

На правах рукописи

Кашинская Татьяна Сергеевна

**ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА РИСК РАЗВИТИЯ И ТЯЖЕСТЬ
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО
ВОЗРАСТА**

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Барнаул

2022

Работа выполнена на кафедре пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Барнаул).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Шахова Наталья Викторовна

Официальные оппоненты:

Мигачева Наталья Бегиевна - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой педиатрии института профессионального образования.

Ревякина Вера Афанасьевна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» (г. Москва), заведующая отделением аллергологии.

Ведущая организация: обособленное структурное подразделение федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева.

Защита состоится « » 2023 г. в часов на заседании диссертационного совета 21.2.013.01 при ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. (391) 212-53-94.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России: <https://krasgmu.ru>.

Автореферат разослан « » 202 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.013.01,

кандидат медицинских наук, доцент

Богвилене Яна Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В последние десятилетия появились убедительные данные об участии витамина D в патогенезе атопического дерматита (АтД). Многие органы и ткани, в том числе клетки иммунной системы, такие как лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки [McDonnell D. et al., 1987; Prietl B. et al., 2013] содержат специфический рецептор к витамину D – Vitamin D Receptor (VDR). Опосредованно через этот рецептор витамин D влияет на иммунный ответ в коже, препятствуя активации дендритных клеток, угнетая выработку иммуноглобулина E (IgE) и провоспалительных цитокинов – интерлейкина-2 (IL-2) [Tsoukas CD et al.1984; Mahon BD et al., 2003], интерлейкина-4 (IL-4) [Gour N., 2015], интерлейкина-12 (IL-12) [D'Ambrosio D. et al., 1998; Кошелева И.В., 2019], интерлейкина-13(IL-13) [Gour N. Et al., 2015; Кошелева И.В., 2019], интерлейкина-17 (IL-17) [Chirumbolo S., 2015], интерферона гамма (IFN γ) [Снопов С.А., 2015; Di Filippo P. Et al., 2015], а также стимулирует выработку противовоспалительного цитокина – интерлейкин-10 (IL-10) [Boonstra A. et al., 2001]. По литературным данным снижение концентрации 25(OH)D приводит к нарушению местного иммунного ответа и барьерной функции кожи, что является ключевыми звеньями патогенеза АтД [Bikle D., 2010; Sharief S. et al., 2011; Antal A. et al., 2011; Cork MJ. et al., 2006]. К настоящему времени опубликованы данные, демонстрирующие снижение концентрации 25(OH)D у детей с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками [Han T. et al., 2015; Cheon B. et al., 2015; Lee Y., et al., 2019] и ассоциацию концентрации 25(OH)D со степенью тяжести АтД [Su O. et al., 2017; Sanmartin R. Et al., 2020; Farajzadeh S. et al., 2016]. Однако опубликованные исследования о влиянии витамина D на течение АтД у детей дошкольного возраста немногочисленны и противоречивы, что делает актуальным изучение этого вопроса.

До 2021 года информация о распространенности АтД основывались на результатах «Международного исследования астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC), которое было сфокусировано на детях 6-7 и 13-14 лет. В России изучение распространенности атопического дерматита среди дошкольников до настоящего времени не проводилось. В то же время знания об истинной распространенности необходимы для эффективного планирования лечебно-диагностической работы органами практического здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования.

В 2021 году опубликованы результаты пилотного международного многоцентрового исследования распространенности АтД у дошкольников [Silverberg JJ. et al. 2021], в котором приняли участие страны Северной и Латинской Америки, страны Европы, страны Средней и

Восточной Азии. Согласно полученным данным распространенность АтД варьирует от 3,3 до 18,7%. В России проведено единственное эпидемиологическое исследование АтД среди детей первых 3-х лет жизни г. Самары, по результатам которого показатель распространенности составил 19,4% [Мигачева Н.Б., 2020]. Оценка распространенности АтД среди детей дошкольного возраста в России до настоящего времени не проводилась. Таким образом, отсутствуют достоверные данные об истинной распространенности АтД среди дошкольников, что не позволяет сформировать стратегии для ранней профилактики этого заболевания.

К настоящему времени опубликовано единичное исследование о влиянии приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД в детском возрасте, однако достоверность полученных данных низкая (ОШ 0,86; 95%ДИ 0,64-1,11; $p = 0,23$) [Luo C. et al., 2020]. Таким образом, вопрос влияния приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД остается открытым. Ряд исследователей демонстрирует ассоциацию концентрации 25(ОН)D со степенью тяжести АтД, однако опубликованы исследования, в которых такая ассоциация не обнаружена.

Цель исследования: установить распространенность атопического дерматита и оценить влияние витамина D на риск развития и течение атопического дерматита у детей дошкольного возраста.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность и клинико-аллергологическую характеристику атопического дерматита у детей 3-6 лет.
2. Оценить влияние нарушения приема витамина D на первом году жизни на риск развития атопического дерматита к 3-6 годам жизни.
3. Сравнить концентрацию 25(ОН)D в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом и здоровых сверстников и оценить ассоциацию концентрации 25(ОН) со степенью тяжести атопического дерматита.
4. Оценить ассоциацию концентрации 25(ОН)D с уровнем причинно-значимых специфических IgE к ингаляционным, пищевым аллергенам и энтеротоксинам золотистого стафилококка типа А и В при атопическом дерматите у детей 3-6 лет.

Научная новизна исследования.

Впервые в России изучена распространенность АтД у детей дошкольного возраста, которая составила 7,4%, что значительно превышает данные официальной статистики.

Впервые изучено влияние нарушений приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД к 3-6 годам жизни в зависимости от семейного аллергологического анамнеза. Нарушения приема витамина D у детей без отягощенного семейного аллергологического

анамнеза повышают риск развития АтД к 3-6 годам жизни в 3 раза (ОШ 3,35; 95%ДИ 2,03-5,55), в то время как у детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом нарушения приема витамина D на первом году жизни повышают риск развития АтД к 3-6 годам более чем в 4 раза (ОШ 4,38; 95%ДИ 2,83-6,78).

Установлено статистически значимое снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у детей дошкольного возраста с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками. Недостаток или дефицит 25(OH)D в сыворотке крови чаще регистрируется у детей с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками – 63,0 и 45,0% соответственно ($p = 0,041$). Тяжелый дефицит (< 10 нг/мл) обнаружен у 6,2% детей, дефицит витамина D (11-20 нг/мл) – у 24,7%, недостаток витамина D (21-29 нг/мл) – у 32,2% детей.

Зафиксирована отрицательная ассоциация концентрации 25(OH)D со степенью тяжести АтД и уровнем специфических IgE к аллергенам клещей домашней пыли и энтеротоксинам золотистого стафилококка типа А и В.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Данные о распространенности АтД у детей дошкольного возраста могут быть использованы органами управления практического здравоохранения при планировании лечебно-диагностических мероприятий. Кроме того, данные о распространенности могут использоваться при проведении подобных исследований в других регионах страны.

Продемонстрировано более значимое влияние на риск развития АтД к 3-6 годам нарушений приема витамина D у детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом. Полученные данные могут быть учтены при формировании стратегии профилактики АтД среди детей раннего возраста.

Выявлено снижение концентрации 25(OH)D у 63,1% детей с АтД. Продемонстрирована отрицательная ассоциация уровня 25(OH)D со степенью тяжести АтД, с уровнем специфических IgE к аллергенам, что позволит изучать уровень 25(OH)D у пациентов с АтД.

Положения, выносимые на защиту:

1. Распространенность АтД у детей дошкольного возраста 7,4%, что значительно превышает данные официальной статистики. Две трети детей имеют легкую степень тяжести заболевания, тяжелая степень регистрируется в 3,7% случаев. Сенсибилизация к пищевым и/или ингаляционным аллергенам регистрируется у 77,7% детей 3-6 лет с АтД. Наиболее значимыми аллергенами при АтД у детей дошкольного возраста являются клещи домашней пыли (25,3%), пыльца березы (23,4%), коровье молоко (20,3%), куриное яйцо (18,7%).

2. Наиболее значимое влияние на риск развития АтД оказывают нарушения приема витамина D среди детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом. Нарушения

приема витамина D повышают риск развития АтД среди детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом более чем в 4 раза (ОШ 4,38; 95% ДИ 2,83-6,78), в то время как у детей без отягощенного семейного аллергологического анамнеза нарушения приема витамина D на первом году жизни повышают риск развития АтД к 3-6 годам жизни в 3 раза (ОШ 3,35; 95% ДИ 2,03-5,55).

3. Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови у детей с АтД статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми сверстниками ($p = 0,003$). Снижение уровня 25(ОН)D регистрируется у 63,1% детей с АтД, в том числе – недостаток у 32,2%, дефицит – у 24,7%, тяжелый дефицит – у 6,2% детей.

4. Выявлена обратная умеренная ассоциация концентрации 25(ОН)D со степенью тяжести АтД ($r = -0,340$; $p < 0,001$), обратная сильная ассоциация с уровнем специфических IgE к клещу *D. farinae* ($r = -0,797$; $p < 0,010$) и к энтеротоксинам золотистого стафилококка типа А и В ($r = -0,738$; $p = 0,006$).

Внедрение результатов исследования. Полученные данные используются в учебном процессе на кафедре «Пропедевтики детских болезней», кафедре «Дерматовенерологии, косметологии и иммунологии» ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в работе КГБУЗ «Городская детская поликлиника №9» г. Барнаул.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных данных определена правильно выбранным дизайном исследования, а также достаточной выборкой, методологией сбора информации – распространенность АтД оценивалась в два этапа: на первом этапе – с помощью валидизированного опросника ISAAC, на втором этапе диагноз АтД верифицирован врачами-исследователями на основании критериев J.M. Hainifin и G. Rajka. Используются современные лабораторные методы с высокой чувствительностью, адекватные методы статистического анализа с применением современных прикладных программ.

Материалы исследования доложены и обсуждены на Ежегодном Международном Конгрессе Европейской Академии Аллергии и Клинической Иммунологии 2017 г. (Финляндия, г. Хельсинки), Всероссийской конференции «Клиническая иммунология и аллергология – практическому здравоохранению» (Москва 2018 г.), III научно-практической конференции в формате онлайн «Аллергология и иммунология: от инноваций к практике» (г. Москва, 2021 г.), XXIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва 2021 г.), XX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва 2021г).

Исследование проведено на средства гранта ректора ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (приказ №1048-пк от 19.12.19).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 9 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе в международной базе данных Scopus – 3. Получено 1 свидетельство о регистрации базы данных «Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика и факторы риска развития атопического дерматита у детей дошкольного возраста, проживающих на территории Алтайского края».

Личное участие автора. Автором лично проведено планирование работы, анкетирование на скрининговом этапе, проведение физикального осмотра и аллергологического обследования у детей с АД на клиническом этапе, проведен анализ источников литературы, проведена статистическая обработка полученных данных.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа выполнена на 115 страницах печатного текста и включает в себя введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, 2 главы собственных исследований, клинические примеры, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. В работе представлено 13 таблиц, 17 рисунков. В списке литературы представлены 194 источника, в том числе 27 российских и 167 иностранных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, на базах 78 городских образовательных дошкольных учреждений Алтайского края (Барнаул, Новоалтайск, Бийск, Камень-на-Оби, Рубцовск), на базе Краевого государственного учреждения здравоохранения «Городская детская клиническая больница № 7» отделения аллергологии-иммунологии (г. Барнаул), на базе «Консультативно-диагностического центра» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Барнаул), на базе Федеральной медицинской компании «Лаборатория Гемотест» (г. Москва), на базе Федеральной медицинской компании «Клинико-диагностическая лаборатория KDL» (г. Москва).

В соответствии с целью и задачами диссертационной работы проведено два исследования:

- одномоментное популяционное исследование «Распространенность атопического дерматита среди городских детей дошкольного возраста и влияние нарушений приема витамина D на риск его развития»
- одномоментное исследование «Уровень витамина D при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста и его влияние на течение заболевания»

Распространенность атопического дерматита среди городских детей дошкольного возраста и влияние нарушений приема витамина D на риск его развития

Одномоментное популяционное исследование «Распространенность атопического дерматита среди городских детей дошкольного возраста и влияние нарушений приема витамина D на риск его развития» состояло из двух этапов: скринингового и клинического. Схема исследования представлена на рисунке 1.



Примечание: сАтД+ – наличие симптомов АтД, КПТ – кожные прик-тесты, sIgE – специфические IgE

Рисунок 1 - Схема исследования

Критерии включения в исследование: дети, посещающие дошкольные образовательные учреждения, возраст 3-6 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Скрининговый этап выполнен на выборке городских детей 3-6 лет, проживающих в пяти городах Алтайского края – Барнаул, Новоалтайск, Бийск, Камень-на-Оби, Рубцовск и посещающих дошкольные образовательные учреждения.

Для изучения распространенности симптомов АтД использовали опросник, содержащий вопросы валидизированного опросника ISAAC (модуль «Атопический дерматит» для детей 6-7 лет). Респондентом с симптомами АтД считался ребенок, родители/законные представители которого ответили утвердительно на следующие два вопроса опросника: «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка отмечалась зудящая сыпь?», «Поражала ли эта сыпь какие-нибудь из следующих мест: локтевые сгибы, подколенные сгибы, впереди лодыжек, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей?».

Для изучения влияния нарушения приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД к 3-6 годам использовали дополнительный опросник. Респондентом с нарушениями приема витамина D считался ребенок, родители которого дали отрицательные ответы, как минимум на один из трех вопросов: «Принимал ли Ваш ребенок витамин D в профилактической дозе на первом году жизни?», «Регулярно (ежедневно) ли принимал Ваш ребенок витамин D в профилактической дозе на первом году жизни?», «Ваш ребенок принимал витамин D в профилактической дозе более 6 месяцев?».

Под профилактической дозой подразумевался прием витамина D в дозе 500 МЕ в сутки.

По результатам скринингового этапа сформирована выборка детей с симптомами АтД для участия в клиническом этапе (n = 393). Родители 265/393 (67,4%) согласились принять участие в дальнейшем исследовании с проведением аллергологического обследования. Диагноз АтД на клиническом этапе исследования верифицировался врачами-исследователями на основании критериев J.M. Hainifin и G. Rajka [P. M. Хаитов, 2020]. Степень тяжести заболевания определяли с помощью объективного индекса SCORAD [Kunz V. et al., 1997; Oranje A.P., 2011]. На клиническом этапе всем пациентам с верифицированным диагнозом АтД проведено аллергологическое обследование - кожное прик-тестирование или определение специфических IgE к аллергенам: клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, клещ домашней пыли *Dermatophagoides farinae*, эпителий кошки, эпителий собаки, пыльца березы, смесь пыльцы луговых трав, пыльца полыни, коровье молоко, куриное яйцо, треска, пшеница.

Для прик-тестирования использовали 11 стандартизованных экстрактов аллергенов компании Allergopharma Joachim Ganzer KG (Германия), для определения специфических IgE к ингаляционным и пищевым аллергенам использован метод иммунофлюоресценции на трехмерной твердой пористой фазе на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция). Сенсibilизация к аллергенам диагностировалась при уровне специфических IgE > 0,35кЕ/л как минимум к одному аллергену. Полисенсibilизация диагностировалась при повышении специфического IgE > 0,35 кЕ/л к двум и более аллергенам.

Уровень витамина D при atopическом дерматите у детей дошкольного возраста и его влияние на течение заболевания

Одномоментное исследование с целью изучения влияния концентрации витамина D на течение АтД у детей дошкольного возраста проведено среди сформированных двух независимых выборок: дети с АтД (n = 146) и здоровые сверстники (n = 40). Схема исследования представлена на рисунке 2.

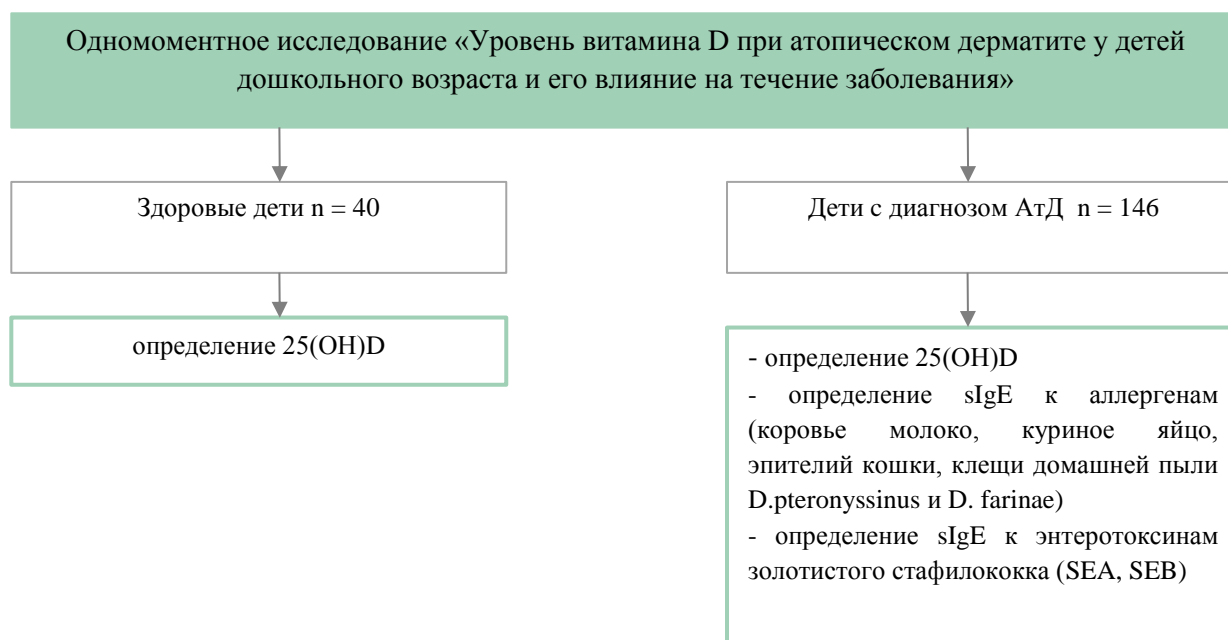


Рисунок 2 - Схема одномоментного исследования «Уровень витамина D при atopическом дерматите у детей дошкольного возраста и его влияние на течение заболевания»

Критерии включения в исследование:

- Для основной группы: возраст 3-6 лет, наличие диагноза АтД, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании

- Для контрольной группы: возраст 3-6 лет, I-II группа здоровья, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании

Концентрацию 25(OH)D определяли хемилюминисцентным иммуноанализом на микрочастицах на анализаторе Architect (Abbot, США). Специфические IgE к энтеротоксинам золотистого стафилококка типа А и В определяли хемилюминисцентным иммуноанализом на автоматическом анализаторе Immulite 2000 (SIEMENS, США).

Сенсибилизация к энтеротоксинам золотистого стафилококка типа А и В диагностировалась при уровне специфических IgE >0,1 кЕД/л. При концентрации 25(OH)D ≤ 20 нг/мл расценивалось как дефицит витамина D, 21-29 нг/мл – недостаточность, 30-100 нг/мл – нормальные значения, > 100 нг/мл – токсическая концентрация.

Статистический анализ выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 23.0, SPSS, IBM Company, США). Численность выборки рассчитывали с помощью компьютерной программы EpiInfo версия 7.2.2.6 (CDC, США). Показатель распространенности рассчитывали по формуле: $A/N \times B$, где А – число участников, ответивших «Да» на вопросы анкеты; N – численность выборки скринингового этапа исследования; В – число участников в процентном соотношении с подтвержденным диагнозом на клиническом этапе. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Средние значения количественных признаков с нормальным распределением приведены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD), в случае асимметричного распределения - медиана (Me), первый (Q1) и третий (Q3) квартили. Для сравнения частот качественных признаков использовался хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для сравнения количественных признаков с нормальным распределением в двух независимых выборках применяли t - критерий Стьюдента. Для сравнения количественных признаков в двух независимых выборках с асимметричным распределением использовали критерий Манна–Уитни (U). Для оценки корреляции между количественными признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для оценки влияния фактора риска на развитие АтД использовали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Одномоментное популяционное исследование «Распространенность атопического дерматита среди городских детей дошкольного возраста и влияние нарушений приема витамина D на риск его развития»

1.1. Распространенность и клинико-аллергологическая характеристика атопического дерматита у детей дошкольного возраста

По результатам скринингового этапа получено 393/3205 (12,3%) анкеты с положительными ответами на вопросы (с. 9). Таким образом, распространенность симптомов АтД по результатам скринингового обследования составила 12,3%. Родители/законные представители 265/393 (67,4%) детей согласились на дальнейшее участие в исследовании. Из 265 детей, принявших участие в исследовании, у 162 (61,1%) диагноз АтД подтвержден на основании критериев J.M. Hainifin и G. Rajka, тогда как у 103 (38,9%) диагноз не подтвердился. Распространенность АтД среди детей 3-6 лет составила 7,4 %. При сравнении данных, не выявлено статистически значимой разницы распространенности АтД среди мальчиков и девочек 3-6 лет ($p = 0,530$). Результаты представлены на рисунке 3.

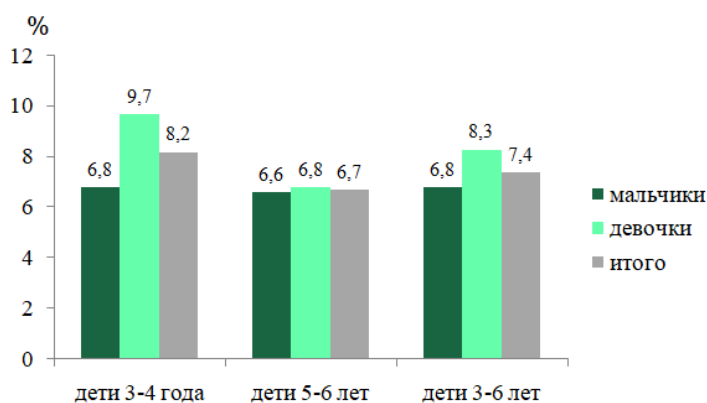


Рисунок 3 – Распространенность атопического дерматита у детей 3-6 лет

Согласно полученным данным у большинства детей – 122 (75,3%) выявлена легкая степень тяжести АтД, у 34 (21,0%) детей – средняя степень тяжести и у 6 (3,7%) детей – тяжелая. У 45,6% детей с АтД в возрасте 3-6 лет выявлены коморбидные аллергические заболевания. АР диагностирован у 39,5% детей, БА – у 20,4% детей, в том числе сочетанное течение АР и БА – у 14,2% детей. Согласно полученных данных у детей 5-6 лет чаще регистрируются сопутствующие аллергические заболевания по сравнению с детьми 3-4 лет (22,0 и 9,0% соответственно, $p = 0,018$). По данным аллергологического исследования сенсibilизация хотя бы к одному аллергену выявлена у 126 (77,7%) детей. Наиболее часто отмечалась сенсibilизация к пыльцевым аллергенам (34,5%), а также к клещам домашней пыли (25,9%). Частота сенсibilизации к пыльцевым, эпидермальным аллергенам и к

аллергенам клещей домашней пыли была сопоставима у мальчиков и девочек 3-6 лет ($p = 0,241$; $p = 0,849$; $p = 0,554$ соответственно). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Частота сенсibilизации к ингаляционным и пищевым аллергенами среди городских детей 3-6 лет с атопическим дерматитом

Аллергены	Дети 3-4 лет			P*	Дети 5-6 лет			P*	Дети 3-6 лет			P*	P**
	мал	дев	всего		мал	дев	всего		мал	дев	всего		
	абс./ %	абс./ %	абс./ %		абс./ %	абс./ %	абс./ %		абс./ %	абс./ %	абс./ %		
	n = 53	n = 40	n = 93		n = 41	n = 28	n = 69		n = 94	n = 68	n = 162		
Пыльцевые аллергены	11/21	14/35	25/27	0,39 2	25/61	6/21	31/45	0,00 2	36/38	20/29	56/34,5	0,24 1	0,01 7
Клещи домашней пыли	11/21	9/22	20/21	0,84 0	15/36	7/25	22/32	0,31 1	26/28	16/23	42/25,9	0,55 4	0,13 7
Эпидермальн ые аллергены	4/7	6/15	10/11	0,25 1	8/19	2/7	10/14	0,15 2	12/13	8/12	20/12,3	0,84 9	0,47 5
Пищевые аллергены	14/26	14/35	28/30	0,37 2	7/17	9/32	16/23	0,42 3	21/22	23/33	44/27,3	0,10 5	0,32 8

Примечание – * – уровень статистической значимости различий между мальчиками и девочками; ** – уровень статистической значимости различий между детьми 3-4 и 5-6 лет.

Полисенсibilизация зафиксирована у 30 (18,5%) детей. У детей 5-6 лет достоверно чаще отмечалась полисенсibilизация по сравнению с детьми 3-4 лет ($p = 0,004$) в соответствии с рисунком 4.

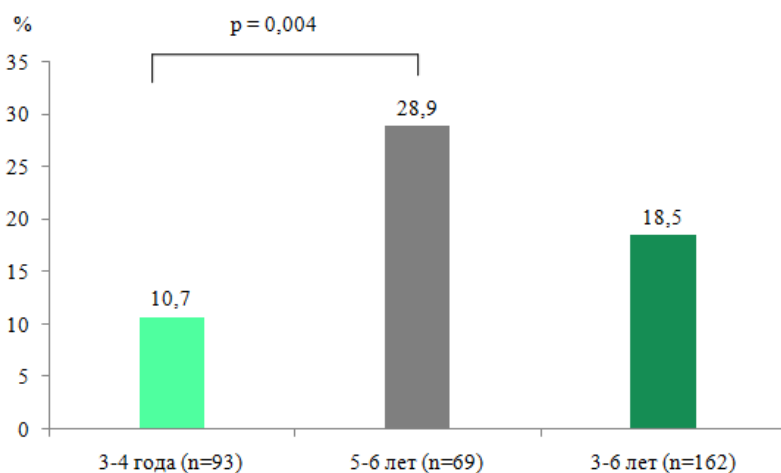


Рисунок 4 – Частота полисенсibilизации среди детей 3-6 лет с атопическим дерматитом в зависимости от возраста

1.2. Влияние нарушений приема витамина D на риск развития атопического дерматита к 3-6 годам жизни

Для оценки влияния нарушений приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД проанализированы данные 3077 детей, из которых 162 ребенка с АтД и 2915 детей контрольной группы (без АтД). Для оценки влияния нарушений приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Терминология, использованная в исследовании

Под нарушениями приема витамина D на первом году жизни подразумевали полный отказ или не регулярный прием витамина D в профилактической дозе.

Под нерегулярным приемом витамина D подразумевался прием витамина D в профилактической дозе менее 6 месяцев жизни и/или не ежедневный прием.

Под профилактической дозой подразумевали прием витамина D в суточной дозе 500 МЕ.

Из 162 детей с АтД нарушения приема витамина D на первом году жизни регистрировались у 94 (58,0%) человек, а в контрольной группе – у 787 (26,9%). У 98/162 (60,5%) детей с АтД отмечался отягощенный семейный аллергологический анамнез, среди детей контрольной группы – у 704/2915 (24,1%). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Влияние нарушений приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД к 3-6 годам

Типы нарушений приема витамина D	Коэффициент	X ²	ОШ (95% ДИ)	p [*]
Дети вне зависимости от семейного аллергологического анамнеза				
Нарушения приема витамина D, в том числе:	0,152	72,300	3,78 (2,70-5,16)	<0,001
- не принимали витамин D	0,138	59,639	4,05 (2,77-5,97)	<0,001
-нерегулярный прием витамина D	0,077	18,024	2,05 (1,46-2,88)	<0,001
Дети с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом				
Нарушения приема витамина D, в том числе:	0,240	49,157	4,38 (2,83-6,78)	<0,001

- не принимали витамин D	0,244	50,566	5,53 (3,30-9,25)	<0,001
-нерегулярный прием витамина D	0,093	6,935	1,88 (1,17-3,05)	0,009
Дети без отягощенного семейного аллергологического анамнеза				
Нарушения приема витамина D, в том числе:	0,104	24,924	3,35 (2,03-5,55)	<0,001
- не принимали витамин D	0,051	5,836	2,29 (1,14-4,59)	<0,001
-нерегулярный прием витамина D	0,083	15,730	2,70 (1,62-4,49)	0,016

Таким образом, истинная распространенность АтД составила 7,4%. В преобладающем большинстве случаев отмечалась легкая степень АтД (75,3%). Из коморбидных заболеваний наиболее часто регистрировался АР (39,5%). Сочетанная патология с другими аллергическими заболеваниями (АР и БА) чаще характерна для мальчиков ($p = 0,018$). Сенсibilизация при АтД регистрируется в 77,7% случаев. Наиболее часто отмечается сенсibilизация к пыльцевым аллергенам (34,5%) и к аллергенам клещей домашней пыли (25,9%). Мальчики дошкольного возраста чаще сенсibilизированы по сравнению с девочками аналогичного возраста к пыльцевым аллергенам ($p = 0,017$). Из пыльцевых аллергенов наиболее значимым является аллерген пыльцы березы (23,4%), из пищевых – аллерген коровьего молока (20,3%). Сенсibilизация к эпителию кошки регистрируется чаще по сравнению с сенсibilизацией к перхоти собаки (9,8 и 2,4 % соответственно). Полисенсibilизация чаще отмечается у детей 5-6 лет по сравнению с детьми 3-4 лет ($p = 0,004$). Наиболее значимое влияние на риск развития АтД оказывают нарушения приема витамина D среди детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом. Нарушения приема витамина D повышают риск развития АтД среди детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом более чем в 4 раза (ОШ 4,38; 95% ДИ 2,83-6,78), в то время как у детей без отягощенного семейного аллергологического анамнеза нарушения приема витамина D на первом году жизни повышают риск развития АтД к 3-6 годам жизни в 3 раза (ОШ 3,35; 95% ДИ 2,03-5,55).

2. Одномоментное исследование «Уровень витамина D при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста и его влияние на тяжесть заболевания»

Терминология, использованная в исследовании

Степень тяжести АтД оценивалась по объективному индексу SCORAD [Kunz B. et al., 1997; Oganje A.P., 2011]. Легкая степень тяжести выставлялась при значении индекса SCORAD

< 15 баллов, средняя – 16 - 40 баллов, тяжелая – >40 баллов. Среднее значение индекса SCORAD при легком течении АтД составил 13,3 [10;16,2], при среднетяжелом АтД – 34,6 [32,2; 38,9], при тяжелом АтД – 50,7 [50,4; 53,5] баллов.

Статус обеспеченности витамином D оценивался по концентрации 25(OH)D: < 10 нг/мл – тяжелое дефицитное состояние, 11-20 нг/мл – дефицитное состояние, 21-29 нг/мл – недостаток, \geq 30 нг/мл – оптимальное значение [Союз педиатров России, 2021].

2.1. Клинико-демографическая характеристика участников исследования

Проведено одномоментное исследование с участием двух независимых выборок – детей с АтД (n = 146) и здоровых сверстников (n = 40). Группы были сопоставимы по полу (мальчики с АтД – 41,0 %, здоровые сверстники – 55%; p = 0,117) и возрасту (4,4 \pm 1,2 и 4,4 \pm 1,0 года соответственно; p = 0,429). Исследование проведено в период с февраля 2020 по январь 2021 гг. (исключая май-сентябрь). Из 146 детей легкая степень тяжести АтД регистрировалась у 96 человек (65,8%), среднетяжелая – у 40 (27,4%), тяжелая – у 10 (6,8%).

При анализе спектра сенсибилизации из 146 детей 3-6 лет с АтД сенсибилизация хотя бы к одному аллергену выявлена у 69 (47,3%) человек. К ингаляционным аллергенам сенсибилизированы 25 (17,1%) детей, к пищевым – 9 (6,1%), к ингаляционным и пищевым аллергенам – 36 (24,6%). Наиболее чаще сенсибилизация регистрировалась к эпителию кошки и аллергенам коровьего молока (34,2 и 20,5 % соответственно), а также к куриному яйцу и клещу *D.pteronyssinus* (19,8 и 16,4% соответственно). Среди детей 3-6 лет с АтД сенсибилизация к энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка отмечалась у 8,2% детей. Достоверно чаще отмечалась сенсибилизация к энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка у детей 5-6 лет (p = 0,045).

2.2. Сравнение уровня 25(OH)D у детей с АтД и здоровых сверстников

Из 146 детей с АтД у третьей части (32,2 %), отмечался недостаток витамина D, дефицитное состояние регистрировалось у четверти детей (24,7 %), тяжелое дефицитное состояние – у 6,2% детей. Дефицит витамина D чаще регистрировалось у детей с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками (p = 0,019). Данные представлены на рисунке 5.

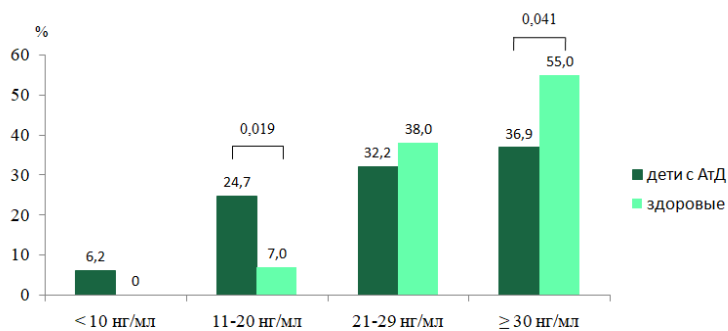


Рисунок 5 – Уровень 25(OH)D у детей с атопическим дерматитом 3-6 лет и здоровых сверстников

Средняя концентрация 25(OH)D у здоровых детей 3-6 лет статистически значимо выше по сравнению с детьми с АтД (32,7 [25,1; 36,4] и 25,1 [18,9; 30,4] нг/мл соответственно ($p = 0,003$) (рисунок 6).

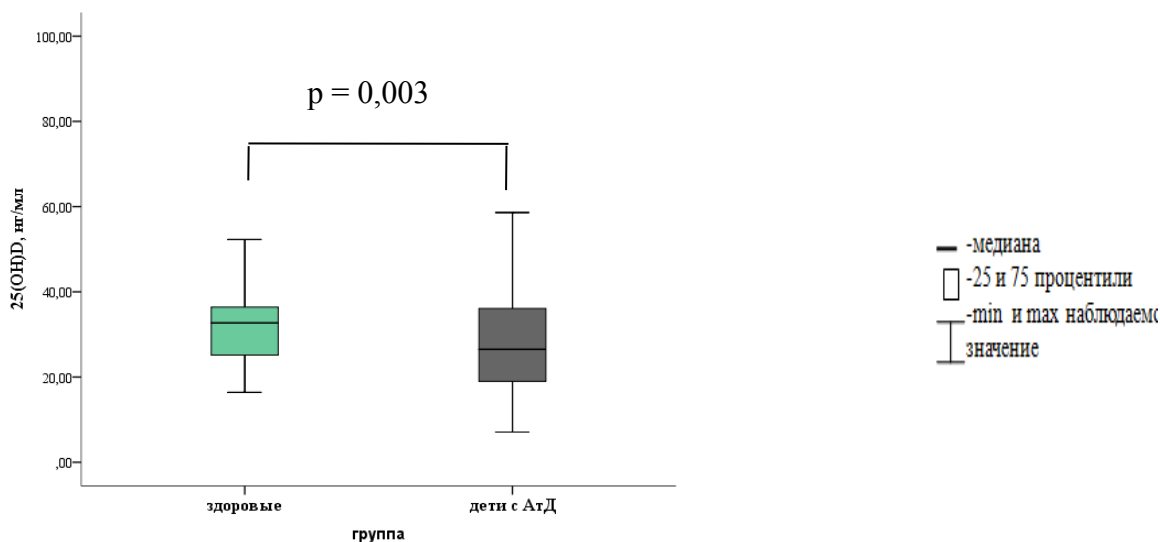


Рисунок 6 – Сравнение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови среди детей 3-6 лет с атопическим дерматитом и здоровых сверстников

Концентрация витамина D статистически сопоставима у мальчиков и девочек и у детей 3-4 и 5-6 лет ($p = 0,840$ и $p = 0,801$ соответственно). У здоровых детей также не выявлено статистически значимой разницы концентрации 25(OH)D в зависимости от пола и возраста ($p = 0,607$ и $p = 0,320$ соответственно).

2.3. Ассоциация 25(OH)D со степенью тяжести АтД и уровнем sIgE к аллергенам и энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка у детей с АтД

Выявлена статистически значимая разница концентрации 25(OH) D при легком и среднетяжелом АтД (27,7 [22,8; 36,1] и 21,4 [16,4;31,5] нг/мл соответственно, $p = 0,001$), а также при среднетяжелом и тяжелом АтД (21,4 [16,4;31,5] и 9,0 [7,5;14,4] нг/мл, соответственно, $p = 0,001$), в соответствии с рисунком 7.

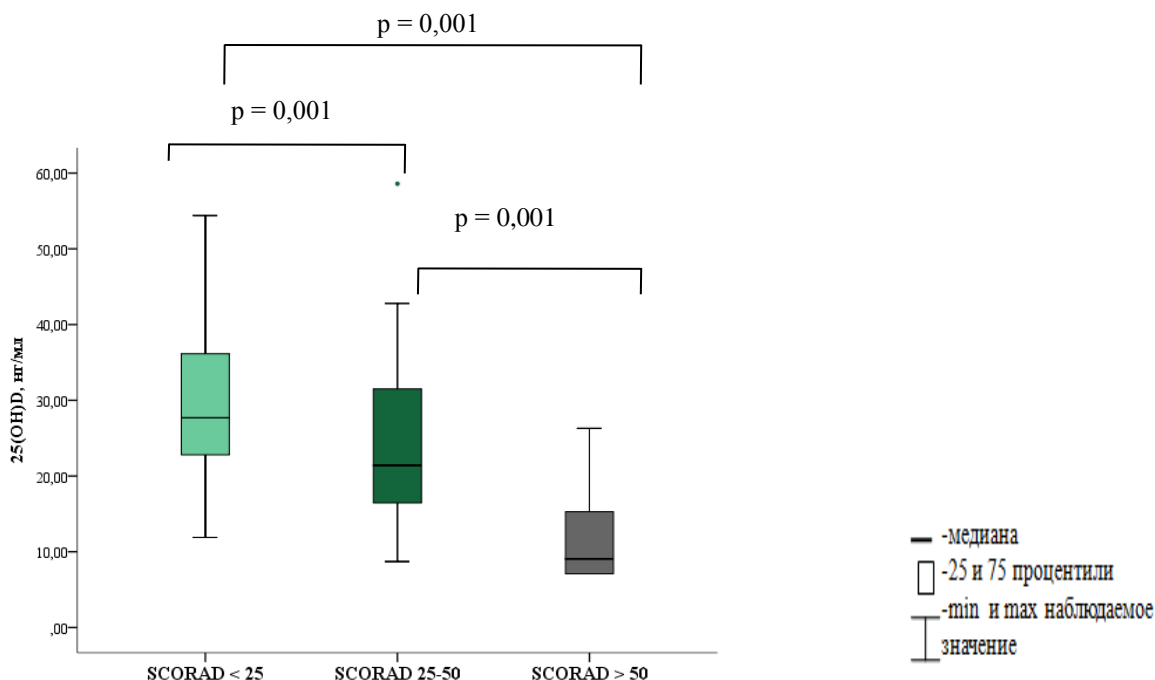


Рисунок 7 – Сравнение концентрации 25(OH)D у детей с атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная отрицательная ассоциация концентрации 25(OH)D со степенью тяжести АтД ($r = -0,340$, $p < 0,001$) (рисунок 8).

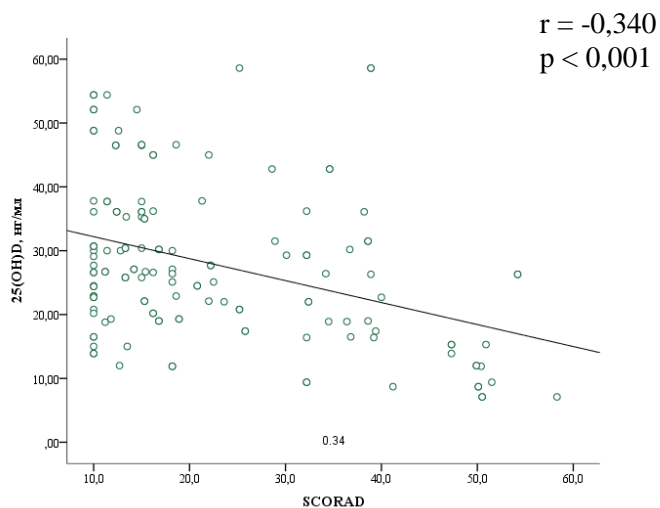


Рисунок 8 – Ассоциация уровня 25(OH)D со степенью тяжести АД

Концентрация 25(OH)D ниже у сенсibilизированных детей по сравнению с несенсибилизированными (20,2 [16,5; 26,7] и 27,7 [22,9; 35,3] нг/мл соответственно, $p = 0,011$) (рисунок 9).

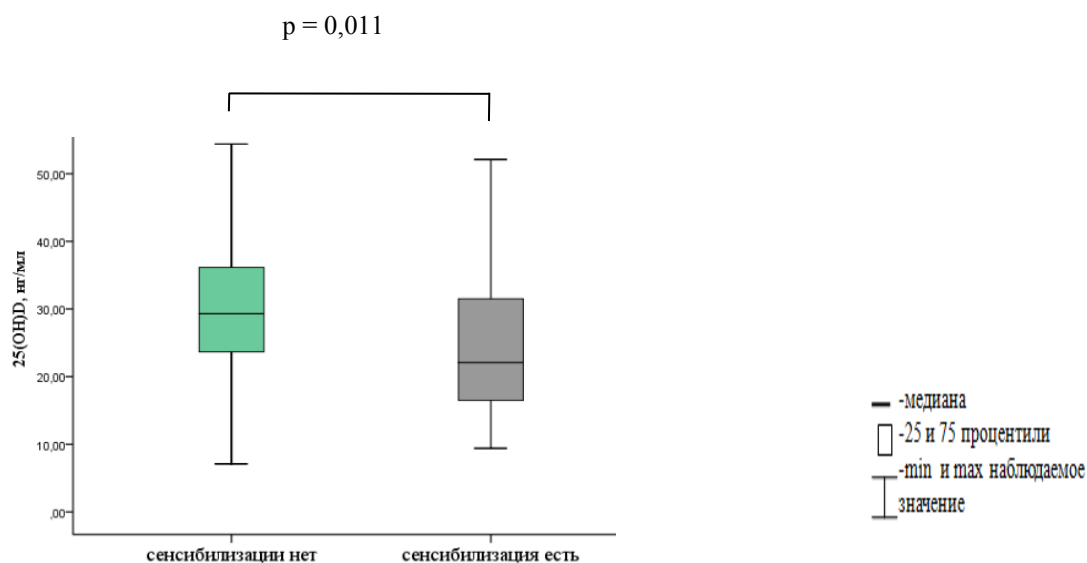


Рисунок 9 – Концентрация 25(OH)D у детей с атопическим дерматитом с сенсibilизацией и без сенсibilизации к аллергенам

При проведении корреляционного анализа выявлена сильная обратная ассоциация 25(OH)D с уровнем sIgE к клещу *D. farinae* ($r = -0,797$; $p = 0,010$) и энтеротоксинам А и В

золотистого стафилококка ($r = -0,738$; $p = 0,006$). Не выявлено ассоциации концентрации 25(OH)D с уровнем sIgE к пищевым аллергенам, эпителию кошки и клещу *D.pteronyssinus*.

Таким образом, дефицит 25(OH)D чаще регистрируется у детей с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками ($p = 0,003$). При тяжелом и среднетяжелом АтД концентрация достоверно ниже, по сравнению с легким течением АтД ($p < 0,001$). Выявлена умеренная отрицательная связь концентрации 25(OH)D со степенью тяжести АтД ($r = -0,340$; $p < 0,001$). Выявлена сильная обратная ассоциация концентрации 25(OH)D с уровнем специфических IgE к клещу *D.farinae* ($r = -0,797$; $p = 0,010$) и уровнем энтеротоксинов А и В золотистого стафилококка ($r = -0,738$; $p = 0,006$). Результаты исследования представлены на рисунке 10.

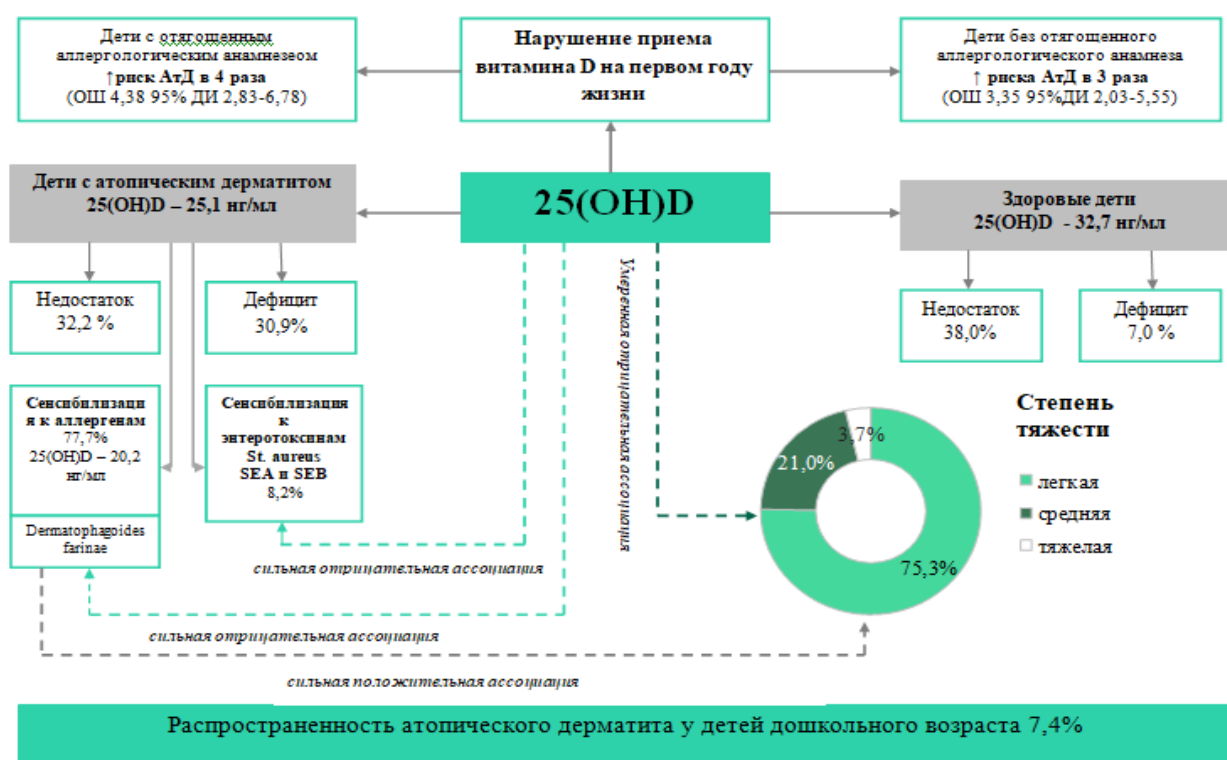


Рисунок 10 – Результаты исследования

ВЫВОДЫ

1. Распространенность atopического дерматита у детей дошкольного возраста составила 7,4%, что выше данных официальной статистики. Распространенность atopического дерматита сопоставима у мальчиков и девочек 3-6 лет ($p = 0,530$).
2. В 77,7% случаев дети с АтД 3-6 лет сенсибилизированы к ингаляционным и/или пищевым аллергенам. Сенсибилизация к пищевым аллергенам зафиксирована у 27,3%

детей, к пыльцевым – у 34,5% детей, к эпидермальным – у 12,3% детей, к клещам домашней пыли – у 25,9% детей. Сенсibilизация к энтеротоксинам золотистого стафилококка типа А и В выявлена у 8,2% детей.

3. У детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом нарушения приема витамина D на первом году жизни повышают риск развития атопического дерматита к 3-6 годам более чем в 4 раза (ОШ 4,38; 95% ДИ 2,83-6,78; $p < 0,001$), в то время как у детей без отягощенного аллергологического анамнеза нарушения приема витамина D на первом году жизни повышают риск развития АД к 3-6 годам жизни в 3 раза (ОШ 3,35; 95% ДИ 2,03-5,55).
4. У детей с атопическим дерматитом статистически значимо снижена концентрация 25(OH)D в сыворотке крови по сравнению со здоровыми сверстниками 32,7 [25,1; 36,4] и 25,1 [18,9; 30,4] нг/мл соответственно, ($p = 0,003$). Недостаток или дефицит 25(OH)D в сыворотке крови чаще регистрируется у детей с АД по сравнению со здоровыми сверстниками – 63,0 и 45,0% соответственно ($p = 0,041$). Тяжелый дефицит (< 10 нг/мл) обнаружен у 6,2% детей, дефицит витамина D (11-20 нг/мл) – у 24,7%, недостаток витамина D (21-29 нг/мл) – у 32,2% детей с АД 3-6 лет.
5. Зафиксирована умеренная отрицательная ассоциация концентрации 25(OH)D со степенью тяжести атопического дерматита ($r = -0,340$, $p < 0,001$). Выявлена сильная обратная ассоциация концентрации 25(OH)D с уровнем специфических IgE к клещу *D. farinae* и энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка с ($r = -0,797$; $p = 0,010$ и $r = -0,738$; $p = 0,006$ соответственно).

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

1. Полученные эпидемиологические данные о распространенности атопического дерматита у детей дошкольного возраста могут быть использованы органами управления здравоохранения при планировании лечебно-диагностических мероприятий, а также при проведении подобных эпидемиологических исследований в других регионах страны.
2. Данные о протективном влиянии приема витамина D на первом году жизни на риск развития атопического дерматита могут быть использованы при формировании стратегии профилактики заболевания среди детей раннего возраста.
3. Высокая частота дефицита и/или недостатка 25(OH)D в сыворотке крови у детей дошкольного возраста с атопическим дерматитом и выявленная ассоциация

концентрации 25(OH)D со степенью тяжести заболевания позволяет рекомендовать проведение исследования концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у детей дошкольного возраста с атопическим дерматитом с целью выявления его дефицита и коррекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Качество жизни детей с атопическим дерматитом / Т.С. Ардатова, Н.В. Шахова, Н.К. Бишевская // Сборник материалов XVI Конгресса педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии". – Москва, 2012. – С. 33.
2. Prevalence of asthma-like symptoms and allergic disease in preschool children and risk factors / N. Shakhova, T. Ardatova, E. Kamaltynova // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement*. – 2017. – Т. 72, № S103. – С. 822-823.
3. Распространенность астмоподобных симптомов и аллергических заболеваний среди детей дошкольного возраста и факторы риска их развития / Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Ю.Ф. Лобанов, Т.С. Ардатова, К.С. Николаева, М.В. Суркова, О.В. Невская // **Российский аллергологический журнал**. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 41-46.
4. Атопический дерматит среди детей дошкольного возраста Алтайского края / Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Ю.Ф. Лобанов, Т.С. Ардатова // **Доктор.Ру**. – 2017. – № 15 (144). – С. 47-51.
5. Факторы риска аллергических заболеваний у детей дошкольного возраста / Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Т.С. Ардатова // **Российский аллергологический журнал**. – 2018. – Т. 15, № 1-2. – С. 120-122.
6. Спектр сенсibilизации при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста / Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова, Ю.Ф. Лобанов, Н.К. Бишевская // **Педиатрическая фармакология**. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 286-291.
7. Атопический дерматит у детей дошкольного возраста: распространенность, клинико-аллергологическая характеристика и факторы риска / Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Ю.Ф. Лобанов, Т.С. Ардатова // **Российский аллергологический журнал**. – 2018. – Т. 15, № 1-1. – С. 55-62.
8. Распространенность атопического дерматита среди детей дошкольного возраста Алтайского края / Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Ю.Ф. Лобанов, Т.С. Ардатова // **Вестник дерматологии и венерологии**. – 2018. – Т. 94, № 1. – С. 60-66.

9. Государственная регистрация базы данных, охраняемой авторскими правами №2018621606 от 20.11.2018 г. «Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика и факторы риска развития атопического дерматита у детей дошкольного возраста, проживающих на территории Алтайского края». Кашинская Т.С.
10. Ассоциация концентрации 25(ОН)D с атопическим дерматитом и его тяжестью у детей в возрасте 3-6 лет: одномоментное исследование / Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова // **Вопросы современной педиатрии.** – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 232-237.
11. Ассоциация между регулярным приемом витамина D на первом году жизни и риском развития аллергических заболеваний у детей дошкольного возраста / Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова // **Российский педиатрический журнал.** – 2021. – Т. 2, № 1. – С. 38-39.
12. Ассоциация уровня 25(ОН)D в сыворотке крови с сенсibilизацией к аллергенам и энтеротоксинам золотистого стафилококка у детей с атопическим дерматитом дошкольного возраста / Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова // **Российский аллергологический журнал.** – 2021. – Т. 18, спец. вып. – С. 16.
13. Ассоциация уровня витамина D со степенью тяжести и сенсibilизацией к аллергенам при атопическом дерматите у детей 3-6 лет / Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 18.
14. Ассоциация уровня специфических IGE к аллергенам и энтеротоксинам золотистого стафилококка со степенью тяжести атопического дерматита у детей 3-6 лет / Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 185-186.
15. Нарушение приема витамина D на первом году жизни как фактор риска развития атопического дерматита у детей дошкольного возраста / Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова // **Российский аллергологический журнал.** – 2021. – Т. 18, спец. вып. – С. 17.
16. Нарушения приема витамина D у детей первого года жизни, как риск развития атопического дерматита у дошкольников / Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 232-233.
17. Спектр сенсibilизации при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста / Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова, Ю.Ф. Лобанов, Н.К. Бишевская // **Педиатрическая фармакология.** – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 286-291.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АтД– атопический дерматит

АР– аллергический ринит

БА– бронхиальная астма

ДИ– доверительный интервал

ОШ– отношение шансов

EASI- Eczema Area and Severity Index

IFN γ - интерферон гамма

IgE– иммуноглобулин E

IL– интерлейкин

ISAAC- International Study of Asthma and Allergies in Childhood

SCORAD-Scoring of Atopic Dermatitis

SEA– энтеротоксин золотистого стафилококка тип А

SEB– энтеротоксин золотистого стафилококка тип В

sIgE– специфические IgE

VDR– vitamin D receptor

25-(OH)D– 25-гидроксикальциферол

Кашинская Татьяна Сергеевна

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА РИСК РАЗВИТИЯ И ТЯЖЕСТЬ АТОПИЧЕСКОГО
ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать г.

Формат 60x90/16. Бумага офсетная. Печать ризографическая. Заказ № 095.
Объем 1,0 п.л. Гарнитура Таймс Нью Роман. Тираж 100 экз.