

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «АЛТАЙСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
доцент Шахова Наталья Викторовна

Барнаул – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И РОЛЬ ВИТАМИНА D В ЕГО РАЗВИТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Распространенность атопического дерматита.....	12
1.1.1. Распространенность атопического дерматита среди детей и взрослых.....	12
1.1.2. Распространенность атопического дерматита среди детей по данным исследования ISAAC.....	13
1.1.3. Распространенность атопического дерматита среди детей дошкольного возраста.....	15
1.2. Распространенность дефицита витамина D и его влияние на течение и риск развития атопического дерматита у детей.....	17
1.2.1. Распространенность недостаточности и дефицита витамина D.....	17
1.2.2. Роль витамина D в патогенезе атопического дерматита.....	18
1.2.3. Влияние витамина D на риск развития атопического дерматита.....	20
1.2.4. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом.....	21
1.2.5. Ассоциация 25(OH)D в сыворотке крови со степенью тяжести атопического дерматита.....	22
1.2.6. Ассоциация концентрации 25(OH)D в сыворотке крови с уровнем специфических IgE к энтеротоксинам золотистого стафилококка у пациентов с атопическим дерматитом.....	23

1.2.7. Ассоциация концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови с уровнем специфических IgE к аллергенам у пациентов с атопическим дерматитом.....	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	26
2.1. Одномоментное популяционное исследование «Распространенность атопического дерматита среди городских детей дошкольного возраста и влияние нарушений приема витамина D на риск его развития».....	29
2.1.1. Скрининговый этап.....	31
2.1.2. Клинический этап.....	34
2.2. Одномоментное исследование «Уровень витамина D при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста и его влияние на течение заболевания».....	39
2.3. Статистическая обработка данных.....	42
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СРЕДИ ГОРОДСКИХ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА И ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ПРИЕМА ВИТАМИНА D НА РИСК ЕГО РАЗВИТИЯ.....	45
3.1. Клинико-аллергологическая характеристика атопического дерматита у детей 3-6 лет.....	48
3.2. Влияние нарушений приема витамина D на риск развития атопического дерматита к 3-6 годам жизни.....	55
3.2.1. Влияние нарушений приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД к 3-6 годам вне зависимости от наличия отягощенного семейного аллергологического анамнеза.....	56
3.2.2. Влияние нарушений приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД у детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом.....	57

3.2.3. Влияние нарушений приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД у детей без отягощенного семейного аллергологического анамнеза.....	58
ГЛАВА 4. УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	60
4.1. Клинико-аллергологическая характеристика участников исследования.....	60
4.2. Сравнение уровня 25(ОН)D у детей с АтД и здоровых сверстников.....	66
4.3. Ассоциация концентрации 25(ОН)D со степенью тяжести атопического дерматита.....	70
4.4. Ассоциация концентрации 25(ОН)D с уровнем специфических IgE к аллергенам и энтеротоксинам ЗС при атопическом дерматите у детей 3-6 лет.....	71
ВЫВОДЫ.....	88
РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ.....	90
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	92

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – хронический аллергодерматоз, распространенность которого варьирует у детей 6-7 лет от 0,7 до 18,4%, среди детей 13-14 лет от 0,6 до 20,5% [158; 194]. Хроническое течение, частое рецидивирование и необходимость длительной терапии снижают качество жизни и ложатся тяжелым бременем на пациентов с АтД и их семьи [65; 26; 79]. АтД оказывает действие на эмоциональную сферу, социальное функционирование и психическое здоровье [128; 130; 3; 66; 192; 129; 131; 95; 74]. Влияние на качество жизни сопоставимо с такими заболеваниями как сахарный диабет, болезни сердца, гипертоническая болезнь [105].

Развитие АтД связано с генетическими факторами, нарушением иммунной системы, дефектом кожного барьера, а также влиянием факторов окружающей среды [155; 151; 42]. В последние десятилетия появились убедительные данные об участии витамина D в патогенезе АтД. Многие органы и ткани, в том числе клетки иммунной системы, такие как лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки [97; 171] 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) [168; 166], интерлейкина-4 (IL-4) [72], интерлейкина-12 (IL-12) [78; 13], интерлейкина-13 (IL-13) [72; 13], интерлейкина-17 (IL-17) [55], интерферона гамма (IFN_{γ}) [21; 189], а также стимулирует выработку противовоспалительного цитокина – интерлейкин-10 (IL-10) [28]. Опубликованы данные о стимулирующем влиянии витамина D на выработку кератиноцитами антимикробного пептида кателицидина [135; 190; 139]. По литературным данным снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови приводит к нарушению

местного иммунного ответа и барьерной функции кожи, что является ключевыми звеньями патогенеза АтД [51; 180; 75; 98].

К настоящему времени опубликованы данные, демонстрирующие снижение концентрации 25(ОН)D у детей с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками [184; 138; 88]. Ряд исследователей зафиксировали ассоциацию концентрации 25(ОН)D со степенью тяжести АтД [163; 153; 38], а также с уровнем специфических IgE к ингаляционным и пищевым аллергенам [180; 136; 43; 160; 89; 40] у пациентов с АтД. Вторичное инфицирование золотистым стафилококком осложняет течение АтД. Энтеротоксины золотистого стафилококка оказывают прямое токсическое воздействие на кожу, а также способствуют формированию сенсibilизации к ним [57; 102]. Опубликованы единичные исследования, демонстрирующие ассоциацию концентрации 25(ОН)D со специфическими IgE к энтеротоксинам золотистого стафилококка у пациентов с АтД [57; 102; 134]. Изучение ассоциации концентрации 25(ОН)D со степенью тяжести и уровнем специфического IgE к аллергенам и энтеротоксинам золотистого стафилококка у детей дошкольного возраста с АтД не изучались, а исследования у детей старшего возраста немногочисленны и противоречивы.

В последние годы активно изучается роль витамина D в профилактике аллергических заболеваний, в том числе АтД. 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; $p = 0,23$) [64]. Таким образом, вопрос влияния приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД остается открытым.

В 2021 году опубликованы результаты пилотного многоцентрового исследования распространенности АтД среди дошкольников стран Европейского союза, Северной и Латинской Америки, Средней и Восточной Азии. Согласно данному исследованию распространенность АтД среди детей этой возрастной

группы колеблется от 3,3 до 18,7% в зависимости от региона [47]. В России изучение распространенности АтД среди дошкольников не проводилось, в то время как знания о распространенности аллергических заболеваний, в том числе АтД, необходимы для рационального планирования работы органов практического здравоохранения.

Таким образом, изучение распространенности АтД, влияния витамина D на риск развития и течение АтД у детей дошкольного возраста остается актуальным и своевременным.

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(OH)D в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом и здоровых сверстников и оценить ассоциацию концентрации 25(OH) со степенью тяжести атопического дерматита.
4. Оценить ассоциацию концентрации 25(OH)D с уровнем специфических IgE к ингаляционным, пищевым аллергенам и энтеротоксинам золотистого стафилококка типа А и В при атопическом дерматите у детей 3-6 лет.

Научная новизна.

Впервые в России изучена распространенность АтД у детей дошкольного возраста, которая составила 7,4%. В 92,5% случаев дети, которым в ходе исследования выставлен диагноз АтД, имели ранее установленный в учреждениях практического здравоохранения диагноз.

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 повышает 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(ОН)D в сыворотке крови у детей дошкольного возраста с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками. Недостаток или дефицит 25(ОН)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(ОН)D со степенью тяжести АтД ($r = -0,340$, $p < 0,001$) и уровнем специфических IgE к аллергенам клещей домашней пыли и энтеротоксинам золотистого стафилококка типа А и В ($r = -0,797$; $p = 0,010$ и $r = -0,738$; $p = 0,006$ соответственно).

Теоретическое и практическое значение.

Выявлена истинная распространенность АтД у детей дошкольного возраста, которая составила 7,4%. Данные о распространенности АтД в этой возрастной группе могут быть использованы органами управления здравоохранения при планировании лечебно-диагностических мероприятий, а также при проведении подобных эпидемиологических исследований в других регионах страны.

Зафиксировано повышение риска развития АтД к 3-6 годам при нарушении приема витамина D на первом году жизни. Более значимое влияние на риск развития АтД оказывают нарушения 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(ОН)D у 63,1% детей с АтД. Продemonстрирована отрицательная ассоциация уровня 25(ОН)D со степенью тяжести АтД, с уровнем специфических IgE к аллергенам, что позволит планировать проведение клинических исследований по оценке эффективности приема витамина D при лечении 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% детей, дефицит – у 24,7%, тяжелый дефицит – у 6,2% детей.

4. Выявлена обратная умеренная ассоциация концентрации 25(OH)D со степенью тяжести АДД ($r = -0,340$; $p < 0,001$), 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» ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедре «Дерматовенерологии, косметологии и иммунологии» ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, КГБУЗ «Городская детская поликлиника №9».

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность полученных данных определена корректным дизайном исследования, а также достаточной выборкой, рассчитанной с помощью программы EpiInfo версия 7.2.2.6 (CDC, США). При расчете выборки учитывалась численность детского населения дошкольного возраста и распространенность АДД по данным международных эпидемиологических исследований. Достоверность полученных данных подтверждена выбранной методологией сбора информации при проведении исследования. Распространенность АДД оценивалась в два этапа: на первом этапе – с помощью валидизированного опросника ISAAC, на втором этапе диагноз АДД верифицирован врачами-исследователями на основании критериев J.M. Hainifin и G. Rajka. Достоверность полученных данных подтверждена использованием современных лабораторных методов с высокой чувствительностью, а также корректными методами 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).

По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе в журналах с цитированием в международной базе 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».

Структура и объем диссертации

Работа изложена 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.

Источник финансирования.

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

ГЛАВА 1. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И РОЛЬ ВИТАМИНА D В ЕГО РАЗВИТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Распространенность атопического дерматита

1.1.1. Распространенность атопического дерматита среди детей и взрослых

По данным международного исследования «Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска» (The Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study) АтД является распространенным патологическим состоянием и занимает 21-е место среди нелетальных заболеваний [155; 92]. Распространенность АтД среди взрослого населения в странах Европейского союза колеблется от 3,2 до 8,1%, в Китае – от 3,7 до 8,7%, в США в среднем 7,3% [48; 49; 146; 33; 110; 46]. АтД, как правило, манифестирует на первом году жизни. Примерно у 50% детей отмечается спонтанная ремиссия к 3-5 годам, у 25% АтД сохраняется в течение всей жизни [87; 127; 100; 32]. Опубликованные исследования свидетельствуют о более высокой распространенности АтД среди взрослых, проживающих в северных странах, по сравнению с южными. Так, распространенность АтД в Дании составила 10,0%, Швеции – 9,0% , Эстонии – 17,6%, в то время как в Италии – 6,6%, в Польше – 3,0%, Германии – 5,1% [85].

По данным исследований распространенность АтД в последние десятилетия увеличилась в 2-3 раза в таких промышленно развитых странах как США, странах Европейского союза, Японии [67]. Японские исследователи зафиксировали рост распространенности АтД среди взрослых и детей с 4,1 % в 1959 г. до 5,6% – в 1967 г., до 8,7% – в 1976 г., до 10,1%, – в 1996 г. [150]. Рост распространенности АтД наблюдается и в развивающихся странах. В Нигерии распространенность АтД среди взрослого населения увеличилась с 0,3% в 1962 г. до 2,6% в 1972 г., до 8,5% – в 2004 г [70; 100]. В конце XX века появились первые публикации о росте распространенности АтД среди детского населения. Зафиксировано повышение распространенности АтД у детей Дании с 17,3% в 1986 до 27,3% в 2001г. [149], в

Шотландии с 5,3% в 1964 до 12% в 1989 г. [99], в Южной Африке с 11,8% в 1995 до 19,4% в 2002 г.[156].

1.1.2. Распространенность симптомов атопического дерматита среди детей по данным исследования ISAAC

Несмотря на появление публикаций, демонстрирующих рост распространенности АтД среди детей в конце XX века [149; 99; 156], исследования не отражали истинную эпидемиологическую ситуацию, поскольку были проведены с использованием разных методологий сбора информации. Для глобальной оценки распространенности АтД необходимо было провести исследования по идентичной методологии в разных регионах мира, в выборках с одинаковым возрастным диапазоном. Впоследствии было проведено масштабное «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC), отвечающее этим критериям. Данное исследование вызвало заинтересованность во всем мире и стало глобальным исследовательским проектом в отношении детей [80; 36].

В исследовании ISAAC приняли участие школьники двух возрастных групп – 6-7 и 13-14 лет из 105 стран мира. Сбор информации проводили в 3 фазы. Целью первой фазы стало изучение распространенности симптомов АтД и других аллергических заболеваний в разных странах мира. Вторая фаза исследования проведена в 22 странах и позволила выявить факторы риска и их взаимосвязь с распространенностью АтД и других аллергических заболеваний. Целью третьей фазы, проведенной в 98 странах через 5 лет после окончания первой, явилась оценка динамики симптомов АтД и других аллергических заболеваний среди детей [159].

По данным первой фазы исследования распространенность симптомов АтД по всему миру отличается почти в 20 раз в зависимости от региона проживания

[1]. Самая низкая распространенность симптомов АтД среди детей 6-7 лет зафиксирована в Иране – 0,8%, самая высокая – в Японии – 16,9%. Среди детей 13-14 лет самая низкая распространенность отмечена в Китае – 0,8%, самая высокая в Эфиопии – 19,9% [193]. В среднем распространенность симптомов АтД составила 7,9% у детей 6-7 лет и 7,3% у детей 13-14 лет [81]. Третья фаза исследования показала тенденцию к увеличению распространенности АтД в обеих возрастных группах. Так, среди детей 6-7 лет в странах Северной Америки распространенность в первой фазе составила 7,6%, в третьей фазе – 10,1%, в странах Латинской Америки – 8,7 и 10,5%, в странах Восточного Средиземноморья – 2,9 и 3,2%, в Азиатско-Тихоокеанских странах – 8,1 и 11,0%, странах Северной и Восточной Европы – 7,0 и 8,2%, странах Океании – 13,6 и 15,5%, странах Восточной Европы 5,8 и 8,3% соответственно. В среднем, отмечается увеличение распространенности симптомов АтД среди детей 6-7 лет с 6,9% в первой фазе исследования до 8,6% в третьей фазе. Среди детей 13-14 лет в странах Африки распространенность увеличилась с 12,7% в первой фазе до 14,0% в третьей фазе, в Азиатско-Тихоокеанских странах - с 4,7 до 6,3%, странах Восточного Средиземноморья с 5,5 до 6,7%, в странах Латинской Америки с 7,2 до 9,0%, в Северной Америке с 6,4 до 7,6%, в странах Северной и Восточной Европы с 6,0 до 6,6% соответственно. Средний рост распространенности АтД у детей 13-14 лет составил с 7,0% в первой фазе до 7,6% в третьей [193; 81].

Россия также приняла участие в исследовании распространенности АтД по программе ISAAC, в котором принимали участие такие регионы как Москва, Новосибирск, Иркутск, Томская область, Ставропольский край, Владивосток [2; 7; 14; 5; 11; 12; 15; 10]. Продемонстрирована значительная разница показателей распространенности АтД у детей в зависимости от региона проживания. Распространенность симптомов АтД у детей 6-7 и 13-14 лет в Удмурдском крае составила 32,4 и 15,5% [2], в Краснодарском крае – 7,9 и 5,3% [7], в Чебоксарах – 5,8 и 3,3 % [14], Ставропольском крае – 5,1 и 4,6 % [5], в Казани – 6,48 и 2,33 %

[11], в Новосибирске – 11,9 и 7,0 % [12], в Самарской области – 7,2 и 4,4 % [15], в Томской области – 5,13 и 5,53 % [10] соответственно.

1.1.3. Распространенность атопического дерматита среди детей дошкольного возраста

Благодаря исследованию ISAAC достаточно хорошо изучена распространенность АД среди детей школьного возраста. До 2021 года были опубликованы немногочисленные зарубежные исследования, демонстрирующие высокую распространенность АД среди детей дошкольного возраста. По результатам этих исследований распространенность АД среди детей дошкольного возраста в Швеции варьирует от 11,5 до 21,7% [45; 112], в Эфиопии – 9,6% [91], в Китае – 12,94% [121], в Дании – 15,0% [122], в Малайзии – 13,4% [120], в США от 15,0 до 24,0% [93; 154]. В большинстве случаев для оценки распространенности АД у дошкольников использовался опросник ISAAC, что позволяет сопоставить полученные данные в различных регионах. Согласно результатам исследования, проведенного с помощью данного опросника, распространенность АД среди дошкольников Италии составила 18,1% [118], Швеции – 13,4% [76], Бразилии – 24,6% [44], Южной Корее колеблется от 14,0 до 20,8% [116; 35; 119; 111], Эквадоре – 28,0% [44] (таблица 1). В 2021 году были впервые опубликованы результаты международного многоцентрового исследования у дошкольников [47]. В исследовании приняли участие страны Северной и Латинской Америки, страны Европы, страны Средней и Восточной Азии. Согласно полученным данным распространенность АД варьирует от 3,3 до 18,7%, в среднем распространенность АД составила 12,1%. В России проведено единственное исследование распространенности АД среди младшей возрастной группы г. Самары (первых 3-х лет жизни), по результатам которого показатель распространенности составил 19,4% [16]. Оценка распространенности АД среди

детей дошкольного возраста (3-6 лет) 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.

Таблица 1 – Результаты исследований распространенности АтД у детей дошкольного возраста.

Автор	Страна	Год публикации	Возраст, года	Распространенность%
Broberg и соавт [45]	Швеция	2000	5,5	11,5
Peroni и соавт [118]	Италия	2008	3-5	18,1
Larsson и соавт [76]	Швеция	2008	1-6	13,4
Silva и соавт [44]	Бразилия	2010	2-10	24,6
Lee и соавт. [116]	Южная Корея	2013	3-6	19,0
Baek и соавт. [35]	Южная Корея	2013	3-5	14,0
Choi и соавт [119]	Южная Корея	2013	0-6	19,1
Kim и соавт [111]	Южная Корея	2013	3-6	20,8
Broms и соавт [112]	Швеция	2013	1-6	21,7
Kelbore и соавт [91]	Эфиопия	2015	1-6	9,6
Guo и соавт [121]	Китай	2016	1-7	12,9
Engbretsen и соавт [122]	Дания	2017	0-2	15,0
Goh и соавт [120]	Малайзия	2018	0-2	13,4
McKenzie и соавт [93]	США	2019	5	15,0
Al-Naqeeb и соавт [154]	США	2019	0-5	24,0
Ochoa-Avilés и соавт [117]	Эквадор	2020	3-5	28,0

1.2. Распространенность дефицита витамина D и его влияние на течение и риск развития атопического дерматита у детей

1.2.1. Распространенность недостаточности и дефицита витамина D

Дефицит витамина D является одним из часто встречающихся гиповитаминозов. По результатам международного исследования «Vitamin D Standardization Program» дефицит 25(OH)D среди взрослой и детской популяции составил 13,0%. Среди детей 1-6 лет недостаток витамина D выявлен у 4,0-7,0% детей, среди детей 7-14 лет – у 1,0-8,0%, среди подростков 15-18 лет – у 12,0-40,0% в зависимости от региона [174]. В северных странах среди взрослой популяции отмечается высокая распространенность дефицита витамина D. В Канаде у 40,0% взрослой популяции зафиксирован дефицит 25(OH)D, у 7,4% – тяжелый дефицит [146], в Норвегии у 24,7% выявлен дефицит 25(OH)D, у 1,9% – тяжелый дефицит [185]. Высокая распространенность отмечается в странах Ближнего Востока – в Иордании – 56,0%, в Иране – 43,0% [181; 58]. Согласно двум мета-анализам распространенность дефицита 25(OH)D в Саудовской Аравии среди детского и взрослого населения колеблется от 63,5 до 81,0% [175; 34].

Среди детской популяции также отмечается высокая распространенность дефицита витамина D. Среди стран Азии распространенность дефицита 25(OH)D у детей и подростков колеблется от 28,0 до 57,8% [162; 137]. В северных странах, таких как Аляска, Канада дефицитное состояние регистрируется у 20,0 и 32,0% детей соответственно [71; 114]. В США среди подростков дефицит витамина D зафиксирован у 42,0%, а тяжелый дефицит у 4,6% [124]. Несмотря на высокую инсоляцию, высокая распространенность недостатка или дефицита 25(OH)D регистрируется в странах южных широт, таких как Новая Зеландия, Австралия. Частота распространенности у детей и подростков колеблется от 17,0 до 89,0%

[108; 115]. По данным многоцентрового исследования «Родничок», проведенного в 2013 году среди детей первых трех лет жизни, распространенность дефицита витамина D в России составила 27,0% в Москве, 29,0% – в Екатеринбурге, 30,0% – в Архангельске, 65,0% – в Новосибирске, 67,0% – в Казани, 73,0% – во Владивостоке [18].

По литературным данным отмечается неуклонный рост распространенности недостатка или дефицита 25(ОН)D. Так, в Южной Корее зарегистрирован рост распространенности дефицита 25(ОН)D среди мужчин и женщин с 51,0 и 68,2% соответственно в 2004 году, до 75,2 и 82,5% соответственно в 2014 году [186]. В США зарегистрировано снижение концентрации 25(ОН)D во взрослой популяции на 5-20 нмоль/мл в 2000-2004 по сравнению с 1988-1992гг. [141].

1.2.2. Роль витамина D в патогенезе атопического дерматита

АтД относится к мультифакториальным заболеваниям, патогенез которого связан с взаимодействием генетических и иммунологических механизмов, нарушением кожного барьера, а также воздействием факторов внешней среды [155; 151; 42; 151]. Иммунологические нарушения являются одним из ведущих механизмов в развитии АтД. Контакт кожи с аллергеном приводит к активации дендритных клеток (клетки Лангенгарса), которые мигрируют в регионарные лимфоузлы, где стимулируют дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Th2-лимфоциты с развитием Th2-иммунного ответа, который характеризуется повышенным синтезом таких провоспалительных цитокинов как IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-31 [9; 169; 20; 145; 1; 3]. Наиболее значимыми цитокинами, характерными для Th2-иммунного ответа, являются IL-4 и IL-13, которые способствуют миграции эозинофилов в очаг воспаления и стимулируют выработку IgE. При хроническом течении АтД преобладает Th1-иммунный ответ

с повышенным синтезом IFN_γ , IL-5 [9]. В ответ на выработку провоспалительных цитокинов снижается экспрессия генов, отвечающих за синтез филаггрина, лорикрина, что может приводить к нарушению кожного барьера и развитию вторичного инфицирования кожи [101; 6; 22].

В развитии АД значимая роль отводится воздействию внешних факторов. В качестве одного из внешних факторов изучается витамин D, который участвует в регуляции иммунного ответа в коже [157; 54]. Влияние на иммунный ответ связано с наличием на лимфоцитах, нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках специфического рецептора к витамину D – Vitamin D Receptor (VDR) [97; 171]. Опосредованно через VDR витамин D влияет на иммунный ответ в коже, угнетая активацию дендритных клеток и выработку IgE, а также провоспалительных цитокинов – IL-2, IL-4, IL-12, IL-13, IL-17, IFN_γ [168; 166; 72; 78; 13; 55; 21; 189]. Yip и соавт. в исследовании *in vitro* показали подавляющее воздействие метаболитов витамина D на продукцию IgE, при этом в исследовании *in vivo* при эпикутанном воздействии метаболитов витамина D отмечалось снижение IgE-опосредованной воспалительной реакции [94]. Кроме того, показано стимулирующее влияние витамина D на выработку тучными клетками противовоспалительного цитокина – IL-10 [28; 68]. В исследовании Di Filippo и соавт. продемонстрировано повышение воспалительных цитокинов у детей с АД по сравнению со здоровыми. После приема витамина D в течение 3-х месяцев отмечалось достоверное снижение уровня IL-4 ($9,01 \pm 7,05$ пг/мл и $1,36 \pm 4,26$ пг/мл соответственно; $p < 0,001$) [189]. Lipińska-Opałka et al. показали повышение среднего уровня IL-17 при снижении 25(OH)D менее 20 нг/мл по сравнению с контрольной группой (5,99 и 0,00 пг/мл соответственно) [172]. Anderson и соавт. и Bilovol с соавт. зафиксировали снижение уровня IL - 17 при использовании витамина D [177; 106].

Исследования свидетельствуют об участии витамина D в обеспечении защитной функции кожи, благодаря усилению синтеза кератиноцитами

антимикробных пептидов, таких как кателицидин [135; 190; 139; 114]. Витамин D может напрямую регулировать дифференцировку кератиноцитов посредством взаимодействия с VDR, что продемонстрировано в ранее проведенных исследованиях *in vitro* [86; 50]. По литературным данным снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови приводит к нарушению местного иммунного ответа кожи и нарушению ее барьерной функции, что приводит к развитию сенсibilизации к внешним аллергенам и является ключевым звеном патогенеза АтД. [51; 180; 75; 98].

1.2.3. Влияние витамина D на риск развития атопического дерматита

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению ассоциации уровня 25(OH)D в крови беременных женщин и в пуповинной крови новорожденных с развитием АтД, вопрос о влиянии витамина D на риск развития АтД к настоящему времени остается нерешенным. Так, Smith и соавт. зафиксировали повышение риска развития АтД к двум годам жизни у детей, матери которых имели дефицит 25(OH)D на первом триместре беременности (ОШ 4,76; ДИ 95% 1,38-16,47) [41]. Аналогичные результаты продемонстрированы в мета-анализе 2016 года [191]. По данным мета-анализа 2020 года продемонстрировано протективное влияние приема витамина D во время беременности или в первые годы жизни ребенка на риск развития АтД, однако степень достоверности полученных результатов низкая (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,64-1,11; $p = 0,23$) [64]. При изучении влияния концентрации 25(OH)D в пуповинной крови новорожденных на риск развития АтД в детском возрасте, Li и соавт. выявили увеличение частоты развития АтД у детей при уровне 25(OH)D в пуповинной крови < 30 нг/мл (57,0%), по сравнению с детьми, уровень 25(OH)D в пуповинной крови которых был ≥ 30 нг/мл – в 46,0% случаев ($p < 0,05$) [107].

Palmer и соавт. обнаружили снижение риска развития АтД у детей при средней концентрации 25(ОН)D в пуповинной крови > 50 нг/мл (ОШ 0,92; ДИ 95% 0,86-0,97; $p = 0,05$) [62].

Однако, опубликован ряд работ, не подтверждающих протективного влияния витамина D на риск развития АтД в детском возрасте, что было продемонстрировано в мета-анализе 2018 года – не обнаружено ассоциации концентрации 25(ОН)D в материнской крови во время беременности с риском развития АтД у детей [109]. Ruetr и соавт. выявили отсутствие профилактического эффекта от приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД к 2,5 годам жизни (ОШ 1,19; 95% ДИ 0,79-1,80; $p = 0,50$) [27], Bäck и соавт. показали повышение риска развития АтД у детей в 2,4 раза (ОШ-2,44; ДИ 95% 1,0-5,95) при потреблении витамина D на первом году жизни более 520 МЕ в сутки [60]. Таким образом, в настоящее время информация о влиянии витамина D на риск развития АтД остается противоречивой.

1.2.4. Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом

В большинстве исследований зафиксировано снижение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови у детей и взрослых с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками [182; 37; 59]. Cheng и соавт. показали статистически значимое снижение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови у взрослых и детей с АтД по сравнению со здоровыми ($18,58 \pm 0,29$ нг/мл и $19,20 \pm 0,15$ нг/мл соответственно; $p = 0,02$) [90]. Подобные результаты при изучении уровня 25(ОН)D у детей и здоровых сверстников получили Cheon и соавт. и Han и соавт. ($23,1 \pm 1,7$ нг/мл и $35,9 \pm 2,9$ нг/мл; $p = 0,05$); $15,06 \pm 4,64$ нг/мл и $16,25 \pm 6,60$ нг/мл; $p = 0,036$ соответственно) [184; 138]. Мета-анализ 2019 года подтверждает статистически значимое снижение концентрации 25(ОН)D у детей с АтД по

сравнению со здоровыми сверстниками ($p = 0,002$) [173]. Однако ряд исследователей не обнаружили различия концентрации 25(OH)D у пациентов с АтД и контрольной группой. Так, Lee и соавт. продемонстрировали сопоставимый уровень 25(OH)D у детей с АтД и здоровых сверстников (25,2 и 25,9 нг/мл; $p = 0,616$) [88], Nata и соавт. выявили сопоставимый уровень 25(OH)D у взрослых пациентов с АтД с контрольной группой (28,4 нг/мл и 30,1 нг/мл соответственно; $p = 0,64$) [30]. Cairncross и соавт. также зафиксировали статистически сопоставимые показатели концентрации 25(OH)D у детей с АтД и здоровых сверстников (53,0 и 52,0 нмоль/л соответственно; $p = 0,50$) [164]. Подобные результаты получены и другими исследователями [29; 176].

1.2.5. Ассоциация 25(OH)D в сыворотке крови со степенью тяжести атопического дерматита

Ряд исследователей демонстрирует ассоциацию концентрации 25(OH)D со степенью тяжести АтД. Так, Su и соавт. зафиксировали статистически значимое снижение концентрации 25(OH)D при среднетяжелом и тяжелом течении АтД по сравнению с легким у детей 2-16 лет ($p = 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно) [163]. Похожие данные демонстрируют работы Sanmartin и соавт. [153] и Farajzadeh и соавт. [38] – чем тяжелее АтД, тем ниже уровень 25(OH)D в сыворотке крови. Однако опубликованы исследования, в которых не обнаружена ассоциация концентрации 25(OH)D со степенью тяжести заболевания. Так, Robl и соавт. не выявили статистически значимых различий уровня 25(OH)D при легком, среднетяжелом и тяжелом течении АтД у детей ($22,1 \pm 7,3$; $20,8 \pm 6,5$ и $21,9 \pm 9,3$ нг/мл соответственно; $p = 0,60$) [142]. Похожие данные продемонстрированы Lee и соавт. – обнаружены сопоставимые значения концентрации 25(OH)D при легком, среднетяжелом и тяжелом АтД (27,2; 23,1 и 16,0 нг/мл соответственно; $p = 0,072$) [88].

Опубликованы исследования, демонстрирующие положительный эффект приема витамина D на тяжесть АтД. Так, Amestejani и соавт. показали статистически значимое снижение индекса SCORAD при добавлении к лечению витамина D ($24,8 \pm 4,1$ и $15,3 \pm 3,1$ балла соответственно; $p < 0,05$) [188]. Imoto и соавт. демонстрируют похожие результаты – прием витамина D в течение 3-х месяцев сопровождался статистически значимым увеличением уровня 25(OH)D в сыворотке крови по сравнению с исходным значением ($35,9$ и $23,7$ нг/мл соответственно; $p < 0,001$) и снижением тяжести АтД ($p < 0,001$) [187]. По результатам Camargo и соавт. среднее снижение индекса EASI после приема витамина D в течение 1 месяца составило 6,5 баллов, тогда как при приеме плацебо – на 3,3 балла ($p = 0,04$) [133]. Аналогичные результаты продемонстрированы Sidbury и соавт. – статистически значимое снижение индекса EASI у детей, получавших витамин D, по сравнению с группой плацебо (на 4,6 и 2,2 балла соответственно; средняя разница снижения индекса – 2,4 балла (95% ДИ от -8,4 до -3,7; $p = 0,40$) [132]. Положительное влияние приема витамина D на тяжесть АтД подтверждено мета-анализами 2016 г. – снижение индекса SCORAD на 5,85 баллов (95 % ДИ от -7,66 до -4,05; $p = 0,12$) [183; 84] и двумя мета-анализами 2019 г. – снижение индекса SCORAD на 11 баллов (95% ДИ от -13 до -9; $p < 0,0001$) при введении витамина D в суточной дозе 1000-2000 МЕ в сутки в течение 1-2 месяцев пациентам с АтД [173] и снижение индекса SCORAD в среднем на 5,96 баллов (95% ДИ от -7,69 до -4,23; $p < 0,001$) соответственно [39].

1.2.6. Ассоциация концентрации 25(OH)D в сыворотке крови с уровнем специфических IgE к энтеротоксинам золотистого стафилококка у пациентов с атопическим дерматитом

Золотистый стафилококк относится к факторам, осложняющим течение АтД [147; 161]. Согласно исследованиям Di Domenico и соавт. колонизация золотистого стафилококка при легком течении АтД встречается в 28,0% случаев, при среднетяжелом – в 56,6%, при тяжелом – в 76,9% случаев [77]. Белки клеточной стенки золотистого стафилококка способны изменять pH кожи и активировать факторы адгезии. Золотистый стафилококк, способен прочно прикрепляться к поверхности кератиноцитов, а также проникать через межклеточные пространства рогового слоя эпидермиса, образуя биопленку, которая имеет важное значение для адгезии золотистого стафилококка к коже и устойчивости к антибактериальным препаратам [148; 113; 22]. Кроме того, золотистый стафилококк способен продуцировать различные энтеротоксины, наиболее значимыми из которых являются типы А (SEA) и В (SEB), которые выступают в качестве суперантигенов, вызывающих формирование IgE-опосредованной сенсibilизации к ним [23; 19; 69]. Так, Campbell и соавт. зафиксировали статистически значимое повышение уровня специфических IgE к SEB у детей с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками (79,0 и 57,0% соответственно; $p = 0,03$) [53]. Подобные выводы сделаны и другими исследователями. Tomczak и соавт. в исследовании среди детей и взрослых обнаружили сенсibilизацию к SEA и SEB у детей и взрослых с АтД в 79,8% случаев [165], Lin и соавт. выявили статистически значимую разницу уровня специфических IgE к SEA/SEB у детей с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками ($p < 0,001$) [58].

В единичных работах рассматривается связь уровня 25(OH)D с уровнем специфических IgE к энтеротоксинам золотистого стафилококка. Так, Rayan и соавт. зафиксировали обратную ассоциацию концентрации 25(OH)D с уровнем специфических IgE к энтеротоксинам золотистого стафилококка у пациентов с АтД ($r = -0,455$; $p = 0,011$) [134].

1.2.7. Ассоциация концентрации 25(OH)D в сыворотке крови с уровнем специфических IgE к аллергенам у пациентов с атопическим дерматитом

Согласно опубликованным исследованиям научные данные об ассоциации концентрации 25(OH)D с уровнем специфических IgE к пищевым и/или ингаляционным аллергенам у пациентов с АтД противоречивы. Ergun и соавт. не выявили ассоциации концентрации 25(OH)D с сенсibilизацией к пищевым аллергенам ($p > 0,05$) [83]. Аналогичные результаты продемонстрированы Cheng и соавт. [90] и Baek и соавт. [178]. Guo и соавт. показали связь уровня 25(OH)D у детей с АтД с уровнем IgE к эпителию собаки ($p = 0,012$), в то время как ассоциации с клещами домашней пыли и пищевыми аллергенами не выявлено ($p > 0,05$) [43]. Однако Sharief и соавт. выявили ассоциацию концентрации 25(OH)D с сенсibilизацией к большинству ингаляционных и пищевых аллергенов ($p < 0,05$) [180].

Таким образом, в настоящее время достоверные данные о распространенности АтД среди детей 3-6 лет жизни остаются неизвестными. Данные о влиянии 25(OH)D на риск развития АтД у детей, степень тяжести заболевания, сенсibilизацию к аллергенам и к энтеротоксинам золотистого стафилококка остаются противоречивыми, что определяет актуальность исследовательской работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование одобрено локальным независимым комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 456-3) и согласовано с Министерством образования и науки Алтайского края.

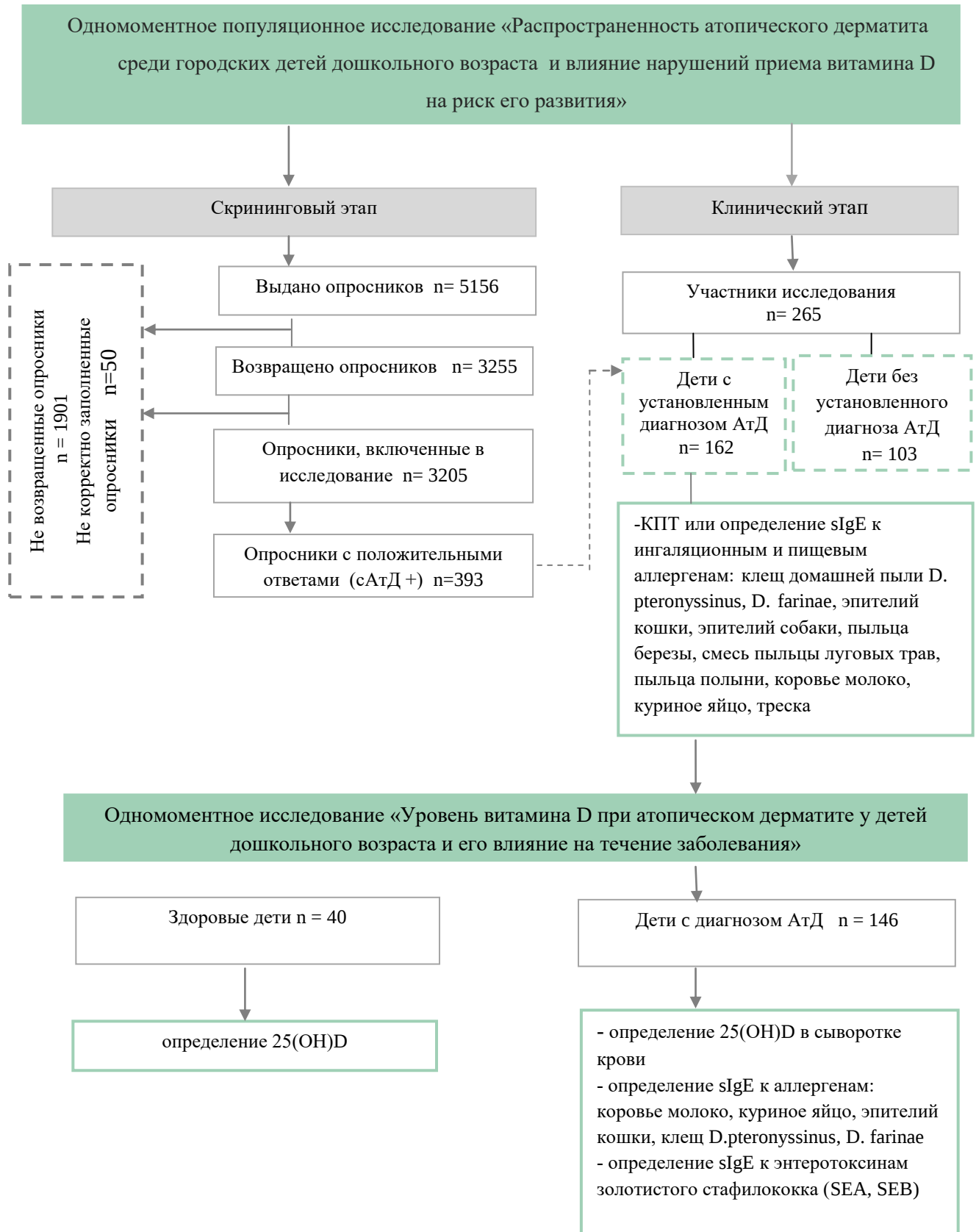
Учреждения, на базе которых проводились исследования:

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра пропедевтики детских болезней (г. Барнаул).
- Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская детская клиническая больница №7», отделение аллергологии и иммунологии (г. Барнаул).
- Поликлиника «Консультативно-диагностический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Барнаул).
- Федеральная медицинская компания «Лаборатория Гемотест» (г. Москва).
- Федеральная медицинская компания «Клинико-диагностическая лаборатория KDL» (г. Москва).
- Детские дошкольные образовательные учреждения г. Барнаула, г. Бийска, г. Новоалтайска, г. Рубцовска, г. Камня-на-Оби.

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»

Схема исследований представлена на рисунке 1.



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

Рисунок 1. Схема диссертационного исследования.

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

Критерии включения в исследование:

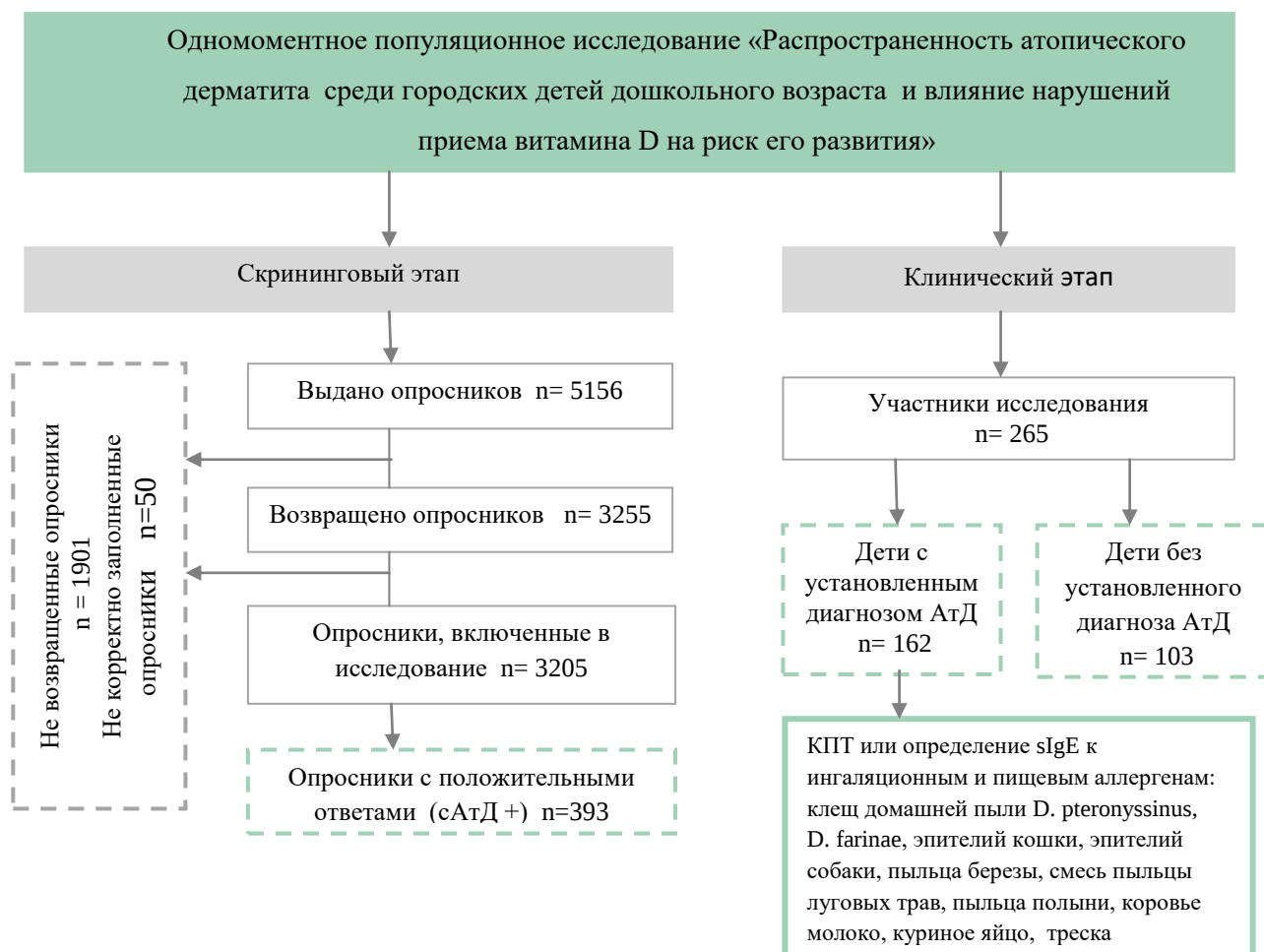
- дети, посещающие дошкольные образовательные учреждения
- возраст 3-6 лет
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании

Используемые методы исследования:

- Эпидемиологические:
 - разработка дизайна исследования
 - расчет численности выборки
 - подготовка и одобрение протокола исследования
 - проведение анкетирования родителей/законных представителей детей 3-6 лет, посещающих дошкольные образовательные учреждения
- Клинические:
 - сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни
 - физикальный осмотр участников исследования
- Аллергологические:
 - кожные прик-тесты со стандартизованными диагностическими экстрактами аллергенов ингаляционной и пищевой групп (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, клещ *Dermatophagoides farinae*, эпителий кошки, эпителий собаки, пыльца березы, смесь пыльцы луговых трав, пыльца полыни, коровье молоко, куриное яйцо, треска), компании Allergopharma Joachim Ganzer KG (Германия).

- определение специфических IgE методом иммунофлюоресценции на трехмерной твердой пористой фазе на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция) к ингаляционным и пищевым аллергенам (клещи домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, перхоть кошки, перхоть собаки, пыльца березы, пыльца тимopheевки, пыльца полыни, коровье молоко, куриное яйцо, треска).

Исследование проведено с целью оценки истинной распространенности АтД у детей 3-6 лет и оценки влияния нарушений приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД. Исследование состояло из двух этапов – скринингового и клинического (рисунок 2).



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

Рисунок 2. Схема одномоментного популяционного исследования
 «Распространенность атопического дерматита среди городских детей
 дошкольного возраста и влияние нарушений приема витамина D на риск его
 развития»

2.1.1. Скрининговый этап

Скрининговый этап выполнен на выборке городских детей, проживающих в пяти городах Алтайского края и посещающих дошкольные образовательные учреждения. Среди 356 городских образовательных дошкольных учреждений Алтайского края случайным образом выбрано 78, из них 45 в г. Барнаул ($n = 3047$), 8 – в г. Новоалтайск ($n = 456$), 10 – в г. Бийск ($n = 854$), 10 – в г. Рубцовск ($n = 631$), 5 – в г. Камень-на-Оби ($n = 168$) (рисунок 3).



Рисунок 3 – Города Алтайского края, принявшие участие в исследовании

Целью данного этапа было изучение распространенности симптомов АтД и оценка влияния нарушений приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД к 3-6 годам.

Выборка детей для участия в скрининговом этапе рассчитывалась с помощью компьютерной программы EpiInfo версия 7.2.2.6 (CDC, США): учитывалась численность городских детей 3-6 лет, проживающих в городских условиях на территории Алтайского края ($n = 92350$ человек), средняя распространенность АТД среди дошкольников по данным литературы – 20%, допустимая ошибка 1,5% и 95% доверительный интервал. Таким образом, численность выборки составила 2653 человека. С учетом ожидаемого возврата анкет около 50%, было решено раздать 5156 анкет.

Для изучения распространенности симптомов АТД использовали опросник, содержащий вопросы валидизированного опросника ISAAC (модуль «Атопический дерматит» для детей 6-7 лет). Для изучения влияния нарушения приема витамина D на первом году жизни на риск развития АТД к 3-6 годам использовали дополнительный опросник.

Опросник для оценки распространенности симптомов АТД:

Паспортная часть:

- город проживания
- номер дошкольного учреждения
- пол ребенка
- возраст ребенка
- дата заполнения опросника
- номер телефона родителя, имя и отчество

Основная часть:

- 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?

- Доктор когда-нибудь ставил Вашему ребенку диагноз «атопический дерматит»?

Опросник для оценки влияния нарушения приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД к 3-6 год жизни:

- Принимал ли Ваш ребенок витамин D в профилактической дозе на первом году жизни? да ☐, нет ☐
- Регулярно (ежедневно) ли принимал Ваш ребенок витамин D в профилактической дозе на первом году жизни? да ☐, нет ☐
- Ваш ребенок принимал витамина D в профилактической дозе более 6 месяцев? да ☐, нет ☐

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?».

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?

Опросники выдавались воспитателями дошкольных учреждений и заполнялись родителями/законными представителями на родительских собраниях или дома. Через две недели опросники забирались у воспитателя.

Исследователями фиксировалось количество выданных опросников и количество возвращенных. Для скринингового этапа исследования информированное согласие не требовалось, поскольку предполагалось, что возвращенные заполненные опросники являются добровольным согласием на участие в исследовании.

Вся полученная из заполненных опросников информация заносилась в электронную базу данных в программе «Microsoft Excel». Каждому опроснику присваивался индивидуальный номер, данные вносились в закодированном виде с целью исключения любой идентифицирующей информации. Опросники с персональными данными (имя и отчество родителя, номер телефона) подлежали хранению в месте с ограниченным доступом.

2.1.2. Клинический этап

Целью клинического этапа явилось изучение истинной распространенности АтД среди детей дошкольного возраста и клинико-аллергологической характеристики АтД у детей 3-6 лет. По результатам скринингового этапа сформирована выборка детей с симптомами АтД для участия в клиническом этапе ($n = 393$). Пациентом 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?»

Родители 265/393 (67,4%) согласились принять участие в дальнейшем исследовании с проведением аллергологического обследования. Соответственно 128/393 (32,6%) человек отказались от участия в исследовании. Все участники

подписали «Информированное согласие», в котором отображена информация о методах исследования, о возможных негативных реакциях в ходе исследования, о хранении персональных данных, возможности отказа от участия исследования.

Терминология, используемая в исследовании:

Диагноз АтД на клиническом этапе исследования верифицировался врачами-исследователями на основании критериев J.M. Hainifin и G. Rajka [24] (для постановки диагноза необходимо сочетание 3-х основных и не менее 3-х дополнительных критериев):

Основные критерии:

- наличие кожного зуда
- наличие типичной морфологии и локализации поражения кожи: у детей первых лет жизни – покраснение и высыпания на лице и разгибательных поверхностях конечностей, у детей более старшего возраста и взрослых лиц – лихенификация и расчёсы в области сгибов конечностей

- хроническое рецидивирующее течение
- наличие атопических заболеваний у пациента или его родственников

Дополнительные критерии:

- наличие ксероза
- «складчатые» ладони и подошвы или фолликулярный гиперкератоз
- наличие повышенного содержания общего и sIgE в сыворотке крови
- дебют заболевания до 2 летнего возраста
- склонность к кожным инфекциям (*S. aureus*, *H. simplex*)
- локализация кожного процесса на кистях и стопах
- наличие экземы сосков
- наличие хейлита
- рецидивирующие конъюнктивиты
- наличие симптома Денни-Моргана (дополнительная складка нижнего века)
- кератоконус

- передняя субкапсулярная катаракта
- гиперпигментация кожи периорбитальной области
- бледность/эритема лица
- наличие себорейной экземы
- складки на передней поверхности шеи
- зуд при повышенном потоотделении
- обострение процесса и усиление зуда под влиянием провоцирующих факторов (шерстяная одежда, мыло, аллергены, раздражители, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.)
- перифолликулярная акцентуация
- непереносимость пищи
- сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом)
- белый дермографизм.

Степень тяжести заболевания определяли с помощью объективного индекса SCORAD [56; 103], который рассчитывался согласно формуле $A/5 + 7*B/2$, где

A – распространенность кожного процесса (% поверхности тела):

- передняя поверхность головы (4,5%)
- задняя поверхность головы (4,5%)
- передняя поверхность туловища (18%)
- задняя поверхность туловища (18%)
- гениталии (1%)
- передняя поверхность левой руки (4,5%)
- задняя поверхность левой руки (4,5%)
- передняя поверхность правой руки (4,5%)
- задняя поверхность правой руки (4,5%)
- передняя поверхность левой ноги (9%)
- задняя поверхность левой ноги (9%)

- передняя поверхность правой ноги (9%)
- задняя поверхность левой ноги (9%)

В – сумма оценок выраженности клинических проявлений болезни (эритема, отек/папулы, корки/мокнутые, эскориации, лихенификации, сухость кожи) от 0 до 3 баллов, где 0 – проявления отсутствуют, 1 – легкие проявления, 2 – умеренные проявления, 3 – тяжелые проявления.

Легкая степень тяжести выставлялась при значении индекса SCORAD < 15 баллов – легкая степень тяжести, 15-40 – средняя, >40 – тяжелая степень.

Сенсибилизацию к аллергенам регистрировали при положительных прик-тестах или повышении уровня специфических IgE как минимум к одному аллергену в сыворотке крови > 0,35 кЕ/л.

Полисенсibilизация оценивалась при положительных прик-тестах или повышении специфических IgE к двум и более аллергенам.

На клиническом этапе всем пациентам проведено аллергологическое обследование с 11 стандартизованными экстрактами аллергенов компании Allergopharma Joachim Ganzer KG (Германия) – 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. Кожное тестирование проводилось в соответствии со стандартами, утвержденными Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии, в отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» в процедурном кабинете, оснащенном укладкой для оказания неотложной медицинской помощи. В качестве положительного контроля использовался раствор гистамина 10 мг/мл, в качестве отрицательного тест контроля использовался салин. Результат оценивали через 20 минут после постановки. Перед использованием аллергенов для кожного тестирования проверялось название, срок годности и велась запись последовательности нанесения. Аллерген

наносили на внутреннюю поверхность предплечий на обеих руках, с предварительно обработанной спиртовой салфеткой поверхности, на расстоянии 3 см друг от друга, от локтевой ямки и области запястья. Механические проколы осуществляли скарификатором кожным стерильным (для прик-теста) МИЗ Медбелпрос (Беларусь). Положительным считался тест при появлении папулы более 3 мм по сравнению с отрицательным контролем. При наличии противопоказаний, проведение кожного прик-тестирования не осуществлялось.

Противопоказания для проведения кожных прик-тестов:

- обострение АТД;
- прием блокаторов H1-гистаминовых рецепторов в течение последних семи дней;
- наличие сопутствующих аллергических заболеваний в стадии обострения;
- дермографическая крапивница;
- прием топических глюкокортикостероидов в течение последних семи дней;
- прием оральных глюкокортикостероидов в течение последних семи дней;
- прием антидепрессантов и транквилизаторов;
- применение анти- IgE препаратов.

Всем детям с противопоказаниями к проведению кожного прик-тестирования проведено аллергологическое исследование *in vitro* путем определения специфических IgE к ингаляционным и пищевым аллергенам (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, перхоть кошки, перхоть собаки, пыльца березы, пыльца тимopheевки, пыльца полыни, коровье молоко, куриное яйцо, треска). Осуществлялось однократное взятие венозной крови из кубитальной вены в объеме 5 мл в условиях процедурного кабинета отделения аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская

больница № 7». Кровь центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Для оценки специфических IgE использован метод иммунофлюоресценции на трехмерной твердой пористой фазе на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 (Phadia AB, ThermoFisherScientific, Швеция). Аналитическая чувствительность теста 0,1 кЕ/л. Внутрисерийный коэффициент вариации для концентраций IgE – от 0,35 до 100 кЕ/л: варьирует в пределах 4-5% (межсерийный – 4-9%). Пробирки с полученной сывороткой крови для определения уровня специфических IgE хранили при температуре 2-8⁰С, но не более 2 ч, а затем транспортировали в термоконтейнерах при температуре 5-8 ⁰С в офис федеральной медицинской компании «Лаборатория Гемотест» (г. Барнаул).

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

Проведено одномоментное исследование с целью изучения влияния концентрации витамина D на течение АтД у детей дошкольного возраста. Исследование проведено в период с февраля 2020 по январь 2021 года (исключая май - сентябрь).

Для исследования сформировано две независимых выборки: дети с АтД (n = 146) и здоровые сверстники (n = 40) (рисунок 4).

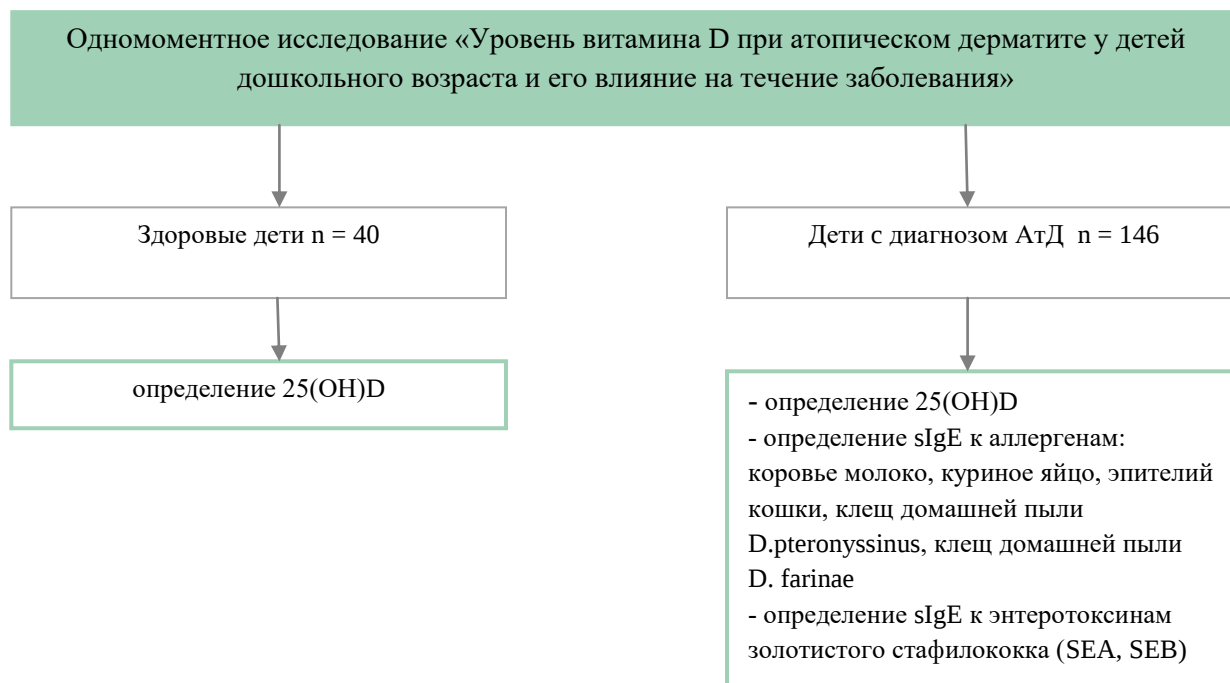


Рисунок 4. Схема одномоментного исследования «Уровень витамина D при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста и его влияние на течение заболевания»

Критерии включения:

- 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

Критерии невключения:

- наличие острого или хронического заболевания (кроме АтД)

В исследование включены дети с АтД, которые приняли участие в одномоментном популяционном исследовании «Распространенность атопического дерматита среди городских детей дошкольного возраста и влияние нарушений приема витамина D на риск его развития». Для формирования выборки контрольной группы в поликлинике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России «Консультативно-диагностический центр» (г. Барнаул) на информационном стенде было размещено объявление с приглашением принять участие в исследовании, с контактными номерами телефонов исследователя. 48 родителей/законных представителей согласились принять участие. Родителей детей, связавшихся с исследователем, приглашали на прием в отделение аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Городская детская больница № 7». После осмотра и сбора анамнеза было отобрано 40 детей, 8 детей не вошли в исследование по причине наличия критериев невключения.

Методы исследования:

- интервьюирование с использованием опросника
- сбор анамнеза жизни
- физикальный осмотр
- определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови
- определение специфических IgE к ингаляционным и пищевым аллергенам
- определение уровня специфических IgE к энтеротоксинам золотистого стафилококка типа А и В

Опросник для интервьюирования:

- пол
- возраст
- дата заполнения опросника

- наличие сопутствующих аллергических заболеваний – аллергический ринит, бронхиальная астма
- отягощенность анамнеза по аллергическим заболеваниям со стороны матери или отца, сиблингов

Терминология, используемая в исследовании

Ребенок с АД считался пациент при наличии сочетания 3-х основных и не менее 3-х дополнительных критериев J.M. Hainifin и G. Rajka (подробное описание п. 2.1.2)

Степень тяжести АД определяли с использованием объективного индекса SCORAD (подробное описание в п. 2.1.2).

Сенсибилизация к аллергенам диагностировалась при уровне специфических IgE $> 0,35$ кЕ/л как минимум к одному аллергену.

Сенсибилизация к энтеротоксинам золотистого стафилококка типа А и В диагностировалась при уровне специфических IgE $> 0,1$ кЕД/л.

Полисенсibilизация диагностировалась при повышении специфического IgE $> 0,35$ кЕ/л к двум и более аллергенам.

Всем участникам исследования проводился однократный забор крови из локтевой вены в объеме 5 мл. После центрифугирования в течение 10 мин. при скорости 3000 об./мин., образцы сывороток забирались курьером лабораторной службы «KDL» (г. Барнаул) с последующей транспортировкой в вертикальном положении при температуре $2-8^{\circ}\text{C}$ самолетом в г. Москва.

Концентрацию 25(OH)D определяли хемилюминисцентным иммуноанализом на микрочастицах на анализаторе Architect (Abbot, США). Аналитическая чувствительность теста ≤ 4 нг/мл. Внутрисерийный коэффициент вариации для диапазона концентраций 25(OH)D от 8 до 160 нг/мл составляет от 1,4 до 3,7%, межсерийный – от 2,6 до 3,8%. 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.

Специфические IgE определяли к ингаляционным и пищевым аллергенам (клещам *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, эпителию и перхоти кошки, белкам коровьего молока, куриному белку) аллергенам методом иммунофлюоресценции на трехмерной твердой фазе на автоматическом анализаторе Immunoscap 250 (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция). Аналитическая чувствительность теста – 0,1 кЕ/л. Внутрисерийный коэффициент вариации для концентраций специфических IgE – от 0,35 до 100 кЕ/л: варьирует в пределах от 4 до 5% (межсерийный – 4-9%).

Специфические IgE к энтеротоксинам золотистого стафилококка типа А и В определяли хемилюминисцентным иммуноанализом на автоматическом анализаторе Immulite 2000 (SIEMENS, США). Аналитическая чувствительность – 0,03 кЕД/л. Коэффициент вариации 0,10-100 кЕД/л.

2.3. Статистическая обработка данных

Расчет выборки для скринингового этапа проведен с помощью компьютерной программы EpiInfo версия 7.2.2.6 (CDC, США), где учитывалась численность городских детей 3-6 лет, проживающих в городских условиях на территории Алтайского края, средняя распространенность АтД среди дошкольников по данным литературы, допустимая ошибка 1,5% и 95% доверительный интервал.

Распространенность АтД в популяции рассчитывали по формуле: $A/N \times B$, где А – число участников, ответивших утвердительно на вопросы скрининговой анкеты; N – численность выборки скринингового этапа исследования; В – число участников в процентном соотношении с подтвержденным диагнозом АтД на клиническом этапе (адаптировано из [25]).

Анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 23.0, SPSS, IBM Company, США).

Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова.

Количественные признаки с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) в виде $M \pm SD$.

Количественные признаки с асимметричным распределением представлены медианой (Me), первым (Q1) и третьим (Q3) квартилями.

Для сравнения частот качественных признаков использовался хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Для сравнения количественных признаков с нормальным распределением применяли критерий Стьюдента (t)

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) Значения коэффициента $\leq 0,29$ указывают на наличие слабой связи; 0,3–0,69 – на связь умеренной силы; $\geq 0,7$ – на сильную связь.

Для оценки влияния фактора риска на развитие АтД использовали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СРЕДИ ГОРОДСКИХ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА И ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ПРИЕМА ВИТАМИНА D НА РИСК ЕГО РАЗВИТИЯ

На скрининговом этапе оценка распространенности АтД проведена с помощью опросника, содержащего 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 2 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?».

По результатам скринингового этапа получено 393/3205 (12,3%) опросника с положительными ответами на вопросы «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка отмечалась зудящая сыпь?» и «Поражала ли эта сыпь какие-нибудь из следующих мест: локтевые сгибы, подколенные сгибы, впереди лодыжек, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей?». Таким образом, распространенность симптомов АтД по результатам скринингового обследования составила 12,3%. Распространенность симптомов АтД на скрининговом этапе среди мальчиков и девочек, а также среди детей 3-4 и 5-6 лет сопоставима. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Распространенность симптомов атопического дерматита среди городских детей 3-6 лет: результаты скринингового этапа исследования

показатель	Дети 3-4 лет			p*	Дети 5-6 лет			p*	Дети 3-6 лет			p*	p**
	мал n = 846	дев n = 773	всего n=1619		мал n = 811	Дев n = 775	всего n=1586		мал n= 1657	дев n = 1548	всего n = 3205		
Симптомы АтД, абс. %	88 (10,4)	103 (13,3)	191 (11,7)	0,069	104 (19,6)	98 (15,3)	202 (17,5)	0,916	192 (11,6)	201 (12,9)	393 (12,3)	0,093	0,418

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

Родители/законные представители 265/393 (67,4%) детей согласились на дальнейшее участие в исследовании, тогда как 128/393 (32,6%) – отказались от участия. Из 265 детей 162 (61,1%) мальчика и 103 (38,9%) девочки, средний возраст составил $4,4 \pm 1,2$ года.

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. Таким образом, распространенность симптомов АтД среди детей 3-6 лет составила 7,4 % (таблица 3). Из 162 детей, которым на клиническом этапе выставлен диагноз АтД, 150 (92,5%) имели ранее установленный в учреждениях практического здравоохранения диагноз.

Таблица 3 – Распространенность атопического дерматита среди городских детей 3-6 лет: результаты клинического этапа исследования

Возраст, лет	Распространенность атопического дерматита, %			p
	мальчики	девочки	итого	
3-4	6,8 $88^{\dagger}/846^{\dagger\dagger} \times 66,2\%^{\dagger\dagger\dagger}$	9,7 $103/773 \times 74,0 \%$	8,2 $191/1619 \times 69,4 \%$	0,473
5-6	6,6 $104/811 \times 51,2 \%$	6,8 $98/775 \times 53,8\%$	6,7 $202/1586 \times 52,6 \%$	0,909
Итого	6,8 $192/1657 \times 58,7\%$	8,3 $201/1548 \times 64,1 \%$	7,4 $393/3205 \times 61,1 \%$	0,530
Примечание – $\dagger$ – количество участников, ответивших «Да» на вопросы скрининговой анкеты; $\dagger\dagger$ – численность выборки скринингового этапа исследования; $\dagger\dagger\dagger$ – число участников в процентном соотношении с подтвержденным диагнозом АтД на клиническом этапе.				

При сравнении данных, не выявлено статистически значимой разницы распространенности АтД среди мальчиков и девочек 3-6 лет ($p = 0,530$).

3.1. Клинико-аллергологическая характеристика атопического дерматита у детей 3-6 лет

Согласно полученным данным в преобладающем большинстве детей – у 122 (75,3%) выявлена легкая степень тяжести АД, у 34 (21,0%) детей – средняя степень тяжести и у 6 (3,7%) детей – тяжелая. Среди детей 3-4 лет тяжелая степень тяжести заболевания статистически чаще регистрировалась у девочек ($p = 0,043$), а среди детей 5-6 лет – у мальчиков ($p = 0,041$).

У 45,6% детей с АД 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 ($p = 0,018$). Мальчики 5-6 лет чаще имеют сочетанные аллергические заболевания по сравнению с девочками аналогичного возраста ($p = 0,016$) (таблица 4).

Таблица 4 – Клиническая характеристика атопического дерматита и сопутствующие аллергические заболевания у городских детей 3-6 лет

[illegible]

По данным аллергологического исследования сенсibilизация хотя бы к одному аллергену выявлена у 126 (77,7%) детей. Не выявлено статистически значимых различий частоты сенсibilизации между мальчиками и девочками 3-6 лет ($p = 0,106$). 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).

Дети 5-6 лет достоверно чаще сенсibilизированы по сравнению с детьми 3-4 лет к пыльцевым ($p = 0,017$). Мальчики 5-6 лет чаще сенсibilизированы к пыльцевым аллергенам ($p = 0,002$) (таблица 5).

Таблица 5 – 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 абс./ % n = 53	дев абс./ % n = 40	всего абс./ % n = 93		мал абс./ % n = 41	дев абс./ % n = 28	всего абс./ % n = 69		мал абс./ % n = 94	дев абс./ % n = 68	всего абс./ % n = 162		
Пыльцевые аллергены	11/21	14/35	25/27	0,392	25/61	6/21	31/45	0,002	36/38	20/29	56/34,5	0,241	0,017
Клещи домашней пыли	11/21	9/22	20/21	0,840	15/36	7/25	22/32	0,311	26/28	16/23	42/25,9	0,554	0,137
Эпидермальные аллергены	4/7	6/15	10/11	0,251	8/19	2/7	10/14	0,152	12/13	8/12	20/12,3	0,849	0,475
Пищевые аллергены	14/26	14/35	28/30	0,372	7/17	9/32	16/23	0,423	21/22	23/33	44/27,3	0,105	0,328

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

Среди пыльцевых аллергенов наиболее часто регистрировалась сенсibilизация к пыльце березы – у 38 детей (23,4%). Среди детей 5-6 лет сенсibilизация преобладала у мальчиков ($p = 0,006$). Частота сенсibilизации к березе среди мальчиков и девочек 3-6 лет была статистически сопоставимой ($p = 0,464$).

К пыльце луговых трав чаще сенсibilизированы дети 5-6 лет по сравнению с детьми 3-4 лет ($p < 0,001$). Частота сенсibilизации к луговым травам среди мальчиков и девочек 5-6 лет статистически сопоставима ($p = 0,897$).

При анализе спектра сенсibilизации наиболее часто отмечалась сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли (25,3%) и эпидермальным аллергенам (12,3%). Не выявлено статистически значимой разницы частоты сенсibilизации среди мальчиков и девочек 3-6 лет к эпителию кошки ($p = 0,528$) и к перхоти собаки ($p = 0,762$).

Среди пищевых аллергенов наиболее часто регистрируется сенсibilизация к куриному яйцу (18,7%) и коровьему молоку (20,3%). У детей 5-6 лет чаще выявлена сенсibilизация к треске ($p = 0,019$). Среди детей 3-4 и 5-6 лет не выявлено статистически значимой разницы частоты сенсibilизации к коровьему молоку ($p = 0,678$), куриному яйцу ($p = 0,751$) и пшенице ($p = 0,099$) (таблица 6).

Таблица 6 – Частота сенсibiliзации к аллергенам у городских детей 3-6 лет с атопическим дерматитом.

Аллергены	Дети 3-4 лет абс./ %			р*	Дети 5-6 лет абс./ %			р*	Дети 3-6 лет абс./ %			р*	р**
	мал n = 53	дев n = 40	всего n=93		мал n =41	дев n = 28	всего n =69		мал n = 94	дев n = 68	всего n = 162		
Ингаляционные аллергены													
Клещи домашней пыли	11/21	9/22	20/21	0,840	15/36	7/25	22/32	0,311	25/26	16/23	41/25,3	0,658	0,137
Эпителий кошки	4/7	4/10	8/9	0,677	6/15	2/7	8/11	0,340	10/11	6/9	16/9,8	0,703	0,528
Эпителий собаки	–	2/5	2/2	0,100	2/5	–	2/3	0,158	2/2	2/3	4/2,4	0,742	0,762
Пыльца березы	9/17	12/30	21/22	0,138	15/30	2/7	17/24	0,006	24/25	14/20	38/23,4	0,464	0,760
Микст луговых трав	–	–	–	–	6/15	4/14	10/14	0,968	6/6	4/9	10/6,1	0,897	< 0,001
Пыльца полыни	2/4	2/5	4/4	0,773	6/15	2/7	8/11	0,340	8/8	4/9	12/7,4	0,529	0,080
Пищевые аллергены													
Коровье молоко	9/17	11/27	20/21	0,222	7/17	6/21	13/19	0,650	16/17	17/25	33/20,3	0,214	0,678
Куриное яйцо	7/13	11/27	18/19	0,085	5/12	7/25	12/17	0,169	12/13	18/26	30/18,5	0,027	0,751
Треска	–	–	–	–	2/5	2/7	4/6	0,693	2/2	2/3	4/2,4	0,742	0,019
Пшеница	–	–	–	–	2/5	–	2/3	0,236	2/2	–	2/1,2	0,227	0,099
Примечание – * –достоверность различий между мальчиками и девочками; ** –достоверность 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 5.

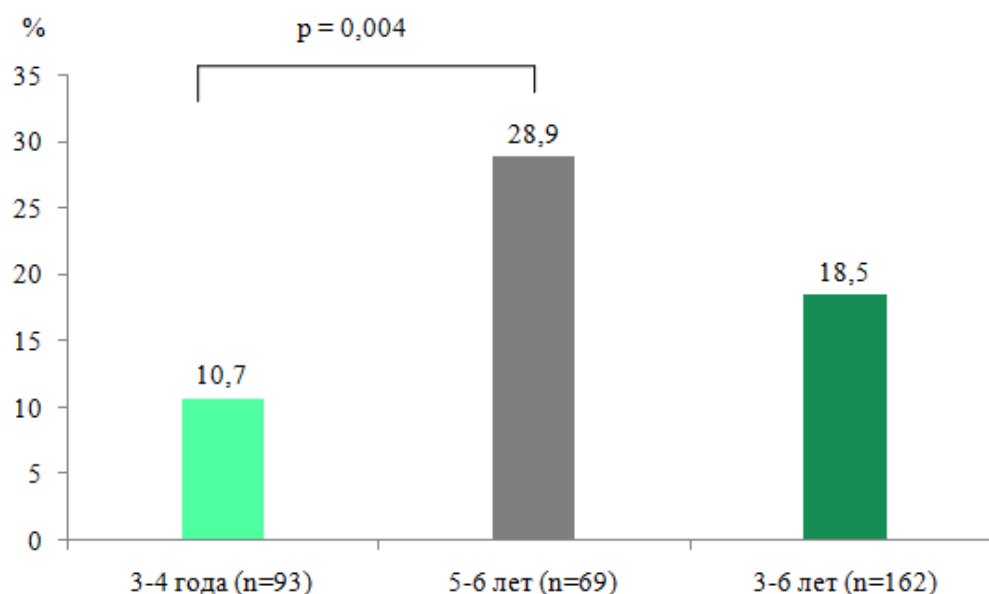


Рисунок 5 – Частота полисенсibilизации среди детей 3-6 лет с атопическим дерматитом в зависимости от возраста

Среди мальчиков 3-4 лет полисенсibilизация отмечена у 3 (6,0%) детей, а среди 5-6 лет – у 17 (41,0%) ($p < 0,001$). Среди девочек частота полисенсibilизации чаще выявлялась в группе 3-4 лет – у 7 (17,0%) по сравнению с группой 5-6 лет – 3 (11,0%) ($p = 0,437$).

Таким образом, истинная распространенность АД составила 7,4%. В преобладающем большинстве случаев отмечалась легкая степень АД (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 ($p = 0,004$).

3.2. 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.

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

Оценивали влияние нарушений приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД у детей вне зависимости от отягощенного

семейного аллергологического анамнеза, а также у детей с отягощенным и не отягощенным семейным аллергологическим анамнезом.

3.2.1. Влияние нарушений приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД к 3-6 годам вне зависимости от наличия отягощенного семейного аллергологического анамнеза

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%). Структура детей по характеру нарушений приема витамина D и отношение шансов представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Структура детей 3-6 лет по характеру нарушений приема витамина D на первом году жизни и отношение шансов развития atopического дерматита

Характер нарушений приема витамина D	Дети с АтД n = 162	Контроль ная группа n = 2915	p*	ОШ (95% ДИ)
Нарушения приема витамина D, абс./ %	94/58,0	787/26,9	<0,001	3,78(2,70-5,16)
в том числе:				
- не принимали витамин D, абс./ %	40/24,7	217/7,4	<0,001	4,05(2,77-5,97)
- нерегулярный прием витамина D, абс./ %	54/33,3	570/19,5	< 0,001	2,05(1,46-2,88)
Примечание – * – уровень статистической значимости				

Нарушения приема витамина D (полное отсутствие или нерегулярный прием) на первом году жизни повышают риск развития АтД к 3-6 годам жизни в 3,7 раза (ОШ 3,78; 95% ДИ 2,70-5,16). Отсутствие приема витамина

D повышает риск в 4 раза (ОШ 4,05; 95% ДИ 2,77-5,79), а нерегулярный прием – в 2 раза (ОШ 2,05; 95% ДИ 1,46-2,88).

3.2.2. Влияние нарушений приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД у детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом

У 98/162 (60,5%) детей с АтД отмечался отягощенный семейный аллергологический анамнез, среди детей контрольной группы – у 704/2915 (24,1%). Таким образом, в анализ включены данные 98 детей с АтД и 704 здоровых сверстников.

У детей с АтД с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом нарушения приема витамина D на первом году жизни регистрировались чаще по сравнению с детьми контрольной группы ($p < 0,001$). Отсутствие приема витамина D, нерегулярный прием также достоверно чаще отмечались у детей с АтД ($p < 0,001$; $p = 0,009$ соответственно). Структура детей по характеру нарушений приема витамина D с отягощенным семейным аллергологического анамнеза представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Структура детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом по характеру нарушений приема витамина D и отношение шансов развития атопического дерматита

Характер нарушений приема витамина D	Дети с АтД n = 98	Контроль ная группа n = 704	p*	ОШ (95% ДИ)
Нарушения приема витамина D, абс./ %	58/59,1	175/24,8	<0,001	4,38 (2,83-6,78)
в том числе:				
- не принимали витамин D, абс./ %	30/30,6	52/7,3	<0,001	5,53(3,30-9,25)
- нерегулярный прием витамина D, абс./ %	28/28,5	123/17,5	0,009	1,88(1,17-3,05)
Примечание – * – уровень статистической значимости				

Нарушения приема витамина D (полное отсутствие и нерегулярный прием) на первом году жизни у детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом повышают риск развития АтД к 3-6 годам более чем в 4 раза (ОШ 4,38; 95% ДИ 2,83-6,78). Полное отсутствие приема витамина D при отягощенном аллергологическом анамнезе повышает риск развития АтД к 3-6 годам жизни более чем в 5 раз (ОШ 5,53; 95% ДИ 3,30-9,25), а нерегулярный прием – почти в 2 раза (ОШ 1,88; 95% ДИ 1,17-3,05).

3.2.3. Влияние нарушений приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД у детей без отягощенного семейного аллергологического анамнеза

У 64/162 (39,5%) детей с АтД не отмечалось отягощенного семейного аллергологического анамнеза, среди детей контрольной группы – у 2211/2915 (75,8%). Таким образом, использовались данные 64 детей с АтД и 2211 здоровых сверстников. Структура детей без отягощенного семейного

аллергологического анамнеза по характеру нарушений приема витамина D представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Структура детей без отягощенного семейного аллергологического анамнеза по характеру нарушений приема витамина D и отношение шансов развития атопического дерматита

Характер нарушений приема витамина D	Дети с АтД n = 64	Контрольная группа n = 2211	p*	ОШ (95% ДИ)
Нарушения приема витамина D, абс./ %	36/56,2	612/27,7	< 0,001	3,35(2,03-5,55)
в том числе:				
- не принимали витамин D, абс./ %	10/15,6	165/7,5	0,016	2,29(1,14-4,59)
- нерегулярный прием витамина D, абс./ %	26/40,6	447/20,2	< 0,001	2,70(1,62-4,49)
Примечание – * – уровень статистической значимости				

У детей без отягощенного семейного аллергологического анамнеза нарушения приема витамина D повышают риск развития АтД к 3-6 годам более чем в 3 раза (ОШ 3,35; 95% ДИ 2,03-5,55). Полное отсутствие приема витамина D и нерегулярный прием повышают риск развития АтД к 3-6 годам в 2 раза (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,14-4,59 и ОШ 2,07; 95% ДИ 1,62-4,49).

Таким образом, 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 АтД к 3-6 годам жизни в 3 раза (ОШ 3,35; 95% ДИ 2,03-5,55). Наиболее значимое влияние на риск развития АтД оказывают нарушения приема витамина D среди детей с отягощенным

семейным аллергологическим анамнезом. Полный отказ от приема витамина D у детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом повышает риск развития АтД в 5,5 раз (ОШ 5,53; 95% ДИ 3,30-9,25), а нерегулярный прием – в 2 раза (ОШ 1,88; 95% ДИ 1,17-3,05). В то время как у детей без отягощенного семейного аллергологического анамнеза полный отказ от приема витамина D и нерегулярный прием повышают риск развития АтД у детей 3-6 лет в 2 раза (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,14-4,59 и ОШ 2,70; 95% ДИ 1,62-4,49 соответственно).

ГЛАВА 4. УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ

С целью изучения влияния уровня витамина D на течение АтД у детей дошкольного возраста проведено одномоментное исследование с участием двух независимых выборок – детей с АтД ($n = 146$) и здоровых сверстников ($n = 40$). Исследование проведено в период с февраля 2020 по январь 2021 гг. (исключая май-сентябрь).

Терминология, использованная в исследовании

Диагноз АтД выставлялся при наличии 3-х основных и не менее 3-х дополнительных критериев J.M. Hainifin и G. Rajka (подробное описание в п.2.1.2)

Степень тяжести АтД оценивалась по объективному индексу SCORAD (подробное описание в п. 2.1.2). Легкая степень тяжести выставлялась при значении индекса SCORAD < 15 баллов, средняя – 16 - 40 баллов, тяжелая – >40 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, ≥ 30 нг/мл – оптимальное значение [17].

4.1. Клинико-аллергологическая характеристика участников исследования

В исследовании приняли участие дети 3-6 лет с АтД ($n = 146$) и здоровые сверстники ($n = 40$). 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; $p = 0,429$).

Из 146 детей легкая степень тяжести АтД регистрировалась у 96 человек (65,8%), среднетяжелая – у 40 (27,4%), тяжелая – у 10 (6,8%).

Коморбидные заболевания регистрировались у 30 (20,5 %) человек, из них АР – у 7 (4,8 %), БА – у 12 (8,2 %), сочетанные аллергические заболевания (АР и БА) – у 11 (7,5 %). Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Клиническая характеристика атопического дерматита и коморбидных заболеваний у детей 3-6 лет

Степень тяжести и коморбидные заболевания	мальчики абс./ % n = 60	девочки абс./ % n = 86	всего абс./ % n = 146	p
Степень тяжести АтД:				
– легкая	37/62	59/69	96/65,7	0,385
– среднетяжелая	18/30	22/25	40/27,4	0,556
– тяжелая	5/8	5/6	10/6,8	0,554
Бронхиальная астма	7/12	5/6	12/8,2	0,206
Аллергический ринит	3/5	4/5	7/4,8	0,923
Бронхиальная астма + Аллергический ринит	8/13	3/4	11/7,5	0,027

При анализе спектра сенсibilизации из 146 детей 3-6 лет с АтД сенсibilизация хотя бы к одному аллергену выявлена у 69 (47,3%) человек. К ингаляционным аллергенам сенсibilизированы 25 (17,1%) детей, к пищевым – 9 (6,1%), к ингаляционным и пищевым аллергенам – 36 (24,6%) (рисунок 6).

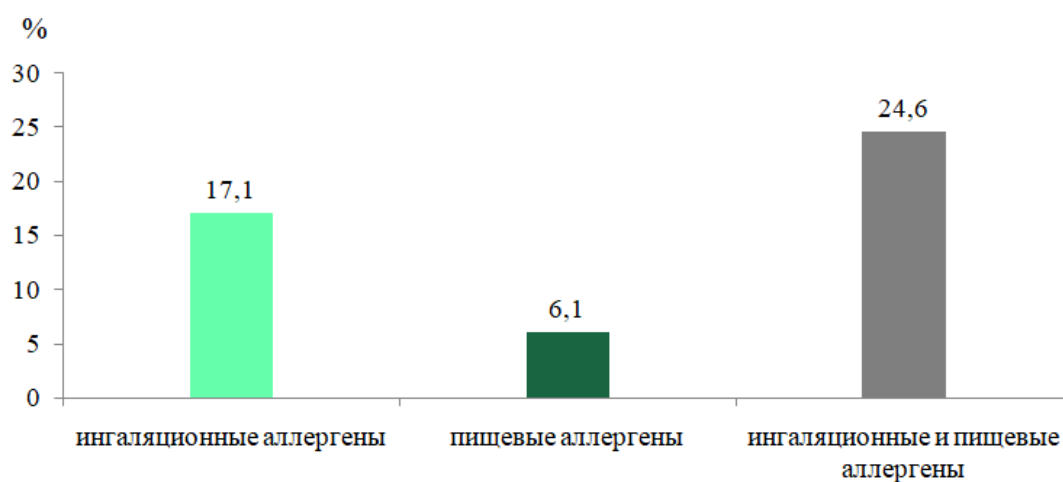


Рисунок 6 – Частота сенсibilизации к группам аллергенов у детей 3-6 лет с атопическим дерматитом.

Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам достоверно чаще регистрировалась у девочек ($p = 0,019$), тогда как мальчики чаще были сенсibilизированы к ингаляционным и пищевым аллергенам ($p < 0,001$), в соответствии с рисунком 7.

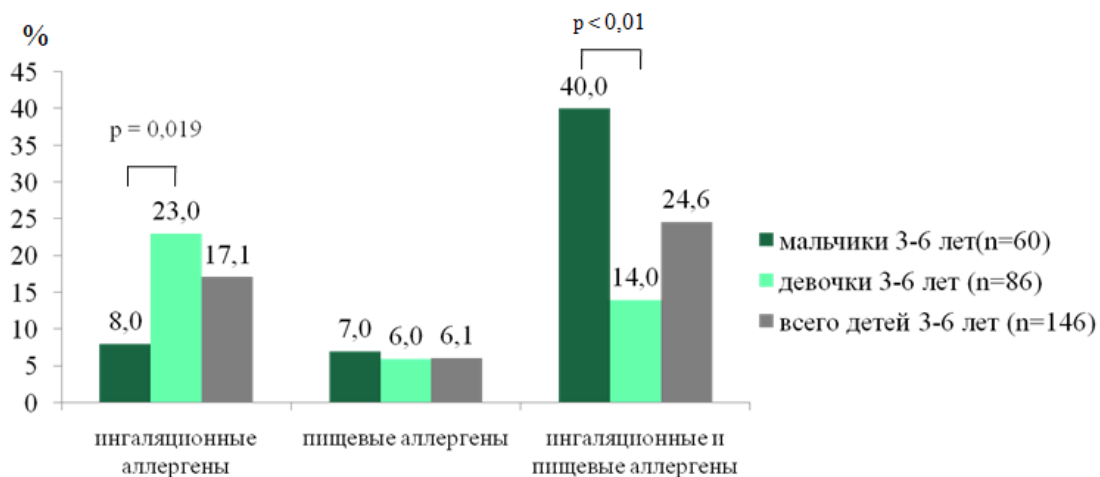


Рисунок 7 – Частота сенсibilизации к аллергенам среди детей 3-6 лет с атопическим дерматитом в зависимости от пола

Наиболее чаще сенсibilизация 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). (рисунок 8).

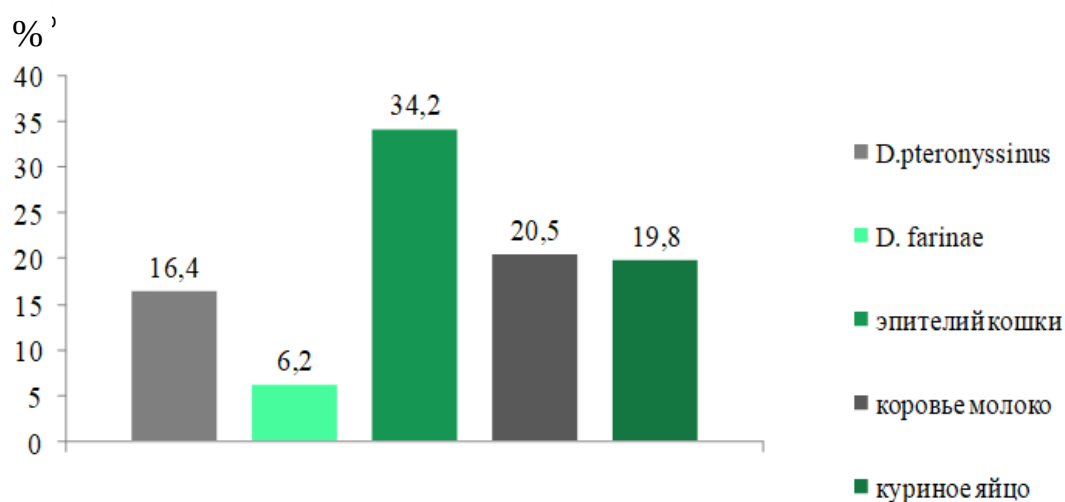


Рисунок 8 – Частота сенсibilизации у детей с атопическим дерматитом
3-6 лет

У мальчиков статистически значимо чаще регистрировалась сенсibilизация к клещу *D. pteronyssinus* ($p = 0,002$) и куриному яйцу ($p < 0,001$) по сравнению с девочками (рисунок 9).

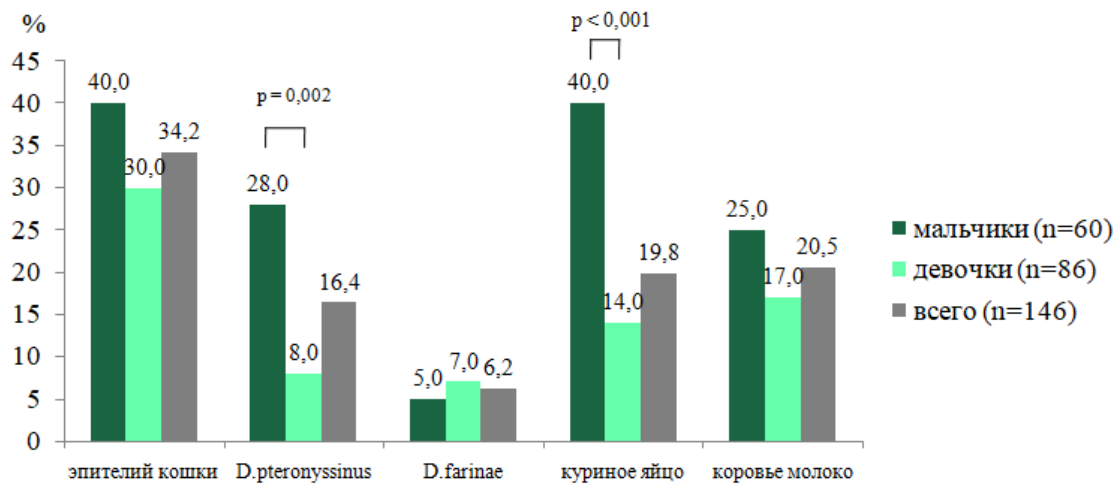


Рисунок 9 – Спектр сенсibilизации среди детей с атопическим дерматитом в зависимости от пола

При анализе ассоциации степени тяжести у детей 3-6 лет с АтД с уровнем sIgE к ингаляционным и пищевым аллергенам, выявлена положительная корреляция уровня sIgE к клещу *D.farinae* (рисунок 10А), эпителию кошки (рисунок 10Б) и белкам куриного яйца (рисунок 10В) со степенью тяжести АтД. Не выявлено ассоциации степени тяжести АтД с аллергенами коровьего молока ($p = 0,326$), клещом *D.pteronyssinus* ($p = 0,215$), а также с энтеротоксинами А и В золотистого стафилококка ($p = 0,449$).

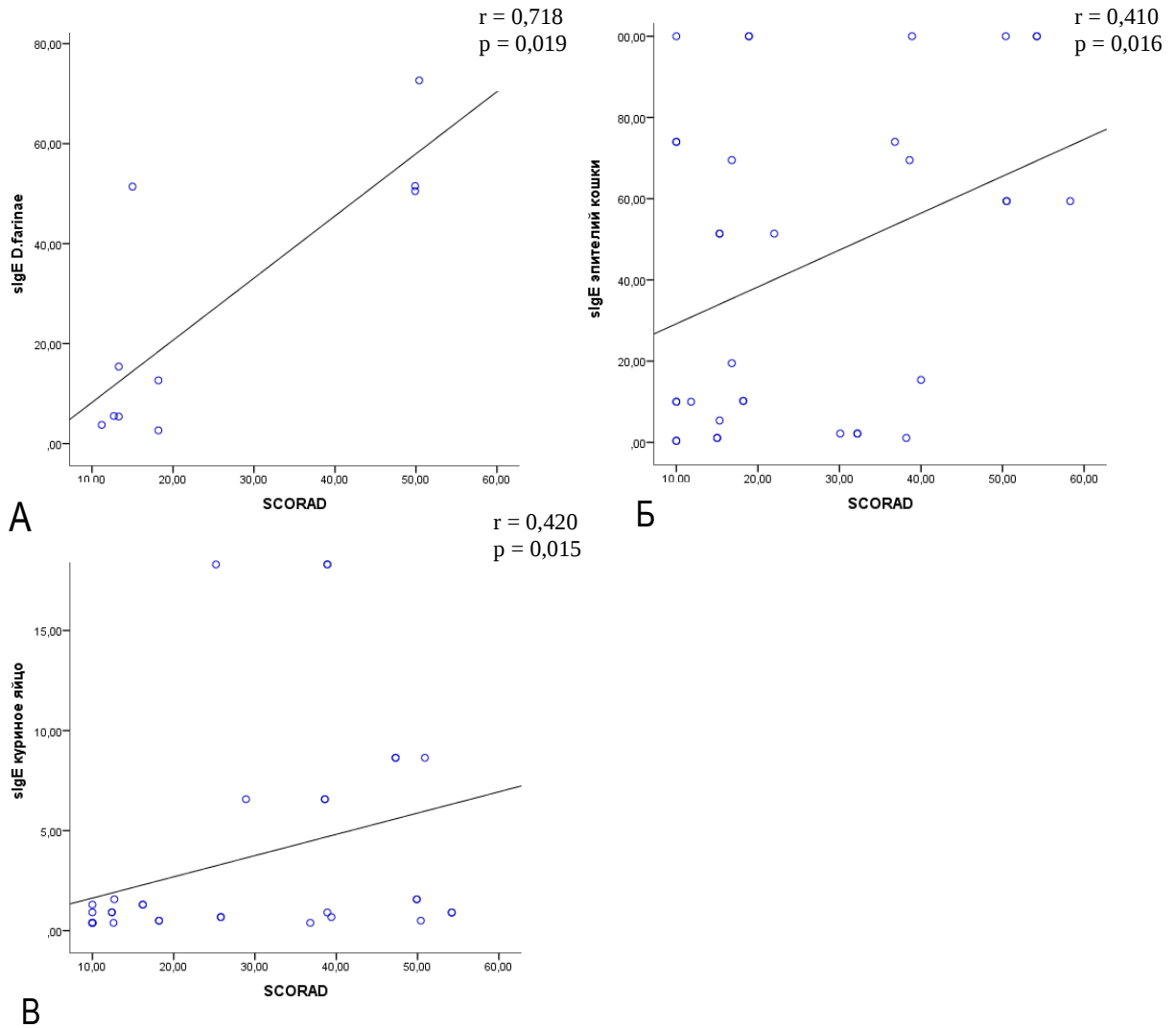


Рисунок 10 – Ассоциация индекса SCORAD с концентрацией специфических IgE к аллергенам

Среди детей 3-6 лет с АД сенсibilизация к энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка отмечалась у 8,2% детей. Не выявлено статистически значимой разницы в частоте сенсibilизации между мальчиками и девочками ($p = 0,519$) (рисунок 11).

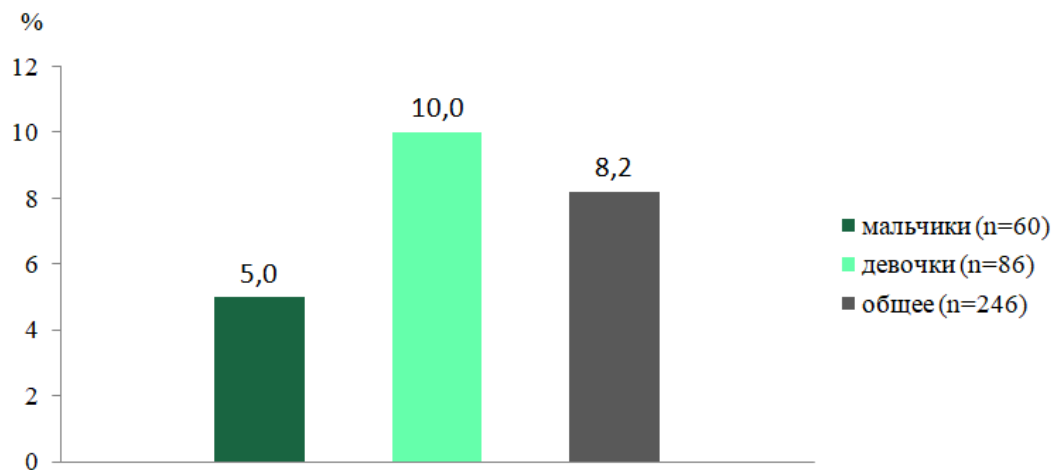


Рисунок 11 – Сенсibilизация к энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка у детей с атопическим дерматитом в зависимости от пола

Достоверно чаще отмечалась сенсibilизация к энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка у детей 5-6 лет ($p = 0,045$) (рисунок 12).

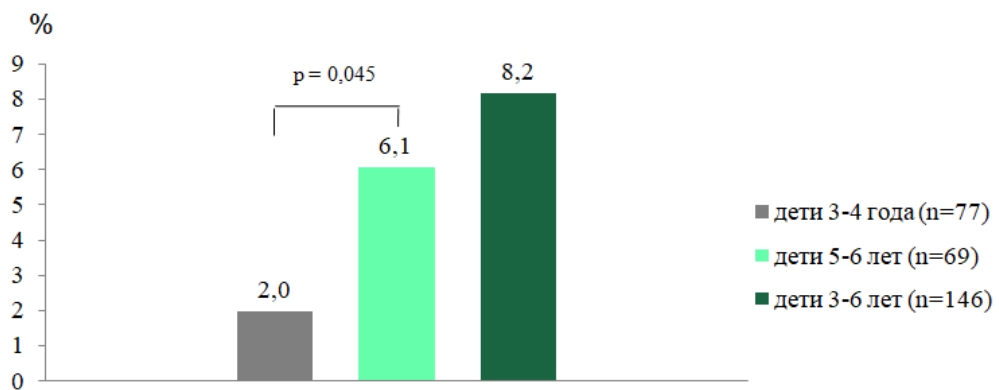


Рисунок 12 – Сенсibilизация к энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка у детей дошкольного возраста с атопическим дерматитом

4.2. Сравнение уровня 25(ОН)D у детей с АтД и здоровых сверстников

Из 146 детей с АтД у третьей части (32,2 %), отмечался недостаток витамина D (21-29 нг/мл), дефицитное состояние (20-11 нг/мл) регистрировалось у четверти детей (24,7 %), тяжелое дефицитное состояние (< 10 нг/мл) – у 6,2% детей. В группе здоровых детей больше половины участников (55,0%) имели оптимальную концентрацию 25 (ОН)D, около трети (38,0%) имели недостаток, дефицит регистрировался лишь у 7,0%. Дефицит витамина D чаще регистрировалось у детей с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками ($p = 0,019$). У здоровых детей дефицит витамина D отмечался чаще у девочек ($p = 0,047$) (таблица 11).

Таблица 11 – Обеспеченность 25(ОН)D у детей с атопическим дерматитом и здоровых сверстников 3-6 лет

[illegible]

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 13).

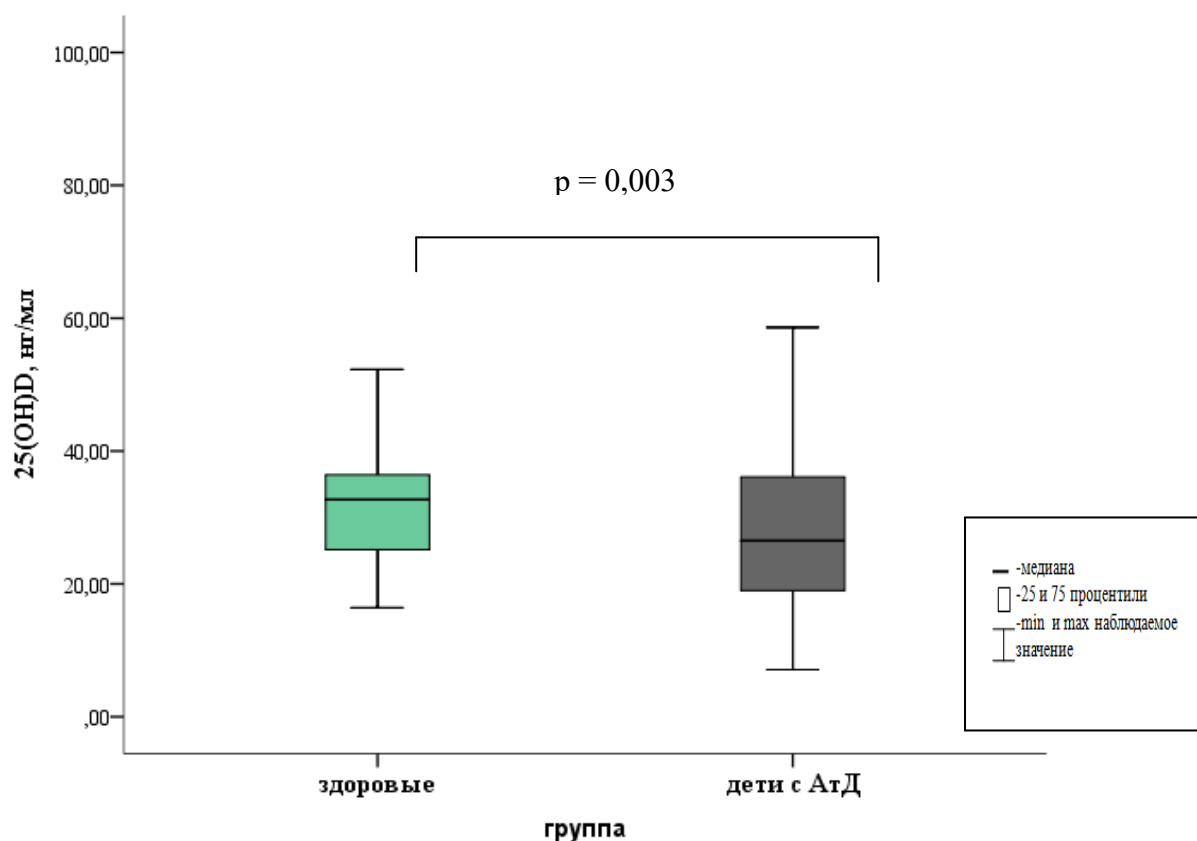


Рисунок 13 – Сравнение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови среди детей 3-6 лет с атопическим дерматитом и здоровых сверстников

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) (таблица 12).

Таблица 12 - Концентрация 25(OH)D у детей с атопическим дерматитом и здоровых сверстников

	Дети 3-4 лет			p*	Дети 5-6 лет			p*	Дети 3-6 лет			p*	p**
	мальчики n = 29	девочки n = 48	всего n= 77		мальчики n = 31	девочки n = 38	всего n= 69		мальчики n= 60	девочки n = 86	всего n = 146		
Дети с АтД	24,4 [18,6; 37,8]	24,5 [19,3;29,3]	24,5 [18,8; 31,5]	0,572	26,4 [17,4; 28,9]	25,4 [19,7; 30,4]	25,8 [18,9; 30,2]	0,897	26,3 [17,4; 35,2]	24,8 [19,3;30,3]	25,1 [18,9;30,4]	0,840	0,801
Здоров ые	40,8 [27,0; 51,1]	34,0 [28,6; 36,4]	36,0 [28,6;46,1]	0,443	32,7 [27,2; 34,5]	23,8 [23,8; 26,2]	32,7 [23,9;34,0]	0,138	32,7 [26,1;38,6]	28,7 [26,4;36,4]	32,7 [25,7;36,4]	0,607	0,320
Примечание – * – уровень статистической значимости различий между мальчиками и девочками; ** – уровень статистической значимости различий между детьми 3-4 и 5-6 лет.													

4.3. Ассоциация концентрации 25(OH)D со степенью тяжести атопического дерматита

Среднее значение индекса SCORAD при легком течении АД составил 13,3 [10;16,2], при среднетяжелом АД – 34,6 [32,2; 38,9], при тяжелом АД – 50,7 [50,4; 53,5] баллов.

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

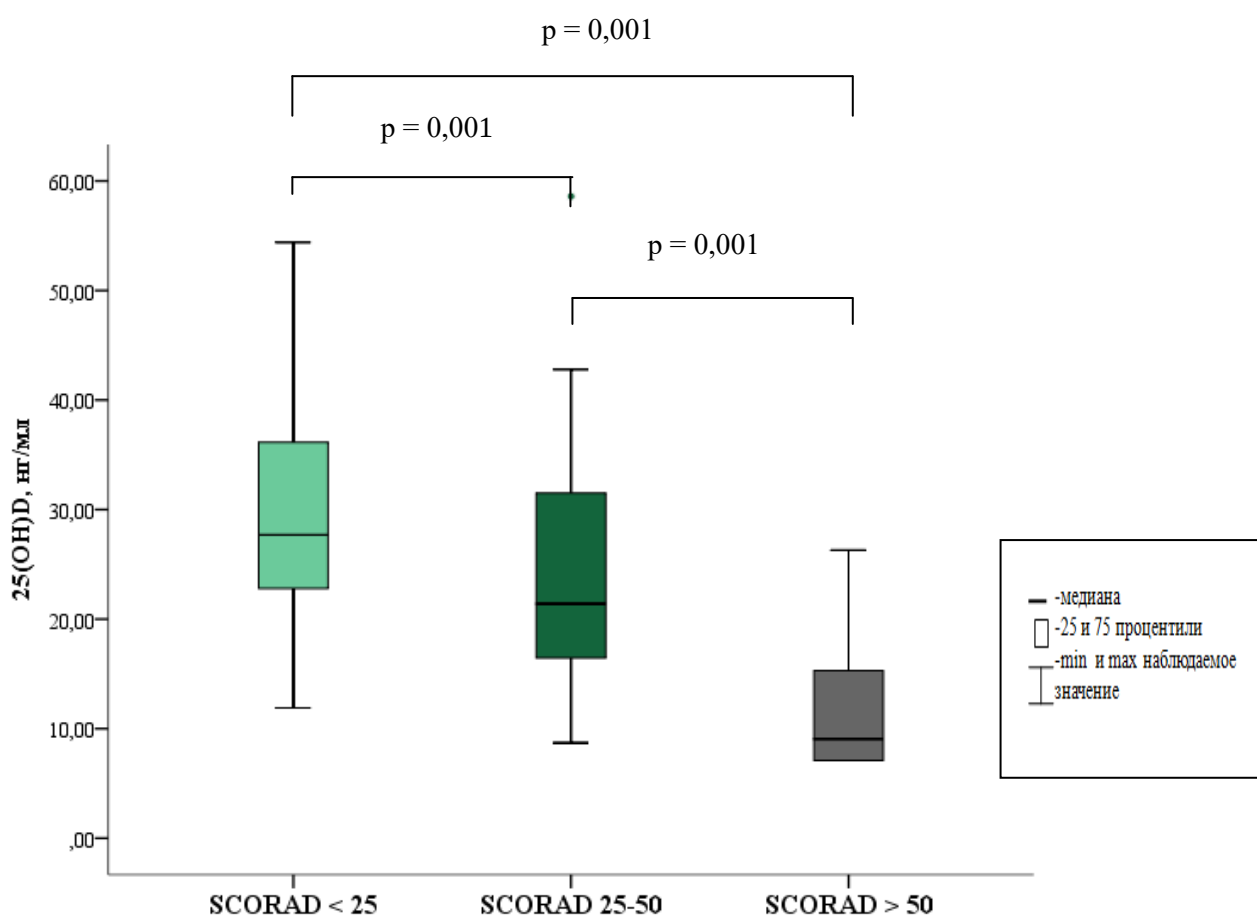


Рисунок 14 – Сравнение концентрации 25(OH)D у детей с атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная отрицательная ассоциация концентрации 25(OH)D со степенью тяжести АД (рисунок 15).

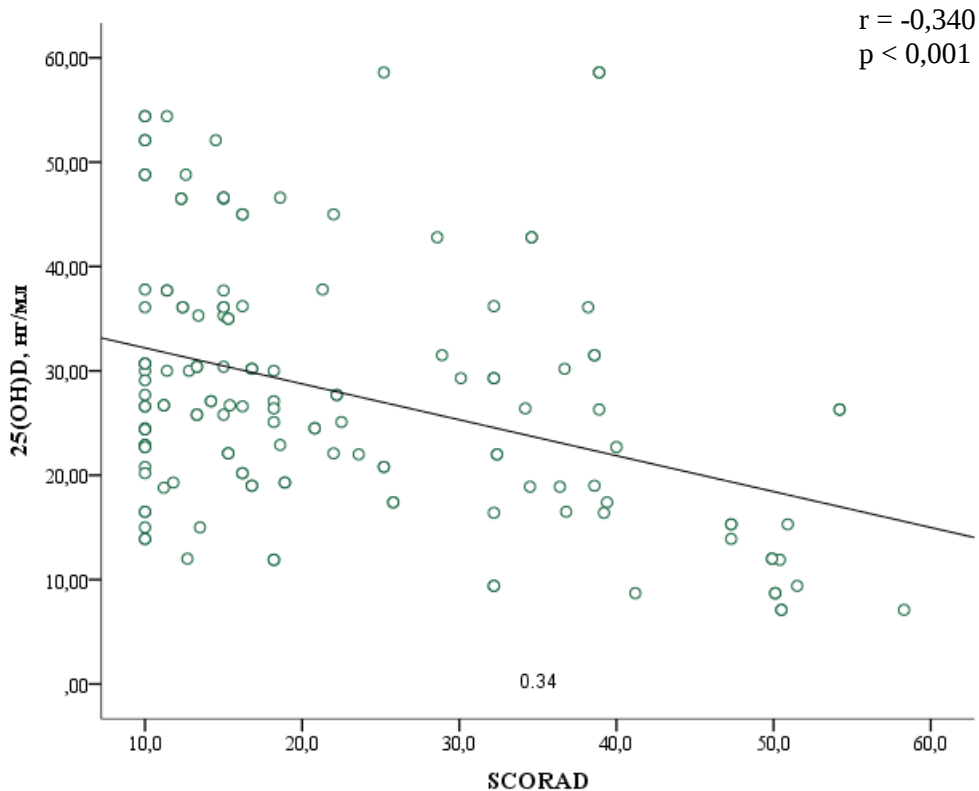


Рисунок 15 – Ассоциация уровня 25(OH)D со степенью тяжести АД

4.4. Ассоциация концентрации 25(OH)D с уровнем специфических IgE к аллергенам при атопическом дерматите у детей 3-6 лет

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 16).

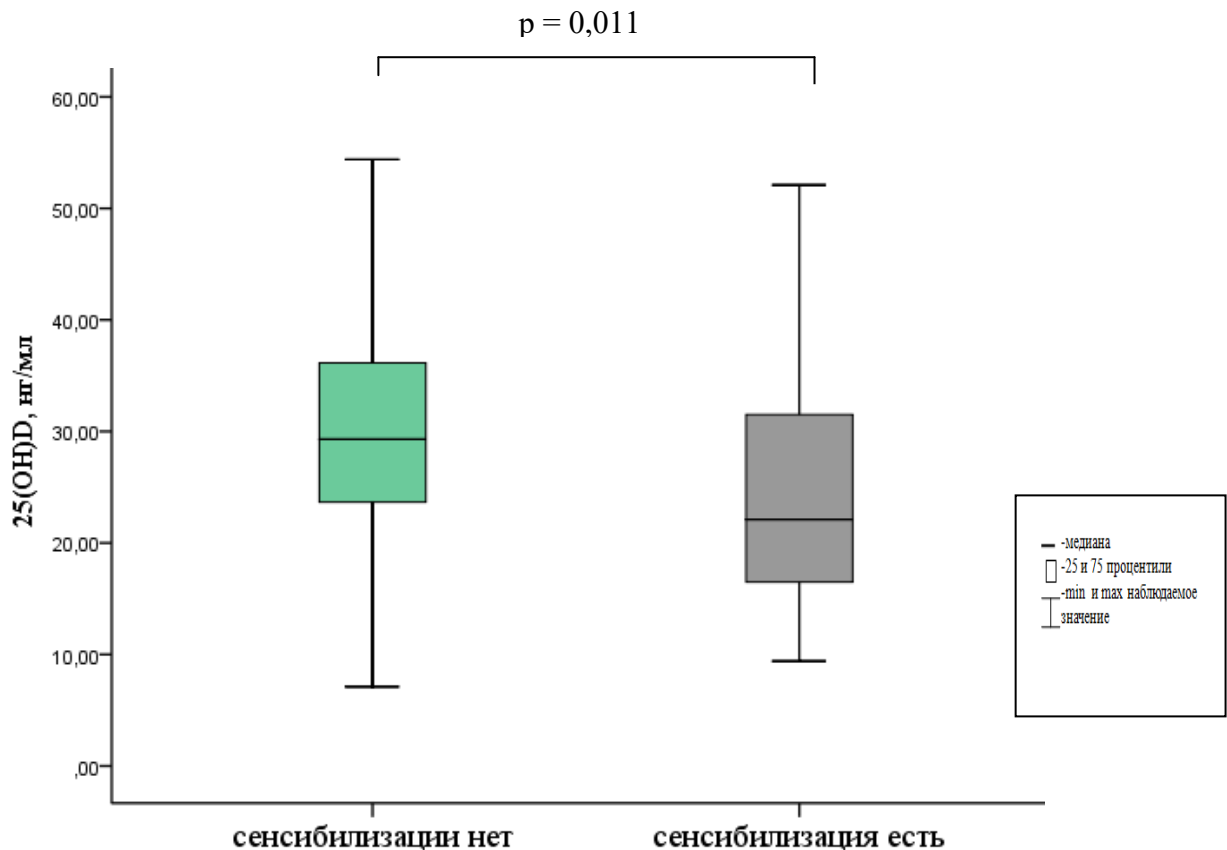


Рисунок 16 – Концентрация 25(OH)D у детей с атопическим дерматитом с сенсibilизацией и без сенсibilизацией к аллергенам

При проведении корреляционного анализа выявлена сильная обратная ассоциация уровня sIgE к клещу *D. farinae* ($r = -0,797$; $p = 0,010$) и энтеротоксинам А и В золотистого стафилококка с концентрацией 25(OH)D ($r = -0,738$; $p = 0,006$). Не выявлено ассоциации концентрации 25(OH)D с уровнем sIgE к пищевым аллергенам, эпителию кошки и клещу *D.pteronyssinus*.

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

Клинический пример 1

Никита Д., 3 года

Жалобы: сухость кожи, зуд, очаговое покраснение в области локтевых и коленных ямок, голеней, ягодиц, шеи.

Анамнез заболевания: начало заболевания с 2х лет с поражением кожи в области шеи, верхних и нижних конечностей, ягодичной области. За помощью мама обращалась к педиатру по месту жительства. В лечении получал антигистаминовые препараты 2-го поколения, наружно пантенол, периодически на очаги обострения наносили метипреднизолон ацепонат с кратковременным положительным эффектом. Заболевание протекало волнообразно с обострениями до 4-х раз в год, длительностью течения до 2-х месяцев. Отмечают улучшение в состоянии кожи в летний период. К специалистам мама не обращалась до 3-х летнего возраста.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой невынашивания. Родился при сроке гестации 38 недель. Вскармливание грудное, прикормы введены в 6 месяцев. Физическое и нервно-психическое развитие соответствовало норме. Витамин D 3 ребенок получал в первые 2 месяца жизни в дозе 500 МЕ в сутки.

Семейный аллергологический анамнез: мама – сезонный аллергический риноконъюнктивит.

Объективный осмотр: состояние удовлетворительное. Активность сохранена. Кожные покровы розовые, умерено сухие. На коже верхних и нижних конечностей, в области запястий, предплечий, локтевых и подколенных сгибов, голеностопных суставов, области ягодиц, задней поверхности шеи эритематозно-сквамозные элементы с умеренной инфильтрацией, множественные эксфолиации. Видимые слизистые чистые. Носовое дыхание свободное. Над легкими во всех отделах выслушивается везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, звучные. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления ежедневные, регулярные.

Объективный индекс SCORAD 34 балла

Результаты лабораторного исследования:

- анализ крови на специфические IgE к аллергенам (ImmunoCap): кошка, эпителий и перхоть - >100 кЕ/л
- 25(OH)D, суммарный – 22,7 нг/мл

Таким образом, у ребенка сотягощенным семейным аллергологическим анамнезом имелось нарушение приема витамина D на первом году жизни. Исходя из данных анамнеза заболевания, индекса SCORAD, данных объективного осмотра, данных лабораторных методов имметя

Клинический диагноз: Атопический дерматит, распространенная форма, средней степени тяжести, стадия обострения.

Клинический пример 2

Тимофей Л., 3 года

Жалобы: на выраженную сухость кожи, выраженный зуд кожи, частые обострения дерматита.

Анамнез заболевания: Клинические проявления появились с 4-х месячного возраста, в виде эритемы щек, очаговой эритемы в области голеней. С началом введения прикормов распространенность поражения кожи увеличилась – отмечались эритематозно-сквамозные элементы в области живота, груди, верхних и нижних конечностей, на щеках появилось мокнутие. Обращались за помощью к участковому педиатру. В лечении рекомендованы антигистаминовые препараты, местно раствор фукорцина, смягчение кожи эмолентами. На фоне проводимой терапии состояние улучшалось с кратковременным эффектом. В лечении был добавлен метилпреднизолона ацепонат. При отмене препарата – появление обострения. При введении молочных продуктов – обострение атопического дерматита. Рекомендована безмолочная диета матери на период кормления грудью и безмолочные прикормы ребенку. Период ремиссии заболевания 1-2 недели.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, протекавшей без патологии. Ребенок родился естественным путем в 39 недель. Вскармливание грудное. Физическое развитие на первом году ниже среднего. Нервно-психическое развитие не отставало. Приема витамина D3 на первом году жизни не было. Бронхиальная астма выставлена с 2-х лет. В настоящее время получает базисную терапию - суспензию будесонида через небулайзер по 500 мкг в сутки и ипратропия бромид + фенотерол по 15 кап * 3 раза в день.

Семейный аллергологический анамнез: мама – сезонный риноконъюнктивит, папа – бронхиальная астма.

Объективный осмотр: Состояние среднее. Активность сохранена. Кожные покровы выражено сухие с эритематозно-сквамозными очагами в области лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. Выраженная лихенификация в области запястьев, коленей. Множественные экскориации по всему телу. Видимых отеков нет. Слизистые чистые. Носовое дыхание сохранено. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание. Тоны сердца

ритмичные. Живот при пальпации мягкий и безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена.

Объективный индекс SCORAD: 50

Результаты лабораторного исследования:

- анализ крови на специфические IgE к аллергенам (ImmunoCap): кошка эпителий и перхоть – 74,0 кЕд/л, клещ *D. pteronyssinus* – 2,38 кЕд/л, молоко – 30,12 кЕд/л
- анализ крови на специфические IgE к аллергенам: энтеротоксин А (*Staphylococcus aureus*) – 0,23 кЕд/л.
- 25(ОН)D, суммарный – 9,4 нг/мл

Таким образом, у ребенка с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом имелось нарушение приема витамина D на первом году жизни. Исходя из анамнеза заболевания – длительности течения заболевания, короткие периоды ремиссии, слабый ответ на медикаментозную терапию; исходя из объективных данных, площади поражения, данных лабораторных методов, имеется

Клинический диагноз: Атопический дерматит, распространенный, тяжелой степени, стадия обострения.

Сопутствующий диагноз: Атопическая бронхиальная астма, средней степени, контролируемая.

ОБСУЖДЕНИЕ

До 2021 года данные о распространенности АтД среди детей опирались на результаты масштабного эпидемиологического исследования International Study of Asthma and Allergies in Childhood, которое было сосредоточено на детях школьного возраста 6-7 и 13-14 лет. В 2021 году опубликованы результаты первого многоцентрового исследования распространенности АтД среди дошкольников Северной Америки, Латинской Америки, стран Евросоюза, Восточной Азии, Средней Азии. Согласно данному исследованию распространенность АтД среди детей этой возрастной группы колеблется от 3,3 до 18,7% в зависимости от региона. Самая низкая распространенность зафиксирована в Израиле – 3,3%, самая высокая в Испании – 18,7% [47]. В России изучение распространенности АтД среди дошкольников не проводилось и наше исследование является пилотным.

Дефицит витамина D является одним из распространенных гиповитаминозов среди детей. В последние годы отмечается высокий интерес к роли витамина D в патогенезе АтД, что связано со специфическим рецептором (VDR), расположенным на клетках иммунной системы – макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах, лимфоцитах [97; 171]. Взаимодействуя с VDR, витамин D способен угнетать выработку провоспалительных цитокинов в коже – IL-4 и IL-13 [168; 166; 72; 78; 13; 55]. К настоящему времени опубликованы исследования, демонстрирующие снижение концентрации 25(OH)D у детей с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками. В тоже время данные о протективном влиянии приема витамина D на риск развития АтД у детей остаются противоречивыми. Противоречивы и данные о влиянии концентрации 25(OH)D на степень тяжести АтД и его ассоциации сенсibilизации к аллергенам и энтеротоксинам золотистого стафилококка.

Цель настоящей диссертационной работы – установить распространенность АтД и оценить влияние витамина D на риск развития и течение АтД у детей дошкольного возраста. Для решения поставленной цели было 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»

Исследования проводились на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра пропедевтики детских болезней (г. Барнаул); на базе Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская детская клиническая больница №7», отделение аллергологии и иммунологии (г. Барнаул), а также детских дошкольных образовательных учреждений в пяти городах Алтайского края.

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. На скрининговом этапе приняло участие 3205 родителей/законных представителей детей 3-6 лет, которые заполняли опросники, содержащие вопросы валидизированного опросника ISAAC модуль «Атопический дерматит», а также специально разработанный опросник для оценки влияния нарушений приема витамина D на первом году жизни на риск развития АтД к 3-6 годам жизни. На клиническом этапе приняло участие 265 детей. Диагноз АтД ставили на основании критериев J.M.

Hainifin и G. Rajka (для постановки диагноза необходимо сочетание 3-х основных и не менее 3-х дополнительных критериев) [24].

Распространенность АтД среди детей дошкольного возраста составила 7,4%. Наши данные сопоставимы с результатами корейского национального исследования Korean National Health Insurance Service, проведенного среди детей дошкольного возраста - распространенность АтД среди дошкольников составила 7,3% [82]. Похожие результаты демонстрируют Pedersen и соавт. – распространенность АтД среди детей 3-х, 4-х и 5-ти лет распространенность составила 10, 7,5 и 8,5% соответственно [123]. По данным австралийского исследования, проведенного среди детей 5-9 лет, распространенность АтД - 8,3% [125]. Рядом исследователей продемонстрирована более высокая распространенность АтД среди дошкольников по сравнению с нашими данными. Так, McKenzie и соавт. показали распространенность АтД среди детей этого возраста 15% [93]. По данным многоцентрового исследования распространенность АтД среди дошкольников Бразилии – 17,2%, Канады – 16,3%, ОАЭ – 11,7% [47]. Более высокий показатель распространенности АтД в данном исследовании по сравнению с нашими данными, вероятно, связан с разной методологией сбора информации. В многоцентровом исследовании диагноз АтД ставился на основании субъективной информации, полученной от родителей при заполнении ими опросника ISAAC. В нашем исследовании изучение распространенности АтД проводилось в два этапа. На первом этапе распространенность АтД оценивалась с помощью анкетирования родителей опросником ISAAC, а на клиническом этапе диагноз верифицирован врачами исследователями на основании международных диагностических критериев, что обеспечило получение объективной информации о распространенности АтД.

Большинство детей в нашем исследовании имели легкую степень тяжести АтД – 75,3%, 21,0% – среднюю степень тяжести, 3,7% – тяжелую степень

тяжести заболевания. Аналогичные результаты получены Galli и соавт. – легкая степень тяжести АтД зафиксирована у 64 %, средняя степень тяжести – у 25 %, тяжелая степень тяжести – у 11% детей [104]. В исследовании Guo и соавт. легкая степень АтД среди детей 1-7 лет выявлена в 74,6% случаев, средняя степень – в 25,0% случаев, тяжелая степень – в 1,4% случаев [121]. Согласно международному мультицентровому исследованию АтД легкой степени отмечался у детей дошкольного возраста от 51,2 до 76,4% случаев в зависимости от страны проживания [47]. Таким образом, у детей дошкольного возраста наиболее часто регистрируется легкой степени тяжести АтД.

По нашим данным 45,6% детей с АтД в возрасте 3-6 лет имеют 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. Похожие данные продемонстрированы в работе Мигачевой Н.Б. – АР зафиксирован у 37,5% детей, БА – у 9,5% детей с АтД в возрасте 1-3 лет [14]. По данным Cheon и соавт. АР диагностирован у 12,6% детей, БА – у 8,7% детей с АтД в возрасте 6-ти лет [138]. Некоторые отличия частоты коморбидных аллергических заболеваний в нашем и ранее опубликованных исследованиях, очевидно, связаны с разным возрастом участников исследования.

Согласно данным нашего исследования 77,7% детей с АтД в возрасте 3-6 лет сенсibilизированы к ингаляционным и/или пищевым аллергенам. Высокую частоту сенсibilизации продемонстрировали и другие исследователи. Ott и соавт. зафиксировали сенсibilизацию у 63,0% детей с АтД в возрасте от 3-х месяцев до 17 лет [167], по данным Cheon и соавт. – у 64,0% детей с АтД в возрасте 6 лет [138]. Высокая частота сенсibilизации, возможно, связана с более старшим возрастом участников других исследований.

По нашим данным полисенсibilизация регистрируется у 18,5% детей с АтД возрасте 3-6 лет. Подобные результаты продемонстрированы Broeks и соавт. – полисенсibilизация выявлена у 22,4% детей с АтД [52]. Другие авторы демонстрируют более высокую частоту полисенсibilизации. Yong-Rodríguez и соавт. выявили полисенсibilизацию у 56,0% детей, что связано с более широким диапазоном участников исследования – от 5 месяцев до 16 лет, а также разными методиками аллергологического исследования [126].

Согласно нашим данным 25,9% детей с АтД 3-6 лет сенсibilизированы к клещам домашней пыли, 12,3% – к эпидермальным аллергенам (кошка/собака). Наши результаты сопоставимы с результатами других исследований. Li и соавт. зафиксировали сенсibilизацию к клещам домашней пыли у 20,8% детей с АтД дошкольного возраста, к эпидермальным аллергенам – у 10% детей [63]. Ott и соавт. продемонстрировали сенсibilизацию к аллергенам кошки и клещу *D. pteronyssinus* в 23,0 и 28,0% соответственно [167].

По результатам нашего исследования сенсibilизация к куриному яйцу и коровьему молоку выявлена у 18,5 и 20,3% у детей соответственно. Наши данные сопоставимы с результатами ранее опубликованных исследований. Согласно мультицентровому исследованию Early Prevention of Asthma in Atopic Children частота сенсibilизации к аллергенам куриного яйца и коровьего молока среди детей первых двух лет жизни с АтД варьирует от 23,0 до 54,0% и от 14,0 до 48,0% соответственно в зависимости от страны проживания [152]. В исследовании Мигачевой Н.Б., проведенном среди детей первых трех лет жизни с АтД, сенсibilизация к коровьему молоку выявлена в 57,8% случаев, куриному яйцу – в 33,6% случаев [14]. Moghtaderi и соавт. выявили сенсibilизацию среди детей первых 2-х лет жизни с АтД к коровьему молоку и куриному яйцу в 31,0 и 17,0% случаев соответственно [144]. Более высокая частота сенсibilизации к коровьему молоку и куриному

яйцу по сравнению с нашими данными, очевидно, связана с младшим возрастом участников исследования, для которых наиболее значима сенсibilизация к пищевым аллергенам.

По результатам нашего исследования нарушения приема витамина D на первом году жизни повышают риск развития АтД к 3-6 годам жизни в 3,7 раза (ОШ 3,78; 95% ДИ 2,70-5,16). Наиболее значимое влияние на риск развития АтД оказывают нарушения приема витамина D на первом году жизни у детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом (ОШ 4,38; 95% ДИ 2,83-6,78).

Во всех опубликованных к настоящему времени исследованиях оценивалось влияние витамина D на риск развития АтД при сапплементации витамином D женщин во время беременности и кормления грудью. Лишь одно исследование посвящено изучению влияния приема витамина D детьми на первом году жизни на риск развития АтД. Результаты этого исследования свидетельствуют об отсутствии протективного влияния приема витамина D детьми в первом полугодии жизни на риск развития АтД (ОШ 1,19; 95% ДИ 0,79-1,80; $p = 0,50$) [143]. Однако данное исследование имеет ограничения – прием витамина D в течение короткого временного отрезка (6 месяцев) и низкая суточная доза витамина D (400 МЕ). Эти ограничения могли повлиять на полученный отрицательный результат. В нашем исследовании оценивалось влияние приема витамина D в течение первого года жизни в суточной дозе 500 МЕ.

По нашим данным недостаток витамина D отмечался в 32,2% детей с АтД, дефицит у 24,7% и тяжелый дефицит у 6,2% детей с АтД, в то время как у здоровых детей дефицит выявлен лишь у 7,0% ($p = 0,019$), а тяжелого дефицита не отмечалось вовсе. Похожие данные зафиксированы Maguire и соавт. среди Канадских детей 1-5 лет – недостаток витамина D зарегистрирован у 35,0%, а дефицит у 6,0% детей [96]. Аналогичные

результаты продемонстрированы мета-анализом 2015 г. – дефицит и/или недостаток витамина D преобладает у пациентов с АтД по сравнению с контрольной группой (80,3 и 65,4% соответственно) [31].

Согласно результатов нашего исследования концентрация 25(ОН)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 ($p = 0,003$). Подобные результаты продемонстрированы другими исследователями. По данным Dogru et al. концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови у детей с АтД $19,86 \pm 6,7$ нг/мл, в то время как у здоровых сверстников $24,07 \pm 9,08$ нг/мл ($p = 0,002$) [61]. Согласно мета-анализу 2016 г. обнаружено снижение концентрации 25(ОН)D у детей с АтД по сравнению с контрольной группой (средняя разница 3,03 нг/мл; 95% ДИ от -4,76 до -1,29; $p < 0,001$) [183]. С другой стороны, встречаются работы в которых не выявлено статистически значимой разницы концентрации 25(ОН)D у детей с АтД по сравнению с контрольной группой. Так, Lee и соавт. продемонстрировали статистически сопоставимые показатели концентрации 25(ОН)D у детей обеих групп – у детей с АтД – 25,2 ($\pm 15,45$) нг/мл и контрольной группы – 25,9 ($\pm 15,87$) нг/мл ($p = 0,616$) [88]. Подобные данные продемонстрированы Su и соавт. ($p = 0,065$) [163]. Однако в исследованиях Lee и соавт. и Su и соавт. был другой возраст участников исследования (0-18 и 2-16 лет, соответственно), в то время как в нашем исследовании возраст участников 3-6 лет, что могло повлиять на полученные результаты.

В ходе нашего исследования обнаружено статистически значимое снижение концентрации 25(ОН) у пациентов с тяжелой степенью тяжести АтД по сравнению со среднетяжелой и легкой степенью ($p = 0,001$). Наши данные сопоставимы с результатами исследования Sanmartin и соавт. – статистически значимое снижение концентрации 25(ОН)D при АтД тяжелой степени по сравнению со средней тяжестью ($27,6 \pm 12,1$ и $28,8 \pm 11,5$ нг/мл соответственно,

$p = 0,045$) [153]. Подобные результаты продемонстрированы и другими исследователями [172; 170].

Нами выявлена умеренная отрицательная ассоциация концентрации 25(OH)D со степенью тяжести АД ($r = -0,340$; $p < 0,001$). Аналогичную ассоциацию продемонстрировали Chaweeikulra и соавт. ($r = -0,290$; $p = 0,020$) [31], Cheon и соавт. ($r = -0,22$; $p = 0,01$) [38] и Akan и соавт. ($r = -0,349$; $p = 0,047$) [179]. Хотя большинство исследователей отметили обратную ассоциацию концентрации 25(OH)D со степенью тяжести, единого мнения до настоящего времени нет. Так, Chiu и соавт. не выявили ассоциации концентрации 25(OH)D со степенью тяжести АД ($r = -0,001$; $p = 0,99$), однако данные продемонстрированы для детей от 0 до 18 лет [140]. Подобные результаты получили Nan и соавт. ($p > 0,05$) [184] и Samochoski и соавт. ($p > 0,05$) [176]. Однако, как и в исследовании Chiu и соавт., участниками исследования были дети другой возрастной группы – от 1 до 17 лет, что могло повлиять на результаты исследования.

По данным нашего исследования дети с АД, сенсibilизированные к аллергенам, имеют статистически значимое снижение концентрации 25(OH)D по сравнению с несенсибилизированными детьми ($p = 0,011$), что сопоставимо с ранее опубликованными данными [180]. Нами зафиксирована сильная отрицательная ассоциация концентрации 25(OH)D с уровнем специфических IgE к клещу *D. farinae* ($r = -0,797$; $p < 0,010$), что сопоставимо с данными Ibrahim и соавт. ($r = -0,62$, $p < 0,001$) и Jang и соавт. ($r = -0,254$ для *D. pteronyssinus* и $r = -0,283$ для *D. farinae*; $p < 0,05$) [136; 73].

Также нами продемонстрирована сильная обратная ассоциация концентрации 25(OH)D с уровнем специфических IgE к энтеротоксинам золотистого стафилококка ($r = -0,738$; $p = 0,006$), что сопоставимо с данными Rayan и соавт. ($r = -0,455$; $p = 0,011$) [134].

РЕЗЮМЕ

В ходе популяционного исследования получены данные об истинной распространенности АтД у детей дошкольного возраста – 7,4%. Десятая часть детей с АтД не имела ранее выставленного в учреждениях практического здравоохранения диагноза.

В преобладающем большинстве случаев отмечалась легкая степень АтД – 75,3%, средняя степень тяжести – у 34 (21,0%) детей – средняя степень тяжести и у 6 (3,7%) детей – тяжелая. 45,6% детей с АтД в возрасте 3-6 лет имеют 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. 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 ($p = 0,017$) и пищевым аллергенам ($p = 0,029$). 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 ($p = 0,004$).

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 АтД к 3-6 годам жизни в 3 раза (ОШ 3,35; 95% ДИ 2,03-5,55). Наиболее значимое влияние на риск развития АтД оказывают нарушения приема витамина D среди детей с отягощенным семейным аллергологическим анамнезом.

Дефицит 25(ОН)D чаще регистрируется у детей с АтД по сравнению со здоровыми сверстниками ($p = 0,003$). Средняя концентрация 25(ОН)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 ($p = 0,003$)). Из 146 детей с АтД у 32,2 % отмечался недостаток витамина D (21-29 нг/мл), дефицитное состояние (20-11 нг/мл) регистрировалось у 24,7 %, тяжелое дефицитное состояние (< 10 нг/мл) – у 6,2% детей. При тяжелом и среднетяжелом АтД концентрация достоверно ниже, по сравнению с легким течением АтД ($p < 0,001$). Выявлена умеренная отрицательная связь концентрации 25(ОН)D со степенью тяжести АтД ($r = -0,340$; $p < 0,001$). Зафиксирована сильная обратная ассоциация концентрации 25(ОН)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 17.

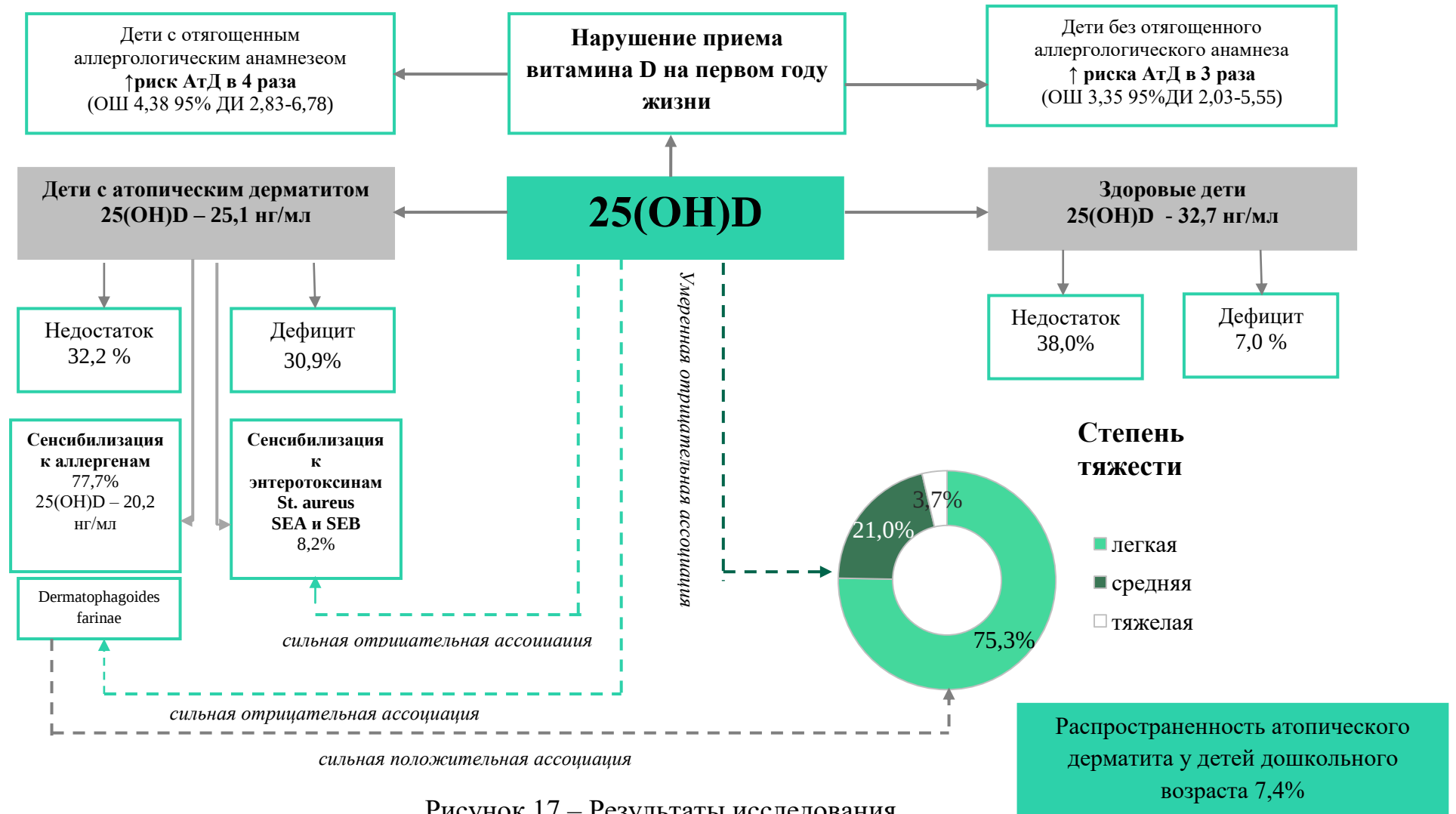


Рисунок 17 – Результаты исследования

ВЫВОДЫ

1. Распространенность атопического дерматита у детей дошкольного возраста составила 7,4%, что выше данных официальной статистики. Распространенность атопического дерматита сопоставима у мальчиков и девочек 3-6 лет ($p = 0,530$).
2. В 77,7% случаев дети с АтД 3-6 лет сенсibilизированы к ингаляционным и/или пищевым аллергенам. Сенсibilизация 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. Сенсibilизация к энтеротоксинам золотистого стафилококка статистически значимо чаще регистрируется у детей 5-6 лет по сравнению с детьми 3-4 лет ($p = 0,045$).
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 АтД 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(ОН)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(ОН)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 с АД 3-6 лет.

5. Зафиксирована умеренная отрицательная ассоциация концентрации 25(ОН)D со степенью тяжести атопического дерматита ($r = -0,340$, $p < 0,001$). Выявлена сильная обратная ассоциация концентрации 25(ОН)D уровня 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 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 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 A

SEB – энтеротоксин золотистого стафилококка тип B

sIgE – специфические IgE

VDR – vitamin D receptor

25-(OH)D – 25-гидроксикальциферол

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин, И. И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова, Т. И. Елисеева // Педиатрия. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 128-135.
2. Бочкарева, М. В. Распространенность и причины формирования атопического дерматита у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Бочкарева Марианна Викторовна. – Ижевск, 2006. – 25 с.
3. Варламов, Е. Е. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита / Е. Е. Варламов, А. Н. Пампура, В. С. Сухоруков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 28-33.
4. Вострикова, С. А. Качество жизни детей с атопическим дерматитом в подростковом возрасте / С. А. Вострикова, Н. И. Пенкина, Д. Н. Королева // Врач-аспирант. – 2015. – URL: <https://vrach-aspirant.ru/articles/dermatology/15209> (дата обращения 15.12.2021).
5. Глушко, Е. В. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей Ставропольского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Глушко Елена Викторовна. – Ставрополь, 2009. – 22 с.
6. Гонсорунова, Л. М. Участие Т-регуляторных клеток в иммунном ответе при атопическом дерматите / Д. С. Гонсорунова, Л. М. Огородова, О. С. Федорова и др. // Бюллетень Сибирской медицины. – 2011. – № 4. – С. 82-88.
7. Григорьева, В. В. Распространенность аллергических заболеваний в Краснодарском крае / В. В. Григорьева, Р. А. Ханферян, Т. В. Сундатова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 3-4. – С. 23-27.
8. Дрожжина, М. Б. Иммунный ответ при атопическом дерматите. Основные патогенетические механизмы и корреляции стадийности в

- возрастном аспекте. Взаимосвязь с системными процессами дерматологического и недерматологического профиля / М. Б. Дрождина, Е. В. Сулова // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 237-244.
9. Елисютина, О. Г. Клинические фенотипы и молекулярно-генетическая характеристика эндотипов атопического дерматита: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.03.09 / Елисютина Ольга Гурьевна. – Москва, 2019. – 48 с.
 10. Камалтынова, Е. М. Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика аллергических заболеваний у детей г. Томска и Томской области: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.08 / Камалтынова Елена Михайловна. – Томск, 2013. – 38 с.
 11. Клыкова, Т. В. Раннее выявление аллергических заболеваний среди школьников города Казани / Т. В. Клыкова, Р. С. Фассахов, И. Д. Решетникова // Практическая медицина. – 2010. – № 2 (41). – С. 149-151.
 12. Кондюрина, Е. Г. Атопический дерматит у детей: современные эпидемиологические тенденции / Е. Г. Кондюрина, Т. А. Филатова, Т. Н. Елкина // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 1(111). – С. 39-45.
 13. Кошелева, И. В. Значение сывороточных уровней и генетических особенностей противовоспалительных цитокинов у больных атопическим дерматитом / И. В. Кошелева, А. Р. Хасанова, И. С. Беляков // Лечащий врач. – 2019. – № 1. – С. 53-55.
 14. Луткова, Т. С. Распространенность атопического дерматита у детей школьного возраста в г. Чебоксары: результаты эпидемиологического исследования / Т. С. Луткова // Здоровоохранение Чувашии. – 2004. – № 3. – С. 69-72.

15. Мигачева, Н. Б. Распространённость атопического дерматита у детей школьного возраста в г. Самаре / Н. Б. Мигачева // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – № 3 (58). – С. 38-44.
16. Мигачева, Н. Б. Эволюционные аспекты эпидемиологии, лечения и профилактики атопического дерматита: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.03.09 / Мигачева Наталья Бегиевна. – Самара, 2020. – 28 с.
17. Национальная программа Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции / Союз педиатров России. – Москва, 2021. – 116 с.
18. Результаты многоцентрового исследования Родничок по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России / И. Н. Захарова, С. В. Мальцев, Т. Э. Боровик и др. // Педиатрия. – 2013. – Т. 91, № 1. – С. 62-67.
19. Роль золотистого стафилококка при атопическом дерматите у детей / А. В. Кудрявцева, Л. К. Катосова, И. И. Асеева, В. Г. Балаболкин // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 1-5.
20. Санарская, Е. С. Роль T_H1-подобных рецепторов, активаторов врожденного иммунитета в патогенезе ряда дерматозов / Е. С. Санарская // Российский журнал кожных и венерологических болезней. – 2012. – № 2. – С. 47-50.
21. Снопов, С. А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему / С. А. Снопов // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 6. – С. 499-530.
22. Стукова, Е. И. Патогенетическое значение золотистого стафилококка при атопическом дерматите / Е. И. Стукова, Ю. В. Кениксфест // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-3. – С. 680-687. – URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32082> (дата обращения: 15.12.2021).

- 23.Тренева, М. С. Атопический дерматит у детей: наличие специфических антител к суперантигенам *Staphylococcus aureus* и его антибиотикорезистентность / М. С. Тренева, А. Н. Пампура, Т. С. Окунева // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 68-71.
- 24.Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита / под ред. Р. М. Хаитова. – Москва, 2020. – 75 с.
- 25.Федорова, О. С. Клинико-эпидемиологическая характеристика пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.08 / Федорова Ольга Сергеевна. – Томск, 2010. – 264 с.
- 26.Экономическое бремя тяжёлого атопического дерматита в Российской Федерации / И. С. Крысанов, В. С. Крысанова, О. И. Карпов, В. Ю. Ермакова // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 4. – С. 4-14.
- 27."High-Risk" Infants with Sufficient Vitamin D Status at Birth, Infant Vitamin D Supplementation Had No Effect on Allergy Outcomes: A Randomized Controlled Trial / K. Rueter, A. P. Jones, A. Siafarikas et al. // Nutrients. – 2020. – Vol. 11, N 12 (6). – P. 1747.
- 28.1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells / A. Boonstra, F. J. Barrat, C. Crain et al. // J. Immunol. – 2001. – Vol. 167, N 9. – P. 4974-4980.
- 29.25-Hydroxyvitamin D concentrations are not lower in children with bronchial asthma, atopic dermatitis, obesity, or attention-deficient/hyperactivity disorder than in healthy children / T. Reinehr, C. Langrock, E. Hamelmann et al. // Nutr Res. – 2018. – Vol. 52. – P.39-47.

30. A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis / T. R. Hata, D. Audish, P. Kotol et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014. – Vol. 28, N 6. – P.781-789.
31. A Systematic Review and Meta-analysis of Association between Serum Vitamin D and Atopic Dermatitis / M. D. Pichanee Chaweekulrat, M. D. Chaiyawat Suppasilp, M. D. Bhoom Suktitipat et al. // *Siriraj Med. J.* – 2015. – Vol. 67. – P.219-226.
32. Adult atopic dermatitis: a review / M. Napolitano, M. Megna, C. Patruno et al. // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2016. – Vol.151, N 4. – P.403-411.
33. Adult eczema in Italy: prevalence and associations with environmental factors / G. Pesce, A. Marcon, A. Carosso et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2015. – Vol. 29, N 6. – P.1180-1187.
34. Al-Daghri, N. M. Vitamin D in Saudi Arabia: Prevalence, distribution and disease associations / N. M. Al-Daghri // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2018. – Vol.175. – P.102-107.
35. Analysis of the prevalence of and risk factors for atopic dermatitis using an ISAAC questionnaire in 8,750 Korean children / J. O. Baek, S. Hong, D. K. Son et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2013. – Vol.162. – P.79-85.
36. Asher, M. I. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee / M. I. Asher, S. K. Weiland // *Clin. Exp. Allergy.* – 1998. – Vol. 28, N 5. – P. 52-66.
37. Assessment of serum 25-hydroxyvitamin d levels in children with atopic dermatitis: Correlation with SCORAD index / M. A. El Taieb, H. M. Fayed, S. S. Aly et al. // *Dermatitis.* – 2013. – Vol. 24. – P.296-301.
38. Assessment of serum level of 25-hydroxy-vitamin D in Iranian children with atopic dermatitis, in Kerman city, an area with high sun exposure / S.

- Farajzadeh, L. Reghabatpour, M. Aflatoonian et al. // J. Pakistan Assoc. Dermatol. – 2016. – Vol. 25, N 2. – P.96-100.
39. Assessment of the Effectiveness of Vitamin Supplement in Treating Eczema: A Systematic Review and Meta-Analysis / Z. Zhu, Z. Yang, C. Wang, H. Liu // Evid. Based. Complement. Alternat. Med. – 2019. – Vol. 31. – 2019. – P. 6956034.
 40. Association between vitamin D status and allergen sensitization in pediatric subjects in the Balearic Islands / R. Segovia-Orti, A. Barcelo Bennasar, D. De Sotto-Esteban et al. // Pediatr. Allergy Immunol. – 2021. – Vol. 32, N 6. – P.1183-1189.
 41. Association between vitamin D status in early pregnancy and atopy in offspring in a vitamin D deplete cohort / M. Smith, E. C. O'Brien, G. Alberdi et al. // Ir. J. Med. Sci. – 2020. – Vol. 189, N 2. – P.563-570.
 42. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults / G. Heine, N. Hoefer, A. Franke et al. // Br. J. Dermatol. – 2013. – Vol. 168, N 4. – P.855-858.
 43. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D levels and allergic sensitization in early childhood / Y. Guo, L. Yu, Y. H. Deng et al. // Allergol. Immunopathol. – 2020. – Vol. 48, N 1. – P.84-89.
 44. Atopic dermatitis and ascariasis in children aged 2 to 10 years / M. T. Silva, V. M. Souza, G. Bragagnoli et al. // J. Pediatr. – 2010. – Vol. 86, N 1. – P. 53-58.
 45. Atopic dermatitis in 5-6-year-old Swedish children: cumulative incidence, point prevalence, and severity scoring / A. Broberg, A. Svensson, M. P. Borres, R. Berg // Allergy. – 2000. – Vol. 55, N 11. – P.1025-1029.
 46. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult

- Population / Z. C. C. Fuxench, J. K. Block, M. Boguniewicz et al. // Journal of Investigative Dermatology. – 2019. – Vol.139. – P.583-590.
47. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study / J. I. Silverberg, S. Barbarot, A. Gadkari et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2021. – Vol. 126, N 4. – P.417-428.
48. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. Epidemiology studies based on the ECAP study / A. J. Sybilski, F. Raciborski, A. Lipiec et al. // Postępy Dermatolog. Alergolog. – 2015. – Vol. 32, N 1. – P.1-10.
49. Bergmann, K. C. Current status of allergy prevalence in Germany. Position paper of the environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute / K. C. Bergmann, J. Heinrich, H. Niemann // Allergo J. Int. – 2016. – Vol. 25. – P.6-10.
50. Bikle, D. D. Regulation of keratinocyte growth, differentiation, and vitamin D metabolism by analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D / D. D. Bikle E. Gee, S. Pillai // J. Invest. Dermatol. – 1993. – Vol.101. – P.713-718.
51. Bikle, D. D. Vitamin D and the skin / D. D. Bikle // J. Bone Miner Metab. 2010. – Vol. 28, N 2. – P.117-130.
52. Broeks, S. A. Atopic dermatitis is associated with a fivefold increased risk of polysensitisation in children / S. A. Broeks, P. L. Brand // Acta Paediatr. – 2017. – Vol. 106, N 3. – P. 485-488.
53. Campbell, D. E. Production of antibodies to staphylococcal superantigens in atopic dermatitis / D. E. Campbell, A. S. Kemp // Arch Dis Child. – 1998. – Vol. 79, N 5. – P.400-444.
54. Cantorna, M. T. Why do T cells express the vitamin D receptor? / M. T. Cantorna // Ann. N Y Acad. Sci. – 2011. – Vol.1217. – P.77-82.

55. Chirumbolo, S. Role of vitamin D3 in atopic dermatitis and immunity: some comments / S. Chirumbolo // *Allergy Asthma Proc.* – 2015. – Vol. 36, N 3. – P.234-235.
56. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis / B. Kunz, A. P. Oranje, L. Labreze et al. // *Dermatology.* – 1997. – Vol. 195, N 1. – P.10-19.
57. Comparison of serum specific IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins between atopic children with and without atopic dermatitis / Y. T. Lin, W. Y. Shau, L. F. Wang et al. // *Allergy.* – 2000. – Vol. 55, N 7. – P.641-646.
58. Comparison of the Vitamin D Status of Children Younger and Older Than 2 Years in Tehran: Are Supplements Really Necessary? / M. Torkaman, H. Abolghasemi, S. Amirsalari et al. // *Int. J. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol.14, N 2. – e34676.
59. Correlation of Vitamin D3 Levels and SCORAD Index in Atopic Dermatitis: A Case Control Study / S. Sharma, T. Kaur, S. K. Malhotra et al. // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2017. – Vol.11. – P.1-3.
60. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? / O. Bäck, H. K. Blomquist, O. Hernell, B. Stenberg // *Acta Derm. Venereol.* – 2009. – Vol. 89, N 1. – P. 28-32.
61. Dogru, M. Is vitamin D level associated with the natural course of atopic dermatitis? / M. Dogru // *Allergol. Immunopathol.* – 2018. – Vol. 46, N 6. – P. 546-551.
62. DOMInO Allergy Follow-up Team. Higher cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations reduce the risk of early childhood eczema: in children with a family history of allergic disease / D. J. Palmer, T. R. Sullivan, C.

- M. Skeaff et al. // *World Allergy Organ J.* – 2015. – Vol. 6, N 8(1). – P. 28.
63. Early Life Domestic Pet Ownership, and the Risk of Pet Sensitization and Atopic Dermatitis in Preschool Children: A Prospective Birth Cohort in Shanghai / C. Li, Q. Chen, X. Zhang et al. // *Front Pediatr.* – 2020. – Vol. 24, N 8. – P. 192.
64. Early life Vitamin D supplementation for preventing allergic diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C. Luo, D.-D. Hong, Y.-N. Sun et al. – Authorea. – 2020. – October 08. – URL: <https://www.authorea.com/users/365342/articles/485479-early-life-vitamin-d-supplementation-for-preventing-allergic-diseases-a-systematic-review-and-meta-analysis-of-randomized-controlled-trials?commit=7dceab91720eebce7d63fd270fa884a430cb1dac> (дата обращения: 25.01.2022).
65. Economic Impact of Atopic Dermatitis in Korean Patients / C. Kim, K. Y. Park, S. Ahn et al. // *Ann Dermatol.* – 2015. – Vol. 27, N 3. – P. 298-305.
66. Effect of atopic dermatitis on quality of life and its psychosocial impact in Asian adolescents / M. S. Ng, S. Tan, N. H. Chan et al. // *Australas J. Dermatol.* – 2018. – Vol. 59, N 2. – P. 114-117.
67. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey / S. Barbarot, S. Auziere, A. Gadkari et al. // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73, N 6. – P. 1284-1293.
68. Evidence that vitamin D(3) promotes mast cell-dependent reduction of chronic UVB-induced skin pathology in mice / L. Biggs, C. Yu, B. Fedoric et al. // *J. Exp. Med.* – 2010. – Vol. 207, N 3. – P. 455-463.
69. Exploring the Role of Staphylococcus Aureus Toxins in Atopic Dermatitis / F. S. Y. Yoshikawa, J. Feitosa de Lima, M. Notomi Sato et al. // *Toxins.* – 2019. – Vol. 11, N 6. – P. 321.

70. George, A. O. Atopic dermatitis in Nigeria / A. O. George // *Int. J. Dermatol.* – 1989. – Vol. 28, N 4. – P.237-239.
71. Gessner, B. D. 25-hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska / B. D. Gessner, J. Plotnik, P. T. Muth // *J. Pediatr.* – 2003. – Vol.143, N 4. – P.434-437.
72. Gour, N. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease / N. Gour, M. Wills-Karp // *Cytokine.* – 2015. – Vol.75, N 1. – P.68-78.
73. House dust mite sensitization is inversely associated with plasma 25-Hydroxyvitamin D3 levels in patients with severe atopic dermatitis / Y. H. Jang, H. B. Sim, S. Y. Moon et al. // *Ann. Dermatol.* – 2017. – Vol. 29, N 4. – P. 400-406.
74. Impact of atopic dermatitis on the quality of life of pediatric patients and their guardians / A. L. B. Camposa, F. M. de Araujoa, M. A. Lopes dos Santosa et al. // *Rev Paul Pediatr.* – 2017. – Vol. 35, N 1. – P. 5-10.
75. Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression / A. S. Antal, Y. Dombrowski, S. Koglin et al. // *Dermato-endocrinol.* – 2011. – Vol. 3, N 1. – P.18-22.
76. Incidence rates of asthma, rhinitis and eczema symptoms and influential factors in young children in Sweden / M. Larsson, L. Hägerhed-Engman, T. Sigsgaard et al. // *Acta Paediatr.* – 2008. – Vol. 97, N 9. – P.1210-1215.
77. Inflammatory cytokines and biofilm production sustain *Staphylococcus aureus* outgrowth and persistence: a pivotal interplay in the pathogenesis of Atopic Dermatitis / E. G. Di Domenico, I. Cavallo, V. Bordinon et al. // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – P.9573.
78. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene / D. D'Ambrosio, M. Cippitelli, M. G. Cocciolo et al. // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101, N 1. – P.252-262.

79. Inpatient Financial Burden of Atopic Dermatitis in the United States / S. Narla, D. Y. Hsu, J. P. Thyssen, J. I. Silverberg // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2017. – Vol. 137. – P.1461-1467.
80. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods / M. I. Asher, U. Keil, H. R. Anderson et al. // *Eur. Respir. J.* – 1995. – Vol. 8, N 3. – P.483-491.
81. Is eczema really on the increase worldwide? / H. Williams, A. Stewart, E. von Mutius et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121, N 4. – P.947-954.
82. Is the prevalence of atopic dermatitis in Korean children decreasing? : National Database 2009-2014 / J. Y. Lee, H. K. Yang, M. Kim et al. // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 35, N 3. – P.144-149.
83. Is there an association between vitamin D levels and cow's milk protein allergy at infancy? / N. Ercan, I. B. Bostanci, S. Ozmen, M. A. Tekindal // *Arch Argent Pediatr.* – 2019. – Vol.117, N 5. – P.306-313.
84. Kim, G. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis / G. Kim, J. H. Bae // *Nutrition*. – 2016. – Vol. 32, N 9. – P.913-920.
85. Kowalska-Olędzka, E. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe / E. Kowalska-Olędzka, M. Czarnecka, A. Baran // *J. Drug. Assess.* – 2019. – Vol. 8, N 1. – P.126-128.
86. Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth / Z. Xie, L. Komuves, Q. C. Yu et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 2002. – Vol.118. – P.11-16.
87. Late-onset atopic dermatitis with nummular pattern / E. Pautt-Lara, L. Cala-Castro, O. Harris et al. // *Rev. Alerg. Mex.* – 2019. – Vol. 66, N 4. – P.483-487.

- 88.Lee, Y. W. Serum 25-Hydroxyvitamin D deficiency in Malaysian children with severe atopic dermatitis / Y. W. Lee, S. E. Choon, S. Izham // Med. J. Malaysia. – 2019. – Vol. 74, N 4. – P.259-265.
- 89.Low cord blood vitamin D levels are associated with increased milk sensitization in early childhood / C. Y. Chiu, T. C. Yao, S. H. Chen et al. // Pediatr. Allergy Immunol. – 2014. – Vol. 25, N 8. – P.767-772.
- 90.Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population / H. M. Cheng, S. Kim, G. H. Park et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol.133, N 4. – P.1048-1055.
- 91.Magnitude and associated factors of Atopic dermatitis among children in Ayder referral hospital, Mekelle, Ethiopia / A. G. Kelbore, W. Alemu, A. Shumye, S. Getachew et al. // BMC Dermatol. – 2015. – Vol.15. – C.15.
- 92.Mashayekhi, S. Atopic dermatitis: Epidemiology of atopic dermatitis / S. Mashayekhi, M. Naghavi, C. Flohr // Global atlas of allergy. – EAACI, 2019. – P.80-93.
- 93.McKenzie, C. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children / C. McKenzie, J. I. Silverberg // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2019. – Vol.123, N 2. – P.173-178.
- 94.Mechanisms of vitamin D₃ metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation / K. H. Yip, N. Kolesnikoff, C. Yu et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol.133, N 5. – P.1356-1365.
- 95.Miles, L. A global review of the quality of life impact of atopic dermatitis in children / L. Miles, M. Purser // Poster presented at the 2018 ISPOR 21st Annual European Congress. – Barcelona, 2018. – URL: <https://www.rtihs.org/publications/global-review-quality-life-impact-atopic-dermatitis-children> (дата обращения: 21.01.2022).

96. Modifiable determinants of serum 25-hydroxyvitamin D status in early childhood: opportunities for prevention / J. L. Maguire, C. S. Birken, M. Khovratovich et al. // *JAMA Pediatr.* – 2013. – Vol.167, N 3. – P.230-235.
97. Molecular cloning of complementary DNA encoding the avian receptor for vitamin D / D. P. McDonnell, D. J. Mangelsdorf, J. W. Pike et al. // *Science.* – 1987. – Vol. 235, N 4793. – P.1214-1247.
98. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions / M. J. Cork, D. A. Robinson, Y. Vasilopoulos et al. // *J. Allergy ClinImmunol.* – 2006. – Vol.118, N 1. – P.3-21.
99. Ninan, T. K. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart / T. K. Ninan, G. Russell // *BMJ.* – 1992. – Vol. 304, N 6831. – P.873-875.
100. Nnoruka, E. N. Current epidemiology of atopic dermatitis in south-eastern Nigeria / E. N. Nnoruka // *Int. J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 43, N 10. – P.739-744.
101. Novak, N. FcεRI-Toll-like receptor interaction in atopic dermatitis / N. Novak, T. Bieber // *Curr. Probl. Dermatol.* – 2011. – Vol. 41. – P.47-53.
102. Nutritional status according to sensitized food allergens in children with atopic dermatitis / H. N. Cho, S. Hong, S. H. Lee et al. // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2011. – Vol. 3, N 1. – P.53-57.
103. Oranje, A. P. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score / A. P. Oranje // *Curr. Probl. Dermatol.* – 2011. – Vol. 41. – P.149-155.
104. Panel of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP). Atopic Dermatitis Phenotypes in Preschool and School-Age Children: A Latent Class Analysis / E. Galli, N. Maiello, F. Cipriani et al.

- // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2020. – Vol. 30, N 2. – P.108-116.
105. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults / J. I. Silverberg, J. M. Gelfand, D. J. Margolis et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2018. – Vol. 121. – P.340-347.
 106. Possible role of vitamin d in pathogenesis of lichenoid dermatoses (a review of literature) / A. M. Bilovol, S. H. Tkachenko, O. A. Havryliuk et al. // Wiad. Lek. – 2020. – Vol. 73, N 2. – P.365-369.
 107. Predictive value of cord blood 25(OH)D3 for early infantile atopic dermatitis / M. M. Li, C. Y. Lu, X. M. Wang et al. // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2018. – Vol. 20, N 4. – P. 303-307.
 108. Predictors of vitamin D status in New Zealand preschool children / C. T. Cairncross, W. Stonehouse, C. A. Conlon et al. // Matern. Child. Nutr. – 2017. – Vol.13, N 3. – e12340.
 109. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies / R. M. Pacheco-Gonzalez, L. Garcia-Marcos, E. Morales et al. // Pediatr. Allergy Immunol. – 2018. – Vol. 29, N 3. – P. 243-253.
 110. Prevalence and clinical features of adult atopic dermatitis in tertiary hospitals of China / X. Wang, X. D. Shi, L. F. Li et al. // Medicine. – 2017. – Vol. 96, N 11. – e6317.
 111. Prevalence and comorbidity of allergic diseases in preschool children / H. Y. Kim, E. B. Kwon, J. H. Baek et al. // Korean. J. Pediatr. – 2013. – Vol. 56, N 8. – P. 338-342.
 112. Prevalence and co-occurrence of parentally reported possible asthma and allergic manifestations in pre-school children / K. Bröms, D. Norbäck, M. Eriksson et al. // BMC Public Health. – 2013. – Vol. 13. – P. 764.

113. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis / J. E. Totte, W. T. van der Feltz, M. Hennekam et al. // *Br. J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 175, N 4. – P.687-695.
114. Prevalence and predictors of low vitamin D concentrations in urban Canadian toddlers / J. L. Maguire, C. S. Birken, D. L. O' Connor et al. // *Paediatr Child Health.* – 2011. – Vol.16, N 2. – P.5-11.
115. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in a nationally representative sample of Australian adolescents and young adults / K. Horton-French, E. Dunlop, R. M. Lucas et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2021. – Vol.75, N 11. – P.1627-1636.
116. Prevalence and Risk Factors for Allergic Diseases of Preschool Children Living in Seogwipo, Jeju, Korea / H. S. Lee, J. Lee, S. C. Hong et al. // *Korean J. Asthma Allergy ClinImmunol.* – 2012. – Vol. 32, N 2. – P.107-114.
117. Prevalence and risk factors for asthma, rhinitis, eczema, and atopy among preschool children in an Andean city / C. Ochoa-Aviles, D. Morillo, A. Rodriguez et al. // *PLoS ONE.* – 2020. – Vol. 15, N 7. – e0234633.
118. Prevalence and risk factors for atopic dermatitis in preschool children / D. G. Peroni, G. L. Piacentini, A. Bodini et al. // *Br. J. Dermatol.* – 2008. – Vol.158, N 3. – P.539-543.
119. Prevalence and risk factors for atopic dermatitis: a cross-sectional study of 6,453 Korean preschool children / W. J. Choi, J. Y. Ko, J. W. Kim et al. // *Acta Derm. Venereol.* – 2012. – Vol. 92, N 5. – P.467-471.
120. Prevalence of Atopic Dermatitis and Pattern of Drug Therapy in Malaysian Children / Y. Y. Goh, F. Keshavarzi, Y.L. Chew et al. // *Dermatitis.* – 2018. – Vol. 29, N 3. – P.151-161.

121. Prevalence of Atopic Dermatitis in Chinese Children aged 1-7 ys. / Y. Guo P. Li, J. Tang et al. // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 29751.
122. Prevalence of atopic dermatitis in infants by domestic water hardness and season of birth: Cohort study / K. A. Engebretsen, P. Bager, J. Wohlfahrt et al. // *J. Allergy ClinImmunol.* – 2017. – Vol. 139, N 5. – P.1568-1574.
123. Prevalence of atopic dermatitis, asthma and rhinitis from infancy through adulthood in rural Bangladesh: a population-based, cross-sectional survey / C. J. Pedersen, M. J. Uddin, S. K. Saha, G. L. Darmstadt // *BMJ Open.* – 2020. – Vol.10, N 11. – e042380.
124. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents / C. M. Gordon, K. C. DePeter, H. A. Feldman et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2004. – Vol.158, N 6. – P. 531-537.
125. Prevalence, incidence and management of atopic dermatitis in Australian general practice using routinely collected data from MedicineInsight / K. Chidwick, D. Busingye, A. Pollack et al. // *Australas J. Dermatol.* – 2020. – Vol. 61, N 3. – P.319-327.
126. Profile of sensitization to allergens in children with atopic dermatitis assisting to Allergology Service of University Hospital, Nuevo Leon, Mexico / A. Yong-Rodriguez, A. Macias-Weinmann, S. Palma-Gomez et al. // *Rev. Alerg. Mex.* – 2015. – Vol. 62, N 2. – P.98-106.
127. Pyun, B. Y. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children / B. Y. Pyun // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2015. – Vol.7, N 2. – P.101-105.
128. Quality of Life and Disease Impact of Atopic Dermatitis and Psoriasis on Children and Their Families / C. H. Na, J. Chung, E. L. Simpson et al. // *Children.* – 2019. – N 6. – P.133.

129. Quality of life impact of childhood skin conditions measured using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): a meta-analysis / J. R. Olsen, J. Gallacher, A.Y. Finlay, V. Piguet // Br. J. Dermatol. – 2016. – Vol. 174, N 4. – P. 853-861.
130. Quality of life in infants with atopic dermatitis and their families / M. R. Djurovic, J. Jankovic, A. Cirkovic et al. // Postepy Dermatol Alergol. – 2020. – Vol. 37, N 1. – P. 66-72.
131. Quality of Life in Patients With Atopic Dermatitis / K. Koszoru, J. Borza, L. Gulacsi, M. Sardy // Cutis. – 2019. – Vol. 104. – P.174-177.
132. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study / R. Sidbury, A. F. Sullivan, R. I. Thadhani, C. A. Jr. Camargo // Br. J. Dermatol. – 2008. – Vol. 159, N 1. – P. 245-247.
133. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children / C. A. Jr. Camargo, D. Ganmaa, R. Sidbury et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 134, N 4. – P.831-835.
134. Rayan, J. Evaluation of 25-hydroxy vitamin D and specific immunoglobulin E to Staphylococcus aureus in patients with atopic dermatitis and their correlation with the disease severity / J. Rayan, F. M. Esawy, J. H. Sabry et al. // J. of the Egyptian Women's Dermatol. Society. – 2014. – Vol.11, N 3. – P.187-190.
135. Regulation of the human cathelicidin antimicrobial peptide gene by $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ in primary immune cells / M. B. Lowry, C. Guo, N. Borregaard, A. F. Gombart // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2014. – Vol.143. – P.183-191.
136. Relations between vitamin D₃, total and specific IgE for house dust mites in atopic dermatitis patients / H. M. Ibrahim, M. A. El-Taieb, M. H. Hassan et al. // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 21000.

137. Relationship between vitamin D status, body composition and physical exercise of adolescent girls in Beijing / L. H. Foo, Q. Zhang, K. Zhu et al. // *Osteoporos. Int.* – 2009. – Vol. 2, N 3. – P.417-425.
138. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-31 levels, and the severity of atopic dermatitis in children / B. R. Cheon, J. E. Shin, Y. J. Kim et al. // *Korean J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 58. – P.96-101.
139. Seasonal Antimicrobial Activity of the Airway: Post-Hoc Analysis of a Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Trial / L. G. Vargas, O. G. Buonfiglio, V. Calderon, M. Cano // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, N 9. – P. 2602.
140. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity / Y. E. Chiu, P. L. Havens, D. H. Siegel et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol.69, N 1. – P.40-46.
141. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004 / A. C. Looker, C. M. Pfeiffer, D. A. Lacher et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 88, N 6. – P.1519-1527.
142. Serum Vitamin D Levels Not Associated with Atopic Dermatitis Severity / R. Robl, M. Uber, K. T. Abagge et al. // *Pediatr. Dermatol.* – 2016. – Vol. 33, N 3. – P.283-288.
143. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the «OBJECTIFS PEAU» study / M. A. Richard, F. Corgibet, M. Beylot-Barry et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2018. – Vol. 32, N 11. – P.1967-1971.
144. Specific IgE to common food allergens in children with atopic dermatitis / M. Moghtaderi, S. Farjadian, S. Kashef et al. // *Iran. J. Immunol.* – 2012. – Vol. 9, N 1. – P.32-38.

145. Sroka-Tomaszewska, J. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis / J. Sroka-Tomaszewska, M. Trzeciak // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, N 8. – P. 4130.
146. Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian Health Measures Survey / K. Sarafin, R. Durazo-Arvizu, L. Tian et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol.102. – P.1044-1050.
147. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis / A. L. Byrd, C. Deming, S. K. B. Cassidy et al. // *Sci Transl. Med.* – 2017. – Vol. 9, N 397. – P. 14651.
148. Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity / K. Iwamoto, M. Moriwaki, R. Miyake, M. Hide // *Allergol. Int.* – 2019. – Vol. 68, N 3. – P.309-315.
149. Stensen, L. Change in prevalence of atopic dermatitis between 1986 and 2001 among children / L. Stensen, S. F. Thomsen, V. Backer // *Allergy Asthma Proc.* – 2008. – Vol. 29, N 4. – P.392-396.
150. Takeuchi, S. Epidemiology of atopic dermatitis in Japan / S. Takeuchi, H. Esaki, M. Furue // *J. Dermatol.* – 2014. – Vol. 41, N 3. – P.200-204.
151. The AAA Risk Factors Scale: A New Model to Screen for the Risk of Asthma, Allergic Rhinitis and Atopic Dermatitis in Children / S. Hallit, C. Raherison, D. Malaeb et al. // *Med. Princ. Pract.* – 2018. – Vol. 27, N 5. – P.472-480.
152. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries / F. M. de Benedictis, F. Franceschini, D. Hill et al. // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64, N 2. – P. 295-303.
153. The Association Between Atopic Dermatitis and Serum 25-Hydroxyvitamin D in Children: Influence of Sun Exposure, Diet, and Atopy Features – A Cross-Sectional Study / R. Sanmartin, C. Pardos, D. Doste et al. // *Pediatr. Dermatol.* – 2020. – Vol. 37, N 2. – P.294-300.

154. The Burden of Childhood Atopic Dermatitis in the Primary Care Setting: A Report from the Meta-LARC Consortium / J. Al-Naqeeb, S. Danner, L. J. Fagnan et al. // J. Am. Board. Fam. Med. – 2019. – Vol. 32, N 2. – P.191-200.
155. The burden of skin diseases: 2004: A joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology / D. R. Bickers, H. W. Lim, D. Margolis et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 55, N 3. – P.490-500.
156. The changing prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in African adolescents from 1995 to 2002 / H. J. Zar, R. I. Ehrlich, L. Workman, E. G. Weinberg // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2007. – Vol.18, N 7. – P.560-565.
157. The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case-control study / H. Maalmi, A. Berraïes, E. Tangour et al. // *J. Asthma. Allergy.* – 2012. – Vol. 5. – P.11-19.
158. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhino conjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P.1225-1232.
159. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis / J. Mallol, J. Crane, E. von Mutius et al. // *Allergol. Immunopathol.* – 2013. – Vol. 41, N 2. – P.73-85.
160. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy / J. H. Baek, Y. H. Shin, I. H. Chung et al. // *J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 165, N 4. – P.849-854.
161. The microbiome in patients with atopic dermatitis / A. S. Paller, H. H. Kong, P. Seed et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 143, N 1. – P.26-35.

162. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population / M. K. Garg, N. Tandon, R. K. Marwaha et al. // Clin. Endocrinol. – 2014. – Vol. 80, N 1. – P.41-46.
163. The relationship between severity of disease and vitamin D levels in children with atopic dermatitis / O. Su, A. G. Bahalı, A. D. Demir et al. // Postepy Dermatol. Alergol. – 2017. – Vol. 34, N 3. – P.224-227.
164. The Relationship between Vitamin D Status and Allergic Diseases in New Zealand Preschool Children / C. Cairncross, C. Grant, W. Stonehouse et al. // Nutrients. – 2016. – Vol. 8, N 6. – P.326.
165. The role of Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: microbiological and immunological implications / H. Tomczak, J. Wrobel, D. Jenerowicz et al. // Postepy Dermatol. Alergol. – 2019. – Vol. 36, N 4. – P.485-491.
166. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells / B. D. Mahon, A. Wittke, V. Weaver, M. T. Cantorna // J. Cell. Biochem. – 2003. – Vol. 89, N 5. – P.922-932.
167. Total serum IgE as a parameter to differentiate between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis in children / H. Ott, S. Stanzel, C. Ocklenburg et al. // Acta Derm. Venereol. – 2009. – Vol. 89, N 3. – P.257-261.
168. Tsoukas, D. 1,25-dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone / C. D. Tsoukas, D. M. Provvedini, S. C. Manolagas // Science. – 1984. – Vol. 224. – P.1438-1440.
169. Vijay, K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future / K. Vijay // Int. Immunopharmacol. – 2018. – Vol.59. – P. 391-412.
170. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice / R. Bouillon, G. Carmeliet, L. Verlinden et al. // Endocr Rev. – 2008. – Vol. 29, N 6. – P.726-776.

171. Vitamin D and immune function / B. Prietl, G. Treiber, T. R. Pieber et al. // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5, N 7. – P.2502-25021.
172. Vitamin D and Immunological Patterns of Allergic Diseases in Children / A. Lipinska-Opalka, A. Tomaszewska, J. Z Kubiak, B. Kalicki // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, N 1. – P. 3390-3391.
173. Vitamin D Deficiency and Effects of Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children / S. R. Hattangdi-Haridas, S. A. Lanham-New, W. H. S. Wong et al. // *Nutrients*. – 2019. – Vol.11, N 8. – P.1854.
174. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? / K. D. Cashman, K. G. Dowling, Z. Skrabakova et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2016. – Vol.103, N 4. – P.1033-1044.
175. Vitamin D deficiency in Saudi Arabians: A reality or simply hype: A meta-analysis (2008-2015) / H. Al-Alyani, H. A. Al-Turki, O. N. Al-Essa et al. // *J. Family Community Med.* – 2018. – Vol. 25, N 1. – P.1-4.
176. Vitamin D effects in atopic dermatitis / Z. Samochocki, J. Bogaczewicz, R. Jeziorkowska et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 69, N 2. – P.238-244.
177. Vitamin D Induces Differential Effects on Inflammatory Responses During Bacterial and/or Viral Stimulation of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells / J. Anderson, L. A. H. Do, Z. Q. Toh et al. // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol.11. – P.602.
178. Vitamin D insufficiency is associated with food sensitization in children under 2 years with atopic dermatitis / J. U. Baek, J. W. Hwangbo, H. R. Lee, S. Y. Lee // *Allergy Asthma Respir Dis.* – 2013. – Vol.1, N 3. – P.211-215.

179. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations / A. Akan, D. Azkur, T. Ginis et al. // *Pediatr Dermatol.* – 2013. – Vol. 30, N 3. – P.359-363.
180. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 / S. Sharief, S. Jariwala, J. Kumar et al. // *J. Allergy ClinImmunol.* – 2011. – Vol.127, N 5. – P.1195-1202.
181. Vitamin D status and associated factors of deficiency among Jordanian children of preschool age / E. K. Nichols, I. M. Khatib, N. J. Aburto et al. // *European Journal of Clinical Nutrition.* – 2015. – Vol. 69. – P.90-95.
182. Vitamin D status and body mass index in children with atopic dermatitis: A pilot study in Italian children / E. D'Auria, S. Barberi, A. Cerri et al. // *Immunol. Lett.* – 2017. – Vol.181. – P.31-35.
183. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. J. Kim, S. N. Kim, Y. W. Lee et al. // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 3, N 8. – P.789.
184. Vitamin D status and its association with the SCORAD score and serum LL-37 level in Korean adults and children with atopic dermatitis / T. Y. Han, T. S. Kong, M. H. Kim et al. // *Ann. Dermatol.* – 2015. – Vol. 27, N 1. – P.10-14.
185. Vitamin D status in a multi-ethnic population of northern Norway: The SAMINOR 2 Clinical Survey / N. Petrenya, C. Lamberg-Allardt, M. Melhus et al. // *Public. Health. Nutrition.* – 2020. – Vol. 23, N 7. – P.1186-1200.
186. Vitamin D status in South Korean population / J.-H. Park, I. Y. Hong, J. W. Chung et al. // *Medicine.* – 2018. – Vol. 97, N 26. – P.11032.

187. Vitamin D supplementation and severity of atopic dermatitis: pre-post assessment / R. R. Imoto, M. Uber, K. T. Abagge et al. // *Allergol. Immunopathol.* – 2021. – Vol. 1, N 49. – P. 66-71.
188. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study / M. Amestejani, B. S. Salehi, M. Vasigh et al. // *J. Drugs. Dermatol.* – 2012. – Vol. 11, N 3. – P. 327-330.
189. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children / P. Di Filippo, A. Scaparrotta, D. Rapino et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2015. – Vol.166, N 2. – P.91-96.
190. Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection / C. Chung, P. Silwal, I. Kim et al. // *Immune Netw.* – 2020. – Vol. 20, N 2. – e12.
191. Wei, Z. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: A systematic review and meta-analysis / Z. Wei, J. Zhang, X. Yu // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27, N 6. – P.612-619.
192. Wisuthsarewong, W. Childhood Atopic Dermatitis: Impact on Quality of Life in Thai Children and their Families / W. Wisuthsarewong, R. Nitiyarom, N. Boonpuen // *Astrocyte.* – Vol. 4, N 3. – P.144-148.
193. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / M. I. Asher, S. Montefort, B. Bjorksten et al. // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368, N 9537. – P.733-743.
194. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood / H. Williams, C. Robertson, A. Stewart et al. // *J. Allergy ClinImmunol.* – 1999. – Vol.103. – P.125-138.