

<https://doi.org/10.17816/PED10425-29>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИТАМИНА D С ЦЕЛЬЮ ФОРМИРОВАНИЯ ПИЩЕВОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

© А.В. Налетов, Т.И. Шапченко, Д.И. Масюта

ГООБ ПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

Для цитирования: Налетов А.В., Шапченко Т.И., Масюта Д.И. Эффективность использования витамина D с целью формирования пищевой толерантности к белкам коровьего молока у детей с пищевой аллергией // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 25–29. <https://doi.org/10.17816/PED10425-29>

Поступила: 05.06.2019

Одобрена: 11.07.2019

Принята к печати: 22.08.2019

Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных на сегодняшний день, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира. В статье представлены результаты исследования, посвященного изучению уровня обеспеченности витамином D детей первого года жизни, страдающих аллергией к белкам коровьего молока, а также у детей, сформировавших вторичную пищевую толерантность к данному аллергену. Также в работе оценена эффективность использования дополнительной саплементации витамина D для формирования пищевой толерантности к белкам коровьего молока у детей на фоне применения лечебной элиминационной безмолочной диеты. Установлено, что доля детей с недостаточностью витамина D составила  $57,1 \pm 4,8$  % среди пациентов первого года жизни, страдающих аллергией к белкам коровьего молока. Нормальные показатели уровня витамина D были установлены лишь у  $36,2 \pm 4,7$  % данных пациентов. В свою очередь, дефицит витамина D среди пациентов с аллергией к белкам коровьего молока регистрировали у  $6,7 \pm 2,4$  %. Установлено, что дополнительный ежедневный прием витамина D на фоне использования лечебной безмолочной диеты позволяет уменьшить сроки развития толерантности к белкам коровьего молока и добиться формирования вторичной пищевой толерантности за три года у  $92,0 \pm 3,8$  % детей с аллергией к белкам коровьего молока. При этом использование лечебной безмолочной диеты позволяет достичь формирования вторичной пищевой толерантности у  $76,0 \pm 6,0$  % детей ( $p < 0,05$ ). Выявлено, что нормальные показатели уровня витамина D среди детей, сформировавших вторичную пищевую толерантность к белкам коровьего молока, были установлены у  $97,6 \pm 1,7$  %.

**Ключевые слова:** дети; витамин D; аллергия к белкам коровьего молока; пищевая аллергия; пищевая толерантность.

## THE EFFICIENCY OF VITAMIN D USING IN THE FORMATION OF FOOD TOLERANCE TO COW'S MILK PROTEIN IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY

© A.V. Nalyotov, T.I. Shapchenko, D.I. Masjuta

M. Gorky Donetsk national medical university, Donetsk

For citation: Nalyotov AV, Shapchenko TI, Masjuta DI. The efficiency of vitamin D using in the formation of food tolerance to cow's milk protein in children with food allergy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):25-29. <https://doi.org/10.17816/PED10425-29>

Received: 05.06.2019

Revised: 11.07.2019

Accepted: 22.08.2019

The problem of vitamin D deficiency is one of the most actual today, because, according to the results of numerous studies, its deficiency is registered in half the world's population. The article presents the results of a study on the level of vitamin D in children of first year of life, suffering from cow's milk proteins allergy, as well as in children who have formed a secondary food tolerance to this allergen. In the article was evaluated the effectiveness of the additional use of vitamin D against the background of the therapeutic dairy-free diet use. It was found that the  $57.1 \pm 4.8$  % children of first year of life with cow's milk proteins allergy have vitamin D insufficiency. Normal vitamin D level was found in only  $36.2 \pm 4.7$  % of patients. In turn, vitamin D deficiency was found in  $6.7 \pm 2.4$  % children, suffering from cow's milk proteins allergy. It was found that the additional daily intake of vitamin D on the background of the use of therapeutic dairy-free diet may reduce the time of development of food tolerance to cow's milk proteins and achieve the formation of secondary food tolerance for the three years in  $92.0 \pm 3.8$  % of children with cow's milk proteins allergy. It was found, that the use of only therapeutic dairy-free diet allows to achieve the formation of secondary food tolerance only in  $76.0 \pm 6.0$  % children ( $p < 0.05$ ). The normal level of vitamin D were established in  $97.6 \pm 1.7$  % children, formed a secondary food tolerance to cow's milk proteins.

**Keywords:** children; vitamin D; cow's milk proteins allergy; food allergy; food tolerance.

Проблема пищевой (ПА) аллергии является наиболее актуальной в первые годы жизни ребенка, являясь в большинстве случаев дебютом формирования аллергической патологии [7]. Именно ПА может стать предиктором развития так называемого «атопического марша» с формированием у ребенка тяжелых форм аллергических заболеваний в старшем возрасте, таких как бронхиальная астма, атопический дерматит и аллергический ринит. В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост распространенности состояний, связанных с нарушением формирования толерантности к пищевым белкам у детей раннего возраста, что делает данную форму патологии все более актуальной проблемой педиатрии [3].

Коррекция недостаточной обеспеченности детей и подростков витамином D — одна из актуальных задач современной медицины [1, 5]. Согласно результатам многочисленных исследований, недостаточность данного микронутриента зарегистрирована у половины населения мира [2]. Восполнение потребности в витамине D является одним из плохо используемых резервов профилактики и лечения так называемых болезней цивилизации, а также ряда инфекционных заболеваний. В связи с этим растет интерес к пониманию механизмов обмена витамина D, его влиянию на различные обменные процессы, протекающие в организме.

Влияние витамина D на течение аллергических заболеваний очевидно, но до сих пор нет полного представления о механизмах его участия в патогенезе аллергии. К настоящему времени считается, что первостепенная роль витамина D в патогенезе аллергических заболеваний обусловлена его регулирующим действием на иммунную систему, участием в противомикробной защите и обеспечении барьерной функции кожи и слизистых [8, 9].

В связи с вышеописанным, актуальным является изучение эффективности применения витамина D у детей, страдающих пищевой аллергией.

**Цель работы.** Оценить эффективность приема витамина D в дополнение к лечебной безмолочной диете у детей с аллергией к белкам коровьего молока (БКМ).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ООО «Медицинский центр «Гастро-лайн» г. Донецка» и Коммунального учреждения «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» обследовано 105 детей первого года жизни, страдающих аллергией к БКМ (основная группа). Средний возраст пациентов составил  $7,2 \pm 0,2$  мес. Диагностика ПА основывалась на данных анамнеза, объективного осмотра, а также результатах

диагностической безмолочной диеты. В качестве контрольной группы было привлечено 40 здоровых детей аналогичного возраста без каких-либо проявлений аллергии. Средний возраст детей контрольной группы составил  $7,5 \pm 0,2$  мес.

На первом этапе исследования у всех обследованных был изучен уровень обеспеченности организма витамином D путем определения 25(OH)D (кальцидиола) в сыворотке крови количественным хемилюминесцентным иммунотестом ARCHITECT 25-(OH)D на микрочастицах. Согласно рекомендациям Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации», адекватный уровень витамина D определяли как концентрацию кальцидиола более 30 нг/мл, недостаточный — 21–30 нг/мл, дефицит — менее 20 нг/мл [6]. Определение уровня кальцидиола исходно у всех детей проводили в период с мая по октябрь.

На втором этапе исследования отобрано 100 пациентов (5 детей впоследствии были исключены из исследования после первого этапа в связи с их отсутствием на контрольном консультативном приеме). Все пациенты были разделены на две группы: первую и вторую группу сравнения по 50 человек в каждой. Формирование групп для оценки эффективности схем лечения осуществляли с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода. Статистически значимого различия по полу и возрасту между группами сравнения не было установлено ( $p < 0,05$ ).

Пациентам первой группы в дополнение к лечебной безмолочной диете был назначен водный раствор витамина D в лечебной дозе 2000 МЕ/сут на один месяц, а затем — в профилактической дозе 1000 МЕ/сут на три года или до достижения у них вторичной пищевой толерантности к БКМ. Пациенты второй группы получали лишь лечебную безмолочную диету.

Оценку развития пищевой толерантности к БКМ проводили каждые 6 мес. путем диагностического введения продукта. Введение начинали с дозы значительно меньшей той, которая ранее вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после диагностического употребления продукта составлял 3 сут. Если на первое введение продукта никаких отрицательных реакций не было отмечено, то продукт вводили в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов. Отсутствие каких-либо негативных симптомов после диагностического введения продукта свидетельствовало о формировании вторичной пищевой толерантности к БКМ [4]. Кроме того, в случае формирования толерантности к БКМ

у ребенка повторно определяли концентрацию кальцидиола в сыворотке крови.

Для статистического анализа данных был использован пакет STATISTICA 6. Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты признака ( $P$ , %) и ее стандартная ошибка ( $m$ ). При сравнении частот дихотомических признаков применяли многофункциональный  $\phi^*$ -критерий (угловое преобразование Фишера). Для некоторых характеристик анализируемых признаков рассчитывали 95 % доверительный интервал (ДИ) (95 % ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов с ПА доля детей с недостаточностью витамина D составила  $57,1 \pm 4,8$  % (95 % ДИ =  $47,7$ – $66,6$  %), что было статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) относительно доли больных с нормальным содержанием кальцидиола —  $36,2 \pm 4,7$  % (95 % ДИ =  $27,0$ – $45,4$  %). В свою очередь дефицит витамина D среди детей основной группы регистрировали у  $6,7 \pm 2,4$  % (95 % ДИ =  $1,9$ – $11,4$  %) пациентов. В группе контроля нормальный уровень витамина D мы установили у  $85,0 \pm 5,6$  % (95 % ДИ =  $73,9$ – $96,1$  %) детей, что было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) больше относительно детей основной группы. Недостаточность данного микронутриента определена у  $12,5 \pm 5,2$  % (95 % ДИ =  $2,3$ – $22,7$  %) детей, что было статистически значимо меньше ( $p < 0,05$ ) относительно детей с ПА. Дефицит витамина D установлен у  $2,5 \pm 2,5$  % (95 % ДИ =  $0,0$ – $7,3$  %) (см. таблицу).

При оценке эффективности использования разработанного метода лечения путем ежедневной дополнительной саплементации водного раствора витамина D к проводимой лечебной безмолочной диете у детей с аллергией к БКМ были получены различные данные о сроках формирования вторичной пищевой толерантности к БКМ между группами сравнения.

Через 6 месяцев наблюдения в первой группе пациентов развитие пищевой толерантности к БКМ было достигнуто у 27 ( $54,0 \pm 7,0$  %; 95 % ДИ =  $39,7$ – $68,3$  %) детей, что статистически значимо не имело отличия от второй группы — 23 ( $46,0 \pm 7,0$  %; 95 % ДИ =  $31,7$ – $60,3$  %) пациента. При этом 15 ( $55,6 \pm 9,6$  % — от сформировавших вторичную пищевую толерантность) детей первой группы и 14 ( $60,9 \pm 10,2$  % — от сформировавших толерантность) пациентов второй группы со сформировавшейся вторичной пищевой толерантностью имели исходно нормальные показатели уровня витамина D.

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

Через 18 месяцев наблюдения за пациентами в первой группе пищевая толерантность к БКМ была достигнута у 40 ( $80,0 \pm 5,7$  %; 95 % ДИ =  $68,5$ – $91,5$  %) детей, что статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышало количество данных пациентов во второй группе — 30 ( $60,0 \pm 6,9$  %; 95 % ДИ =  $45,9$ – $74,0$  %) детей.

Спустя 24 месяца в первой группе пациентов вторичная пищевая толерантность к БКМ была достигнута у 44 ( $88,0 \pm 4,6$  %; 95 % ДИ =  $78,7$ – $97,3$  %) детей, что также статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышало данный показатель во второй группе — 35 ( $70,0 \pm 6,5$  %; 95 % ДИ =  $56,8$ – $74,0$  %) пациентов.

Через 30 месяцев наблюдения за пациентами в первой группе пищевая толерантность

Таблица / Table

Степень обеспеченности витамином D детей в группах сравнения

The degree of vitamin D availability in children in the comparison groups

Обеспеченность витамином D / Vitamin D availability	Основная группа абс. ( $p \pm m$ , %) 95 % ДИ ( $n = 105$ ) / Basic group abs. ( $p \pm m$ , %) 95 % CI	Группа контроля абс. ( $p \pm m$ , %) 95 % ДИ ( $n = 40$ ) / Control group abs. ( $p \pm m$ , %) 95 % CI	$\phi^*$ -Фишера, $p$ -уровень / $\phi^*$ -Fisher $p$ -level
Норма / Normal	38 ( $36,2 \pm 4,7$ %) ( $27,0$ %– $45,4$ %)	34 ( $85,0 \pm 5,6$ %) ( $73,9$ %– $96,1$ %)	$\phi^* = 5,7$ $p < 0,001$
Недостаточность / Insufficiency	60 ( $57,1 \pm 4,8$ %) ( $47,7$ %– $66,6$ %)	5 ( $12,5 \pm 5,2$ %) ( $2,3$ %– $22,7$ %)	$\phi^* = 5,3$ $p < 0,001$
Дефицит / Deficiency	7 ( $6,7 \pm 2,4$ %) ( $1,9$ %– $11,4$ %)	1 ( $2,5 \pm 2,5$ %) ( $0,0$ – $7,3$ %)	$\phi^* = 1,1$ $p < 0,15$

к БКМ достигнута у 46 ( $92,0 \pm 3,8$  %; 95 % ДИ =  $84,2-99,8$  %) детей, что статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышало количество пациентов во второй группе — 38 ( $76,0 \pm 6,0$  %; 95 % ДИ =  $63,7-88,3$  %) детей.

При завершении второго этапа исследования был проведен анализ обеспеченности витамином D детей, у которых была достигнута вторичная пищевая толерантность к БКМ. Так, в первой и второй группах сравнения пищевая толерантность к БКМ была достигнута всего у 84 пациентов. При этом установлено, что нормальные показатели уровня витамина D среди данных детей были установлены у 82 ( $97,6 \pm 1,7$  %; 95 % ДИ =  $94,3-100,0$  %) пациентов, а недостаточность данного микронутриента — лишь у 2 ( $2,4 \pm 1,7$  %; 95 % ДИ =  $0,9-5,7$  %). Дефицит витамина D среди пациентов со сформировавшейся пищевой толерантностью к БКМ не был установлен. Следовательно, у детей со сформировавшейся вторичной пищевой толерантностью к БКМ статистически значимо ( $p < 0,001$ ) преобладает доля детей с нормальным уровнем витамина D. При этом доля пациентов с нормальной концентрацией витамина D среди данных детей является статистически значимо ( $p < 0,01$ ) большей относительно пациентов с клиническими проявлениями аллергии к БКМ, обследованных нами на первом этапе исследования —  $97,6 \pm 1,7$  % (95 % ДИ =  $91,8-99,7$  %) и  $36,2 \pm 4,7$  % (95 % ДИ =  $27,0-45,4$  %) пациентов соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ обеспеченности витамином D детей, страдающих аллергией к БКМ, показал преобладание пациентов со сниженным уровнем данного микронутриента. В результате сравнений долей пациентов с различной степенью обеспеченности витамином D можно говорить, что для детей с аллергией к БКМ наиболее характерным является наличие недостаточности витамина D.

Анализ оценки эффективности использования разработанного метода лечения путем ежедневной дополнительной саплементации водного раствора витамина D в лечебной дозе 2000 МЕ/сут на один месяц, а затем — в профилактической дозе 1000 МЕ/сут на три года или до достижения у них вторичной пищевой толерантности к БКМ к проводимой лечебной безмолочной диете у детей с аллергией к БКМ показал свою эффективность в укорочении сроков развития вторичной пищевой толерантности к аллергену. При этом формирование вторичной пищевой толерантности к БКМ у детей с исходно нормальным содержанием витамина D происходит значительно раньше, относительно па-

циентов с низким уровнем витамина D. Так к году у всех детей с исходно нормальным содержанием витамина D сформировалась вторичная пищевая толерантность к БКМ на фоне применяемого лечения. Установлено, что развитие вторичной пищевой толерантности к БКМ у детей с ПА происходит на фоне нормализации концентрации витамина D в сыворотке крови.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, для детей первого года жизни, страдающих аллергией к БКМ, характерным является наличие недостаточной обеспеченности витамином D. Использование предложенной схемы приема водного раствора витамина D в дополнение к лечебной безмолочной диете по схеме 2000 МЕ/сут курсом 1 мес., а затем 1000 МЕ/сут на три года или до формирования у них пищевой толерантности к аллергену позволяет сократить сроки развития толерантности к БКМ и добиться ее за три года у  $92,0 \pm 3,8$  % детей, страдающих аллергией к БКМ. При этом установлено, что для детей со сформировавшейся пищевой толерантностью к БКМ характерным является адекватный уровень обеспеченности витамином D.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., и др. Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7–16 лет: интеллектуальный анализ данных // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 4. – С. 58–67. [Gromova OA, Torshin IYu, Zakharova IN. Vitamin D deficiency and comorbid conditions in children 7-16 years of age: intelligent data analysis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(4):58-67. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2017-00031>.
2. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., и др. Аллергия на холекальциферол: мифы и реальность (результаты общероссийских многоцентровых исследований) // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – № 1. – С. 21–28. [Zakharova IN, Klimov LJ, Kur'ianinova VA. Allergy to cholecalciferol: myths and reality (the results of nationwide multicenter studies). *Pediatrica. Consilium Medicum*. 2019;(1):21-28. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/26586630.2019.1.190258>.
3. Макарова С.Г. Двенадцать мифов о пищевой аллергии у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 522–528. [Makarova SG. Twelve myths about food allergies in children. *Current pediatrics*. 2017;16(6):522-528. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i6.1826>.
4. Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., и др. Введение прикорма и пищевая ал-



- лергия: новые исследования и современные клинические рекомендации // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 196–201. [Narmazova-Baranova LS, Vishneva EA, Selimzianova LR. Introduction of complementary foods and food allergies: new studies and modern clinical guidelines. *Current pediatrics*. 2017;16(3):196-201. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i3.1729>.
5. Плудовский П., Захарова И.Н., Климов Л.Я. Современные взгляды на обогащение рациона детского и взрослого населения витамином D: проблемы и перспективы // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2017. – № 3. – С. 10–17. [Pludowski P, Zakharova IN, Klimov LJ. Modern views on enriching the diet of children and adults with vitamin D: problems and prospects. *Pediatratriya. Consilium Medicum*. 2017;(3):10-17. (In Russ.)]
6. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России, и др. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с. [Natsional'naya programma «Nedostatochnost' vitamina D u detey i podrostkov Rossiyskoy Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii». Soyuz pediatrov Rossii, i dr. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.)]
7. Alduraywish SA, Standl M, Lodge CJ, et al. Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease? Results from two prospective birth cohort studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):30-37. <https://doi.org/10.1111/pai.12651>.
8. Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling. *J Asthma Allergy*. 2014;7:23-30. <https://doi.org/10.2147/JAA.S46944>.
9. Mesquita Kde C, Igreja AC, Costa IM. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):945-953. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132660>.

## ◆ Информация об авторах

Андрей Васильевич Налетов — д-р мед. наук, доцент, заведующий, кафедра педиатрии № 2. ГООВ ПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк. E-mail: nalyotov-a@mail.ru.

Татьяна Ивановна Шапченко — ассистент, кафедра педиатрии № 2. ГООВ ПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк. E-mail: shapchenko.tatyanka@mail.ru.

Дмитрий Иванович Масjuta — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии № 2. ГООВ ПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк. E-mail: masjutad@mail.ru.

## ◆ Information about the authors

Andrew V. Nalyotov — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Department of Pediatrics No 2. M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk. E-mail: nalyotov-a@mail.ru.

Tatjana I. Shapchenko — Assistant Professor, Department of Pediatrics No 2. M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk. E-mail: shapchenko.tatyanka@mail.ru.

Dmitrij I. Masjuta — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics No 2. M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk. E-mail: masjutad@mail.ru.