ГІХА раннього віку виявлено більш частий обтяжений акушерський анамнез у матерів даного контингенту пацієнтів, антибіотикотерапію та штучне вигодовування в перші місяці життя у дітей з алергічним ураженням ШКТ, більш часті алергологічні захворювання та захворювання ШКТ у батьків даної когорти дітей. Урахування цих даних дозволить поліпшити профілактику та ранню діагностику ГІХА і забезпечить ранній початок корекції алергічної патології травного тракту у дітей раннього віку.

3.2. Клініко-параклінічна характеристика обстежених дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією

Клінічні прояви при гастроінтестинальній харчовій алергії є в цілому різноманітними та неспецифічними, що ускладнює діагностику даної форми ХА. Вивчення закономірностей клінічних проявів різних форм ГІХА допоможе більш ранньому виявленню даного захворювання у дітей та своєчасній корекції, що є надзвичайно важливим завданням практичної педіатрії. Це, в свою чергу, дозволить зменшити вірогідність вторинних ускладнень та формування у пацієнтів стійких до лікування форм.

У обстежених пацієнтів основної групи клінічно гастроінтестинальні та шкірні прояви дебютували вже з перших місяців життя, проте ГІХА діагностовано в більш пізньому віці, тобто має місце пізня діагностика алергічних уражень ШКТ у дітей першого року життя. Середній вік обстежених пацієнтів та постановки діагнозу гастроінтестинальної харчової алергії становив 14,5 місяців, в той час як середній вік початку симптомів з боку ШКТ у обстежених дітей (згідно даним опитування батьків) був 4,3 місяці.

У дітей з ГІХА, які знаходились під наглядом, відмічалась варіабельність гастроінтестинальної симптоматики (табл. 3.2.1). Диспептичний синдром зі скаргами на зригування, метеоризм та абдомінальний больовий синдром у дітей з алергічним ураженням ШКТ відмічались в зв'язку з основним захворюванням, а також анатомо-фізіологічними особливостями дозрівання ШКТ, незрілістю ферментних систем у дітей раннього віку, дисфункції осі «головний мозок-ШКТ».

Таблиця 3.2.1

Характеристика клінічних симптомів і синдромів у обстежених дітей із гастроінтестинальною харчовою алергією

абс.ч. (%)

Характеристика клінічних симптомів і синдромів	Кількість дітей (n=77)
Абдомінальний больовий синдром	36 (46,8)
Диспептичний синдром:	
а) зниження апетиту (відмова від їжі)	50 (64,9)
б) зригування	22 (29,9)
в) блювання	18 (23,4)
г) метеоризм	48 (62,3)
д) закреп	14 (18,2)
Порушення характеру і частоти випорожнень (діарейний синдром):	
а) кашкоподібні випорожнення	8 (10,4)
б) рідкі випорожнення	27 (35,1)
в) водянисті випорожнення	16 (20,8)
Домішки у випорожненнях:	
а) склоподібний слиз	48 (62,3)
б) прожилки крові.	24 (31,2)
Вегето-вісцеральний синдром	51 (66,2)
Затримка розвитку	9 (11,7)
Анемія	16 (20,8)
Атопічний дерматит	34 (44,2)

Найчастішими скаргами у обстежених дітей з алергічним ураженням ШКТ був діарейний синдром (66,2%). Діарейний синдромом був різної інтенсивності та частоти випорожнень (від трьох до восьми разів на добу), найчастіше з випорожненнями рідкої консистенції – в кожного третього пацієнта (35,1%).

Зниження чи відсутність апетиту (64,9%) та вегето-вісцеральний синдром (66,2%), який проявлявся посиленням збудливості та дратівливості чи в'ялості та слабкості, розладами сну, швидкою втомлюваністю, були відмічені у більшості обстежених пацієнтів, причиною яких є вірогідно інтоксикаційні прояви запалення, а також можливий супутній вплив дисбіотичних змін кишківника та порушень забезпеченості вітаміном D.

На абдомінальний больовий синдром, який в тому числі проявлявся у дітей грудного віку у вигляді вираженого занепокоєння, плачу, вигинання та згинання ніжок, тупотіння ніжками, страждали 46,8% обстежених малюків з ГІХА, що може вказувати на інтенсивність алергічного запалення та вплив на вісь «кишківник-головний мозок».

Аналіз даних загального аналізу крові виявив гіпохромну анемію у 20,8% дітей в групі пацієнтів з ГІХА (середній рівень гемоглобіну склав $(100,9 \pm 3,7)$ г/л). Появу анемії у цих пацієнтів могли спричинити порушення всмоктування заліза у кишківнику при синдромі мальабсорбції на фоні наявного алергічного запального процесу в кишківнику, а також втрати заліза при діареї, як частому прояві ГІХА. Крім цього, додатковим фактором ризику виникнення залізодефіцитної анемії у дітей з алергічним ураженням ШКТ можуть стати тривалі дієти з елімінацією харчових компонентів, що містять залізо або які приймають участь в його метаболізмі [60; 216] Сучасні уявлення про зв'язок алергії та залізодефіцитної анемії розглядають через призму імунного впливу залізодефіциту щодо збільшення експансії Th2 із перешкодженням активації макрофагів M2. Також деякі алергени, в тому числі ліпокалін, мають здатність

зв'язувати залізо катехоловими фрагментами сидерофорів.

Враховуючи описані літературні дані взаємозв'язку алергії та залізодефіциту, нами були обстежені 32 дитини з ЕКІХБ на латентний дефіцит заліза; практично половина з них (17 дітей – 42,5%) при глибокому гематологічному обстеженні мали латентний залізодефіцит за відсутності ознак анемії. Латентний залізодефіцит проявлявся у цих дітей зниженням коефіцієнту насичення трансферину, який розглядають як чутливий маркер залізодефіциту, нижче референтних значень (середнє значення становило $(19,6 \pm 0,16)\%$) та зниженням рівнів сироваткового заліза у 76,5% дітей із ЕКІХБ (середній рівень сироваткового заліза становив – $(5,9 \pm 0,5)$ мкмоль/л). Рівень феритину однак у дітей з ознаками латентного залізодефіциту був в межах норми, що може бути пояснене особливості дефіциту заліза в умовах хронічного алергічного запалення кишечника та нівелюванням недостатності феритину, який має місце при залізодефіцитах, його збільшенням при запаленні як білка гострої фази.

У 16,9% обстежених дітей основної групи відмічався підвищений показник відсоткового вмісту еозинофілів у периферійній крові, що розглядається як один з показників активності алергічного запального процесу при ІgЕ-залежному та змішаному типах імунологічних реакцій.

44,2% обстежених пацієнтів з ГІХА мали супутні прояви atopічного дерматиту. Початок проявів atopічного дерматиту у обстежених пацієнтів частіше фіксувався у віці першого півріччя життя у вигляді дифузного ураження шкіри. Проте анамнестично симптоми з боку ШКТ передували шкірним симптомам у цих дітей. Тож це спонукає рекомендувати ретельну оцінку скарг та симптомів з боку ШКТ у дітей з atopічним дерматитом для ранньої діагностики можливої наявності супутньої ГІХА.

Поява алергічного запального процесу в кишківнику впливає на появу розладів сфінктерного апарату ШКТ.

Реактивні зміни гепатобіліарної системи у вигляді помірного збільшення розмірів печінки та/або жовчного міхура, підвищення ехогенності та неоднорідність структури паренхіми печінки, ущільнення стінок внутрішньо-печінкових жовчних протоків були визначені у 62,3% обстежених дітей з ГІХА.

Складнощами діагностики ГІХА у дітей раннього віку є відсутність специфічних клінічних симптомів, наявність необхідності диференціювати з великим спектром захворювань та малою інформативністю алергологічного обстеження. Це обумовлює потребу у застосуванні інвазивних інструментальних методів дослідження в певному ряді випадків. В основній групі обстежених хворих в зв'язку з тяжкістю стану дітей, багаторазовим блюванням з втратою маси тіла, анемією і гемоколітом, та необхідності диференціювання із хірургічною патологією, запальними захворюваннями кишківника та целиакією у 27,3% пацієнтів була проведена фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС) та у 10,4% дітей – фіброколоноскопія.

Дані ФЕГДС зареєстрували розлади моторики різних відділів ШКТ у 66,7% обстежених пацієнтів дітей з ГІХА: гастро-езофагальний рефлюкс мали 57,1% пацієнтів, дуодено-гастральний рефлюкс відмічався у 4,8% та недостатність кардії була за даними обстеження теж у 4,8 % обстежених дітей.

Згідно аналізу даних ФЕГДС щодо макроскопічних змін слизової оболонки (СО) верхніх відділів травного тракту були виявлені прояви еритематозного езофагіту нижньої третини стравоходу у більшості обстежених даним методом малюків (71,4% дітей), еритематозна гастропатія була зафіксована у 28,6 % пацієнтів, катаральний чи ерозивний дуоденіт мав місце у 23,8 % обстежених.

42,9% обстежених пацієнтів раннього віку з ГІХА відповідно результатам ФЕГДС мали лімфо-фолікулярну гіперплазію СО дванадцятипалої кишки.

За даними колоноскопії, проведеної 10,4% пацієнтам з ЕКІХБ, 50% з цих дітей мали набряк та гіперемію СО сигмовидної та поперечно-ободової кишки, лімфофолікулярну гіперплазію товстої кишки, а у половини (50%) пацієнтів відзначались прояви ерозивно-виразкового проктосигмоїдиту з лімфо-фолікулярною гіперплазією СО товстої кишки, вираженим судинним малюнком та контактною кровоточивістю, що за відсутності ознак запального захворювання кишківника було розцінено як прояв алергічного ураження ШКТ.

Результати елімінаційно-провокаційних проб дозволили зареєструвати значимі алергени харчових продуктів, які провокували розвиток ГІХА у обстежених дітей раннього віку. Незалежно від типу імунних реакцій 63 (81,8%) обстежених пацієнти мали алергічне запалення ШКТ, індуковане білком коров'ячого молока, 31 (40,3%) - індуковане білками яйця, у 12 (15,6%) пацієнтів причинним алергеном ГІХА була виявлена пшениця, у 7 (5,2%) - соя. Отримані в ході нашого дослідження дані щодо найчастішого алергену при ГІХА дітей раннього віку (білок коров'ячого молока) співпадають з даними міжнародних наукових досліджень щодо ролі даного алергену в розвитку ГІХА в ранньому дитячому віці.

Таким чином, нами була вивлена різноманітність клінічних проявів ГІХА у дітей раннього віку з переважанням діарейного та диспептичного синдромів. Більшість дітей з алергічним захворюванням ШКТ мали виражений вегето-вісцеральний синдром, який міг бути пов'язаний з перебігом основного захворювання, а також з можливим супутнім впливом порушення забезпеченості вітаміном D. Аналіз наших даних обстеження дозволив встановити високий ризик залізодефіциту при ГІХА у дітей раннього віку, а у

42,5% саме латентного залізодефіциту, що спонукає до більш глибокого обстеження дітей алергічним запаленням ШКТ. Ці дані, а також дані щодо реактивних зміни гепатобіліарної системи, розладів моторики різних відділів ШКТ говорять про вплив запалення травного тракту на функціонування інших органів та систем та комплексність проблеми ГІХА в дитячому віці.

3.3. Стан мікробіоти кишківника у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією

В патогенезі алергічних захворювань важливе значення належить дисбалансові мікробіоти кишківника [43, 54, 176]. Значення мікробіоти щодо проникності кишкового бар'єра становить один з головних механізмів впливу на становлення імунної реакції на харчові алергени [17, 41]. Мікробіота впливає на протизапальну імунну відповідь кишкового бар'єру, а збій колонізації кишківника з порушенням мікробіоценозу веде до порушення толерантності до алергенів їжі [16, 218]. Ендотоксини бактерій мають здатність впливати на Toll-подібні рецептори, активуючи ідентифікацію ліпополісахаридів бактерій із подальшим впливом на вроджену імунну відповідь [13, 58]. Метаболічні продукти бактерій можуть проявляти себе в якості алергенів [31].

Міжнародні дослідження відзначили зміну складу мікробіоти кишківника ще до появи симптомів алергічного ураження, а також зв'язок зменшення кількості та різноманіття бактерій кишківника з ризиком сенсibilізації до харчових антигенів [64, 173, 213].

У обстежених дітей з ГІХА були проаналізовані дані бактеріологічного посіву калу (рис. 3.3.1). Прояви дисбіозу кишківника мали 93,5% обстежуваних пацієнтів з алергічним ураженням травного тракту. Дисбіоз проявлявся зниженням рівнів біфідо- та лактобактерій при бактеріологічному дослідженні випорожнень (75,3% обстежених дітей з ГІХА), а у 18,2% пацієнтів, разом зі

зменшенням кількості лакто- і біфідобактерій, відмічалось збільшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Citrobacter*, а також надмірний ріст грибів роду *Candida*, збільшення росту *Staphylococcus aureus* чи *Streptococcus faecalis*.



Рис. 3.3.1 - Оцінка проявів дисбіозу кишківника у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.

У 45,5% обстежених дітей з ГІХА не було виявлено росту лактобактерій. 85,7% пацієнтів мали недостатній рівень росту біфідобактерій (менше $\cdot 10^7$ КУО/г), а у 19,5% обстежених дітей був повністю відсутній ріст біфідобактерій у випорожненнях (рис. 3.3.2).

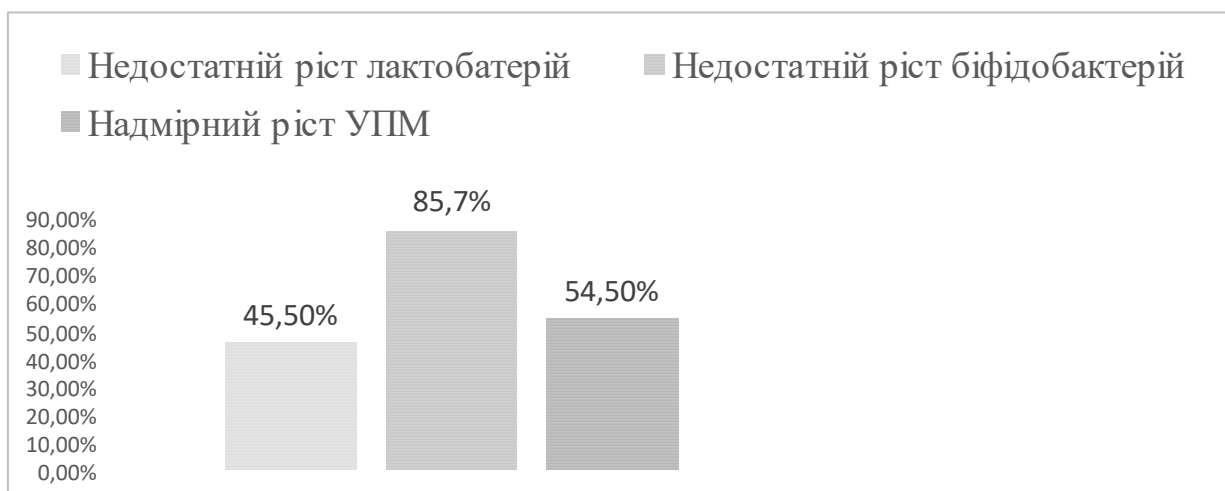


Рис. 3.3.2 - Оцінка показників бактеріологічного дослідження калу у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.

Підвищений ріст умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ; вище $\cdot 10^6$ КУО/г) фіксувався в цілому у 54,5% обстежених пацієнтів (рис. 3.3.3).

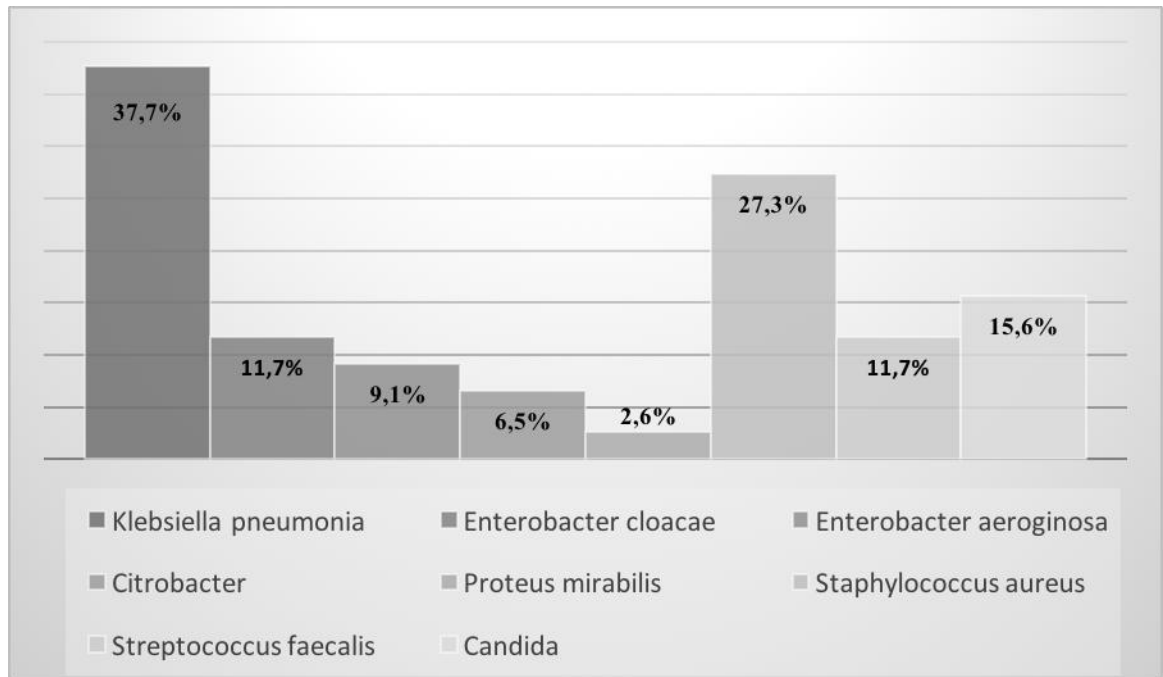


Рис. 3.3.3 - Видовий розподіл підвищеного росту бактерій та грибів при бактеріологічному обстеженні калу у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.

У 37,7% обстежених дітей з алергічним ураженням ШКТ при бакпосіві калу був відмічений підвищений ріст УМП *Klebsiella pneumoniae*, у 11,7% відзначався збільшений ріст *Enterobacter cloacae*, 9,1% мали підвищений ріст *Enterobacter aerogenes*, 6,5% – підвищений ріст *Citrobacter*, 2 дитини - *Proteus mirabilis*. Збільшення росту двох чи більше УПМ одночасно мали 27,3% пацієнтів. Відсутність росту УПМ або їх допустимий ріст зафіксовано в 45,5% обстежених. 27,3% пацієнтів з ГІХА мали підвищений ріст *S. aureus* (більше $\cdot 10^4$); 11,7% – збільшений ріст *S. faecalis* (вище $\cdot 10^5$); у 15,6% обстежених дітей відмічений збільшений ріст грибів роду *Candida* (вище $\cdot 10^5$).

Зафіксовані нами зміни мікробіоценозу кишечника різних ступенів у 93,5%

дітей з ГІХА можуть сприяти розладам бар'єрної функції епітелію кишківника, порушуючи баланс між реактивністю та толерантністю до мікробів просвіту кишківника в сторону реактивності, що в свою чергу сприятиме посиленню та прогресуванню алергічного запалення.

Врахування виявлених нами порушень мікробіому у дітей раннього віку з ГІХА дозволить покращити комплексне лікування алергічного запалення ШКТ у цих дітей шляхом розробки підходів корекції виявлених змін мікробіоценозу.

Результати дослідження розділу 3 наведено в наступних публікаціях:

1. Shadrin O.G., Marushko T.L., Haiduchyk G.A., Horianska M.G. Features of diagnosis and correction of iron deficiency anemia in food protein-induced enterocolitis syndrome in infants. *Світ біології і медицини*. 2020; 4(74):159-163. [189]
2. Horianska MH. (2022). Risk factors of gastrointestinal food allergy in young children. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 1(89): 22-25. doi 10.15574/PP.2022.89.22. [123]
3. Шадрін О.Г., Горянська М.Г. Стан мікробіоти кишківника та ефективність його корекції в дітей з харчовою алергією. *Дитячий лікар*. 2020; 4(73):5-8. [50]
4. Шадрін О.Г., Горянська М.Г., Бондаренко Н.Ю., Басараба Н.М. Особливості мікробіоценозу кишківника при гастроінтестинальній харчовій алергії у дітей раннього віку. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021;1(14):129. [48]

РОЗДІЛ 4

СТАН ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ВІТАМІНОМ D ТА ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ РЕЦЕПТОРУ ВІТАМІНУ D І ГЕНУ ВІТАМІН D-ЗВ'ЯЗУЮЧОГО БІЛКУ У ДІТЕЙ З ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЮ ХАРЧОВОЮ АЛЕРГІЄЮ

Недостатня забезпеченість вітаміном D, що виявляється у більшості жителів України [36], здійснює негативний вплив на перебіг різних хронічних захворювань, включаючи алергічні та гастроентерологічні. Окрім класичного ключового значення в мінеральному обміні, активні метаболіти вітаміну D здійснюють гормоноподібні впливи на різні клітини організму, включаючи клітини імунної системи. Імунотропний зв'язок розглядається як основний потенційний механізм впливу вітаміну D при харчовій алергії, однак в реалізації алергічних реакцій важлива роль належить і генетичній складовій. Вплив поліморфізмів генів рецептору вітаміну D та вітамін D-зв'язуючого білку при багатьох алергічних та гастроентерологічних патологіях підтверджується чисельними дослідженнями, проте значення поліморфізмів даних генів в патогенезі саме гастроінтестинальної харчової алергії залишалась невизначеною.

4.1. Стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією

Всім обстеженим дітям основної групи та групи порівняння була визначена сироваткова концентрація 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D).

Обстежені діти основної групи анамнестично приймали профілактичні дози холекальциферолу згідно з Протоколом лікування та профілактики рахіту в дітей МОЗ України №9 від 10.01.2005, але в результаті появи гастроінтестинальних та шкірних проявів ХА, 49,4% батьків переставали проводити дітям саплементачію вітаміну D, часто сприймаючи появу проявів

алергії як можливий зв'язок з прийомом саплементів вітаміну D. 40 дітей основної групи в раціоні мали адаптовані молочні суміші, проте перерахунок добового вмісту вітаміну D при вживанні цих сумішей мав значення не більше 300 МО. В групі порівняння 38,5% дітей з різних причин не отримували профілактичну саплементацию вітаміну D.

Був визначений середній показник сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу у обстежених пацієнтів раннього віку з ГІХА та групи порівняння для відображення забезпеченості вітаміном D. У групі порівняння даний показник був оптимальним та склав $(41,13 \pm 2,74)$ нг/мл (табл. 4.1.1).

Табл.4.1.1

Концентрація 25(ОН)D у сироватці крові обстежених дітей

M±m, абс. (%)

Показник	Основна група (n=77)	Група порівняння (n=26)
25(ОН)D, нг/мл	$33,14 \pm 1,65^*$	$41,13 \pm 2,74$
>30 нг/мл	22 (28,6)*	22 (84,6)
20-30 нг/мл	55 (71,4)*	4 (15,4)
<20 нг/мл	-	-
Примітка. - *Різниця достовірна відносно показників групи порівняння (p<0,05)		

В основній групі дітей з алергічним ураженням ШКТ оптимальною середня сироваткова концентрація 25(ОН)D була лише у 23 (28,6%) та середній показник її склав $(52,98 \pm 2,67)$ нг/мл. Недостатня середня сироваткова концентрація 25(ОН)D в крові виявлена у 71,4% обстежених дітей з ГІХА з

середнім показником концентрації 25(OH)D в сироватці крові – (25,20±0,47) нг/мл. Дефіцит вітаміну D не був виявлений у жодного пацієнта з ГІХА.

Сироваткові концентрації 25-гідроксикальциферолу обстежених дітей з алергічним ураженням ШКТ відрізнялися в залежності від форм ГІХА (табл. 4.1.2).

Таблиця 4.1.2

Сироваткова концентрація 25(OH)D у дітей з різними формами гастроінтестинальної харчової алергії

M±m, нг/мл

Показник	НГІГ (n=7)	ЕКІХБ (n=49)	ЕПІХБ (n=9)	ПКІХБ (n=12)
25(OH)D, нг/мл	30,01±0,41*	35,05±2,44*	25,57±1,23	32,84±2,96*
Примітка. - *Різниця достовірна відносно показників дітей із ентеропатією, індукованою харчовими білками (ЕПІХБ), (p<0,05)				

У пацієнтів з ЕПІХБ середні показники концентрації 25(OH)D в сироватці крові (25,57±1,23) нг/мл були вірогідно нижчими, ніж показники дітей, які мали інші три форми ГІХА: НГІГ (30,01±0,41) нг/мл, ЕКІХБ (35,05±2,44) нг/мл та ПКІХБ (32,84±2,96) нг/мл. Імовірно це могло бути пов'язано з розладами всмоктування вітаміну D у кишківнику у дітей з ЕПІХБ, оскільки до причин виникнення недостатнього забезпечення організму вітаміну D у дітей належать й розлади функціонування кишківника, зокрема синдром порушеного кишкового всмоктування.

Нами було проаналізовано розподіл сироваткової концентрації вітаміну D у обстежених дітей віком до 1 року життя з ГІХА в залежності від характеру вигодовування (табл. 4.1.3).

Таблиця 4.1.3

Концентрація вітаміну D у сироватці крові дітей першого року життя з гастроінтестинальною харчовою алергією в залежності від характеру вигодовування

абс.ч, (%)

Концентрація 25(ОН) D у сироватці крові, нг/мл	Грудне вигодовування (n=8)	Змішане вигодовування (n=14)	Штучне вигодовування (n=21)
> 30 (оптимальний рівень)	5 (62,5)	2 (14,3)	6 (28,6)
20-30 (недостатній рівень)	3 (37,5)	12 (85,7)	15 (71,4)
< 20 (дефіцит)	-	-	-

Відповідно до даних сироваткової концентрації 25(ОН)D у дітей з алергічним ураженням ШКТ віком до 1 року (43 дитини) було виявлено, що в групі пацієнтів із ГІХА оптимальний рівень забезпеченості вітаміном D був виявлений у більшості (62,5%) немовлят на природному вигодовуванні, двох (14,3%) дітей на змішаному вигодовуванні та 6 (28,6%) на штучному вигодовуванні. Недостатня сироваткова концентрація 25(ОН)D фіксувалась у 30 пацієнтів до 1 року життя, на грудному вигодовуванні було троє з них (37,5%), на змішаному – 85,7%, на штучному – 71,4% немовлят.

При аналізі отриманих даних виявлено, що більшість немовлят з ГІХА на грудному вигодовуванні мали оптимальний рівень сироваткової концентрації вітаміну D, що з великою вірогідністю може бути пояснено вищим засвоєнням вітаміну D із материнського молока порівняно з адаптованими штучними сумішами.

Дефіциту вітаміну D з сироватковою концентрацією 25(ОН)D нижче 20 нг/мл у обстежених пацієнтів 1-го року життя з ГІХА не було відмічено. Це

може бути пояснене аліментарним вживанням вітаміну D з грудним молоком і молочними сумішами та частково попереднім прийомом профілактичних доз вітаміну D, а також тим, що у немовлят меншою є тривалість та ступінь алергічного запалення в ШКТ, що проявляється менш інтенсивним синдромом мальабсорбції макро- та мікронутрієнтів, включаючи вітаміни.

Діти основної групи були додатково розподілені на 2 групи в залежності від концентрації 25(OH)D у сироватці крові: група 1 – обстежені діти, які мали недостатню забезпеченість вітаміном D (n=55); група 2 – діти з оптимальним рівнем вітаміну D (n=22).

Для описання характеристики клінічного перебігу ГІХА в залежності від сироваткової концентрації 25(OH)D була проаналізована частота клінічних симптомів та синдромів у пацієнтів, які знаходились під наглядом (див. табл. 4.1.4).

У дітей з ГІХА, які знаходились під наглядом, відмічалась варіабельність гастроінтестинальної симптоматики. Диспептичний синдром зі скаргами на зригування, кишкові кольки, метеоризм та абдомінальний больовий синдром у дітей з алергічним ураженням ШКТ відмічались в зв'язку з основним захворюванням, а також були пов'язані з анатомо-фізіологічними особливостями дозрівання ШКТ, незрілістю ферментних систем у дітей раннього віку, дисфункції вісі «головний мозок-ШКТ».

Абдомінальний больовий синдром перевищував в частоті у пацієнтів з недостатньою забезпеченістю вітаміном D (52,7% проти 31,8% у дітей з оптимальним рівнем 25(OH)D), однак дані не перевищували порогу статистичної значущості.

Таблиця 4.1.4

Характеристика клінічних симптомів і синдромів у обстежених дітей із ГІХА в залежності від концентрації 25(OH)D у сироватці крові

абс.ч, (%)

Характеристика клінічних симптомів і синдромів	Кількість дітей у групах (n=77)	
	1-а, (n=55)	2-а, (n=22)
Абдомінальний больовий синдром	29 (52,7)	7 (31,8)
Диспептичний синдром:		
а) зниження апетиту (відмова від їжі)	46 (83,6)*	4 (18,2)
б) зригування	17 (30,9)	5 (22,7)
в) блювання	14 (25,5)	4 (18,2)
г) метеоризм	38 (69,1)	10 (45,5)
д) закреп	9 (16,4)	5 (22,7)
Діарейний синдром:	42 (76,4)*	9 (40,9)
а) кашкоподібні випорожнення	5 (9,1)	3 (13,6)
б) рідкі випорожнення	21 (38,2)	6 (27,3)
в) водянисті випорожнення	16 (29,1)	-
Домішки у випорожненнях:		
а) склоподібний слиз	36 (65,5)	12 (54,5)
б) прожилки крові	22 (40,0)	2 (9,1)
Вегето-вісцеральний синдром	46 (83,6)*	5 (22,7)
Підвищена пітливість	24 (43,6)	1 (4,5)
Затримка розвитку	8 (14,5)	1 (4,5)
Атопічний дерматит	26 (47,3)	8 (36,4)
Примітка. -*Різниця достовірна відносно показників групи 2 (p<0,05)		

Зниження чи відсутність апетиту були найбільш частими скаргами для обстежених дітей з ГІХА та недостатністю вітаміну D, і реєструвались достовірно частіше, ніж серед пацієнтів 2-ї групи (83,6% проти 18,2%, p<0,05).

Симптоми зригування та блювання спостерігались приблизно з подібною частотою серед у пацієнтів із недостатньою забезпеченістю вітаміном D (30,9 % і 25,5 % відповідно) та у хворих з оптимальним його рівнем (22,7 % і 18,2 % відповідно).

Діарейний синдром вірогідно частіше відмічався у дітей з ГІХА та недостатньою забезпеченістю вітаміном D (76,4%) в порівнянні з групою з достатньою забезпеченістю вітаміном D (40,9%), ($p < 0,05$). Кашкоподібні та рідкі випорожнення фіксувались майже з однаковою частотою в обох групах, а водянистий кал мав місце лише у пацієнтів з ГІХА, які мали недостатнє забезпечення організму вітаміном D, що може відображати більшу інтенсивність алергічного запалення у даної групи дітей. Тяжі склоподібного слизу та домішки крові відмічались у випорожненнях обох груп обстежених дітей з ГІХА, що опосередковано клінічними особливостями перебігу захворювання, проте частіше у групі дітей з недостатньою сироватковою концентрацією 25(OH)D, хоча дані не досягли порогу статистичної достовірності.

У переважної більшості (83,6%) пацієнтів з ГІХА та недостім рівнем сироваткової концентрації 25(OH)D відзначався вегето-вісцеральний синдром, який проявлявся посиленням збудливості та дратівливості чи в'ялості, м'язевої слабкості, втомлюваності, розладами сну, що було достовірно частіше, ніж у дітей з ГІХА, що мали оптимальний рівень 25(OH)D в сироватці крові.

Атопічний дерматит частіше відмічався у обстежених з ГІХА, які мали недостатню забезпеченість вітаміном D в порівнянні з групою з оптимальною забезпеченістю вітаміном D (47,3% проти 36,4%), проте дані не досягли порогу статистичної вірогідності.

Таким чином, дані проведеного аналізу показали, що рівень забезпеченості вітаміном D у дітей з ГІХА раннього віку залежить від

інтенсивності синдрому мальабсорбції та може бути зв'язаний з розладом всмоктування вітаміну D у кишківнику.

4.2. Особливості поліморфізмів BsmI гену рецептору вітаміну D та rs7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку у дітей з гастроінтестинальною харчовою алергією

Наявність факторів, які збільшують розповсюдження вітамін D-дефіцитних станів у дітей в нашій країні, а також отримані нами дані щодо низького рівня продовження саплементації вітаміну D дітей при появі гастроінтестинальних скарг та виявлені нами дані щодо недостатньої забезпеченості вітаміном D у 71,4% пацієнтів раннього віку з алергічним запаленням ШКТ, роблять актуальним пошук патогенетичних механізмів вітамін D-дефіцитних станів у дітей з ГІХА та розробку індивідуалізованої саплементації з урахуванням цих патогенетичних факторів.

На сьогоднішній день науковці світу досліджують питання впливу генетичних варіацій на сироваткову концентрацію вітаміну D в крові, а також впливу на сприйнятливість та перебіг захворювань, зокрема алергічних. На теперішній час лише в незначній кількості досліджень описані асоціації поліморфізмів генів VDR та VDBP із алергічними захворюваннями, включаючи харчову алергію, та в жодному - з гастроінтестинальною її формою.

Проаналізовані алельні частоти (Рис.4.2.1) та частоти генотипів (рис.4.2.2) за поліморфним локусом BsmI A/G (rs 1544410) гена VDR в групі пацієнтів з ГІХА та у дітей з групи порівняння.

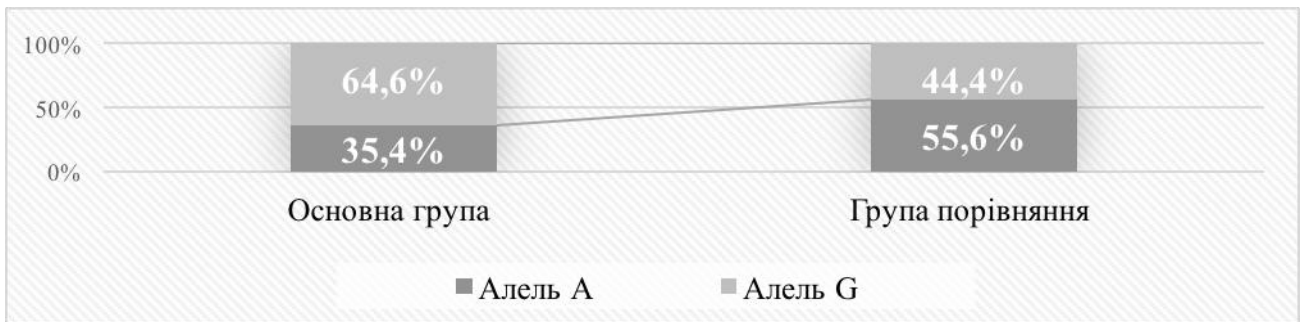


Рис. 4.2.1 - Розподіл алельних частот за поліморфним локусом BsmI A/G (rs 1544410, A>G) гена VDR в групах дослідження

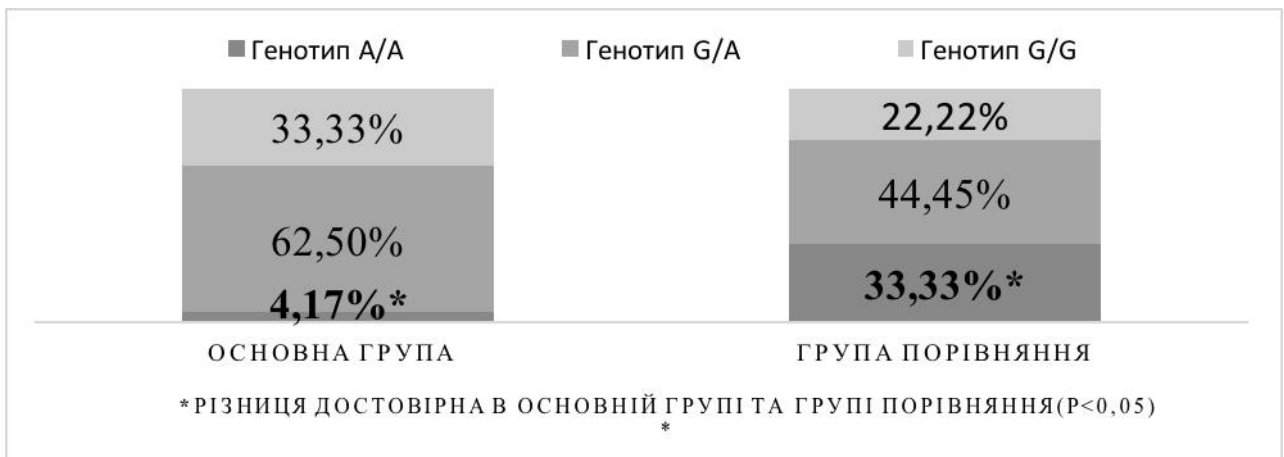


Рис. 4.2.2 - Розподіл частот генотипів за поліморфним локусом BsmI A/G (rs 1544410, A>G) гена VDR в групах дослідження

Аналіз поліморфного варіанта BsmI A/G (rs 1544410) гена VDR показав перевищення частоти алелю G у обстежених з ГІХА (64,6%) в порівнянні з частотою алелю А (35,4%). Відмічалось також переважання генотипу G/A (62,5% дітей), на противагу генотипу G/G, який мали 33,33% обстежених.

Серед дітей, які не мали алергічної патології, вірогідно частіше відмічався гомозиготний генотип А/А (33,33%) в порівнянні з пацієнтами з ГІХА (p<0,05). Отримані результати дають змогу припустити, що даний генотип може бути захисним проти розвитку ГІХА, тому рекомендовані подальші дослідження на великій когорті обстежуваних людей.

Проаналізовано частоти генотипів та алельні частоти за поліморфним локусом BsmI A/G (rs 1544410) гена VDR при різних формах ГІХА (НГІГ, ЕКІХБ, ЕПІХБ та ПКІХБ) (таб. 4.2.1). Отримані дані свідчать, що алель G вірогідно частіше мали діти з ПКІХБ (94,4%) в порівнянні з пацієнтами з ЕКІХБ (55,4%) ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2.1.

Розподіл частот генотипів та алельних частот за поліморфним локусом BsmI A/G (rs 1544410, A>G) гена VDR у обстежених дітей відповідно формам гастроінтестинальної харчової алергії

абс.ч. %

Алелі, генотипи	НГІГ (n= 4)		ЕКІХБ (n=28)		ЕПІХБ (n= 7)		ПКІХБ (n= 9)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Алель А	3	37,5	25	44,6*	5	25,7	1	5,6*
Алель G	5	62,5	31	55,4*	9	64,3	17	94,4*
Генотип А/А	0	0	2	7,1	0	0	0	0
Генотип G/А	3	75,0	21	75,0*	5	71,4^	1	11,1^*
Генотип G/G	1	25,0	5	17,9*	2	28,6^	8	88,9^*

Примітка. *- Різниця вірогідна в групі дітей з ЕКІХБ та групі дітей з ПКІХБ, ($p < 0,05$)
^ - Різниця вірогідна в групі дітей з ПКІХБ та групі дітей з ЕПІХБ, ($p < 0,05$)

Проаналізований розподіл алельних частот (рис. 4.2.3) та частот генотипів (рис. 4.2.4) за поліморфним локусом с.1296Т>G (rs7041, р.Asp432Glu) гену VDBP в групі пацієнтів з ГІХА та групі порівняння.

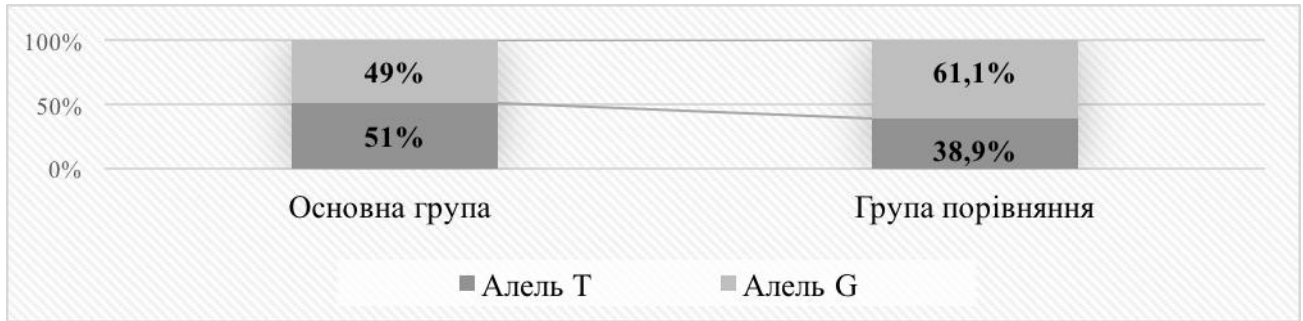


Рис. 4.2.3 - Розподіл алельних частот за поліморфним локусом с.1296Т>G (rs7041, p.Asp432Glu) гена VDBP в групах дослідження

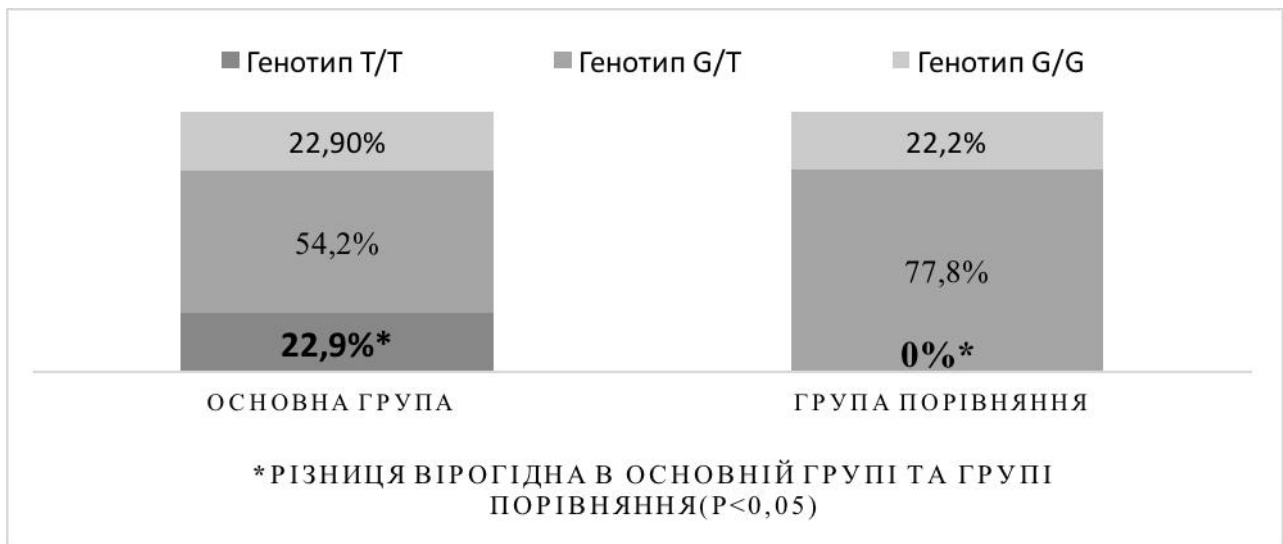


Рис. - 4.2.4. Розподіл частот генотипів за поліморфним локусом с.1296Т>G (rs7041, p.Asp432Glu) гена VDBP в групах дослідження

Згідно проаналізованим результатам обробки даних щодо поліморфного варіанта с.1296Т>G (rs7041, p.Asp432Glu) гена VDBP було виявлено, що алелі Т та G зустрічались майже з однаковою частотою у обстежених пацієнтів з ГІХА. Генотип G/T переважав як в групі дітей з ГІХА (54,2 %), так і в групі порівняння (77,8%).

В групі обстежених пацієнтів з ГІХА вірогідно частіше відмічались гомозиготи Т/Т (p<0,05), що дає можливість припустити даний генотип як фактор, пов'язаний з ризиком розвитку ГІХА, обумовлюючи необхідність подальших досліджень на великій вибірці пацієнтів.

Аналіз частоти генотипів та алельних частот за поліморфним локусом c.1296T>G (rs7041, p.Asp432Glu) гену VDBP був проведений при різних формах ГІХА (табл. 4.2.2).

Таблиця 4.2.2.

Розподіл частот генотипів та алельних частот за поліморфним локусом c.1296T>G (rs7041, p.Asp432Glu) гену VDBP у дітей з різними формами гастроінтестинальної харчової алергії

абс.ч. (%)

Алелі, генотипи	НГІГ (n= 4)		ЕКІХБ (n= 28)		ЕПІХБ (n= 7)		ПКІХБ (n= 9)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Алель Т	3	37,5	34	60,7*	2	14,3*^	10	55,6^
Алель G	5	62,5	22	39,3*	12	85,7*^	8	44,4^
Генотип Т/Т	0	0	9	32,1	1	14,3	1	11,1
Генотип G/Т	3	75	15	53,6	0	0^	8	88,9^
Генотип G/G	1	25	4	14,3*	6	85,7*^	0	0^

Примітка. *- Різниця вірогідна в групі дітей з ЕКІХБ та групі дітей з ЕПІХБ, (p<0,05)
^ - Різниця вірогідна в групі дітей з ПКІХБ та групі дітей з ЕПІХБ, (p<0,05)

Обстежені діти з ЕПІХБ мали алель G вірогідно частіше (85,7%) в порівнянні з пацієнтами, які мали ЕКІХБ (39,3%) та ПКІХБ (44,4%), (p<0,05). Діти, які хворіли на ЕПІХБ, мали гомозиготний генотип G/G вірогідно частіше (85,7%) порівняно з пацієнтами з ЕКІХБ (14,3%) та ПКІХБ (0%) (p<0,05). У обстежених дітей з ПКІХБ вірогідно значимо переважав генотип G/Т (83,33%) на протипагу з пацієнтами з ЕПІХБ (0%), які не мали даного генотипу (p<0,05).

У результаті молекулярно-генетичного дослідження був встановлений розподіл частот генотипів та алельних частот за поліморфним локусом BsmI

A/G (rs1544410) гена VDR та локусом с.1296T>G (rs7041, р.Asp432Glu) гена VDBP у дітей з ГІХА відповідно до рівня забезпеченості вітаміном D (табл. 4.2.3).

Таблиця 4.2.3

Розподіл частот генотипів та алельних частот за поліморфним локусом BsmI A/G (rs 1544410) гена VDR та локусом с.1296T>G (rs7041, р.Asp432Glu) гена VDBP у дітей з гастроінтестинальною харчовою алергією відповідно до рівня забезпеченості вітаміном D

абс.ч. (%)

Назва сайту гену	Алелі, генотипи	Недостатній рівень вітаміну D (n= 38)		Оптимальний рівень вітаміну D (n= 10)	
		п	Частота,%	п	Частота,%
BsmI (rs1544410) гена VDR	Алель А	28	36,8	6	30,0
	Алель G	48	63,2	14	70,0
	Генотип A/A	0	0	2	20,0
	Генотип G/A	29	76,3*	2	20,0*
	Генотип G/G	9	23,7	6	60,0
rs7041 гена VDBP	Алель T	39	51,3	10	50,0
	Алель G	37	48,7	10	50,0
	Генотип T/T	9	23,7	2	20,0
	Генотип G/T	21	55,3	5	50,0
	Генотип G/G	8	21,0	3	30,0
Примітка. *Різниця вірогідна в основній групі та групі порівняння (p<0,05)					

Аналіз результатів показав, генотип G/A за поліморфним локусом BsmI гена VDR вірогідно частіше був у дітей, які мали недостатній рівень 25(OH)D в сироватці крові (p<0,05).

Досліджено сироваткову концентрацію 25(OH)D у пацієнтів з гастроінтестинальною алергією при різних генотипах поліморфного локусу

BsmI A/G (rs 1544410) гена VDR та локусу c.1296T>G (rs7041, p.Asp432Glu) гена VDBP (табл. 4.2.4).

Таблиця 4.2.4.

Концентрація 25(OH)D в сироватці крові у дітей з гастроінтестинальною алергією при різних генотипах поліморфного локусу BsmI A/G (rs 1544410) гена VDR та локусу c.1296T>G (rs7041, p.Asp432Glu) гена VDBP

M±m

Назва сайту гену	Генотип	Сироватковий рівень 25(OH)D, нг/мл
BsmI гена VDR	A/A	48,61±3,6
	G/A	27,18±1,23
	G/G	35,02±3,87
	A/A+ G /A	28,52±1,49
	G/A+ G/G	29,91±1,58
rs7041 гена VDBP	T/T	27,58±2,27
	G/T	30,89±1,88
	G/G	33,28±5,24
	T/T+G/T	29,91±1,51
	G/G+G/T	31,6±1,94

При аналізі результатів оцінки концентрацій 25(OH)D в сироватці крові дітей з ГІХА звертає увагу зниження концентрації вітаміну D у обстежених з гетерозиготним варіантом G/A локусу BsmI гену VDR та гомозиготним варіантом T/T локусу rs7041 гену VDBP, однак дані відмінності не досягли порогу статистичної значущості.

Таким чином, нами були виявлені певні особливості поліморфізмів генів, відповідальних за транспорт та ефекти дії вітаміну D. Аналіз поліморфного

варіанта BsmI A/G (rs 1544410) гена VDR показав, що гомозиготний генотип A/A (33,33%) вірогідно частіше відмічався серед дітей, які не мали алергічної патології, в порівнянні з пацієнтами з ГІХА, ($p < 0,05$), що дозволяє розглядати нам даний генотип як “захисний” проти розвитку ГІХА.

Згідно проаналізованим нами результатам обробки даних щодо поліморфного варіанта c.1296T>G (rs7041, p.Asp432Glu) гена VDBP в групі обстежених пацієнтів з ГІХА вірогідно частіше відмічались гомозиготи T/T ($p < 0,05$), що дозволяє припустити даний генотип як фактор, пов’язаний з ризиком розвитку ГІХА, та дозволяє рекомендувати включати дослідження даного поліморфізму в схему обстеження дітей з іншими факторами ризику розвитку ГІХА.

Ми виявили, що генотип G/A за поліморфним локусом BsmI гена VDR вірогідно частіше був у дітей, які мали недостатній рівень 25(OH)D в сироватці крові ($p < 0,05$), що спонукає нас розглядати даний генотип як фактор ризику недостатньої забезпеченості вітаміном D у дітей з алергічним ураженням ШКТ.

Зазначені результати досліджень, наведені в даному розділі, є перспективними щодо вивчення впливу генетичної складової на сприйнятливність та патогенез ГІХА, що допоможе покращити діагностику та лікування алергічних уражень шлунково-кишкового тракту.

Результати дослідження даного розділу наведено в наступних публікаціях:

1. Shadrin O., Haiduchyk H., Horyanska M. (2021) Vitamin D-dependent mechanisms of formation of gastrointestinal food allergy in young children. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2(9): 260-272. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.2.010>. [187]
2. Shadrin O.G., Horianska M.H. Polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene and vitamin-D-binding protein (VDBP) gene in children with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Journal of rehabilitation medicine*. 2022;54:P.26-27. [188]
3. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Горянська М.Г. Стан забезпеченості

вітаміном D дітей раннього віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії. Сучасна педіатрія. 2021;1(113):74-80. [47]

4. Шадрін О.Г., Горянська М.Г. Рівень забезпеченості вітаміном D у дітей раннього віку з ентероколітичним синдромом, індукованим харчовими білками. Гастроентерологія. 2021;2(55):105. [49]

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЮ ХАРЧОВОЮ АЛЕРГІЄЮ

Патогенез алергічних реакцій в своїй основі має дисбаланс у системі біологічно активних білкових молекул – цитокінів [81, 109]. Цитокіни виробляються клітинами імунної системи при алергічному запаленні та регулюють сукупність патофізіологічних реакцій, індукованих алергенами.

На сьогодні одним з ключових патогенетичних впливів вітаміну D при алергії вважають його роль в адаптивному та вродженому імунитеті, а цитокінам відводиться роль імунологічних посередників цих впливів [148, 171]. Все більша увага в патогенезі алергічних захворювань приділяється новим регуляторним субпопуляціям Т-клітин та регуляторним цитокінам, які вони синтезують.

Нами були визначені сироваткові концентрації прозапального ІЛ-17А та регуляторного ІЛ-10 у дітей раннього віку з ГІХА та в групі порівняння.

Виявлене вірогідне збільшення середніх концентрацій ІЛ-17А ($193,0 \pm 15,8$) пг/мл та ІЛ-10 ($124,7 \pm 9,9$) пг/мл у дітей основної групи, що мали запалення ШКТ, на противагу пацієнтам з групи порівняння ($(45,7 \pm 18,1)$ пг/мл та $(32,1 \pm 11,4)$ пг/мл відповідно) ($p < 0,05$), що свідчить про велику інтенсивність алергічного запального процесу в ШКТ (рис. 5.1).

Був проаналізований цитокіновий профіль (ІЛ-17А, ІЛ-10) обстежених дітей відповідно формам гастроінтестинальної харчової алергії (рис.5.2).

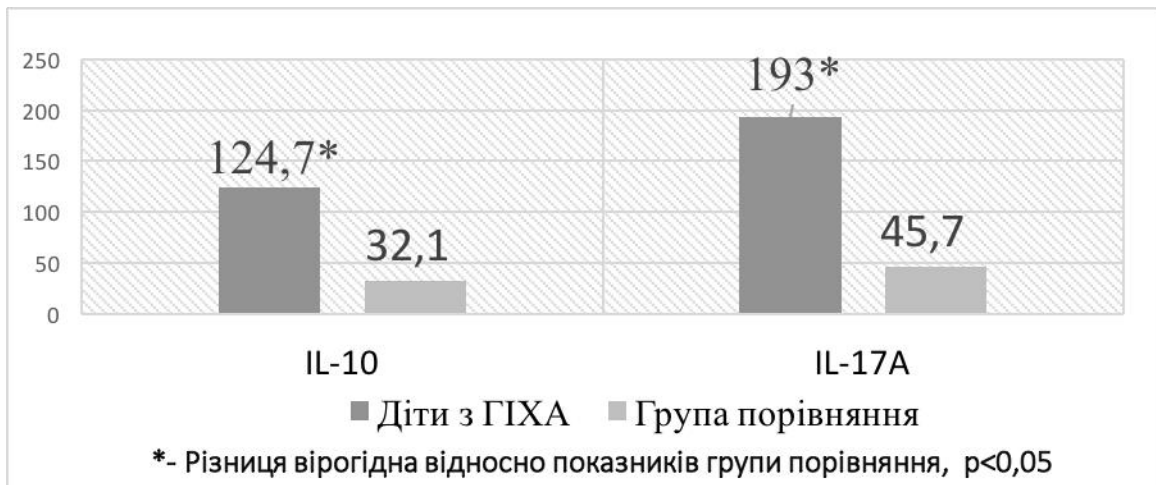


Рис. 5.1 – Показники середньої сироваткової концентрації ІЛ-10 і ІЛ-17А групи дітей з гастроінтестинальною алергією та групи порівняння, (пг/мл)

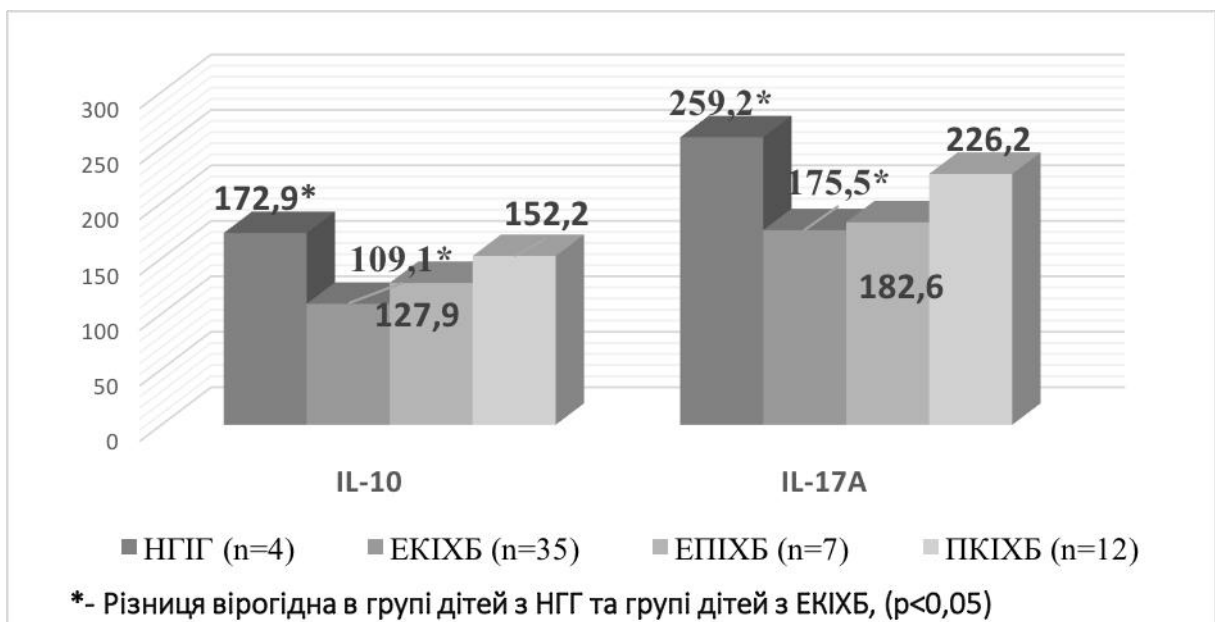


Рис. 5.2 - Показники середньої сироваткової концентрації ІЛ-10 і ІЛ-17А у дітей раннього віку з різними формами гастроінтестинальної харчової алергії, (пг/мл)

Середня концентрація регуляторного цитокіну ІЛ-10 у сироватці крові дітей з НГГ була вірогідно вища, порівняно з їх значеннями у дітей з ЕКІХБ - ($172,9 \pm 28,51$) пг/мл проти ($109,1 \pm 13,17$) пг/мл, ($p < 0,05$).

Діти з НГГ також мали вірогідно вищу середню сироваткову концентрацію

прозапального цитокіну ІЛ-17А, ніж пацієнти з ЕКІХБ - $(259,2 \pm 31,98)$ пг/мл проти $(175,5 \pm 23,13)$ пг/мл, ($p < 0,05$).

В залежності від значень показника сироваткової концентрації 25(OH)D пацієнти з ГІХА були розділені на 2 групи. Діти з ГІХА та недостатньою забезпеченістю вітаміном D (1 група) мали вірогідно вищу середню концентрацію прозапального ІЛ-17А, ніж діти групи 2 із ГІХА та оптимальною забезпеченістю вітаміном D - $(219,6 \pm 17,01)$ пг/мл проти $(142,6 \pm 30,82)$ пг/мл, ($p < 0,05$), що свідчить про більш інтенсивну активність алергічного запалення у дітей з ГІХА при недостатній забезпеченості вітаміном D (рис. 5.1).

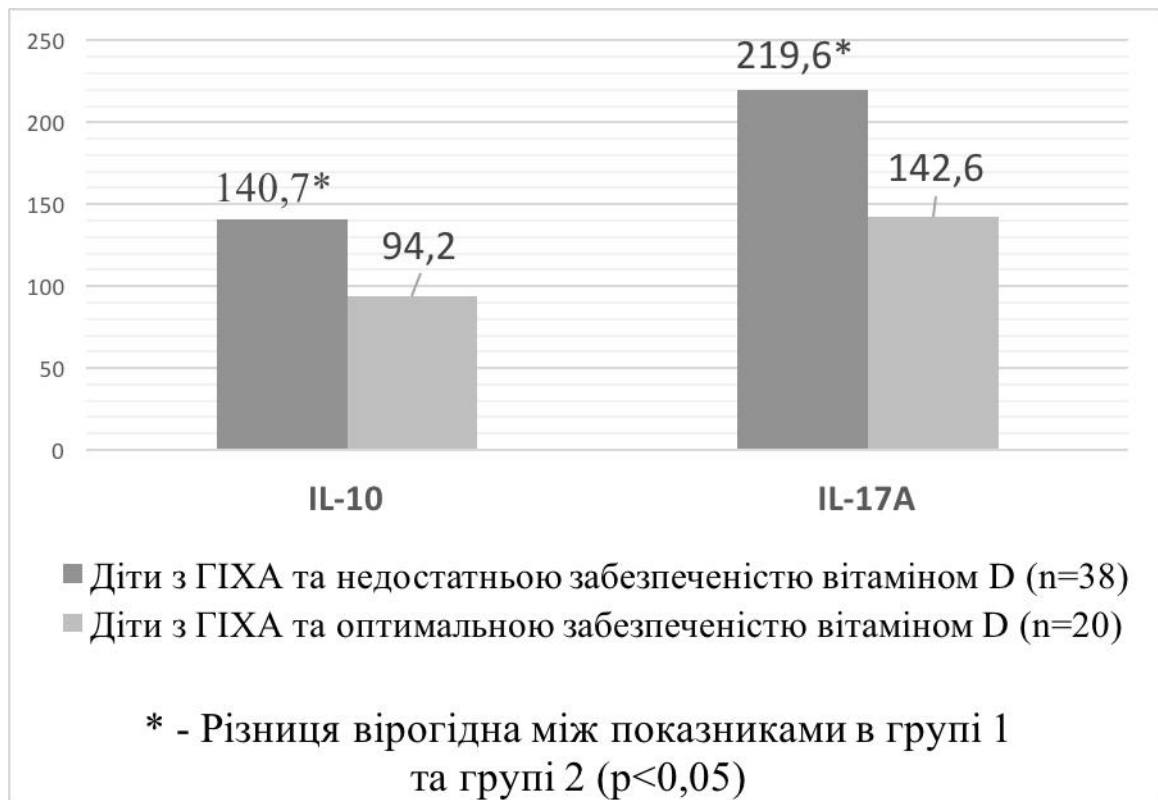


Рис. 5.1 – Показники середньої сироваткової концентрації ІЛ-10 і ІЛ-17А дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією в залежності від забезпеченості вітаміном D, (пг/мл)

У 1-й групі сироваткова концентрація ІЛ-10 також була вірогідно вищою, ніж у групі обстежених з ГІХА та оптимальною забезпеченістю вітаміном D –

(140,7±10,07) пг/мл проти (94,2±20,57) пг/мл, ($p < 0,05$).

Отже, в результаті проведеного нами дослідження було виявлено, що алергічний запальний процес ШКТ у дітей раннього віку характеризується збільшенням концентрацій прозапального та регуляторного цитокінів (IL-10 та IL-17A) в сироватці крові, більш вираженим при недостатній забезпеченості вітаміном D і вочевидь пов'язано з активізацією захисної реакції імунної системи. Тому визначення сироваткових концентрацій IL-10 та IL-17A може бути використано в якості маркеру активності алергічного запалення у пацієнтів раннього віку з ГХА.

Результати дослідження даного розділу наведено в наступних публікаціях:

1. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Горянська М.Г. (2022). Показники цитокінового статусу у дітей раннього віку з алергічним ураженням шлунково-кишкового тракту в залежності від забезпеченості вітаміном D. Сучасна педіатрія. Україна. 4(124): 42-47. doi 10.15574/ SP.2022.124.42. [46]

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНДИВІДУАЛІЗОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Оснoву терапії ГІХА становить елімінація причинних алергенів із раціону дитини з наступною альтернативною заміною алергенних продуктів тими, які за вмістом всіх харчових інгредієнтів задовольнятимуть потреби дитини відповідно маси та віку [33, 86, 152]. Однак в комплексній терапії ГІХА в разі недостатнього ефекту дієтотерапії застосовується й фармакотерапія. При чому, враховуючи недосконалість лікувальних можливостей при ГІХА, актуальним є пошук шляхів покращення методик лікування алергічного запалення ШКТ.

З метою корекції недостатнього забезпечення вітаміном D рекомендується застосування харчових добавок вітаміну D, які можуть бути представлені холекальциферолом та ергокальциферолом, а також міститись у формі водного й олійного розчинів.

Форма холекальциферолу у вигляді міцелярного водного розчину має переваги найбільш повної абсорбції в кишківнику, не дивлячись на стан травного тракту та біосинтезу жовчних кислот [11, 91], що є вкрай важливо для дітей з алергічним запаленням в ШКТ.

Питання щодо доз вітаміну D при недостатній сироватковій концентрації 25(OH)D наразі перебуває в стані активної дискусії серед експертних організацій, однак в переважній більшості міжнародних та українських настанов рекомендують лікувальну дозу в 2000 міжнародних одиниць (МО) на день з метою корекції недостатнього рівня забезпечення вітаміном D у дітей раннього віку [155, 169, 212].

Згідно проведеному нами дослідженню забезпеченості вітаміном D пацієнтів раннього віку з ГІХА, було виявлено, що знижений рівень

сироваткової концентрації 25(OH)D мали 71,4% дітей з алергічним запаленням в ШКТ з середнім рівнем сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу ($25,18 \pm 0,47$) нг/мл.

Враховуючи попередньо визначені нами дисбіотичні зміни в кишківнику у 93,5% обстежених пацієнтів раннього віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії та даних наукових джерел щодо значення пробіотиків у метаболізмі вітаміну D, ми порівняли ефективність комбінування саплементації 2000 МО холекальциферолу з пробіотичним комплексом, що включав *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 та *Bifidobacterium breve* BR03, та застосування монопрепарату холекальциферолу у зіставній щоденній дозі 2000 МО.

Обстежені пацієнти з алергічним запаленням ШКТ та недостатнім сироватковим рівнем 25(OH)D були розподілені на 2 групи. Діти обох груп отримували базисну терапію, яка включала дієтотерапію, антигістамінні препарати, ентеросорбцію, ентеропротекцію, налагодження моторно-секреторної функції травного тракту. Для дітей, що входили до групи 1 (n=19), окрім основного лікування пропонували водний міцелярний розчин холекальциферолу в щоденній добовій дозі 2000 МО, а також додатково пробіотичний комплекс, що містить $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 (LGG) і $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних бактерій *Bifidobacterium breve* BR03 по 5 крапель на день впродовж 1 місяця. Дітям групи 2 (n=19) окрім базисної терапії ГІХА, давали лише водний міцелярний розчин холекальциферолу в щоденній дозі 2000 МО протягом 1 місяця. Батьки 17 дітей відмовились від продовження участі у даному дослідженні.

Вибір пробіотичного штаму LGG був визначений через здатність його чинити вплив на бар'єрні можливості кишківника та нормалізацію його проникності в цілому [125], покращувати стан епітелію кишківника [222],

здійснюючи вплив на абсорбцію. Також показано, що LGG сприяє абсорбції безпосередньо холекальциферолу, здійснюючи вплив на рівні білків-переносників та сприяючи збільшенню концентрації 25(OH)D в сироватці крові [87]. Окрім цього, LGG можуть сприяти збільшенню експресії білку VDR та інтенсивності транскрипції VDR [220].

Пробіотичний штам *Bifidobacterium breve* додатково здатен перешкоджати розмноженню патогенних бактерій у кишківнику, відновлюючи корисний баланс нормальної кишкової флори та пригніченню ознак дисбіозу, та окрім цього, *Bifidobacterium breve* володіють певними протизапальними властивості, здійснюючи вплив на Т-хелпери [75, 127], що може доповнювати протизапальний компонент терапевтичного комплексу при ГІХА.

Пацієнти, які були включені в дослідження, були обстежені до початку курсу лікування та оцінені відповідно до попередньо індивідуально розробленої візуально-аналогової шкали. Дана шкала включала 4-бальну оцінку симптомів відповідно до вираженості його прояву, де “0” відображав відсутність оцінюваного симптому, а “3” – найбільший прояв оцінюваного симптому відповідно.

Після курсу комплексного лікування впродовж 1 місяця був проведений повторний огляд пацієнтів обох груп та повторно оцінили зазначені клінічні прояви за бальною шкалою. Також додатково визначили концентрацію 25(OH)D та рівні ІЛ-10 та ІЛ-17А в сироватці крові після 1 місяця курсу терапії.

Нами проаналізовано зміни клінічних проявів в динаміці у обстежених пацієнтів груп 1 та 2 до і після курсу комплексного лікування ГІХА (табл. 6.1).

Після терапевтичного курсу у пацієнтів з алергією ШКТ та недостатньою забезпеченістю вітаміном D в обох групах вірогідно знизилась інтенсивність проявів синдрому діареї, зригування та блювання, синдромів болю та здуття живота ($p < 0,05$). В усіх обстежених пацієнтів на тлі курсу лікування зникла

кров в калі, а також вірогідно знизилась прояви м'язевої слабкості та дратівливості, посилюється апетит та покращився сон. Ознаки бального визначення інтенсивності пітливості знизилась також у обстежених обох груп, проте значення не досягли порогу вірогідності.

Таблиця 6.1.

Бальна оцінка клінічних симптомів у дітей груп 1 та 2 до та після лікування

M±m

Характеристика клінічних симптомів	Оцінка ознаки в балах (n=38)			
	Група 1 до лікування (n=19)	Група 1 після лікування (n=19)	Група 2 до лікування (n=19)	Група 2 після лікування (n=19)
Зниження апетиту	2,42±0,14*	0,58±0,19	2,47±0,18*	0,63±0,17
Діарея	1,95±0,28*	0,42±0,12	2,16±0,23*	0,42±0,12
Зригування/блювання	0,89±0,19*	0,16±0,09	0,79±0,23*	0,16±0,09
Абдомінальний біль	0,89±0,26*	0,16±0,26	1,05±0,24*	0,11±0,07
Метеоризм	1,79±0,3*	0,37±0,12	1,68±0,28*	0,16±0,09
Наявність крові в калі	0,95±0,25*	0	1,0±0,24*	0
М'язева слабкість	0,95±0,18*	0,32±0,11	1,0±0,19*	0,37±0,12
Пітливість	0,32±0,16	0,1±0,07	0,84±0,25	0,37±0,12
Порушення сну	0,47±0,12*	0,16±0,09	0,68±0,13*	0,32±0,11
Дратівливість	1,05±0,17*	0,16±0,09	1,0±0,19*	0,32±0,19
Примітка. *Різниця вірогідна в групах до та після лікування (p<0,05)				

Харчова добавка водного міцелярного розчину холекальциферолу та пробіотичного комплексу гарно переносилась та не було відмічено будь-яких побічних ефектів на тлі її прийому.

З метою аналізу змін активності алергічного запального процесу в травному тракті на тлі лікування нами були визначенні рівні середніх

сироваткових концентрацій ІЛ-17А та ІЛ-10 у обстежених пацієнтів обох груп після курсу терапії та проведені порівняння з концентраціями до курсу терапії (табл.6.2).

Таблиця 6.2.

Показники середньої сироваткової концентрації ІЛ-10 та ІЛ-17А у дітей досліджуваних груп до та після курсу лікування, (M±m)

пг/мл

Показник	Група 1 до лікування (n=19)	Група 1 після лікування (n=19)	Група 2 до лікування (n=19)	Група 2 після лікування (n=19)
ІЛ-10	130,4±13,6	109,3±13,0	150,9±15,6	121,8±15,0
ІЛ-17А	(210,7±25,8)*	111,3±17,3	(229,1±24,1)^	127,4±17,7
Примітка. * - Різниця вірогідна відносно показників групи 1 після курсу лікування, (p<0,05) ^ - Різниця вірогідна відносно показників групи 2 після курсу лікування, (p<0,05)				

Визначено вірогідне зменшення середньої сироваткової концентрації прозапального ІЛ-17А у обстежених пацієнтів в групі 1 та групі 2 після комплексного терапевтичного курсу ((111,3±17,3) пг/мл та (127,4±17,7) пг/мл відповідно) в порівнянні з показниками до лікування ((210,7±25,8) пг/мл та (229,1±24,1) пг/мл відповідно), що вказує на зменшення інтенсивності алергічного запального процесу в кишківнику. Тенденція до зменшення середньої концентрації ІЛ-10 також відмічалась на тлі лікування, однак дані не досягли межі статистичної значущості.

Після курсу комплексного лікування з саплементацією вітаміну D оптимальні рівні сироваткової концентрації 25(OH)D крові (>30 нг/мл) мали 76,3% пролікованих пацієнтів: 89,5% дітей з 1 групи (середнє значення

становило $(48,60 \pm 3,49)$ нг/мл) та 63,2% обстежених 2 групи (середнє значення $(38,57 \pm 1,90)$ нг/мл) (рис. 6.1).



Рис. 6.1 - Динаміка співвідношення рівнів забезпеченості вітаміном D у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією на тлі застосування саплементу вітаміну D

На фоні отриманого курсу терапії у пацієнтів з алергічним ураженням ШКТ і недостатнім забезпеченням вітаміну D в обох групах вірогідно збільшилась середня сироваткова концентрація 25(OH)D порівняно зі значенням до терапії (рис. 6.2).

У обстежених пацієнтів 1 групи, котрі крім базисного лікування гастроінтестинальної харчової алергії та добавки холекальциферолу, отримували пробіотичний комплекс, відзначалась вірогідно більша середня сироваткова концентрація 25(OH)D порівняно з дітьми 2 групи, лікувальний комплекс яких містив лише поєднання базисної терапії ГІХА та саплементу вітаміну D ($(46,62 \pm 3,4)$ нг/мл проти $(34,59 \pm 1,73)$ нг/мл відповідно), (рис. 6.2). Це визначає посилення інтенсивності засвоєння вітаміну D за умови додавання до терапевтичного комплексу дітей раннього віку з ГІХА та недостатнім рівнем забезпечення вітаміном D пробіотичного комплексу LGG та Bifidobacterium breve BR03.

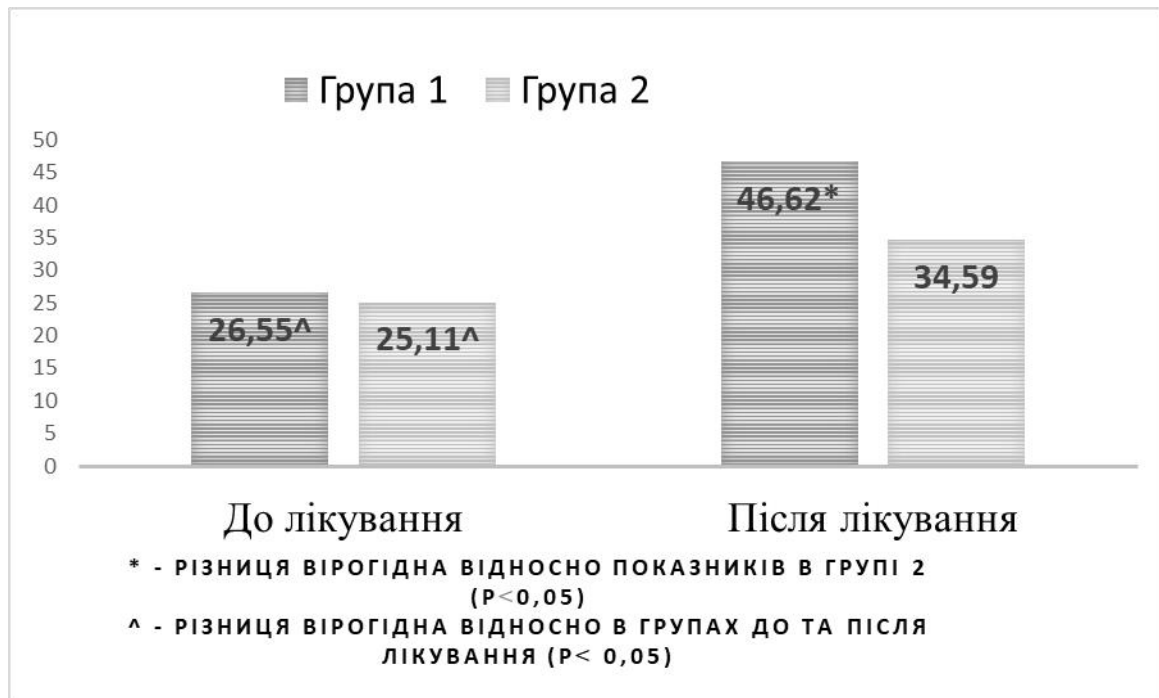


Рис. 6.2. Динаміка середньої концентрації 25(OH)D в сироватці крові у дітей з гастроінтестинальною харчовою алергією в групах 1 та 2 на тлі курсу лікування

Серед усіх обстежених дітей обох груп у 23,7% пацієнтів після комплексного курсу лікування з включенням добавки вітаміну D тривалістю 1 місяць сироваткова концентрація 25(OH)D не досягла порогової межі 30 нг/мл (середнє значення склало $(28,23 \pm 0,56)$ нг/мл). Це спонукало нас до аналізу можливого патогенетичного обґрунтування недостатньої ефективності саплементації вітаміном D у даних пацієнтів.

Величина синтезу гормонально активної форми вітаміну D знаходиться у безпосередній залежності від його транспортних форм, котрі головним чином представлені вітамін D-зв'язуючим білком. Поліморфізм гену вітамін D-зв'язуючого білку має вплив на рівень VDBP в крові та спорідненість даної транспортної форми до вітаміну D [61, 76, 77]. Також згідно даним, які ми отримали в попередніх дослідженнях при аналізі поліморфного локусу rs7041 гену VDBP, гомозиготний генотип T/T вірогідно частіше визначався у

обстежених з ГІХА, ніж в групі порівняння, та був визначений нами як ймовірний фактор ризику виникнення алергічного запального процесу в травному тракті.

Враховуючи наведені наукові дані літератури та результати власних досліджень, ми вирішили проаналізувати поліморфізм гену VDBP за поліморфним локусом rs7041 у 23,7% пацієнтів, сироваткова концентрація 25(OH)D яких не досягла порогової межі 30 нг/мл після комплексного курсу лікування з включенням добавки вітаміну D тривалістю 1 місяць. Всі дані пацієнти (100%) мали генотип T/T за поліморфним локусом rs7041 гену VDBP. 22,2% з них були діти з групи 1, які окрім базисного лікування приймали розчин холекальциферолу з пробіотичним комплексом, та 77,8% - з групи 2, які отримували базисну терапію та добавку холекальциферолу. Тобто обстежені пацієнти з генотипом T/T не мали достатньої ефективності саплементації вітаміном D на фоні базисного лікування ГІХА тривалістю 1 місяць в обох групах лікування.

При проведенні порівняльного аналізу середньої сироваткової концентрації 25(OH)D у дітей з іншими генотипами поліморфного локусу rs7041 гену VDBP (генотипи G/G та G/T) в групі 1 та групі 2 після курсу лікування, було виявлено, що пацієнти з наведеними генотипами з групи 1, які додатково отримували пробіотичний комплекс, мали вірогідно вищу середню концентрацію 25(OH)D в сироватці крові ($48,60 \pm 3,49$) нг/мл після курсу лікування, ніж пацієнти 2-ї групи ($38,57 \pm 1,90$) нг/мл. Це доводить підвищення ефективності засвоєння вітаміну D за умови додавання до терапевтичного комплексу дітей раннього віку з ГІХА та недостатнім рівнем забезпечення вітаміном D пробіотичного комплексу LGG та *Bifidobacterium breve* BR03, навіть за умови відсутності впливу генетичного фактору ризику недостатнього засвоєння вітаміну D (генотипу T/T за поліморфним локусом rs7041 гену VDBP).

Враховуючі ці дані, дітям, сироваткова концентрація 25(OH)D яких після курсу лікування не досягла оптимального рівня, була запропонована подальша саплементация водного міцелярного розчину холекальциферолу в поєднанні з пробіотичним комплексом LGG та *Bifidobacterium breve* BR03 впродовж ще 2 місяців під контролем визначення сироваткової концентрації 25(OH)D.

Обстеженим пацієнтам, сироваткова концентрація 25(OH)D яких після курсу лікування досягла порогової межі 30 нг/мл, була запропонована подальша саплементация водного міцелярного розчину холекальциферолу в профілактичній дозі 500 МО відповідно до міжнародних рекомендацій та настанов МОЗ України.

Отже, комплексний курс терапії ГІХА у дітей раннього віку з призначенням саплементу вітаміну D дозволив знизити рівень алергічного запалення з вірогідним зниженням сироваткової концентрації прозапального ІЛ-17А на тлі лікування.

Застосування водного міцелярного розчину холекальциферолу у щоденній дозі 2000 МО впродовж 1 місяць дітям раннього віку із алергічним запаленням ШКТ та недостатньою забезпеченістю вітаміном D призвело до нормалізації сироваткової концентрації 25(OH)D у 76,3% обстежених.

Недостатня ефективність саплементации вітаміном D (сироваткова концентрація 25(OH)D після курсу лікування нижче 30 нг/мл) була відмічена у всіх дітей з генотипом Т/Т за поліморфним локусом rs7041 гену VDBP.

Додавання пробіотичного комплексу з *Lactobacillus rhamnosus* GG та *Bifidobacterium breve* до курсу саплементации водного міцелярного розчину холекальциферолу в дозі 2000 МО на день на фоні базисної терапії ГІХА у дітей раннього віку сприяло вірогідно більшому підвищенню концентрації 25(OH)D в сироватці крові, що дозволяє рекомендувати даний терапевтичний

курс для пацієнтів раннього віку з алергічним ураженням ШКТ та недостатнім забезпеченням вітаміном D.

Результати дослідження даного розділу наведено в наступних публікаціях:

1. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Горянська М.Г. Стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії. Сучасна педіатрія. 2021;1(113):74-80. [47]

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі досліджено особливості перебігу алергічного ураження шлунково-кишкового тракту у дітей перших років життя та представлено нове вирішення актуального науково-практичного питання педіатрії - оптимізації діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку на підставі вивчення цитокінового статусу, забезпеченості організму вітаміном D, поліморфізму генів вітаміну D-зв'язуючого білка і рецептору вітаміну D та розробки диференційованих алгоритмів корекції недостатньої забезпеченості вітаміном D.

1. Ризик виникнення гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку вірогідно підвищують ($p < 0,05$) такі фактори як обтяжений акушерський анамнез і медикаментозне лікування матерів в період вагітності, обтяжений материнський алергологічний анамнез, гастроенетерологічні захворювання у батьків, раннє (до 6 міс) штучне та змішане вигодовування, антибіотикотерапія в перші 6 місяців життя.

2. В структурі гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку переважає ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками (63,6%), меншу частоту мають проктоколіт, індукований харчовими білками (15,6%), ентеропатія, індукована харчовими білками (11,7%) та негайна гастроінтестинальна гіперчутливість (9,1%), які проявляються діарейним синдромом (66,2%) з домішками слизу (62,3%) та/або крові (31,2%), вегето-вісцеральним (66,2%) синдромом, порушенням апетиту (64,9%), метеоризмом (62,3%), абдомінальним болем (46,8%), зригуванням (29,9%), блюванням (23,4%) та закрепом (18,2%). У 44,2% дітей захворювання супроводжується атопічним дерматитом, а у 20,8% - гіпохромною анемією.

3. Недостатній рівень забезпеченості вітаміном D за показниками сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу мають 71,4% дітей

раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією. Найнижчі значення показника відмічаються у хворих з ентеропатією, індукованою харчовими білками (середнє значення $(25,57 \pm 1,16)$ нг/мл).

4. У дітей з алергічним запаленням шлунково-кишкового тракту частіше реєструється генотип T/T за поліморфним локусом rs7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку ($p < 0,05$). У дітей, які не мають алергічної патології, частіше виявляється генотип A/A за поліморфним варіантом BsmI гена рецептору вітаміну D ($p < 0,05$), що може свідчити про його протективну роль щодо розвитку гастроінтестинальної харчової алергії. Недостатній рівень 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові мають частіше хворі з генотипом G/A за поліморфним локусом BsmI гена рецептору вітаміну D, ($p < 0,05$).

5. Алергічне запалення шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку характеризується збільшенням середніх концентрацій інтерлейкіну-17A ($180,4 \pm 23,0$) пг/мл та інтерлейкіну-10 ($113,8 \pm 15,0$) пг/мл, найбільш виражених у хворих з недостатнім рівнем забезпеченості вітаміном D - ($244,9 \pm 19,7$) пг/мл та ($146,0 \pm 13,9$) пг/мл відповідно, що може бути використано для лабораторного контролю активності гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку.

6. Включення водного міцелярного розчину холекальциферолу у щоденній дозі 2000 міжнародних одиниць з комплексом *Lactobacillus rhamnosus* GG та *Bifidobacterium breve* BR03 в курс лікування впродовж 1 місяця дітям раннього віку із алергічним запаленням шлунково-кишкового тракту та недостатньою забезпеченістю вітаміном D дозволяє підвищити сироваткову концентрацію 25-гідроксикальциферолу до оптимального рівня у 76,3% обстежених, знизити рівень алергічного запалення клінічно та за показниками сироваткової концентрації прозапального ІЛ-17А.

7. Низька ефективність саплементації вітаміну D тривалістю 1 місяць

виявлена у 23,7% дітей, у яких визначався гомозиготний генотип T/T поліморфного варіанта rs7041 гена вітамін D-зв'язуючого білку, що потребує призначення таким хворим продовженого до 3 місяців курсу холекальциферолу з *Lactobacillus rhamnosus* GG та *Bifidobacterium breve* BR03 під контролем сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку лікарям первинної ланки надання медичної допомоги (лікарям загальної практики-сімейної медицини, педіатрам) та вузькопрофільним спеціалістам (дитячим алергологам, імунологам і гастроентерологам) у клінічній практиці рекомендовано визначення концентрації 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові з подальшою корекцією недостатнього забезпечення вітаміну D шляхом саплементації міцелярного водного розчину холекальциферолу в щоденній дозі 2000 МО з пробіотичним комплексом в щоденній дозі $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Lactobacillus rhamnosus* GG та $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Bifidobacterium breve* BR03 під контролем сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу.

2. При наявності недостатнього рівня 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові на фоні проведення саплементації вітаміну D впродовж 1 місяця дітям раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією, рекомендовано провести генотипування поліморфізму rs 7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку. Виявлення генотипу T/T слід вважати фактором недостатнього засвоєння вітаміну D та рекомендувати продовжити прийом міцелярного водного розчину холекальциферолу в щоденній дозі 2000 МО з пробіотичним комплексом в щоденній дозі $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Lactobacillus rhamnosus* GG та $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних *Bifidobacterium breve* BR03 до 3 місяців під контролем сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу.

3. З метою виявлення генетичної схильності розвитку гастроінтестинальної харчової алергії у важких чи сумнівних випадках захворювання у дітей раннього віку, а також з метою ранньої діагностики гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку, що мають фактори ризику розвитку алергічного запалення травного тракту, рекомендовано визначати поліморфізми

гену рецептору вітаміну D за поліморфним локусом BsmI та гену вітамін D-зв'язуючого білку за поліморфним локусом rs7041.

Гомозиготний генотип T/T за поліморфним локусом rs7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку свідчить про генетичну схильність до розвитку гастроінтестинальної харчової алергії. Гомозиготний генотип A/A за поліморфним локусом BsmI гену рецептору вітаміну D свідчить про протективну генетичну схильність, перешкоджаючи розвитку алергічного ураження травного тракту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров О.Є., Крючко Т.О., Кривуша О.Л., Ткаченко О.Я., Бабич В.Л., Мякота К.В. Модуляція активності β -дефензинового захисту в дітей. Здоров'я дитини. 2020;15(7): 504–509.
2. Абатуров А.Е., Крючко Т.А., Кривуша Е.Л., Ткаченко О.Я. Нутритивная и медикаментозная коррекция дефицита кальция и витамина D у детей. Здоров'я дитини. 2018; 13(7): 681–690. <https://doi.org/10.22141/22240551.13.7.2018.148922>
3. Алергічні захворювання як проблема Всесвітньої охорони здоров'я за матеріалами 3-го з'їзду алергологів України. Новости медицины и фармации [Інтернет]. 2011 [цитовано 2021 Трав 12];18(387). Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/22745>.
4. Антипкін Ю.Г., Квашніна Л.В., Омельченко Л.І. Обґрунтування доз вітаміну D3 для профілактики D-вітамінної недостатності та вітамін D-дефіцитних станів у здорових дітей різного віку. Інформаційний лист № 63-2017. – Київ, 2017.
5. Беш ЛВ, Знаменська ТК, Уманець ТР, та ін. Практичні рекомендації щодо первинної профілактики алергічних захворювань у дітей (резолуція засідання експертів). Алергія у дитини. 2015;17-18:17-18.
6. Бортнічук ОВ, Доценко ВФ, Цирульнікова ВВ, Поворознюк ВВ, винахідники. Національний університет харчових технологій, патентовласник. Спосіб виробництва хлібобулочних виробів профілактичного призначення. Патент України на корисну модель No 976 03. 2015 Берез. 25.
7. Бримкулов НН, Винников ДВ, Рыжкова ЕВ. Ведение больных астмой на первичном уровне здравоохранения: влияние образовательной программы для врачей. Пульмонология. 2007;(5):24-8.

8. Будкина Т. Н., Садиков И. С., Макарова С. Г., Лохматов М. М., Суржик А.В., Ерешко О. А. Эозинофильный эзофагит у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 239-49. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1560.
9. Верткин А, Дадыкина А, Лукашов М, Гамбаров Р. Острые аллергические заболевания (диагностика, лечение, типичные ошибки). Врач. 2007;(2):66-70.
10. Гогунська ІВ. Вплив дефіциту нутрієнтів і застосування пробіотиків на перебіг алергічних захворювань. Здоров'я України. 2021;(1):30-1.
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. Фарматека. 2015; 1: 28–35.
12. Дуда ЛВ, Охотникова ЕН. Факторы риска, влияющие на формирование аллергической патологии у детей (по данным эпидемиологического исследования). Педиатрия. Восточная Европа. 2019;7(3):407-17.
13. Дьяченко АГ. Мукозний імунітет і транслокація бактерій. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2016;8(97):10-16.
14. Квашніна Л.В. Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забути. Здоров'я України. 2017: 29-31.
15. 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.
16. Макарова СГ, Болдырева МН, Лаврова ТЕ, Петровская МИ. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы. Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. No3. С. 21–29.
17. Макарова СГ, Намазова–Баранова ЛС, Ерешко ОА, Ясаков ДС, Садчиков ПЕ. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пре-биотики в профилактике и

лечении аллергических заболеваний. Педиатрическая фармакология. 2019. Т. 16. № 1. С. 7–18.

18. Матальгина, О. А. Пищевая толерантность и проблемы ее восстановления при непереносимости белков коровьего молока / О. А. Матальгина // Медицина: и практика. - 2019. - Т. 4, № 1. - С. 281-286.

19. Матвеева С.Ю. Оптимізація діагностики та лікування дітей з полінозом та перехресною харчовою алергією [автореферат дис.]. Київ: Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ; 2019:23 с.

20. Мачарадзе, Д. Ш. Пищевая аллергия у детей и взрослых: клиника, диагностика, лечения / Д. Ш. Мачарадзе. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 392с.

21. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Змін до наказу МОЗ України від 10 липня 2007 року № 378. 2018. Наказ № 1802.2018 Жовт 04. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1240-18#Text>.

22. Міністерство охорони здоров'я. Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії [Інтернет]. 2017. Наказ № 1073. 2017 Вер. 03. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text>.

23. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Педіатрія». 2005. Наказ № 9. 2005 Січ 10. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0009282-05#Text>.

24. Міністерство охорони здоров'я України. Настанова 0018. Вітамінні [Інтернет]. Настанови на засадах доказової медицини. DUODECIM MedicalPublications, Ltd; 2018. 9с. Доступно: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3354>.

25. Міністерство охорони здоров'я України. Настанова 00642. Рахіт [Інтернет]. Настанови на засадах доказової медицини. DUODECIM Medical Publications, Ltd; 2018. 6с. Доступно: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3451>.

26. Науковий твір №6165 від 29 червня 2021 р. “Вітамін-D-залежні патогенетичні механізми формування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку”.

27. 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.

28. Няньковський СЛ, Шадрін ОГ, Клименко ВА, Добрянський ДО, Яцула МС., Івахненко ОС, Недельська СМ, Кобець ТВ, Ащеулов ОМ, Пахольчук ОП, Гостіщева ОВ, Гайдучик ГА. Результати багатоцентрового проспективного дослідження ефективності амінокислотної суміші у дітей грудного віку з тяжким атопічним дерматитом та алергією до білків коров'ячого молока. Здоров'є ребенка. 2014;4:43-50.

29. Омельченко Л.І., Муквіч О.М., Лавренчук О.В. До питання вітамін D-залежної регуляції локальних механізмів неспецифічного захисту в дітей із дисплазією сполучної тканини. Здоров'я дитини. 2017;8(12): 890-894.

30. Охотнікова ОМ. Гастроінтестинальна форма харчової алергії у дітей – актуальна проблема сучасності. Здоров'є ребенка. 2015;1(60):29-35.

31. Охотнікова ЕН, Меллина КВ, Бондаренко ЛВ, Паппа ІВ. Место современной энтеросорбции в лечении детей с аллергическими дерматозами. Современная педиатрия. 2012;3(43):79-89.

32. Охотнікова ОМ, Черниш ЮР. Фактори ризику розвитку і патогенез гастроінтестинальної харчової алергії в дітей. Здоров'є ребенка. 2016;8(76):87-93 doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.8.76.2016.90831>.

33. Охотнікова ОМ, Яковлева НЮ. Дієтодіагностика та дієтотерапія алергічних захворювань у дітей. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2018;7(112):11-22.
34. Пахольчук ОП. Результати популяційного дослідження поширеності та факторів ризику розвитку харчової непереносимості у дітей шкільного віку. Запорозький медичинський журнал. 2015;(2):74-7.
35. 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).
36. Поворознюк ВВ, Плудовські П. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: Заславський ОЮ; 2014. 262 с.
37. Починок Т. В., Барзилович В. Д., Барзилович А. Д. Профілактика та лікування гастроінтестинальних проявів харчової алергії у дітей першого року життя, алергія до білків коров'ячого молока. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2016; №8(12):4-9.
38. Починок Т. В. Корекція дефіциту вітаміну D і його вплив на імунологічні та метаболічні порушення у дітей раннього віку, які страждають від частих респіраторних захворювань. Здоровье ребенка. 2016; №2: 41-6.
39. Пухлик БМ. Дитятковська ЄМ, Гогунська ІВ. Питання поширеності та економічної ефективності лікування алергічних захворювань органів дихання в Україні. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2012;(2):5-8.
40. Пухлик БМ. Ситуация с аллергическими заболеваниями и аллергологией в Украине. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2013;(2 Спецвипуск):7-9.
41. Сидорович О И, Глушкова Е Ф, Лусс Л В. Аллергия и микробиоценоз кишечника. Астма и аллергия. 2016. № 2. С. 7–10.

42. Тяжка О.В., Починок Т.В., Балацька Н.І., Кінча С.Д., Гіленко Г.І. Вітамін D-статус у дітей 10—18 років м. Києва. Медицина транспорту України. 2012;(4):76-78.

43. Уманець Т. Р. Імуномодулюючі ефекти пробіотиків. Український медичний часопис. 2017; 18 квітня [Електронна публікація]: 2-6.

44. Уманець Т. Р. Основні положення настанов по веденню хворих з алергією до коров'ячого молока Частина V. Лікування алергії до коров'ячого молока / Т. Р. Уманець, О. Г. Шадрін, В. А. Клименко, С. Л. Няньковський, В. П. Кандиба, О. М. Ащеулов, О. С. Лупальцова, О. С. Няньковська, М. С. Яцула // Современная педиатрия. - 2015. - № 8. - С. 92-98.

45. Черниш ЮР, Охотнікова ОМ. Сучасні особливості ведення дітей із гастроінтестинальною формою харчової алергії. Здоров'є ребенка. 2018;13(2):215-23.

46. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Горянська М.Г. Показники цитокінового статусу у дітей раннього віку з алергічним ураженням шлунково-кишкового тракту в залежності від забезпеченості вітаміном D. Сучасна педіатрія. Україна. 2022; 4(124): 42-47. doi 10.15574/ SP.2022.124.42.

47. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Горянська М.Г. Стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;1(113):74-80.

48. Шадрін О.Г., Горянська М.Г., Бондаренко Н.Ю., Басараба Н.М. Особливості мікробіоценозу кишківника при гастроінтестинальній харчовій алергії у дітей раннього віку. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1(14):129.

49. Шадрін О.Г., Горянська М.Г. Рівень забезпеченості вітаміном D у дітей раннього віку з ентероколітичним синдромом, індукованим харчовими білками. Гастроентерологія. 2021;2(55):105.

50. Шадрін О.Г., Горянська М.Г. Стан мікробіоти кишківника та ефективність його корекції в дітей з харчовою алергією. *Дитячий лікар*. 2020; 4(73):5-8.

51. Adel-Patient K, Lezmi G, Castelli FA, et al. Deep analysis of immune response and metabolic signature in children with food protein induced enterocolitis to cow's milk. *Clin Transl Allergy*. 2018 Sep;8:38. doi:10.1186/s13601-018-0224-9.

52. Aglipay M., Birken C.S., Parkin P.C., Loeb M.B., Thorpe K., Chen Y. et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. *JAMA*. 2017; 318(3): 245-254

53. Agyemang A, Nowak-Wegrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(2):261-71. doi:10.1007/s12016-018-8722-z.

54. Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, et al. Gut Microbiota as a Target for Preventive and Therapeutic Intervention against Food Allergy. *Nutrients*. 2017;9(7):672. Published 2017 Jun 28. doi:10.3390/nu9070672.

55. Al-Daghri NM, Mohammed AK, Bukhari I, Rikli M, Abdi S, Ansari MGA, et al. Efficacy of vitamin D supplementation according to vitamin D-binding protein polymorphisms. *Nutr*. [Internet]. 2019;63:148-54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.02.003>, 2019;104(11):5483-98. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00630>.

56. Allen KJ, Koplin JJ. Prospects for Prevention of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Mar; 4(2):215-20. doi:10.1016/j.jaip.2015.10.010.

57. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciapriani C, Rocchi G, Bergamini A. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine* 2009;45: 190-7.

58. Andersen K., Kesper M.S., Marschner J.A., et al. Intestinal Dysbiosis, Barrier Dysfunction, and Bacterial Translocation. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27: ccc-ccc

doi:10.1681/ASN.2015111285.

59. Anshu Yang, Yaru Liao, Jierui Zhu, et al. Screening of anti-allergy Lactobacillus and its effect on allergic reactions in BALB/c mice sensitized by soybean protein. *Journal of Functional Foods*. 2021;Volume 87,104858, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104858>.

60. Anushenko AO, Potapov AS, Tsimbalova EG, Gordeeva OB. Anemiya pri vospalitelnykh zabolevaniyakh kishechnika u detey. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2016; 15(2):128–140.

61. Arnaud, J., Constans, J. (1993) Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Hum. Genet.*, vol. 92, no 2, pp.183–188.

62. Assa A, Vong L, Pinnell LJ, Avitzur N, Johnson-Henry KC, Sherman PM. Vitamin D deficiency promotes epithelial barrier dysfunction and intestinal inflammation. *J Infect Dis* 2014;210:1296e305.

63. Attwood SE. Overview of eosinophilic oesophagitis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(3):132-8. doi:10.12968/hmed.2019.80.3.132.

64. Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, HayGlass KT, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:632–43.

65. Aziz Homayouni Rad, Leili Aghebati Maleki, Hossein Samadi Kafil & Amin Abbasi (2021) Postbiotics: A novel strategy in food allergy treatment, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61:3, 492-499, DOI: 10.1080/10408398.2020.1738333.

66. Bakdash G, van Capel TMM, Mason LMK, et al. Vitamin D3 metabolite calcidiol primes human dendritic cells to promote the development of immunomodulatory IL-10-producing T cells. *Vaccine*. 2014;32:6294-6302.

67. Battaglia M, Gianfrani C, Gregori S, Roncarolo MG. IL-10-producing T regulatory type 1 cells and oral tolerance. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1029:142-53.
68. Berin MC. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1108-13. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1948(1).
69. Berin MC. Pathogenesis of IgE-mediated food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(10):1483–1496. doi:10.1111/cea.12598(2).
70. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. (2017) Vitamin D and autoimmune diseases: is vitamin D receptor (VDR) polymorphism the culprit? *Isr Med Assoc J.*, vol. 19, pp. 438–443.
71. Blackman AC, Anvari S, Davis CM, Anagnostou A. Emerging triggers of food protein-induced enterocolitis syndrome: Lessons from a pediatric cohort of 74 children in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(4):407-11.
72. Bloomfield SF, Rook GA, Scott EA, Shanahan F, Stanwell-Smith R, Turner P. Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health*. 2016 Jul;136(4):213-24. doi:10.1177/1757913916650225.
73. Boonyaviwat O, Pacharn P, Jirapongsananuruk O, Vichyanond P, Visitsunthorn N. Role of atopy patch test for diagnosis of food allergy-related gastrointestinal symptoms in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(8):737-41. doi:10.1111/pai.12382.
74. Bordelon P, Ghetu MV, Langan RC. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am. Fam. Physician*. 2009;80(8):841-6.
75. Bozzi Cionci, N., Baffoni, L., Gaggia, F., & Di Gioia, D. (2018). Therapeutic Microbiology: The Role of *Bifidobacterium breve* as Food Supplement for the Prevention/Treatment of Paediatric Diseases. *Nutrients*, 10(11), 1723. doi:10.3390/nu10111723.

76. Braun, A., Bichlmaier, R., Cleve, H., (1992) Molecular analysis of the gene for the human vitamin-D-binding protein (group-specific component): allelic differences of the common genetic GC types. *Hum. Genet.*, vol. 89, no 4, pp. 401–406.

77. Braun D., Brandhofer A., Cleve H. (1990) Interaction of the vitamin D-binding protein (group-specific component) and its ligand 25-hydroxy-vitamin D3: binding differences of the various genetic types disclosed by isoelectric focusing. *Electrophoresis*, vol. 11, no 6, pp. 478–483.

78. Bronsky J, Campoy C, Braegger C, Braegger C, Bronsky J, Cai W, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clin. Nutr.* [Internet]. 2018;37(6 Pt B):2366-78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.951>.

79. Caprio M., Infante M., Calanchini M., Mammi C., Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord.* 2017; 22(1): 27-41.

80. Cariaso M, Lennon G. SNPedia: a wiki supporting personal genome annotation, interpretation and analysis. *Nucleic. Acids. Res.* [Internet]. 2012;40(D1):1308-12. Available from: <https://doi.org/10.1093/nar/gkr798>.

81. Caubet JC, Bencharitiwong R, Ross A, Sampson HA, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A. Humoral and cellular responses to casein in patients with food protein-induced enterocolitis to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Feb;139(2):572-583. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.047.

82. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):382-9. doi:10.1016/j.jaci.2014.04.008.

83. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017 Feb; 28(1):6-17.

84. Chambers, E.S., Hawrylowicz, C.M., 2011. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 11 (1), 29–36. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0161-8>.

85. Chambers, E.S., Nanzer, A.M., Pfeffer, P.E., Richards, D.F., Timms, P.M., Martineau, A.R., Hawrylowicz, C.M., 2015. Distinct endotypes of steroid-resistant asthma characterized by IL-17A and IFN-gamma immunophenotypes: potential benefits of calcitriol. *J. Allergy Clin. Immunol.* 136 (3), 628–637. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.026>.

86. Chebar LA, Meyer R, De KC, Dziubak R, Godwin H, Reeve K, Dominguez OG, Shah N. Time to symptom improvement using elimination diets in non-IgE mediated gastrointestinal food allergies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:403-8.

87. Cheng, J., Zhai, J., Zhong, W. et al. Lactobacillus rhamnosus GG Promotes Intestinal Vitamin D Absorption by Upregulating Vitamin D Transporters in Senile Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 111, 162–170 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00223-022-00975-z>.

88. Cox AL, Nowak-Wegrzyn A. Innovation in Food Challenge Tests for Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(12):74. Published 2018 Oct 30. doi:10.1007/s11882-018-0825-3.

89. Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr* 2005;24:582S-91S.

90. Dahdah L, Pecora V, Riccardi C, Fierro V, Valluzzi R, Mennini M. How to predict and improve prognosis of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018 Jun;18(3):228-33. doi:10.1097/ACI.0000000000000446.

91. De Koning EJ, van Schoor NM, Penninx BW et al. Vitamin D supplementation to prevent depression and poor physical function in older adults: Study protocol of the D-vitaal study, a randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Geriatr* 2015; 15: 151.

92. Del Valle HB, Yaktine AL, Taylor CL, Ross AC, editors. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D [Internet]. Washington (DC): National Academies Press; 2011. 1132 p. Available from: <https://doi.org/10.17226/13050>.

93. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guideline/ Joanne Walsh and Norma O'Flynn/ *British Journal of General Practice* 2011; 61 (588): 473-475. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp11X583498>.

94. 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.

95. [eaaci.org](http://www.eaaci.org) [Internet]. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines.EAACI. 2014. 278 p. [updated 2016 Oct 1; cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.eaaci.org/resources/guidelines/faa-guidelines.html>.

96. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int.* 2017;66(2):248–264. doi:10.1016/j.alit.2017.02.001.

97. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel), Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, FairweatherTait S, et al. A. Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants. *EFSAJ*. [Internet]. 2018;16(8):e05365. Available from: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.NNNN>.

98. Ege MJ. The Hygiene Hypothesis in the Age of the Microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 Nov;14(5):348-53. doi:10.1513/AnnalsATS.201702-139AW.

99. Enlund-Cerullo M, Koljonen L, Holmlund-Suila E, Hauta-Alus H, Rosendahl J, Valkama S, et al. Genetic variation of the vitamin D binding protein affects vitamin D status and response to supplementation in infants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*

[Internet]. 2019;104(11):5483-98. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00630>.

100. Erdem SB, Nacaroglu HT, Karaman S, Erdur CB, Karkiner CU, Can D. Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: Single centre experience. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(3):212-19. doi:10.1016/j.aller.2016.10.005.

101. Errazuriz G, Lucero Y, Ceresa S, Gonzalez M, Rossel M, Vives A. Clinical characteristics and management of infants less than 1-year-old suspected with allergy to cow's milk protein. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(6):449-54.

102. Espinosa RL, Laguna MF, Fernández F, et al. A Proof-of-Concept of Label-Free Biosensing System for Food Allergy Diagnostics in Biophotonic Sensing Cells: Performance Comparison with ImmunoCAP. *Sensors (Basel)*. 2018;18(8):2686. Published 2018 Aug 15. doi:10.3390/s18082686.

103. Evan S. Dellon, Nirmala Gonsalves, J. Pablo Abonia et al. International Consensus Recommendations for Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2022 doi.org/10.1016/j.cgh.2022.02.017.

104. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:1-125.doi: 10.1111/j.13993038.2010.01068.x.

105. Frischmeyer-Guerrero PA, Rasooly M, Gu W, et al. IgE testing can predict food allergy status in patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(4):393-400.e2. doi:10.1016/j.anai.2019.01.001.

106. Ganesh M, Pogoriler J, Goldsmith JD, Fox V, Bern E. Apoptotic Enteropathy in a Neonate With Allergic Enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):e158–e160. doi:10.1097/MPG.0000000000000760.

107. Godel JC, Canadian Paediatric Society, First Nations, Inuit and Métis Health Committee. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Pediatr. child health* [Internet]. 2007;12(7):583-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/pch/12.7.583>.
108. Gonsalves N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(2):272-85. doi:10.1007/s12016-019-08732-1.
109. Goswami R, Blazquez AB, Kosoy R, Rahman A, Nowak-Węgrzyn A, Berin MC. Systemic innate immune activation in food protein induced enterocolitis syndrome (FPIES). *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1885-96.
110. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, Shamir R. Vitamin D in European children - statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur. J. Pediatr.* [Internet]. 2017;176(6):829- 31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2903-2>.
111. Gupta M, Cox A, Nowak-Węgrzyn A, Wang J. Diagnosis of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(1):39-52. doi:10.1016/j.iac.2017.09.004.
112. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*, 2011;128(1):e9-17.
113. Hagel AF, de Rossi TM, Zopf Y, et al. Small-bowel capsule endoscopy in patients with gastrointestinal food allergy. *Allergy*. 2012;67(2):286-92. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02738.x.
114. Hammond C, Lieberman JA. Unproven Diagnostic Tests for Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(1):153-63. doi:10.1016/j.iac.2017.09.011.
115. Heine G, Niesner U, Chang HD, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D 3 promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol*. 2008;38:2210-2218.
116. Helyeh S, David L, Gary S. Advances in the Management of Food Allergy in

Children. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):150-5.doi:10.2174/1573396314666180508164224.

117. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* [Internet]. 2011;96(7):1911-30. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.

118. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* [Internet]. 2017;18(2):153-65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>.

119. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Engl. J. Med.* 2007;357(3):266-81.

120. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am. J. Clin. Nutr.* [Internet]. 2004;80(6):1752-1758. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1752S>.

121. Ho MHK, Wing WHS, Chang C. Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* 2014;46(3):225–240.

122. Hong X, Tsai HJ, Wang X. Genetics of food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2009 Dec;21(6):770-6.

123. Horińska MH. Risk factors of food allergy in young children. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2022; 1(89): 22-25.

124. Iordanidou M, Paraskakis E, Giasari G, Manolopoulos V, Chatzimichael A. VDR and VDBP polymorphisms are associated with 25 (OH) D3 levels in asthmatic children. *Europ. Respiratory J.* [Internet]. 2014;44(Suppl 58):4211.

125. Isolauri E, Majamaa H, Arvola T, et al. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology.* 1993;105:1643–1650.

126. Jarvinen KM, Caubet JC, Sickles L, Ford LS, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Poor utility of atopy patch test in predicting tolerance development in food protein- induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109:221-2.
127. Jeon S.G. Probiotic *Bifidobacterium breve* induces IL-10-producing Tr1 cells in the colon / S.G. Jeon, H. Kayama, Y. Ueda [et al.] // *PLoS pathogens.* — 2012. — Vol. 8(5). — P. e1002714.
128. Johanson SG, Haahtela T. Всемирная организация по аллергии: руководство по профилактике аллергии и аллергической астмы. *Аллергия и иммунология.* 2005;6(1):81-91.
129. Joshi, S., Pantalena, L.C., Liu, X.K., Gaffen, S.L., Liu, H., Rohowsky-Kochan, C., Ichiyama, K., Yoshimura, A., Steinman, L., Christakos, S., Youssef, S., 2011. 1,25-dihydroxyvitamin D3 ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of Interleukin-17A. *Mol. Cell. Biol.* 31 (17), 3653–3669. <https://doi.org/10.1128/MCB.05020-11>
130. Jutel M, Solarewicz-Madejek K and Smolińska S (2012) Limfocyty Th 17 w alergii i astmie. *Alergia Astma Immunologia* 4: 165–171.
131. Kanaoka Y, Austen KF. Roles of cysteinyl leukotrienes and their receptors in immune cell-related functions. *Adv Immunol.* 2019 May; 142:65-84. doi: 10.1016/bs.ai.2019.04.002.
132. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127: 647-53.
133. Koletzko S, Heine RG, Grimshaw KE, et al. Non-IgE mediated cow's milk allergy in Euro Prevall. *Allergy.* 2015;70(12):1679-80.
134. Koplin J.J., Suaini N.H., Vuillermin P., Ellis J.A., Panjari M., Ponsonby A.L., Peters R.L., Matheson M.C., Martino D., Dang T., Osborne N.J., Martin P., Lowe A.,

Gurrin L.C., Tang M.L., Wake M., Dwyer T., Hopper J., Dharmage S.C., Allen K.J. (2016) Polymorphisms affecting vitamin D-binding protein modify the relationship between serum vitamin D (25[OH]D3) and food allergy. *J Allergy Clin Immunol.*, vol. 137, no 2, pp. 500 – 506.

135. Koutri E, Papadopoulou A. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Childhood. *Ann Nutr Metab.* 2018;73 Suppl 4:18-28. doi:10.1159/000493668.

136. Lafi ZM, Irshaid YM, El-Khateeb M, Ajlouni KM, Hyassat D. Association of rs7041 and rs4588 polymorphisms of the vitamin D binding protein and the rs10741657 polymorphism of CYP2R1 with vitamin D status among Jordanian patients. *Genet. Test Mol. Biomarkers* [Internet]. 2015;19(11):629-36. Available from: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0058>.

137. Lagishetty V, Misharin AV, Liu NQ, Lisse TS, Chun RF, Ouyang Y, et al. Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis. *Endocrinology* 2010;151:2423e32.

138. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol.* 2017 Sep;18(10):1076-83. doi:10.1038/ni.3829.

139. Lang, P.O., Aspinall, R., 2017. Vitamin d status and the host resistance to infections: what it is currently (Not) understood. *Clin. Ther.* 39 (5), 930–945. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.04.004>.

140. Lee, J. M., Smith, J. R., Philipp, B. L., Chen, T. C., Mathieu, J., & Holick, M. F. (2007). *Vitamin D Deficiency in a Healthy Group of Mothers and Newborn Infants. Clinical Pediatrics*, 46(1), 42–44. doi:10.1177/0009922806289311.

141. Leung PS., Shu SA., Chang C. The changing geoepidemiology of food allergies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46 (3):169-79.

142. Li Zhang, Sini Zhang, Can He, Xihua Wang (2019) VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis, *Immunological Investigations*, pp.1-12. doi: 10.1080/08820139.2019.1674325 .

143. Loh W, Tang M. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Sep 18;15(9):2043. doi:10.3390/ijerph15092043.
144. Lucarelli S, Lastrucci G, Di Nardo G, et al. Intestinal lymphoid nodular hyperplasia in children: the relationship to food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(1):18-24. doi:10.1111/pai.12328.
145. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-8. doi:10.1177/2050640616689525
146. Matsui T, Tanaka K, Yamashita H, Saneyasu KI, Tanaka H, Takasato Y, Sugiura S, Inagaki N, Ito K. Food allergy is linked to season of birth, sun exposure, and vitamin D deficiency. *Allergol Int* 2019 Apr;68(2):172-177.
147. McGowan EC, Keet CA. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1216-19. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.018.
148. Medrano, M., Carrillo-Cruz, E., Montero, I., Perez-Simon, J.A., 2018. Vitamin d: effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. *Int. J. Mol. Sci.* 19 (9), 2663. <https://doi.org/10.3390/ijms19092663>.
149. Mehr S, Campbell DE. Food protein-induced enterocolitis syndrome: guidelines summary and practice recommendations. *Med J Aust*. 2019;210(2):94-9. doi:10.5694/mja2.12071.
150. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*. 2009;123:e459-64.
151. Meyer R, Groetch M, Venter C. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):383-99. doi:10.1016/j.jaip.2017.09.003.
152. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Dominguez-Ortega G, Chebar

Lozinsky A, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. *Clin Transl Allergy*. 2016; 6:25 DOI 10.1186/s13601-016-0115-x.

153. Meyer, R.W.; Lozinsky, A.C.; Fleischer, D.M.; Vieira, M.C.; Du Toit, G.; Vandenplas, Y.; Dupont, C.; Knibb, R.; Uysal, P.; Cavkaytar, O.; et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI Position Paper. *Allergy* 2019, 75, 14–32.

154. Miceli Sopo S, Gelsomino M, Rivetti S, Del Vescovo E. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Proposals for New Definitions. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May;55(6):216. doi:10.3390/medicina55060216.

155. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatr*. [Internet]. 2008;122(2):398-417. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1894>.

156. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. [Internet]. 2016;85(2):83-106. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2175>.

157. Murano A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1008-25.

158. Nacaroglu HT, Bahceci Erdem S, Durgun E, et al. Markers of inflammation and tolerance development in allergic proctocolitis. Marcadores de inflamación y desarrollo de tolerancia en la proctocolitis alérgica. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(1):e1–e7.

159. Nakata J, Hirota T, Umemura H, et al. Additive effect of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on children with atopic dermatitis concomitant with food allergy.

Asia Pac Allergy. 2019;9(2):e18. Published 2019 Apr 22. doi:10.5415/apallergy.2019.9.e18 Anshu Yang, Yaru Liao, Jierui Zhu, et al. Screening of anti-allergy Lactobacillus and its effect on allergic reactions in BALB/c mice sensitized by soybean protein. *Journal of Functional Foods.* 2021; Volume 87,104858, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104858>.

160. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1111-26 doi:10.1016/j.jaci.2016.12.966.

161. Nwaru BI., Hickstein L., Panesar SS., Muraro A., Werfel T., Cardona V., et al. On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014 Jan; 69(1):62-75. doi: 10.1111/all.12305.

162. Onesimo R, Dello Iacono I, Giorgio V, Limongelli MG, Miceli Sopo S. Can food protein induced enterocolitis syndrome shift to immediate gastrointestinal hypersensitivity? A report of two cases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2011;43:61-3.

163. Ooi JH, Li Y, Rogers CJ, Cantorna MT. Vitamin D regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate-induced colitis. *J Nutr* 2013;143:1679e86.

164. Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, et al. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *J Biol Chem.* 2011;286:997.

165. Pecora V, Prencipe G, Valluzzi R, et al. Inflammatory events during food protein-induced enterocolitis syndrome reactions. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28(5):464-70. <https://doi.org/10.1111/pai.12723>.

166. Peveri S, Pattini S, Costantino MT, et al. Molecular diagnostics improves diagnosis and treatment of respiratory allergy and food allergy with economic optimization and cost saving. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(1):64-72. doi:10.1016/j.aller.2018.05.008.
167. Pike J.W., Meyer M.B., Bishop K.A. Regulation of target gene expression by the vitamin D receptor—an update on mechanisms. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012; 13 (1): 45-55.
168. Pike J.W., Meyer M.B. (2010) The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am.*, vol.39, pp.255–269.
169. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe—recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol*. [Internet]. 2013;64(4):319-27. Available from: <https://doi.org/10.5063/ep.2013.0012>.
170. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J. steroid biochem. molecular biology*. 2018;175:125-35.
171. Poole, A., Song, Y., Brown, H., Hart, P. H., & Zhang, G. B. (2018). Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(7), 3270–3277. doi:10.1111/jcmm.13607
172. Powe C.E., Evans M.K., Wenger J., Zonderman A.B., Berg A.H., Nalls M., et al. (2013) Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med.*, vol. 369, pp.1991-2000.
173. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):155-60. doi:10.1111/j.13993038.2011.01145.x.

174. Prescott SL, Noakes P, Chow BW, et al. Presymptomatic differences in Toll-like receptor function in infants who have allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):391–399.
175. Price A, Ramachandran S, Smith GP, et al. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis.* 2015;26(2):78-88. doi: 10.1097/DER.0000000000000087.
176. Rachid R, Chatila TA. The role of the gut microbiota in food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(6):748-53. doi:10.1097/MOP.0000000000000427.
177. Rajani, P. S., Martin, H., Groetch, M., & Järvinen, K. M. (2019). *Presentation and Management of Food Allergy in Breastfed Infants and Risks of Maternal Elimination Diets. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* doi:10.1016/j.jaip.2019.11.007.
178. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(1):3-12. doi: 10.1016/j.gie.2005.07.049.
179. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17098. Published 2018 Jan 4. doi:10.1038/nrdp.2017.98.
180. Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D supplementation for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* [Internet]. 2015;10(8):e0136841. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136841>.
181. Rothenberg ME, Shawna KW, Hottinger MS et al. Impressions and aspirations from the FDA GREAT VI Workshop on Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Beyond Eosinophilic Esophagitis and Perspectives for Progress in the Field. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2022; 149(3):844-853.
182. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J et al. Allergic diseases: the price of civilisational progress. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014; 31(2):77-83.

183. Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41-58. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.003.
184. Sarinho E, Lins MDGM. Severe forms of food allergy. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(1):53-9. doi:10.1016/j.jpmed.2017.06.021.
185. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006 Apr;83(4):754-9. doi: 10.1093/ajcn/83.4.754.
186. Shabana, M. A., Esawy, M. M., Ismail, N. A., & Said, A. M. (2019). Predictive role of IL-17A/IL-10 ratio in persistent asthmatic patients on vitamin D supplement. *Immunobiology.* doi:10.1016/j.imbio.2019.09.005.
187. Shadrin O., Haiduchyk H., Horyanska M. Vitamin D-dependent mechanisms of formation of gastrointestinal food allergy in young children. *Pediatrics. Eastern Europe.* 2021; 2(9): 260-272. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.2.010>.
188. Shadrin O.G., Horianska M.H. Polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene and vitamin-D-binding protein (VDBP) gene in children with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Journal of rehabilitation medicine.* 2022; 54:P.26-27.
189. Shadrin O.G., Marushko T.L., Haiduchyk G.A., Horianska M.G. Features of diagnosis and correction of iron deficiency anemia in food protein-induced enterocolitis syndrome in infants. *WORLD OF MEDICINE AND BIOLOGY.* 2020; 4(74):159-163.
190. Shah N, Foong RM, Borrelli O, et al. Histological findings in infants with Gastrointestinal food allergy are associated with specific gastrointestinal symptoms; retrospective review from a tertiary centre. *BMC Clin Pathol.* 2015;15:12. Published 2015 Jun 16. doi:10.1186/s12907-015-0012-6.

191. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):41-58. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.003.
192. Shin HS, Eom JE, Shin DU, Yeon SH, Lim SI, Lee SY. Preventive Effects of a Probiotic Mixture in an Ovalbumin-Induced Food Allergy Model. *J Microbiol Biotechnol*. 2018;28(1):65-76. doi:10.4014/jmb.1708.08051.
193. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. 2016;71(5):611-20. doi:10.1111/all.1.
194. Simon D, Page B, Vogel M, et al. Evidence of an abnormal epithelial barrier in active, untreated and corticosteroid-treated eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2018;73(1):239-47. doi:10.1111/all.13244.
195. Sizar O, Khare S, Goyal A, Bansal P, Givler A. Vitamin D deficiency. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
196. Soller L, Ben-Shoshan M, Harrington DW, Fragapane J, Joseph L, St Pierre Y, et al. Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):986-8. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.029.
197. Stelmach, I., Jerzynska, J., & Podlecka, D. (2017). *Immunomodulatory Effect of Vitamin D in Children with Allergic Diseases. A Critical Evaluation of Vitamin D - Basic Overview*. doi:10.5772/65072.
198. Suaini NH, Zhang Y, Vuillermin PJ, Allen KJ, Harrison LC. Immune modulation by vitamin D and its relevance to food allergy. *Nutrients* 2015;7:6088-108.
199. Sun MF, Gu WZ, Peng KR, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children: Analysis of 22 Cases. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2017 Jul;55(7):499-503. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.07.006.

200. Tadech Boonpiyathada, Pattaporn Satitsuksanoaa, Mübeccel Akdisa, Cezmi A. Akdisa. Il-10 producing T and B cells in allergy. *Seminars in Immunology*. 2019, August; 48, 101326 <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101326>.
201. Tanno LK, Calderon MA, Demoly P; Joint Allergy Academies. New Allergic and Hypersensitivity Conditions Section in the International Classification of Diseases- 11. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(4):383-88. doi:10.4168/aair.2016.8.4.383.
202. 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.
203. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Advocacy Manifesto. – 2016. [Internet]. 2016 [cited 2021 May 14]. Available from: <http://surl.li/tvgm>.
204. Thongthai P , Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Nimitphong H, Sritara P , Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. Vitamin D binding protein gene polymorphism as a risk factor for vitamin D deficiency in Thais. *Endocr. Pract.* [Internet]. 2015;21(3):221-5. Available from: <https://doi.org/10.4158/EP14266OR>.
205. Tordesillas L, Berin MC, 2017;47(1):32-50. doi:10.1016/j.immuni.2017.07.004.
206. Uitterlinden A.G., Fang Y., Van Meurs J.B., Pols H.A., Van Leeuwen J.P. (2004) Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: Review. *Gene*, vol. 338, pp. 143–156.
207. Valdivielso J.M., Fernandez E. (2006) Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clinica Chimica Acta*, vol. 371, no 1-2, pp.1-12. doi:10.1016/j.cca.2006.02.016.

208. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1120-31.e4. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.006.
209. Van Schoor N, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* [Internet]. 2018;25(4):671-80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.06.007>.
210. Venter C, Mazzocchi A, Maslin K, Agostoni C. Impact of elimination diets on nutrition and growth in children with multiple food allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun;17(3):220-6. doi:10.1097/ACI.0000000000000358.
211. Villalta D, Tonutti E, Bizzaro N, et al. Recommendations for the use of molecular diagnostics in the diagnosis of allergic diseases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018;50(2):51-8. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-89.32.
212. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatr.* [Internet]. 2008;122(5):1142-52. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1862>.
213. Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):129–134.
214. Wang, Z., Zhong, J., Meng, X., Gao, J., Li, H., Sun, J. et al. (2021). The gut microbiome-immune axis as a target for nutrition-mediated modulation of food allergy. *Trends in Food Science & Technology*, 114, 116–132. doi:10.1016/j.tifs.2021.05.021
215. Wei J and Dong D (2013) IL17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerging Microbes & Infections* 2: e60.
216. Weiss G, Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica*. 2010;95(2):175–8.

217. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70(9):1079-90. doi:10.1111/all.12666.
218. Wesemann DR, Nagler CR. The microbiome, timing, and barrier function in the context of allergic disease. *Immunity*. 2016;44(4):728–738.
219. 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.
220. Wu, S., Yoon, S., Zhang, Y.-G., Lu, R., Xia, Y., Wan, J., ... Sun, J. (2015). Vitamin D receptor pathway is required for probiotic protection in colitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 309(5), G341–G349. doi:10.1152/ajpgi.00105.2015.
221. Yamakawa Y, Ohtsuka Y, Ohtani K, et al. Effects of leukotriene receptor antagonists on peripheral eosinophil counts and serum IgE levels in children with food allergy. *Drugs R D*. 2010;10(3):147-54. doi:10.2165/11586150-000000000.
222. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*. 2002;277:50959–50965.
223. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751-65. doi:10.1038/nri.2016.111.
224. Zhang M., Shen F., Petryk A., Tang J., Chen X., Sergi C. “English Disease”: Historical Notes on Rickets, the Bone-Lung Link and Child Neglect Issues. *Nutrients* 2016; 8(11): 722.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**1) Публікації, в яких були опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Горянська М.Г. Стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;1(113):74-80 (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).

2. Shadrin O., Haiduchyk H., Horyanska M. (2021) Vitamin D-dependent mechanisms of formation of gastrointestinal food allergy in young children. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2(9): 260-272. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.2.010>. (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).

3. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А., Горянська М.Г. (2022). Показники цитокінового статусу у дітей раннього віку з алергічним ураженням шлунково-кишкового тракту в залежності від забезпеченості вітаміном D. Сучасна педіатрія. Україна. 4(124): 42-47. doi 10.15574/ SP.2022.124.42. (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).

4. Horyanska MH. (2022) Risk factors of food allergy in young children. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 1(89): 22-25. (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті)

2) Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. Шадрін О.Г., Горянська М.Г. Стан мікробіоти кишківника та ефективність його корекції в дітей з харчовою алергією. *Дитячий лікар*. 2020; 4(73):5-8 (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).

6. Shadrin O.G., Marushko T.L., Haiduchyk G.A., Horianska M.G. Features of diagnosis and correction of iron deficiency anemia in food protein-induced enterocolitis syndrome in infants. *WORLD OF MEDICINE AND BIOLOGY*. 2020; 4(74):159-163 (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).

7. Науковий твір “Вітамін-D-залежні патогенетичні механізми формування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку”. (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення твору)

3) Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Шадрін О.Г., Горянська М.Г., Бондаренко Н.Ю., Басараба Н.М. Особливості мікробіоценозу кишківника при гастроінтестинальній харчовій алергії у дітей раннього віку. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021;1(14):129 (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез).

9. Шадрін О.Г., Горянська М.Г. Рівень забезпеченості вітаміном D у дітей раннього віку з ентероколітичним синдромом, індукованим харчовими білками. *Гастроентерологія*. 2021;2(55):105 (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез).

10. Shadrin O.G., Horianska M.H. Polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene and vitamin D-binding protein (VDBP) gene in children with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Journal of rehabilitation medicine*. 2022; 54:P.26-27 (Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез).

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої нутриціології» (16 квітня 2021 р., м.Київ);
2. Науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю «Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб» пам'яті академіка НАМН України В.Г.Майданника (22-23 квітня 2021 р., онлайн, Україна);
3. Навчальний тренінг «Впровадження новітніх технологій діагностики та лікування поширених захворювань в практиці педіатра і сімейного лікаря» (2 вересня 2021 р., онлайн);
4. XXIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання) (15-17 вересня 2021 р., м.Київ);
5. V Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника» (25-26 листопада 2021 р., м.Київ);