

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-117-123

Статус витамина D при синдроме энтероколита, индуцированного белками пищи у детей

Камилова А. Т.¹, Геллер С. И.¹, Дустьмухамедова Д. Х.¹, Султанходжаева Ш. С.¹, Алиева Н. Р.²¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, Ташкент, Узбекистан² Ташкентский педиатрический медицинский институт кафедра пропедевтики детских заболеваний, Ташкент 100140, Узбекистан

Status of vitamin D in the food protein induced enterocolitis syndrome in children

A. T. Kamilova¹, S. I. Geller¹, D. Kh. Dustmukhamedova¹, Sh. S. Sultanhodzhaeva¹, N. P. Aliyeva²¹ Republican Specialized Scientific Practice Medical Center of Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan² Tashkent pediatric medical institute (TashPMI), Tashkent 100140, Uzbekistan

Для цитирования: Камилова А. Т., Геллер С. И., Дустьмухамедова Д. Х., Султанходжаева Ш. С., Алиева Н. Р. Статус витамина D при синдроме энтероколита, индуцированного белками пищи у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;161(1): 117–123. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-117-123

For citation: Kamilova A. T., Geller S. I., Dustmukhamedova D. Kh., et al. Status of vitamin D in the food protein induced enterocolitis syndrome in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;161(1): 117–123. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-117-123

Камилова А. Т., д.м.н., проф., руководитель отдела гастроэнтерологии и нутрициологии, Scopus Author ID: 6603459264

Геллер С. И., м.н.с. отдела гастроэнтерологии и нутрициологии

Дустьмухамедова Д. Х., м.н.с. отдела гастроэнтерологии и нутрициологии

Султанходжаева Ш. С., м.н.с. отдела гастроэнтерологии и нутрициологии

Алиева Н. Р., д.м.н., заведующая кафедрой Госпитальной Педиатрии №1

Altinoy T. Kamilova, Head of Department of Gastroenterology, Professor, MD, Scopus Author ID: 6603459264

Svetlana I. Geller, Junior Researcher of Department of Gastroenterology

Dinora X. Dustmukhamedova, Junior Researcher of Department of Gastroenterology

Shozoda S. Sultanhodzhaeva, Junior Researcher of Department of Gastroenterology

Nigora R. Aliyeva, Head of Department of Hospital Pediatrics № 1, MD

✉ Corresponding author:

Геллер Светлана Игоревна

Svetlana I. Geller

geller_svetlana@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить статус 25 гидроксивитамина D при синдроме энтероколита, индуцированного белками пищи у детей раннего возраста и определить взаимосвязь между его уровнем и клинико-лабораторными проявлениями заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 72 ребенка с синдромом энтероколита, индуцированного белками пищи в возрасте от 3 месяцев до 3 лет. Для подтверждения диагноза были использованы клинико-anamnestические, параклинические (общий анализ крови, копрология, кал на скрытое кровотечение, общий белок), и иммунологические (IgE общий, IgE специфический к пищевым антигенам методом) методы исследования. Для изучения статуса витамина D в сыворотке больных детей определен 25(OH)D₃.

Результаты. Средние значения витамина D у детей с синдромом энтероколита, индуцированного белками пищи были снижены более чем в 2 раза, соответственно $20,0 \pm 4,4$ нг/мл, при норме $45,1 \pm 8,04$ нг/мл. Более низкие показатели витамина D имели место у детей с более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания и отчасти при ассоциации с Ig E. По критериям дефицит витамина D констатирован у 41,6% детей с СЭИБП, недостаточность у 18% детей, в 29(40,2%) случаях показатели были в пределах нормальных значений.

Заключение. Таким образом, при синдроме энтероколита, индуцированного белками пищи, выявлено снижение показателей витамина D в 2,25 раза по сравнению с нормой, что диктует необходимость саплементации детей с СЭИБП водными растворами витамина D.

Ключевые слова: синдром энтероколита индуцированного белками пищи, витамин D, дефицит, недостаточность

Summary

Aim of the study. To study the status of 25 hydroxyvitamin D in case of food proteins induced enterocolitis syndrome in young children and to determine the relationship between its level and clinical and laboratory manifestations of the disease.

Materials and methods. 72 children with Food Proteins Induced Enterocolitis Syndrome aged from 3 months to 3 years were examined. To confirm the diagnosis, clinical-anamnestic, paraclinical (general blood analysis, coprology, feces for latent bleeding, total protein), and immunological (IgE total, IgE-specific antigen-specific method, lymphoquin-producing ability of T-lymphocytes to food allergens) were used. For studying the status of vitamin D in the serum of sick children 25 (OH) D3 was determined.

Results. The average values of vitamin D in children with gastrointestinal food allergies had marked differences in comparison with the norm. Thus, in children with FPIES, they were 20.0 ± 4.4 ng / ml, at a rate of 45.1 ± 8.04 ng / ml. Lower vitamin D values occurred in children with more severe clinical manifestations of the disease and, in part, with association with Ig E. By criteria, vitamin D deficiency was found in 41.6% of children with FPIES, insufficiency in 18% of children, in 29 (40.2%) cases, the rates were within the normal range.

Conclusion. Thus, it was founded a decrease in the vitamin D values by 2.25 times in food protein induced enterocolitis syndrome, compared with the norm, which dictates the need for the children with FPIES to make aqueous solutions of vitamin D.

Keywords: food protein-induced enterocolitis syndrome, vitamin D, deficiency, insufficiency

Введение

Среди всех неблагоприятных реакций на пищу, пищевая аллергия является одной из самых обсуждаемых проблем, как среди педиатров, так и среди врачей-специалистов (аллергологов, нутрициологов, гастроэнтерологов). Пищевая аллергия является одной из важных проблем современной педиатрии, поскольку нередко возникает с первых месяцев жизни ребенка и оказывает большое влияние на формирование тяжелых аллергических заболеваний в старшем возрасте [1]. За последние годы отмечается значительный рост больных с пищевой аллергией, что особенно заметно в педиатрической практике. Характерно, что в каждом третьем случае (34,2%) пищевая аллергия выражается только гастроинтестинальными проявлениями [2]. Клиническая картина пищевой аллергии у детей зависит от патогенетических механизмов развития заболевания: IgE ассоциированные, не-IgE-ассоциированные и смешанные. Непосредственно к атопическим, т.е. IgE-опосредованным, относятся лишь немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность и оральный аллергический синдром. Остальные формы (не IgE и смешанные формы) проявляются в виде аллергической энтеропатии, аллергического проктоколита, синдрома энтероколита, индуцированного белками пищи (Food protein-induced enterocolitis syndrome—FPIES), эозинофильного эзофагита, эозинофильного энтерита и имеют в своей основе клеточные реакции. Группировка этих заболеваний, исходя из ведущего иммунологического механизма, имеет практическое значение [3, 4]. Роль не IgE-опосредованных

механизмов в формировании гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии в настоящее время раскрыта не достаточно и требует изучения.

В литературе последних лет появились сообщения о связи между дефицитом витамина D и ростом аллергических заболеваний. В частности установлено, что снижение витамина D во время беременности может служить фактором риска для развития экземы в первый год жизни, что диктует необходимость изучения роли витамина D в профилактике аллергических заболеваний у детей [5, 6, 7].

К таким же результатам пришли ученые из Австралии, которыми было установлено, что дети с недостатком витамина D или его дефицитом, более склонны к развитию аллергии, чем дети с уровнями витамина D выше 50 nmol/L, что дает основание поднять вопрос о коррекции витамином D аллергических заболеваний [8].

Таким образом, представленные литературные данные подчеркивают связь между дефицитом витамина D и развитием IgE-ассоциированного аллергического заболевания, обсуждается так же вопрос использования витамина D в профилактике и лечении аллергических заболеваний у детей. Вместе с тем роль витамина D в развитии не IgE ассоциированных форм пищевой аллергии, а также ее гастроинтестинальных форм остается открытым.

Целью исследования явилось изучить статус 25 гидроксивитамина D при синдроме энтероколита, индуцированного белками пищи у детей раннего возраста и определить взаимосвязь между его уровнем и клинико-лабораторными проявлениями заболевания.

Материалы и методы

Под наблюдением было 72 пациента в возрасте от 3 месяцев до 3 лет с диагнозом синдром энтероколита, индуцированного белками пищи (СЭИБП).

Распределение по полу имело следующий вид: мальчиков было 35 (48,6%), девочек 37 (51,4%). Для удобства оценки клинических проявлений все дети

были разделены на три возрастные группы: до 6 месяцев – 16 (22,2%), от 7 месяцев до 1 года – 37 (51,4%), старше 1 года – 19 (26,4%).

Для подтверждения диагноза были использованы клинико-анамнестические, параклинические (общий анализ крови, копрология, кал на скрытое кровотечение, общий белок), и иммунологические методы (IgE общий, IgE специфический к пищевым антигенам методом ИФА) и определения лимфокинпродуцирующей способности Т-лимфоцитов к пищевым аллергенам [9]. Сущность данного теста заключается в обнаружении и определении концентрации лимфотоксина в надосадочной жидкости культур Т-лимфоцитов, полученной после стимуляции клеток пищевыми антигенами. Для проведения анализа требуется 3–4 мл гепаринизированной крови. Выделение лимфоцитов проводится по методу Boyum A. [10] на градиенте фикол-верографина плотностью 1,077 г/мл при ускорении 1500 об/мин в течение 30–35 минут. Собирается кольцо мононуклеарных клеток на интерфазе плазмы и градиента, дважды отмывается в среде 199 в течение 10 минут при 1000 об/мин

и концентрация лимфоцитов доводится до 1×10^6 клеток в 1 мл. Затем взвесь лимфоцитов разливается по 0,1 мл в 3 пробирки: в первую пробирку добавляется 0,1 мл аллергена – **опытная проба**, во вторую пробирку к лимфоцитам добавляется 0,1 мл среды 199 – **контрольная проба**, в третью – 0,1 мл физиологического раствора – **стандартный контроль (спонтанный растворимый фактор)**. Обе пробирки инкубируют при 37°C – 18 часов, периодически встряхивая их. После инкубации в контрольную пробирку добавляют 0,1 мл аллергена, а в опытную – 0,1 мл среды 199 с целью исключения токсического действия аллергена на лимфоциты, а также перекрестного реагирования. Пробирки встряхивают, центрифугируют (1500 об/мин – 10 об/мин).

Надосадочную жидкость тестируют на токсичность. Подсчет лимфотоксина проводят разводя надосадочную жидкость раствором буфера в 3 раза. Подсчет ведется на спектрофотометре при длине волны 450 нм в инфракрасном диапазоне.

Количество токсического фактора в пробе вычисляется по формуле:

$$T = \frac{t_1 - t_2 \times 100}{t_{\text{сп}}},$$

где Т – токсичность испытуемого раствора (оптические единицы – о.е.), t_1 – опытная проба, инкубируемая в присутствии аллергена; t_2 – неинкубированная контрольная проба, $t_{\text{сп}}$ – стандартный контроль.

Кровь тестировалась по следующим наиболее распространенным аллергенам: белок куриного яйца, белок коровьего молока, цитрусовые, мясо говядины и курицы, глютен, мясо рыбы.

Как известно, FPIES характеризуется гастроинтестинальным воспалением и повышением проницаемости слизистой оболочки кишечника, что может привести к развитию жизнеугрожающего гиповолемического шока из-за гастроинтестинальной потери жидкости вследствие воспаления. Несмотря на наличие множества методов лабораторной диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии, до сих пор не существует единого диагностического теста специфического для FPIES, поэтому диагноз ставится на основе клинической манифестации [11].

Концентрация 25-ОН-витамина D определялась в сыворотке крови иммуноферментным набором производства компании Diasource (Бельгия). Образцы крови пациентов в течение 1 часа после сбора были отцентрифугированы и для хранения заморожены при температуре -20°C . Используемый тест по определению концентрации 25-ОН-витамина D

работает по принципу конкурентного ИФА. В нём используются специальные антитела, способные распознавать 25 ОН витамин D. Для надёжного определения концентрации 25 ОН витамина D его выделяют из его комплексной связи со связывающим витамин D белком.

Под дефицитом витамина D принимали снижение концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (50 нмоль/л); достаточность витамина D – это, когда концентрация 25 (ОН) D в сыворотке крови более 30 нг/мл (75 нмоль/л), и недостаток – уровень витамина D в крови сохраняется в диапазоне 21–29 нг/мл [12].

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium – 4 по программам, разработанным в пакете Excel с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (М), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (Р), коэффициента корреляции методом рангов.

Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0.05$. При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

Результаты и обсуждение

Все дети были распределены на три возрастные группы, большая половина пациентов была отнесена в группу от 7 месяцев до 1 года – 51,4%, что еще раз подтверждает данные о том, что чаще манифестация СЭИБП происходит во втором полугодии жизни.

Кроме того обследуемые больные были разделены на 2 подгруппы по содержанию в сыворотке

крови Ig E. Так, из 72 пациентов – 46 (63,9%) имели повышенный уровень IgE, среднее значение которого составило $128,3 \pm 30,0$ МЕ/л. Следует отметить, что в подгруппе детей с СЭИБП с высокими значениями IgE, время от начала заболевания до установления диагноза составило $19,4 \pm 3,5$ месяцев, в другой подгруппе $10,1 \pm 2,4$ месяцев. Мы предполагаем, что это

Рисунок 1.
Распределение пациентов по
возрасту и полу.

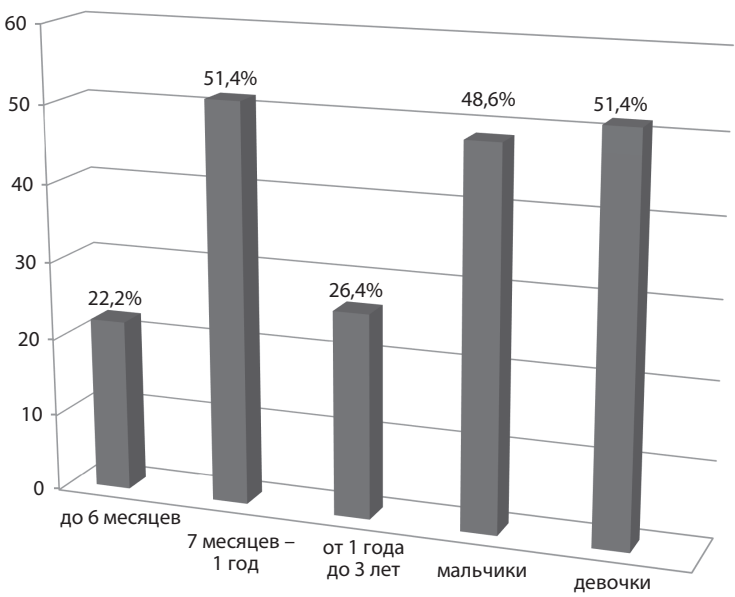


Рисунок 2.
Статус 25-гидрокси витами-
на D у детей с СЭИБП (нг/мл)

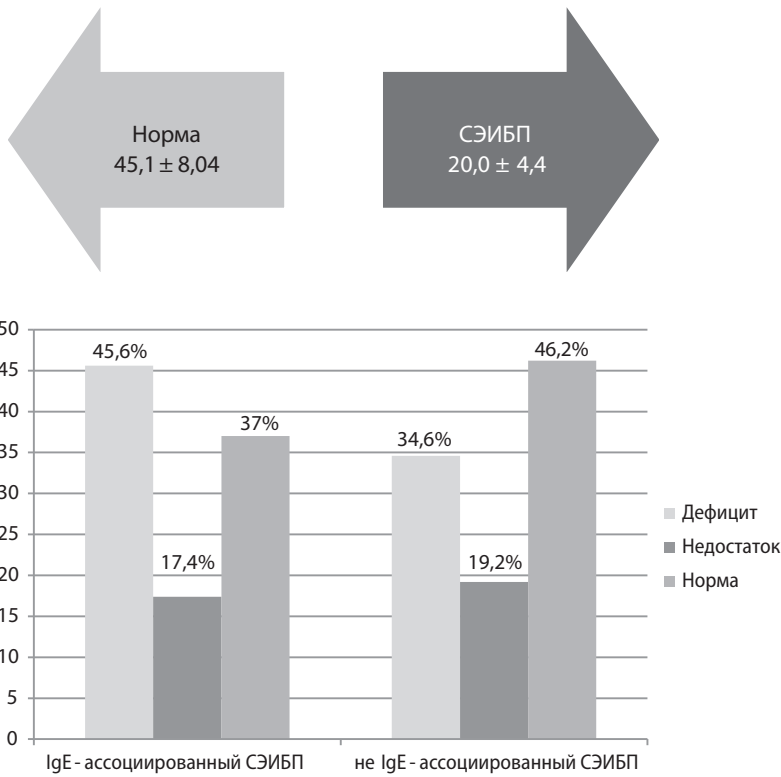


Таблица 1.
Продукты-триггеры клини-
ческой картины при СЭИБП
(на основании оценки
лимфокин-продуцирующей
способности Т-лимфоцитов)

Триггер	Количество n=72	%	Единицы измерения ОЕ (оптические единицы)	Контроль	P
Глютен	n = 17	23.6%	32.5 + 2.3	15.0 + 1.5	<0.001
Коровье молоко	n= 32	45%	27.9 + 5.6	10.5 + 1.8	<0.001
Соя	n = 15	21%	21.75 + 3.8	8.4 + 0.8	<0.001
Яйца	n = 38	50%	26.4 + 1.5	7.3 + 2.3	<0.001
Цитрусовые	n = 19	26.3%	19.3 + 2.8	9.7 + 1.6	<0.001
Говядина	n = 26	37%	23.5 + 3.2	11.5 + 1.3	<0.001
Курица	n = 21	28.9%	19.7 + 2.6	8.08 + 0.6	<0.001

связано с трудностями диагностики острого течения СЭИБП, поскольку клинические проявления напоминают, кишечную инфекцию, сепсис, что отмечают и другие авторы [13].

Основная часть пациентов поступила в стационар с жалобами на затяжную диарею и рвоту, однако, имелись различия по степени выраженности рассматриваемых признаков в зависимости от возраста больных и ассоциации с Ig E.

Наиболее ярко протекала клиническая симптоматика у пациентов до 6 месяцев, у которых рвота и диарея встречались в 100% случаев, в возрастном периоде от 7 месяцев до года – оба признака наблюдались в 83,3%, старше года диарея наблюдалась в 77,7%, а рвота в 55,5% случаев. Однако частота встречаемости крови в стуле больных увеличивалась с возрастом. Так, в возрастном периоде до 6 мес кровь в стуле встречалась у 2%, от 7 месяцев до года у 4% детей, старше года у 15%.

Наблюдалась зависимость выраженности клинической симптоматики и от уровня Ig E. Так, рвота особенно часто была констатирована в подгруппе с повышенными значениями Ig E – в 58,6% случаев, при нормальных значениях Ig E в 3,8 раза реже (15,2%).

Обращает внимание тот факт, что именно в группе детей с СЭИБП, имеющих высокие показатели Ig E, наблюдались клинические признаки, свойственные острому течению заболевания: летаргия (13%), бледность и вялость (17,3%), снижение температуры – 4,7%.

Имелись различия между группами и по показателям нутритивного статуса. Среди больных с СЭИБП дефицит веса более 2 СО имел место у 12%, более 3СО – у 5% детей. Характерно, что в подгруппе пациентов с высокими значениями Ig E отставание в физическом развитии встречалось в 2 раза чаще, соответственно 15,2% и 7,6%.

Ведущей причиной развития аллергии у наблюдаемых детей были белки коровьего молока (100%). Значения специфического Ig E к белкам коровьего молока были клинически значимы и составили $1,13 \pm 0,4$ МЕ/мл. При поливалентной аллергии причинами аллергии к пище чаще всего служили говядина, яйца, мясо курицы, реже встречались глютен, соя и цитрусовые (лимфокин-продуцирующая способность Т-лимфоцитов).

Инкубация лимфоцитов здоровых детей с пищевыми аллергенами не приводила к достоверному изменению продукции спонтанного лимфотоксина, результат колебался от $3,8 \pm 1,1$ до $15,5 \pm 1,0$ УТЕ, что было намного меньше по сравнению с больными детьми.

Нами было изучено содержание в сыворотке крови 25 гидроксивитамина D у детей с СЭИБП. Как видно из Рис. 2, средние показатели 25 гидроксивитамина D у пациентов с СЭИБП были снижены более чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой (соответственно $20,0 \pm 4,4$ нг/мл при норме $45,1 \pm 8,04$ нг/мл ($P < 0,001$)). По критериям Holc дефицит витамина D констатирован в 41,6% (30), недостаток в 18% (13), нормальные значения установлены у 29 пациентов (40,2%). Дефицит витамина D в 1,3 чаще присутствовал при IgE – ассоциированном СЭИБП, но достоверной разницы

все же выявлено не было. Нормальный уровень 25 гидроксивитамина D был зарегистрирован у каждого третьего ребенка с СЭИБП в сочетании с повышенным Ig E.

Нами были установлены некоторые корреляционные взаимосвязи между значениями витамина D и другими клинико-лабораторными показателями. Так, в подгруппе детей с СЭИБП, ассоциированным с высоким уровнем IgE витамин D обратно коррелировал с длительностью заболевания ($-0,41$), что предполагает зависимость дефицита витамина D от длительности заболевания, также имелась слабая положительная корреляционная связь с количеством специфических антител к белкам коровьего молока ($+0,23$), из чего мы можем заключить, что витамин D в данной подгруппе незначительно оказывал влияние на образование.

Несмотря на то, что СЭИБП считается не IgE-опосредованным заболеванием [14], довольно часто исследователи обнаруживают одновременное повышение Ig E, что их серьезно озадачивает [15]. Данные случаи называют нетипичным СЭИБП. Считается, что присутствие повышенных значений Ig E является неблагоприятным признаком, болезнь имеет более медленное разрешение [16,17]. Другие считают, что причиной смещения типов аллергических реакций у больных с СЭИБП лежит неопределенность признаков, характеризующих IgE и не IgE-опосредованные реакции на пищу у детей раннего возраста [18]. Несколько исследований сообщают, что возможно одновременное развитие как IgE так и не IgE ассоциированной реакции на одну и ту же пищу [16–17, 18]. Характерно, что этот феномен продемонстрирован при аллергии на белок коровьего молока и рыбу [19]. Японские исследователи обнаружили повышенные значения специфических Ig E антител в 37% случаев у больных с СЭИБП, они считают, что присутствие специфических Ig E антител и эозинофилии, свойственных для Th2 иммунного ответа, не исключают и не – IgE ассоциированное иммунное заболевание [19]. Но все-таки не существует единого диагностического теста специфического для FPIES, поэтому диагноз ставится на основе клинической манифестации (кожный прик-тест также отрицателен в 90% случаев) [11].

О взаимосвязи между низкими значениями витамина D и повышенным риском развития аллергического заболевания свидетельствует целый ряд исследований [20, 21, 22]. Преобладающее большинство из них описывают взаимосвязь между дефицитом витамина D и развитием астмы и атопического дерматита [23, 24, 25].

Предполагается, что дефицит витамина D может ослабить эпителиальную целостность слизистой кишечника, что в свою очередь подвергает слизистую кишку воздействию пищевых антигенов и соответственно уменьшает иммунологическую толерантность [26]. Следовательно, ранняя коррекция витамином D может обеспечить защиту слизистой оболочки кишки и поддерживать микробную экологию и снижать риск пищевой аллергии у детей [27, 28]. Выявленный дефицит витамина D у больных с заболеваниями кишечника диктовал на необходимость саплементации

витамином D детей с синдромом энтероколита индуцированного белками пищи. Принимая во внимание наличие выраженных диспепсических расстройств и лучшую абсорбцию мицелизированной формы витамина D у такой категории больных вследствие независимости от содержания

желчных кислот [29], мы использовали препарат Аквадетрим.

Однако проведен ряд исследований, в которых ставится под сомнение взаимосвязь уровня витамина D и пищевой аллергии [30], в отличие от полученных нами данных.

Заключение

Таким образом, при синдроме энтероколита, индуцированного белками пищи, выявлено снижение показателей витамина D в 2,25 раза по сравнению с нормой. Дефицит витамина D имел положительную корреляцию

с длительностью заболевания. В связи с полученными данными существует необходимость саплементации детей с синдромом энтероколита, индуцированного белками пищи водными растворами витамина D.

Литература | References

1. Клыкova Т.В., Агафонова Е.В., Решетникова И.Д. Пищевая аллергия у детей раннего возраста: подходы к диагностике и лечению. Практическая медицина. 2011; 3 (51) 125–8
Klyikova T. V., Agafonova E. V., Reshetnikova I. D. Pischevaya allergiya u detey rannego vozrasta: podhody k diagnostike i lecheniyu. Prakticheskaya meditsina. 2011; 3 (51) 125–8
2. Burks AW, Tang M, Sicherer S et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:906–20.
3. Latcham F., Merino F., Lang A. et al. A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy // *J Pediatr.* 2003; 143: 39–47.
4. Sampson H. A. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:805–19; quiz 20.
5. Anderson P. Jones, PG Dip, Debra Palmer, PhD, Guicheng Zhang, PhD, and Susan L. Prescott, MBBS, Ph D. Cord Blood 25-Hydroxy vitamin D3 and Allergic Disease During Infancy *Pediatrics* 2012;130: e1128–e1135.
6. D.G Peroni, G.L Piacentini, E Cametti, I Chinellato, AL Boner. *Br J Dermatol.* Correlation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Severity of Atopic Dermatitis in Children. 2011;164(5):1078–1082.
7. Weisse K, Winkler S, Hirche F, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy.* 2013;68(2):220–228
8. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Vitamin D Insufficiency Is Associated With Challenge-Proven Food Allergy in Infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):1109–1116, e1–e6
9. Мирзамухамедов Д. М. Диагностическое значение лимфотоксина у детей с atopической бронхиальной астмой. Методические рекомендации. Ташкент. 1989
Mirzamuhammedov D. M. Diagnosticheskoe znachenie limfotoksina u detey s atopicheskoy bronhialnoy astmoy. Metodicheskie rekomendatsii. Tashkent. 1989
10. Boyum A. Separation of blood leucocytes, granulocytes and lymphocytes. *Tissue Antigen.* 4:269–74, 1974
11. Ruffner M. A., Ruymann K., Barni S., Cianferoni A., Brown-Whitehorn T., Spergel J. M. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2013;1(4):343–349
12. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
13. Баранов А. А., Балаболкин И. И., Субботина О. А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. – М.: Династия, 2002. – С. 172.
Baranov A. A., Balabolkin I. I., Subbotina O. A. Gastrointestinalnaya pischevaya allergiya u detey. – M.: Dinastiya, 2002. – P. 172.
14. Shikha K. Mane and Sami L. Bahna. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014, 14:217–221
15. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr.* 1998; 133:214–219.
16. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics.* 2003; 111:829–835.
17. Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9:371–377.
18. Onesimo R, Dello Iacono I, Giorgio V, et al. Can food protein induced enterocolitis syndrome shift to immediate gastrointestinal hypersensitivity? A report of two cases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011; 43:61–63
19. Ichiro Nomura Hideaki Morita, MDd Shinichi Hosokawa, MDf Hiroaki Hoshina, MDg Tatsuki Fukui, MDa et al Ph D. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* March, 2011, 685–688. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.019
20. Beda Muehleisen, MD, and Richard L. Gallo, MD. Vitamin D in allergic disease: Shedding light on a complex problem *Allergy Clin Immunol* 2013;131:324–9
21. H. Mirzakhani1,2, A. Al-Garawi1,2, S. T. Weiss1,2,3 and A. A. Litonjua. Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clinical & Experimental Allergy*, 45, 114–125
22. Ian Adcock, Yassine Amrani, Adcock I, Amrani Y. Role of Vitamin D Deficiency in Allergic Diseases: Is this Due to an Impaired Patients' Response to Corticosteroid Therapy?. *Immunol* 2 1–3. 2014
23. Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1037:84–95
24. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1294–6

25. 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;159:245–7.
26. Roider E, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin D, the cutaneous barrier, antimicrobial peptides and allergies: is there a link? *AllergyAsthImmunolRes* 2013; 5:119–28.
27. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC et al. Princess Anne Hospital Study G, Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:68–77.
28. Hata TR, Kotal P, Jackson M et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *JAllergyClinImmunol* 2008; 122:829–31.
29. Willits EK, Wang Z, Jin J, Patel B, Motosue M, Bhagia A, Almasri J, Erwin PJ, Kumar S, Joshi AY. Vitamin D and food allergies in children: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2017 May 1;38(3):21–28. doi: 10.2500/aap.2017.38.4043.
30. Захарова И. Н., Громова О. А., Майкова И. Д. и соавт. Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о диагностике и коррекции его недостаточности в организме. *Педиатрия*, 2015.-№6.-С.151–158
Zaharova I. N., Gromova O. A., Maykova I. D. i soavt. Chto nuzhno znat pediatriu o vitamine D: novyye daniye o diagnostike i korrektsii ego nedostatochnosti v organizme. Pediatrya, 2015.-№6.-С.151–158
31. Tsung-Chieh Yao. Suboptimal Vitamin D Status in a Population-Based Study of Asian Children: Prevalence and Relation to Allergic Diseases and Atopy. *PLoS One*. 2014; 9(6): e99105. 2014 Jun 3. doi: 10.1371/journal.pone.0099105