

Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

# Ассоциация концентрации 25(OH)D с атопическим дерматитом и его тяжестью у детей в возрасте 3–6 лет: одномоментное исследование

## Контактная информация:

Кашинская Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней АГМУ

Адрес: 656038, Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел.: +7 (385) 261-91-82, e-mail: kashinskaya\_agmu@mail.ru

Статья поступила: 09.03.2021, принята к печати: 22.06.2021

**Обоснование.** Связь обеспеченности детей витамином D с развитием и тяжестью течения атопического дерматита (АтД) однозначно не определена. **Цель исследования** — сравнить концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови у детей с АтД и у здоровых сверстников с анализом ассоциации 25(OH)D с тяжестью болезни и сенсibilизацией к аллергенам. **Методы.** В исследование включали детей в возрасте 3–6 лет с АтД и здоровых сверстников. Обеспеченность витамином D оценивали по концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, которую определяли хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах. При концентрации 25(OH)D  $\leq 20$  нг/мл устанавливали дефицит витамина D, 21–29 нг/мл — недостаточность. Сенсibilизацию к ингаляционным (клещи *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, эпителий и перхоть кошки) и пищевым (белки коровьего молока и куриного яйца) аллергенам определяли по концентрации IgE, детектируемых методом иммунофлуоресценции. **Результаты.** Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у детей с АтД ( $n = 106$ ) была ниже, чем у здоровых сверстников ( $n = 40$ ), медиана (межквартильный размах) — 26,5(19,0–35,3) и 32,4 (27,9–37,5) нг/мл соответственно ( $p = 0,012$ ). При этом недостаточность/дефицит витамина D по концентрации 25(OH)D были отмечены более чем у половины (58%) больных АтД и у каждого третьего (37%) ребенка контрольной группы, отношение шансов — 3,5 (95% доверительный интервал — 1,6–7,5). Также установлено, что концентрация 25(OH)D была ниже при среднетяжелом (в сравнении с легким) течении АтД, а также у детей, сенсibilизированных к ингаляционным и/или пищевым аллергенам. **Заключение.** У детей дошкольного возраста обеспеченность витамином D ассоциирована с АтД, степенью тяжести течения болезни и наличием сенсibilизации к ингаляционным и/или пищевым аллергенам.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, витамин D, недостаточность, дефицит, 25(OH)D, дети, дошкольный возраст

**Для цитирования:** Кашинская Т.С., Шахова Н.В. Ассоциация концентрации 25(OH)D с атопическим дерматитом и его тяжестью у детей в возрасте 3–6 лет: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(3):232–237. doi: 10.15690/vsp.v20i3/2273

Tatiana S. Kashinskaya, Natalia V. Shakhova

Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

## Association Between 25(OH)D Concentration and Atopic Dermatitis and Its Severity Children Aged from 3 to 6 Years: Cross Sectional Study

**Background.** The association between the vitamin D provision for children and the atopic dermatitis (AD) development and severity is not clearly determined. **Objective.** The aim of the study was to compare 25(OH)D serum concentration in children with AD and in healthy peers with association analysis of 25(OH)D with disease severity and allergen sensibilization. **Methods.** The study included children aged from 3 to 6 years with AD and their healthy peers. Vitamin D provision was estimated via 25(OH)D serum concentration determined by chemiluminescent microparticle immunoassay. Vitamin D deficiency was established at 25(OH)D concentration  $\leq 20$  ng/ml, insufficiency — 21–29 ng/ml. Sensibilization to airborne (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, cat epithelium and dandruff) and food (cow's milk and chicken egg proteins) allergens was determined by IgE concentration revealed via immunofluorescence. **Results.** The 25(OH)D serum concentration in children with AD ( $n = 106$ ) was lower than in their healthy peers ( $n = 40$ ), median (interquartile range) — 26.5 ng/ml (19.0–35.3) and 32.4 ng/ml (27.9–37.5) respectively ( $p = 0.012$ ). Meanwhile, vitamin D insufficiency/deficiency according to 25(OH)D concentration was revealed in more than half patients (58%) with AD and in every third child (37%) from control group (OR — 3.5, 95% CI — 1.6–7.5). It was also revealed that 25(OH)D concentration was lower in patients with moderate course of AD (in comparison to mild) as well as in children sensibilized to airborne and/or food allergens. **Conclusion.** The vitamin D provision in preschool children is associated with AD, its severity and the presence of sensibilization to airborne and/or food allergens.

**Key words:** atopic dermatitis, vitamin D, insufficiency, deficiency, 25(OH)D, children, preschool age

**For citation:** Kashinskaya Tatiana S., Shakhova Natalia V. Association Between 25(OH)D Concentration and Atopic Dermatitis and Its Severity Children Aged from 3 to 6 Years: Cross Sectional Study. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2021;20(3): 232–237. doi: 10.15690/vsp.v20i3/2273

## ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является одним из наиболее распространенных хронических аллергодерматозов [1–3], который, по разным данным, развивается у 1,9–30% взрослых и 0,6–20,5% детей [2–6]. Патогенез АтД как мультифакториального заболевания определяет взаимодействие генетических и иммунных механизмов, наличие нарушений кожного барьера, действие факторов внешней среды [7]. В последнее время активно изучается роль витамина D в развитии АтД [8]. Известно, что клетки по всему организму, в т.ч. клетки иммунной системы, содержат специфический рецептор к витамину D [9]. Посредством этого рецептора витамин D препятствует активации дендритных клеток, подавляет выработку провоспалительных цитокинов (IL-2, -12, -17, -21, IFN- $\gamma$ ), синтез IgE [10]. В исследовании *in vitro* продемонстрировано ингибирующее влияние 1,25(OH) $_2$ D $_3$  на кератиноциты, что может приводить к нарушению кожного барьера [11].

Относительно низкая концентрация 25(OH)D у детей с АтД в сравнении с таковой у здоровых сверстников позволяет предполагать патогенетическое значение витамина D в развитии этого заболевания [12]. Однако данная ассоциация в нескольких исследованиях не была подтверждена [13, 14]. Кроме того, отмечена отрицательная связь концентрации 25(OH)D в сыворотке крови со степенью тяжести АтД. В частности, показано, что концентрация 25(OH)D у больных со среднетяжелым и тяжелым АтД ниже, чем у больных с легким течением болезни [13, 15, 16]. Вместе с тем в ряде исследований ассоциацию концентрации 25(OH)D со степенью тяжести АтД не обнаружили [17, 18]. Опубликованы данные об ассоциации концентрации 25(OH)D с сенсibilизацией к некоторым аллергенам [19]. В России предпринято исследование по изучению обеспеченности витамином D детей в возрасте до 3 лет [20]. Подобных исследований с участием детей дошкольного возраста с АтД не проводили.

## Цель исследования

Сравнить концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови у детей 3–6 лет с АтД и у здоровых сверстников и ее ассоциацию со степенью тяжести болезни и сенсibilизацией к ингаляционным и пищевым аллергенам.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование с формированием двух независимых выборок — детей с АтД и здоровых сверстников.

### Условия проведения исследования

При формировании выборки детей с АтД использовали реестры больных, предоставленные врачами-аллергологами Алтайского краевого клинического центра охраны материнства и детства (г. Барнаул) и Городской детской больницы (г. Бийск). В указанных реестрах содержались записи о 457 и 143 больных АтД в возрасте 3–6 лет соответственно. Из числа этих больных методом случайных чисел, сгенерированных на компьютере, был проведен отбор 150 человек (объем определен с учетом ограничений финансирования исследования). Далее исследователи (Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова) по телефону (все контактные данные получены из программы «АРМ поликлиника») связывались с родителями или другими законными представителями детей и предлагали им принять участие в исследовании. Согласившихся на участие приглашали в отделение аллергологии и иммунологии Клинической детской больницы № 7 (г. Барнаул). В ходе

скринингового визита осуществляли сбор анамнеза, осмотр пациентов и верификацию диагноза с целью определения их соответствия критериям отбора. У пациентов, включенных в исследование, в тот же день брали кровь для определения концентрации 25(OH)D.

Для формирования контрольной группы в поликлинике Алтайского государственного медицинского университета (г. Барнаул) на информационном стенде было размещено объявление с предложением принять участие в исследовании и указанием контактного номера телефона исследователя. Родителей, связавшихся с исследователем, приглашали на прием в указанное выше отделение аллергологии и иммунологии. Во время приема на основании данных анамнеза и результатов осмотра принимали решение о соответствии критериям отбора и включении в исследование.

### Период проведения исследования

Скрининговые визиты вели параллельно для больных АтД и детей контрольной группы, они продолжались в период с февраля 2020 по январь 2021 г. (исключая период с мая по сентябрь).

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- дети в возрасте 3–6 лет;
- диагноз АтД (основная группа);
- дети I–II групп здоровья (контрольная группа);
- подписанное информированное добровольное согласие родителя или другого законного представителя ребенка на участие в исследовании.

#### Критерии не включения (общие):

- наличие у ребенка во время визита признаков острого и/или хронического заболевания (помимо АтД у детей основной группы).

### Описание критериев соответствия

Верификацию диагноза АтД осуществляли во время скринингового визита (участвовали Т.С. Кашинская, Н.В. Шахова) на основании критериев J.M. Hanifin и G. Rajka [21]. Тогда же определяли степень тяжести заболевания с использованием модифицированного индекса SCORAD (индекс TIS; Transformant Index SCORAD) [22], который рассчитывали по формуле:

$$A/5 + 7 \times B/2,$$

где A — распространенность кожного процесса (% поверхности тела, подробнее см. [22]), B — сумма оценок выраженности клинических проявлений болезни (эритема, отек/папулы, корки/мокнутые, экскориации, лихенификации, сухость кожи) от 0 до 3 баллов, где 0 — отсутствует, 1 — выражен слабо, 2 — выражен умеренно, 3 — выражен резко.

Легкую степень тяжести АтД устанавливали при суммарной оценке по индексу TIS < 20 баллов, среднюю степень — при 20–40 баллах, тяжелый АтД — > 40 баллов [21].

Группу здоровья детей контрольной группы устанавливали по записям в медицинской документации (форма 112/у), вносимым врачами-педиатрами амбулаторной службы.

### Целевые показатели исследования

#### Основной показатель исследования

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у детей с АтД и у здоровых сверстников, а также доля детей с дефицитом и недостаточностью витамина D.

### Дополнительные показатели исследования

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у дошкольников в зависимости от степени тяжести АтД. Ассоциация (корреляция) уровня 25(OH)D с индексом TIS, а также концентрацией IgE к установленным ингаляционным и пищевым аллергенам.

### Методы измерения целевых показателей

Взятие венозной крови осуществляли утром натощак в объеме 5 мл в пробирки с разделительным гелем (Greiner Bio-One GmbH, Австрия). Затем пробирки центрифугировали на протяжении 10 мин при 3000 об./мин. Образцы сывороток в течение 30 мин после центрифугирования забирал курьер лабораторной службы KDL (г. Барнаул) с последующей транспортировкой в центральную лабораторию KDL в вертикальном положении при температуре 2–8 °C самолетом в г. Москву.

Концентрацию 25(OH)D определяли хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах на анализаторе Architect (Abbot, США). Аналитическая чувствительность теста  $\leq 4$  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% (согласно инструкции производителя теста). При концентрации 25(OH)D  $\leq 20$  нг/мл устанавливали дефицит витамина D, при 21–29 нг/мл — недостаточность, при 30–100 нг/мл — норму,  $> 100$  нг/мл — токсическую концентрацию метаболита [23].

Специфические IgE определяли к ингаляционным (клещи *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, эпителий и перхоть кошки) и пищевым (белки коровьего молока и куриного яйца) аллергенам методом иммунофлуоресценции 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 диапазона концентраций специфических IgE от 0,35 до 100 кЕ/л составляет от 4 до 5% (межсерийный — от 4 до 9%). Сенситизация определялась при уровне специфических IgE  $> 0,35$  кЕ/л (согласно инструкции производителя теста).

### Статистические процедуры

#### Принципы расчета размера выборки

Расчет выборки на этапе планирования не проводился.

### Статистические методы

Анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics v. 23.0 (IBM, США). Проверку нормальности распределения количественных признаков (показатели 25(OH)D, возраст) осуществляли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова (при  $p < 0,05$  гипотезу о нормальности распределения значений количественного признака отвергали). Описание количественных признаков с нормальным распределением (возраст) выполнено с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения, их сравнение — с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Количественные признаки с асимметричным распределением (концентрация 25(OH)D) представлены с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили). Для сравнения таких признаков в двух независимых выборках применяли критерий Манна–Уитни. Разницу средних концентраций 25(OH)D в независимых выборках представляли с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Ассоциацию недостаточности/дефицита витамина D с АтД определяли по величине отношения шансов и 95% ДИ. Кроме того, для оценки связи между количественными признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*r*), значения которого  $< 0,30$  ( $> -0,30$ ) считали признаком слабой положительной (отрицательной) связи признаков,  $0,30–0,69$  ( $-0,30…-0,69$ ) — умеренной,  $\geq 0,70$  ( $< -0,70$ ) — сильной связи при  $p < 0,05$  [24].

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным независимым комитетом по этике при Алтайском государственном медицинском университете (протокол № 456-3 от 20.12.2019).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Формирование выборки исследования

Из 150 родителей, дети которых случайным образом были выбраны из реестров больных АтД, 133 (89%) дали устное согласие на участие своих детей в исследовании. На скрининговый визит явились все 133 ребенка, из них для участия в исследовании отобраны 106 детей; 27 (20%) детей не были включены по причине соответствия критерию невключения. Для участия в составе контрольной группы на скрининговый визит явились 48 детей, из них для участия в исследовании отобраны 40 детей; 8 (17%) детей не были включены в исследование по причине соответствия критерию невключения. В зимние месяцы (декабрь–февраль) в исследование были включены 46 (43%) детей с АтД и 19 (47,5%) — контрольной группы, в весенние (март–апрель) — 34 (32%) и 13 (32,5%), в осенние (октябрь–ноябрь) — 26 (25%) и 8 (20%) детей соответственно ( $df = 2$ ,  $p = 0,831$ ).

#### Характеристика групп исследования

Дети с АтД ( $n = 106$ ) и здоровые сверстники ( $n = 40$ ) были сопоставимы по полу (мальчики 57 и 55%,  $p = 0,862$ ) и возрасту ( $4,3 \pm 1,1$  и  $4,4 \pm 1,1$  года,  $p = 0,853$ ). В большинстве случаев диагностирована легкая степень АтД. Не было зарегистрировано ни одного пациента с тяжелой АтД. Сенситизация к пищевым и/или ингаляционным аллергенам выявлена у 45 (42%) детей. Чаще всего фиксировали сенситизацию к аллергенам кошки, реже — к клещу домашней пыли *Dermatophagoides farinae* (табл. 1).

**Таблица 1.** Характеристика детей с АтД ( $n = 106$ )  
**Table 1.** Characteristics of children with AD ( $n = 106$ )

| Показатели                                   | Значения |
|----------------------------------------------|----------|
| Степень тяжести, абс. (%)                    |          |
| • легкая                                     | 65 (61)  |
| • средняя                                    | 41 (39)  |
| • тяжелая                                    | —        |
| Сенситизация, абс. (%)                       |          |
| • ингаляционные аллергены                    | 42 (40)  |
| • пищевые аллергены                          | 30 (28)  |
| • ингаляционные и пищевые аллергены          | 24 (23)  |
| • сенситизация к $\geq 2$ антигенам          | 27 (25)  |
| Спектр сенситизации, абс. (%)                |          |
| • клещ <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> | 17 (18)  |
| • клещ <i>Dermatophagoides farinae</i>       | 7 (7)    |
| • белок коровьего молока                     | 24 (23)  |
| • белок куриного яйца                        | 20 (19)  |
| • эпителий и перхоть кошки                   | 37 (35)  |

**Таблица 2.** Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у больных в возрасте 3–6 лет с АтД и у здоровых сверстников  
**Table 2.** 25(OH)D serum concentration in patients aged from 3 to 6 years with AD and in healthy peers

| Показатели     | Дети с АтД (n = 106) | Контрольная группа (n = 40) | p     |
|----------------|----------------------|-----------------------------|-------|
| 25(OH)D, нг/мл | 24,4 (18,9; 30,2)    | 32,4 (27,9; 37,5)           | 0,001 |
| • ≤ 20         | 37 (35%)             | 0                           |       |
| • 21–29        | 35 (33%)             | 15 (37%)                    | 0,001 |
| • 30–100       | 34 (32%)             | 25 (63%)                    |       |
| • > 100        | 0                    | 0                           |       |

Примечание. У всех участников исследования концентрация 25(OH)D была выше уровня аналитической чувствительности метода детекции (> 4 нг/мл).

Note. 25(OH)D concentration was higher than analytical sensitivity level of the detection method in all study participants (> 4 ng/ml).

### Основные результаты исследования

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у детей с АтД была ниже, чем у здоровых сверстников (табл. 2), разница средних составила 9,3 (95% ДИ 6,1–12,3) нг/мл. Недостаточность/дефицит витамина D по концентрации 25(OH)D были отмечены более чем у половины (58%) больных АтД и у каждого третьего (37%) ребенка контрольной группы, отношение шансов — 3,5 (95% ДИ 1,6–7,5).

### Дополнительные результаты исследования

Анализ характеристик АтД в связи с концентрацией 25(OH)D показал, что медианный уровень последнего был ниже у больных АтД средней тяжести в сравнении с таковым у больных легким АтД — 27,1 (22,1; 36,1) и 22,7 (16,4; 31,5) нг/мл соответственно ( $p = 0,020$ ); у сенситизированных детей в сравнении с несенситизированными (аллерген не идентифицирован) — 29,3 (23,6; 36,1) и 22,1 (16,95; 31,1) нг/мл соответственно ( $p = 0,019$ ); но не при моносенситизации в сравнении с полисенситизацией ( $k \geq 2$  антигенам одновременно) — 19,3 (16,9; 30,7) и 26,1 (19,0; 46,6) нг/мл соответственно ( $p = 0,175$ ). Также выявлена слабая отрицательная корреляция концентрации 25(OH)D со степенью тяжести АтД (оценка согласно индексу TIS; см. рисунок) и умеренная отрицательная — с концентрацией IgE к клещу *D. pteronyssinus* ( $n = 17$ ;  $r = -0,508$ ;  $p = 0,037$ ), а также сильная положительная связь с концентрацией IgE к клещу *D. farinae* ( $n = 7$ ;  $r = 0,887$ ;  $p = 0,008$ ), но не с концентрацией IgE к эпителию и перхоти кошки ( $n = 37$ ;  $p = 0,680$ ), белкам коровьего молока ( $n = 24$ ;  $p = 0,441$ ) и куриного яйца ( $n = 20$ ;  $p = 0,466$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### Резюме основного результата исследования

У детей с АтД отмечена более низкая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови в сравнении с таковой у здоровых сверстников. Также было установлено, что концентрация 25(OH)D ниже у больных с более тяжелым течением АтД и с более высокой концентрацией IgE к клещам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*.

#### Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования нельзя экстраполировать на детей с АтД других возрастных групп (младше 3 и старше 6 лет). В нашем исследовании все дети с АтД посещали дошкольные учреждения, таким образом, длительное пребывание в помещении могло повлиять на концентрацию 25(OH)D. Кроме того, мы не учитывали особенностей питания детей, а также факт приема детьми витамина D<sub>3</sub>. Вместе с тем рекомендацию по приему витамина D, согласно национальной программе [23], получили все дети с недостаточностью или дефицитом

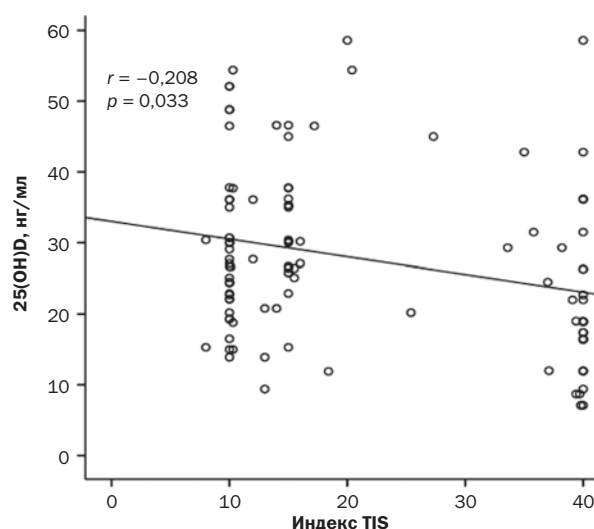
25(OH)D. В нашем исследовании не было детей с тяжелым течением АтД, но мы можем предположить, опираясь на результаты исследования [25], что концентрация 25(OH)D у большого количества таких больных могла быть < 20 нг/мл. Следует также отметить, что группы детей с АтД и здоровых сверстников были сопоставимы по периодам включения в исследования (> 40% участников были включены в зимние месяцы). Вместе с тем, по некоторым данным, концентрация 25(OH)D у детей с АтД в летний сезон выше, чем у здоровых детей, предположительно, за счет большего пребывания на солнце [26]. В связи с этим не исключено, что при формировании репрезентативной выборки за счет включения в исследование пациентов в летний период различия в концентрации 25(OH)D не были бы обнаружены.

### Интерпретация результатов исследования

Относительно низкая концентрация 25(OH)D у детей с АтД в возрасте 3–6 лет в сравнении с таковой у здоровых сверстников, показанная в проведенном нами исследовании, согласуется с результатами ранее опубликованных работ. Так, B.R. Cheon и соавт. продемонстрировали более низкую концентрацию 25(OH)D у 91 ребенка с АтД ( $23,1 \pm 1,7$  нг/мл) по сравнению с 32 детьми контрольной группы ( $35,9 \pm 2,9$  нг/мл), медиана возраста детей в обеих возрастных группах составила 6 лет [12]. Аналогичные результаты получены H.W. Cheng и соавт. — статистически значимое снижение концентрации 25(OH)D у взрослых пациентов

**Рисунок.** Корреляция концентрации 25(OH)D и индекса TIS у детей с АтД

**Figure.** Correlation between 25(OH)D concentration and TIS index in children with AD



с АтД ( $18,58 \pm 0,29$  нг/мл) по сравнению с контрольной группой ( $19,20 \pm 0,15$  нг/мл),  $p = 0,02$  [27]. При этом в некоторых исследованиях связь между концентрацией 25(ОН)D и АтД не была подтверждена как у детей с АтД [13, 14, 26], так и у взрослых с АтД [28, 29].

В нашем исследовании было установлено, что более низкая концентрация 25(ОН)D ассоциирована с более тяжелым течением АтД. Похожие результаты (более низкая концентрация 25(ОН)D у больных со среднетяжелым и тяжелым АтД по сравнению с легким АтД) были получены в исследовании O. Su и соавт., в котором участвовали 60 детей с АтД (возраст 2–16 лет) [13]. В одномоментном исследовании I. Lara-Corrales и соавт. (77 пациентов, средний возраст  $7,4 \pm 4,5$  года) дефицит витамина D (25(ОН)D  $< 15$  нг/мл) был выявлен у 18% детей с АтД, недостаточность (25(ОН)D — 15–29 нг/мл) — у 47%. Индекс SCORAD был выше при недостаточности и дефиците 25(ОН)D по сравнению с нормальной концентрацией ( $p = 0,015$ ) [15]. Влияние витамина D на течение АтД подтверждается и результатами клинических исследований. По данным рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного С.А. Samargo и соавт. с участием детей в возрасте 2–17 лет (средний возраст  $9 \pm 5$  лет), прием витамина D по сравнению с плацебо статистически значимо снижал индекс EASI (Eczema Area and Severity Index) — среднее снижение индекса в 2 сравниваемых группах составило  $-6,5$  и  $-3,3$  балла соответственно; разница снижения индекса составила  $-3,2$  (95% ДИ от  $-0,9$  до  $-5,5$ ;  $p = 0,04$ ) [30]. В рандомизированном исследовании R. Sidbury и соавт. снижение индекса EASI у детей, получавших витамин D и плацебо, составило  $-4,6$  и  $-2,2$  балла соответственно; средняя разница снижения индекса —  $-2,4$  (95% ДИ от  $-8,4$  до  $3,7$ ;  $p = 0,40$ ) [31]. Снижение индекса EASI у детей с АтД на фоне приема витамина D и в группе плацебо продемонстрировано в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном М. Udompatikul и соавт. [32]. Опубликованный в 2016 г. метаанализ 9 исследований продемонстрировал статистически значимое снижение индексов SCORAD и EASI при добавлении витамина D пациентам с АтД (средняя разность —  $-5,85$  балла (95% ДИ от  $-7,66$  до  $-4,05$ ,  $p = 0,12$ ) [33]. Аналогичный результат зафиксирован в метаанализе 2019 г. (11 исследований). Установлено статистически значимое 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/сут на протяжении 1–2 мес пациентам с АтД [34].

Согласно результатам нашего исследования, концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови ниже у сенситизированных детей по сравнению с несенситизированными. Подобные результаты получены J.H. Baek и соавт. — более низкая концентрация 25(ОН)D у полисенситизированных была заметно ниже по сравнению с таковой у несенситизированных —  $14,5$  (5,5; 26,2) и  $26,2$  (17,8; 34,2) нг/мл соответственно ( $p = 0,002$ ) [35]. Это может быть связано со способностью витамина D не только снижать выработку провоспалительных цитоки-

нов Th1-лимфоцитами, но и подавлять синтез IgE [36, 37]. Мы продемонстрировали обратную связь концентрации 25(ОН)D с индексом TIS, что сопоставимо с данными J.H. Baek и соавт. ( $r = -0,196$ ,  $p = 0,043$ ) [35] и L. Munawwarah и соавт. ( $r = -0,591$ ,  $p = 0,01$ ) [16]. Y.H. Jang и соавт. выявили отрицательную корреляцию концентрации 25(ОН)D с уровнем специфических IgE к клещам домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae* ( $r = -0,254$  и  $-0,283$  соответственно, в обоих случаях  $p < 0,05$ ) [38], что было продемонстрировано и в нашем исследовании, однако только в случае с клещом *D. pteronyssinus*. Возможно, это связано с тем, что все участники, сенситизированные к клещу *D. farinae*, имели одновременную сенситизацию и к клещу *D. pteronyssinus*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концентрация 25(ОН)D у детей с АтД ниже по сравнению со значением этого показателя у здоровых сверстников. При этом наименьшая концентрация 25(ОН)D отмечена при более тяжелом течении АтД, при наличии сенситизации к ингаляционным и/или пищевым аллергенам, у больных с более высокой концентрацией IgE к клещам *D. pteronyssinus*.

## ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы благодарят врачей-аллергологов А.Д. Финк (г. Барнаул) и А.Г. Петрову (г. Бийск), а также лабораторную службу компании KDL за помощь в проведении исследования.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to allergists A.D. Fink (Barnaul) and A.G. Petrov (Biysk) and all laboratory department of KDL for all the assistance during the study.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

## FINANCING SOURCE

The study was funded by rector's grant (rector of Altai State Medical University) (decree № 1048-pk, date: 19.12.19).

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

Т.С. Кашинская

<http://orcid.org/0000-0001-8184-9230>

Н.В. Шахова

<http://orcid.org/0000-0002-7143-8259>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159): 1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of

symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351(9111):1225–1232.

3. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(Suppl 5):52–66. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.028s5052.x
4. Bergmann KC, Heinrich J, Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany: Position paper of the Environmental

- Medicine Commission of the Robert Koch Institute. *Allergo J Int*. 2016;25:6–10. doi: 10.1007/s40629-016-0092-6
5. Richard MA, Corgibet F, Beylot-Barry M, et al. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the "OBJECTIFS PEAU" study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(11):1967–1971. doi: 10.1111/jdv.14959
  6. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, et al. Vitamin D status among adults in Germany—results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health*. 2015;15:641. doi: 10.1186/s12889-015-2016-7
  7. Hallit S, Raherison C, Malaeb D, et al. The AAA Risk Factors Scale: A New Model to Screen for the Risk of Asthma, Allergic Rhinitis and Atopic Dermatitis in Children. *Med Princ Pract*. 2018;27(5):472–480. doi: 10.1159/000490704
  8. Miraglia Del Giudice M, Allegorico A. The Role of Vitamin D in Allergic Diseases in Children. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50 (Suppl 2):S133–S135. doi: 10.1097/MCG.0000000000000679
  9. Пигарова Е.А., Плещеев А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему // *Иммунология*. — 2015. — Т. 36. — № 1. — С. 62–66. [Pigarova EA, Pleshcheev AV, Dzeranova LK. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunologiya*. 2015; 36(1):62–66. (In Russ).]
  10. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему // *Медицинская иммунология*. — 2014. — Т. 16. — № 6. — С. 499–530. [Snopov SA. Mechanisms of vitamin D action on the immune system. *Medical Immunology*. 2014;16(6):499–530. (In Russ).] doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-499-530
  11. Gniadecki R. Stimulation versus inhibition of keratinocyte growth by 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: dependence on cell culture conditions. *J Invest Dermatol*. 1996;106(3):510–506. doi: 10.1111/1523-1747.ep12343866
  12. Cheon BR, Shin JE, Kim YJ, et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-31 levels, and the severity of atopic dermatitis in children. *Korean J Pediatr*. 2015;58(3):96–101. doi: 10.3345/kjp.2015.58.3.96
  13. Su O, Bahali AG, Demir AD, et al. The relationship between severity of disease and vitamin D levels in children with atopic dermatitis. *Adv Dermatol Allergol*. 2017;34(30):224–227. doi: 10.5114/pdia.2017.66054
  14. Galli E, Rocchi L, Carello R, et al. Serum vitamin D levels and vitamin D supplementation do not correlate with the severity of chronic eczema in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47(2):41–47.
  15. Lara-Corrales I, Huang CM, Parkin PC, et al. Vitamin D level and supplementation in pediatric atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(1):44–49. doi: 10.1177/1203475418805744
  16. Munawwarah L, Evalina R, Sofyani S. Serum 25-hydroxyvitamin-D level and atopic dermatitis severity in children. *Paediatr Indones*. 2017;57(5):234–238. doi: 10.14238/pi57.5.2017.234-8
  17. Jaworek AK, Obtułowicz A, Hałubiec P, et al. Is vitamin D concentration an indicator of the severity of atopic dermatitis and chronic spontaneous urticaria in adults? *Pol Merkur Lekarski*. 2020;48(285):166–169.
  18. Robl R, Uber M, Abagge KT, et al. Serum Vitamin D levels not associated with atopic dermatitis severity. *Pediatr Dermatol*. 2016; 33(3):283–288. doi: 10.1111/pde.12795
  19. Broeks SA, Brand PL. Atopic dermatitis is associated with a fivefold increased risk of polysensitisation in children. *Acta Paediatr*. 2017;106(3):485–488. doi: 10.1111/apa.13729
  20. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. и др. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 1. — С. 62–67. [Zakharova IN, Mal'tsev SV, Borovik TE, et al. Rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya "Rodnichok" po izucheniyu nedostatochnosti vitamina D u detei rannego vozrasta v Rossii // *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2015;94(1):62–67. (In Russ).]
  21. Атопический дерматит: клинические рекомендации. — М.: РААКИ; 2020. — 75 с. [Atopicheskii dermatit: Clinical guidelines. Moscow: RAAKI; 2020. 75 p. (In Russ).]
  22. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31. doi: 10.1159/000247298
  23. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». — М.: ПедиатрЪ; 2021. — 116 с. [Natsional'nayaprogramma "Nedostatochnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii". Moscow: Pediatr; 2021. 116 p. (In Russ).]
  24. Петри А., Сабин К. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие / пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. — 216 с. [Petrie A, Sabin C. *Naglyadnaya medicinskaya statistika*: Tutorial. Leonov VP, transl. ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 216 p. (In Russ).]
  25. Lee YW, Choon SE, Izham S. Serum 25-Hydroxyvitamin D deficiency in Malaysian children with severe atopic dermatitis. *Med J Malaysia*. 2019;74(4):259–265.
  26. Sanmartin R, Pardos C, Doste D, et al. The association between atopic dermatitis and serum 25-hydroxyvitamin D in children: Influence of sun exposure, diet, and atopy features—A cross-sectional study. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(2):294–300. doi: 10.1111/pde.14049
  27. Cheng HM, Kim S, Park GH, et al. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1048–1055. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.055
  28. Hata TR, Audish D, Kotol P, et al. A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):781–789. doi: 10.1111/jdv.12176
  29. Thuesen BH, Heede NG, Tang L, et al. No association between vitamin D and atopy, asthma, lung function or atopic dermatitis: a prospective study in adults. *Allergy*. 2015;70(11):1501–1504. doi: 10.1111/all.12704
  30. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):831–835.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.002
  31. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA Jr. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol*. 2008; 159(1):245–247. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08601.x
  32. Udompataikul M, Huajai S, Chalermchai T, et al. The Effects of oral vitamin D supplement on atopic dermatitis: a clinical trial with staphylococcus aureus colonization determination. *J Med Assoc Thai*. 2015;98(Suppl 9):S23–S30.
  33. Kim MJ, Kim SN, Lee YW, et al. Vitamin D status and efficacy of Vitamin D supplementation in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2016;8(12):789. doi: 10.3390/nu8120789
  34. Hattangdi-Haridas SR, Lanham-New SA, Wong WHS, et al. 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. *Nutrients*. 2019; 11(8):1854. doi: 10.3390/nu11081854
  35. Baek JH, Shin YH, Chung IH, et al. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr*. 2014;165(4):849–854.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.058
  36. Bakhshaei M, Sharifian M, Esmatinia F, et al. Therapeutic effect of vitamin D supplementation on allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(10):2797–2801. doi: 10.1007/s00405-019-05546-x
  37. Giannetti A, Bernardini L, Cangemi J, et al. Role of Vitamin D in Prevention of Food Allergy in Infants. *Front Pediatr*. 2020;8:447. doi: 10.3389/fped.2020.00447
  38. Jang YH, Sim HB, Moon SY, et al. House dust mite sensitization is inversely associated with plasma 25-Hydroxyvitamin D3 levels in patients with severe atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2017; 29(4):400–406. doi: 10.5021/ad.2017.29.4.400