

УДК 616.3:616-056.3-053.3+577.218+577.161.2

**О.Г. Шадрін, Г.А. Гайдучик, М.Г. Горянська**

## Показники цитокінового статусу дітей раннього віку з алергічним ураженням шлунково-кишкового тракту залежно від забезпеченості вітаміном D

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 4(124): 42-47. doi 10.15574/SP.2022.124.42

**For citation:** Shadrin OG, Haiduchyk GA, Horianska MH. (2022). Cytokine status indicators in young children with allergic pathology of the gastrointestinal tract, depending on the supply of vitamin D. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(124): 42-47. doi 10.15574/SP.2022.124.42.

Швидке зростання рівня поширеності алергічних захворювань серед дітей у сучасному світі диктує необхідність детального вивчення патогенетичних механізмів, пошуку новітніх методів діагностики, лікування та профілактики цієї патології. Останні дослідження вагомим імунологічним впливом вітаміну D при алергічній патології робить важливим дослідження його впливу на перебіг гастроінтестинальної харчової алергії (ГХА) у дітей раннього віку.

**Мета** — визначити концентрації IL-10 та IL-17 у сироватці крові дітей раннього віку з ГХА залежно від забезпеченості вітаміном D.

**Матеріали та методи.** Обстежено 34 дитини віком від 2 місяців до 3 років з ізольованими гастроінтестинальними або поєднаними гастроінтестинальними і шкірного симптомів, пов'язаних із вживанням їжі. Групу порівняння становили 22 дитини аналогічного віку з необтяженим індивідуальним та сімейним алергологічним анамнезом. Усім обстеженим дітям проведено кількісне визначення концентрацій цитокінів (IL-10, IL-17A) у сироватці крові імуноферментним методом та кількісне визначення концентрації гідроксикальциферолу (25(OH)D) у сироватці крові. Дефіцит вітаміну D в обстежених розглядали при концентрації 25(OH)D у сироватці крові <20 нг/мл (або <50 нмоль/л), концентрацію від 21 нг/мл до 29 нг/мл (тобто від 50,1 нмоль/л до 74,9 нмоль/л) оцінювали як недостатність вітаміну D. Оптимальною концентрацією вітаміну D вважали показник 25(OH)D у сироватці крові >30 нг/мл. Дані клінічних і лабораторних досліджень оброблено методами математичної статистики, прийнятої в біології та медицині.

**Результати.** Встановлено вірогідне підвищення середніх концентрацій IL-17A (180,4±23,0 пг/мл) та IL-10 (113,8±15,0 пг/мл) у дітей з ГХА та в групі порівняння — 45,7±18,1 пг/мл та 32,1±11,4 пг/мл відповідно, (p<0,05), що відображає інтенсивність алергічного запального процесу в шлунково-кишковому тракті (ШКТ).

У дітей з алергічним запаленням ШКТ, що мали недостатню забезпеченість вітаміном D, середня концентрація прозапального цитокіну IL-17A та регуляторного цитокіну IL-10 була вірогідно вищою, ніж у дітей із ГХА та оптимальною забезпеченістю вітаміном D — 244,9±19,7 нг/мл та 49,45±2,14 нг/мл відповідно проти 135,2±33,3 нг/мл та 26,41±1,81 нг/мл відповідно, (p<0,05), що засвідчує більш інтенсивну активність запального процесу в кишечнику при недостатній забезпеченості вітаміном D.

**Висновки.** Алергічне запалення ШКТ у дітей раннього віку характеризується підвищенням концентрацій сироваткових прозапального та регуляторного цитокінів — IL-10 та IL-17A, що є захисною реакцією імунної системи та які можуть бути використані як маркери алергічного запалення при ГХА.

Дослідження регуляторного впливу вітаміну D на експресію цитокінів (IL-10 та IL-17A) при алергічному запаленні ШКТ у дітей раннього віку дасть змогу оптимізувати патогенетичне лікування ГХА.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** цитокіновий статус, діти раннього віку, алергічні ураження шлунково-кишкового тракту, вітамін D.

### Cytokine status indicators in young children with allergic pathology of the gastrointestinal tract, depending on the supply of vitamin D

**O.G. Shadrin, G.A. Haiduchyk, M.H. Horianska**

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The rapid growth in the prevalence of allergic diseases among children in the modern world dictates the need for detailed study of pathogenetic mechanisms, the search for new methods of diagnosis, treatment and prevention of this pathology. Recent studies of the important immunological effects of vitamin D in allergic pathology make it important to study its effect on the course of gastrointestinal food allergy (GIFA) in young children.

**Purpose** — to determine the serum concentrations of IL-10 and IL-17 in young children with GIFA, depending on the supply of vitamin D.

**Materials and methods.** We examined 34 children aged from 2 months to 3 years with isolated gastrointestinal symptoms or a combination of gastrointestinal and skin symptoms associated with food. The comparison group consisted of 22 children of the same age with an unenumbered individual and family history of allergies. All examined children had quantified serum cytokine (IL-10, IL-17A) levels by enzyme-linked immunosorbent assays and serum hydroxycalciferol (25(OH)D) levels. Vitamin D deficiency in subjects was considered at a concentration of 25(OH)D in serum <20 ng/ml (or <50 nmol/l), a concentration of 21 ng/ml to 29 ng/ml (or from 50.1 nmol/l up to 74.9 nmol/l) was assessed as vitamin D deficiency. A sufficient concentration of vitamin D was considered to be 25(OH)D serum level >30 ng/ml. Data of clinical and laboratory researches were processed by methods of mathematical statistics accepted in biology and medicine.

**Results.** There was a significantly increase in the average concentrations of IL-17A (180.4±23.0 pg/ml) and IL-10 (113.8±15.0 pg/ml) in children with gastrointestinal food allergy and in the comparison group — 45.7±18.1 pg/ml and 32.1±11.4 pg/ml, respectively, (p<0.05), which reflects the intensity of the allergic inflammatory process in the gastrointestinal tract.

In children with allergic gastrointestinal inflammation who were deficient in vitamin D, the mean concentrations of proinflammatory cytokine IL-17A and regulatory cytokine IL-10 were significantly higher than in children with GIFA and optimal supply of vitamin D 244.9±19.7 ng/ml and 49.45±2.14 ng/ml respectively against 135.2±33.3 ng/ml and 26.41±1.81 ng/ml respectively, (p<0.05), which indicates a more intense activity of the inflammatory process in the intestine of children with insufficient supply of vitamin D.

**Conclusions.** Allergic gastrointestinal inflammation in young children is characterized by increased concentrations of serum proinflammatory and regulatory cytokines — IL-10 and IL-17A, that is a protective reaction of the immune system and can be used as a marker of allergic inflammation in GIFA.

The study of the regulatory effect of vitamin D on the expression of cytokines (IL-10 and IL-17A) in allergic gastrointestinal inflammation in young children will optimize the pathogenetic treatment of gastrointestinal food allergies.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local ethics committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** cytokine status, young children, allergic pathology of the gastrointestinal tract, vitamin D.

**В** Україні, як і у всьому світі, стрімко зростає кількість алергічних захворювань [23]. Дебют алергії часто розпочинається в ранньому дитинстві у відповідь на їжу, причому в кожному третьому випадку «органом-мішенню» є виключно шлунково-кишковий тракт (ШКТ), який безпосередньо контактує з харчовими білками [22].

Клінічно перші гастроінтестинальні прояви харчової алергії у 65% випадків відмічаються в дітей віком до 1 року, характеризуються поліморфізмом симптомів і залежать від патогенетичних механізмів розвитку захворювання [8,15].

Найбільш структурованою та адаптованою сьогодні визнана класифікація клінічних проявів харчової алергії за патогенетичним принципом, представлена Керівництвом з ведення хворих з харчовою алергією та анафілаксією Європейської академії алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) [11]. Відповідно до цієї класифікації, до гастроінтестинальних проявів IgE-залежної харчової алергії належать: оральний алергічний синдром (харчова алергія, обумовлена сенсibiliзацією до пилок), гастроінтестинальні симптоми, викликані вживанням їжі (негайна гастроінтестинальна гіперчутливість – НГГ) та анафілактичні реакції на їжу. Реакції на їжу, які перебігають за змішаним механізмом (IgE-залежним і клітинним), включають еозинофільну гастроінтестинальну патологію, яка залежно від локалізації процесу має клінічні форми – еозинофільний езофагіт, еозинофільний гастрит та еозинофільний коліт. За клітинно-опосередкованим типом перебігають ентероколіт, індукований харчовими білками, (ЕКІХБ) та білок-індукований проктоколіт.

Зростання гіперчутливості до їжі в дітей відбувається на тлі значно поширеної недостатності забезпеченості вітаміном D (від 72% до 90% дитячого населення України), що негативно впливає на перебіг багатьох хронічних, у тому числі алергічних і гастроентерологічних захворювань [13,26,29]. Для оцінки насиченості організму вітаміном D сьогодні найбільш клінічно значущим вважають визначення концентрації сироваткового прогормону кальцидіолу (25(OH)D), період напіврозпаду якого становить близько 15 діб, що дає змогу найбільш достовірно оцінити вітамін D-статус [9]. Більшість науковців дотримується критеріїв норми 25(OH)D у межах від 75 нмоль/л до 150 нмоль/л. Недостат-

ність вітаміну D діагностують при концентрації кальцидіолу в сироватці крові від 50 нмоль/л до 75 нмоль/л, або від 20 нг/мл до 30 нг/мл, дефіцит – при концентрації сироваткового кальцидіолу <20 нг/мл, або 50 нмоль/л. Концентрація кальцидіолу >100 нг/мл відповідає надлишковій забезпеченості, а >150 нг/мл вважають токсичною [1]. Проте існують інші точки зору, зокрема представників Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу і Національного товариства Великої Британії з лікування остеопорозу, які вважають достатньою забезпеченість вітаміном D у межах від 20 нг/мл до 30 нг/мл [15]. Вважають, що оптимальною концентрацією 25(OH)D у сироватці крові, при якій нормалізується рівень паратгормону, є  $\geq 30$  нг/мл [21].

Патогенетична роль вітаміну D при алергії обумовлена його регуляторним впливом на вроджений та адаптивний імунітет, участю в протимікробному захисті та забезпеченні бар'єрної функції шкіри та слизових [12,20,27]. Цитокіни (інтерлейкіни), завдяки яким відбувається реалізація імунологічних впливів, відіграють у цій взаємодії важливу роль посередників [20]. Зокрема, протизапальному цитокіну – інтерлейкіну-10 (IL-10) належить провідна роль у формуванні оральної імунологічної толерантності при алергічному запаленні травного тракту [3,28]. Доведено збільшення кількості регуляторних T-клітин та продукції IL-10 у формуванні оральної толерантності, що сприяє припиненню надлишкової відповіді T-клітин на харчові алергени та персистенції хронічного алергічного запалення [2,6,17]. Показано, що активні метаболіти вітаміну D індукують продукцію IL-10 різними клітинами імунної системи [14,16], а застосування харчових добавок із 25-гідроксивітаміном D (25(OH)D) безпосередньо впливає на зростання концентрації цього цитокіну в сироватці *in vivo* [24].

Доведено регуляторний вплив метаболітів вітаміну D на T-хелпери 17-го типу (Th<sub>17</sub>) за рахунок зниження експресії інтерлейкіну-17A (IL-17A) у сироватці крові при алергічному запаленні [9,20]. IL-17A – прозапальний цитокін, який продукується Th<sub>17</sub> та індукує експресію численних медіаторів запалення, зокрема, шляхом участі в проліферації, дозріванні і хемотаксисі нейтрофілів, важливих елементів неспецифічної імунної відповіді [30]. Встановлено вітамін D-інгібуючий вплив щодо розвит-

ку загострень бронхіальної астми через пригнічення продукції IL-17A та збільшення експресії IL-10 [5,25], однак дослідження щодо впливу забезпеченості вітаміном D на перебіг гастроінтестинальної харчової алергії (ГІХА) в дітей раннього віку шляхом визначення цитокінів не проводилися.

Отже, вітамін D нормалізує адекватну імунну відповідь за рахунок зниження синтезу прозапальних цитокінів і підвищення активності продукції протизапальних цитокінів, що має важливе протективне значення при різних формах алергії [12,20,27]. Дослідження щодо вивчення впливу забезпеченості вітаміну D на перебіг алергічного запалення ШКТ в дітей раннього віку шляхом визначення концентрацій регуляторів запальних реакцій (цитокінів) у сироватці крові дотепер не проводилися, і це питання є актуальним.

**Мета** дослідження — визначити концентрації IL-10 та IL-17 у сироватці крові дітей раннього віку з ГІХА залежно від забезпеченості вітаміном D.

### Матеріали та методи дослідження

Під наглядом перебувало 34 дитини віком від 2 місяців до 3 років з ізольованими гастроінтестинальними або поєднанням гастроінтестинальних і шкірного симптомів, пов'язаних із вживанням їжі, серед яких: 2 дитини з НГГ, 22 дитини з хронічним ЕКІХБ, 4 дитини з ентеропатією, ІХБ, а 6 дітей із білок-індукованим проктоколітом. Ці діти сформували основну групу.

Групу порівняння становили 22 дитини аналогічного віку з необтяженим індивідуальним і сімейним алергологічним анамнезом.

**Критеріями залучення** дітей до дослідження були: наявність ізольованих гастроінтестинальних або поєднання гастроінтестинальних і шкірного симптомів, пов'язаних із вживанням їжі, з підтвердженим імунним механізмом їх розвитку; вік від 1 місяця до 3 років; письмова інформована згода батьків або опікунів на участь дитини в дослідженні.

**Критерії вилучення:** відмова батьків дитини від участі в дослідженні; функціональні захворювання ШКТ; інфекційні, онкогематологічні та психічні захворювання; целиакія; муковісцидоз; метаболічні захворювання; запальні захворювання кишечника.

Діагностику НГГ (IgE-залежної форми ГІХА) проводили відповідно до наказу Міністерства

охорони здоров'я України від 27.12.2005 № 767 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей», рекомендацій Європейської академії алергології та клінічної імунології (ЕААСІ) Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy (2014).

Верифікацію діагнозу ЕКІХБ проводили згідно з Міжнародними рекомендаціями щодо діагностики та лікування синдрому ентероколіту, індукованого харчовими білками (2017) міжнародної робочої групи, сформованої Комітетом з побічних реакцій на харчові продукти Американської академії алергії, астми та імунології [18].

Відкриту оральну провокаційну пробу (ОПП) виконували дітям на штучному вигодовуванні для діагностики алергії до білка коров'ячого молока (БКМ) у стаціонарі під наглядом лікаря згідно з українськими Настановами з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока (2015) та рекомендаціями ЕААСІ після ефективної діагностичної елімінаційної дієти.

Як провокаційний алерген використовували безлактозну молочну суміш або безлактозне молоко для виключення впливу лактози на ШКТ дитини та усунення можливої появи гастроінтестинальних симптомів, пов'язаних із вторинною лактазною недостатністю при алергічному запаленні кишечника.

Початкову дозу алергену (1 крапля, або 0,1 мл) наносили на внутрішню поверхню губи (у разі підозри на IgE-залежну алергію до БКМ) чи внутрішньо (у разі підозри на гіперчутливість сповільненого типу на БКМ). Наступні дози вводили з інтервалом 20–30 хв, поступово збільшуючи дозу в логарифмічній прогресії (0,1, 0,2, 0,5, 1,5, 4,5, 15, 40 та 150 мл) з реєстрацією клінічних симптомів протягом 24–72 год. Загальний об'єм провокаційного продукту відповідав кількості суміші або молока на одне годування. Відкриту ОПП припиняли за появи перших симптомів алергії та вважали позитивною в разі виникнення об'єктивних симптомів (генералізована уртикарія, еритематозний висип зі свербіжем, блювання, абдомінальний біль, закладеність носа, ринокон'юнктивіт, інспіраторний стридор, ларингоспазм, зміна тембру голосу, блідість шкіри, підвищення частоти серцевих скорочень, зниження артеріального тиску на 20%, колапс, анафілаксія). Поява суб'єктивних симптомів алергії (свербіж, нудота, дисфагія, диспное, зміна поведінки, протра-

ція, головний біль або відмова від молока) була показанням для проведення повторної ОПП.

Додатково оцінювали наявність клінічних ознак реакцій через 2, 24, 48 та 72 год (для виключення реакцій гіперчутливості сповільненого типу). Поява клінічних симптомів протягом перших 2 год свідчила про ІgЕ-залежний механізм розвитку реакції, протягом 2–72 год — про реакцію гіперчутливості сповільненого типу (ІgЕ-незалежний).

Діагноз харчової алергії до інших харчових протеїнів, у тому числі в дітей на грудному вигодовуванні, встановлювали на основі позитивного ефекту від елімінації «причинних» продуктів, які містять харчові алергени, і відновлення клінічної симптоматики на тлі діагностичного їх введення до раціону харчування матері або дитини.

Кількість харчового продукту для першого введення визначали, враховуючи анамнестичні дані, зокрема, кількість продукту, у відповідь на яку виникали клінічні симптоми в дитини. Розпочинали з дози, значно меншої від тієї, яка призвела до розвитку гастроінтестинальних симптомів. Термін спостереження за дитиною після діагностичного введення продукту залежав від особливостей попередніх реакцій на цей продукт і становив до 2 год при реакціях негайного типу та 24–72 год при реакціях гіперчутливості сповільненого типу. Відсутність реакції на перше введення продукту вказувала на необхідність подальшого введення із поступовим збільшенням дози та обов'язковою реєстрацією клінічних симптомів (гастроінтестинальних, шкірних, респіраторних).

Кількісне визначення концентрації 25(ОН)D у сироватці крові проводили на імунохемілюмінісцентному аналізаторі DxI 800, «Beckman Coulter Inc», (США). Відповідно до рекомендацій 2011 р. Інституту медицини (Institute of Medicine) та Комітету ендокринологів зі створення клінічних настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee), дефіцит вітаміну D в дітей та дорослих — це клінічний синдром, зумовлений низькою концентрацією 25(ОН)D у сироватці крові (<20 нг/мл, або <50 нмоль/л). Концентрацію 25(ОН)D у сироватці крові від 21 нг/мл до 29 нг/мл (тобто від 50,1 нмоль/л до 74,9 нмоль/л) розглядали як недостатність вітаміну D. Оптимальною концентрацією вітаміну D слід вважати показник 25(ОН)D у сироватці крові >30 нг/мл [8].

Кількісне визначення концентрацій цитокінів (ІL-10, ІL-17A) у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного аналізатора Multiskan Plus «Labsystems».

Дослідження виконували відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи.

Дані клінічних і лабораторних досліджень обробляли методами математичної статистики, прийнятої в біології та медицині. Вірогідність відмінностей порівняльних показників визначали за допомогою критерію Стюдента (t). Загальностатистичний аналіз включав обчислення медіани (Me) і інтерквартильних інтервалів (UQ-LQ). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона ( $\chi^2$ ) та Фішера, відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

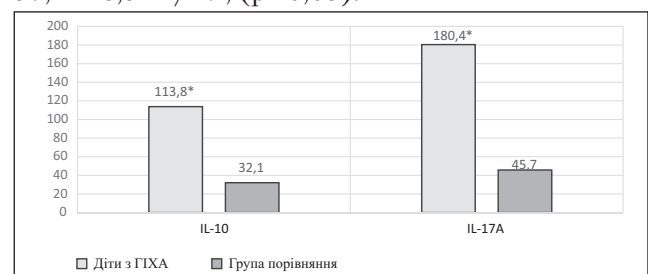
## Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення активності алергічного запального процесу в кишечнику визначили концентрації ІL-17A та ІL-10 у сироватці крові обстежених дітей. Виявили підвищення концентрації прозапального цитокіну ІL-17A у сироватці крові дітей з ГІХА, що свідчить про високу інтенсивність запального процесу в кишечнику (рис. 1).

Встановили вірогідне підвищення середніх концентрацій ІL-17A ( $180,4 \pm 23,0$  пг/мл) та ІL-10 ( $113,8 \pm 15,0$  пг/мл) у дітей основної групи з алергічним захворюванням ШКТ, ніж у групі порівняння ( $45,7 \pm 18,1$  пг/мл та  $32,1 \pm 11,4$  пг/мл відповідно), ( $p < 0,05$ ), що відображає інтенсивність алергічного запального процесу в ШКТ.

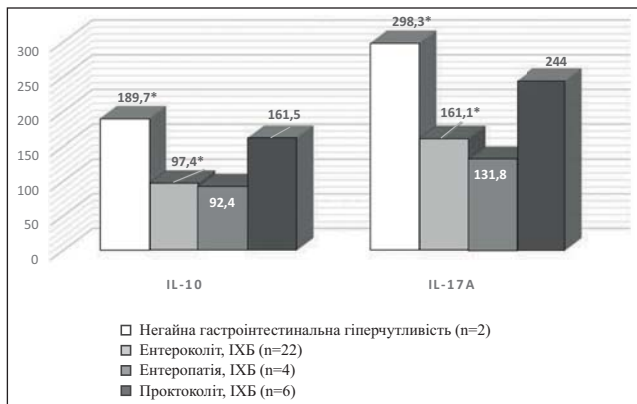
Провели аналіз цитокінового профілю обстежених дітей відповідно до форм ГІХА (рис. 2).

Встановили вірогідне підвищення середньої концентрації регуляторного цитокіну ІL-10 у сироватці крові дітей із НГТ порівняно з показниками дітей з ЕКІХБ —  $189,7 \pm 10$  пг/мл проти  $97,4 \pm 18,9$  пг/мл, ( $p < 0,05$ ).



Примітка: \* — Різниця вірогідна відносно показників групи порівняння,  $p < 0,05$

Рис. 1. Характеристика цитокінового спектра сироватки крові дітей з гастроінтестинальною алергією та дітей групи порівняння ( $M \pm m$ , пг/мл)



Примітка: \* — різниця вірогідна в групі дітей з НГГ та групі дітей з ЕКІХБ ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 2.** Характеристика цитокінового спектра сироватки крові дітей раннього віку з різними формами гастроінтестинальної харчової алергії ( $M \pm m$ , пг/мл)

Також у дітей із НГГ концентрація прозапального цитокіну IL-17A у сироватці крові була достовірно вищою, ніж у дітей ЕКІХБ, ( $298,3 \pm 1$ ) пг/мл проти ( $161,1 \pm 32,2$ ) пг/мл, ( $p < 0,05$ ).

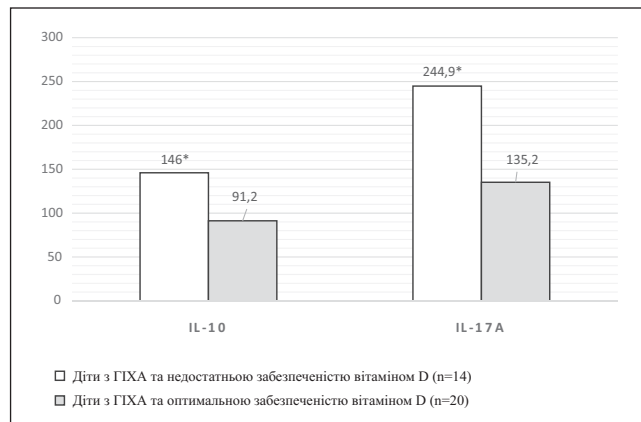
Залежно від забезпеченості вітаміном D (за показником середньої концентрації 25(OH)D у сироватці крові) провели розподіл дітей з алергічним ураженням ШКТ на групи (рис. 3).

До 1-ї групи увійшли діти з ГІХА та недостатньою забезпеченістю вітаміном D (сироваткова концентрація 25(OH)D — від 21 нг/мл до 29 нг/мл). До 2-ї групи увійшли діти раннього віку з ГІХА та оптимальною концентрацією вітаміну D у сироватці крові (концентрація 25(OH)D —  $>30$  нг/мл). Дітей із дефіцитом вітаміну D (сироваткова концентрація 25(OH)D  $<20$  нг/мл) серед обстежених пацієнтів з ГІХА не було.

У дітей з алергічним запаленням ШКТ і недостатньою забезпеченістю вітаміном D (1-ша група) середня концентрація прозапального цитокіну IL-17A була вірогідно вищою, ніж у дітей із ГІХА та оптимальною забезпеченістю вітаміном D — ( $244,9 \pm 19,7$ ) нг/мл проти ( $135,2 \pm 33,3$ ) нг/мл, ( $p < 0,05$ ), що засвідчує більш інтенсивну активність запального процесу в кишечнику при недостатній забезпеченості вітаміном D.

У 1-й групі також концентрація IL-10 у сироватці крові була вірогідно вищою порівняно з дітьми з недостатньою забезпеченістю вітаміном D —  $49,45 \pm 2,14$  нг/мл проти  $26,41 \pm 1,81$  нг/мл, ( $p < 0,05$ ).

Отже, алергічне запалення ШКТ у дітей раннього віку характеризується підвищенням концентрацій сироваткових прозапального та регуляторного цитокінів (IL-10 та IL-17A), що є захисною реакцією імунної системи.



**Рис. 3.** Характеристика цитокінового спектра сироватки крові дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією залежно від забезпеченості вітаміном D ( $M \pm m$ , пг/мл)

Дослідження регуляторного впливу вітаміну D на експресію цитокінів (IL-10 та IL-17A) при алергічному запаленні ШКТ у дітей раннього віку дасть змогу оптимізувати патогенетичне лікування ГІХА.

Визначення концентрацій регуляторних цитокінів (IL-10 та IL-17A) у сироватці крові може бути використане як маркер активності алергічного запалення в дітей із ГІХА і можливого контролю ефективності лікування.

### Висновки

У дітей раннього віку з ГІХА встановлено вірогідне підвищення сироваткової концентрації цитокінів — регуляторного IL-10 ( $113,8 \pm 15,0$  нг/мл) та прозапального IL-17A ( $180,4 \pm 23,0$  нг/мл) порівняно з дітьми, які мали необтяжений індивідуальний та сімейний алергологічний анамнез, що відображає активність алергічного запалення ШКТ.

У дітей з алергічним запаленням ШКТ і недостатньою забезпеченістю вітаміном D відмічено вірогідно вищі середні концентрації цитокіну IL-17A та IL-10, ніж у дітей із ГІХА та оптимальною забезпеченістю вітаміном D, що підкреслює інтенсивність запалення в кишечнику при недостатній забезпеченості вітаміном D.

Перспективним напрямом для подальших досліджень є вивчення питання імунологічного впливу корекції вітаміну D на активність алергічного запалення та процеси формування оральної толерантності в дітей з харчовою алергією.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Antipkin YuG, Kvashnina LV, Omelchenko LI. (2017). Obgruntuvannya doz vitaminu D<sub>3</sub> dlja profilaktiki d-vitaminnoji nedostatnosti ta vitamin-D-deficitnich staniv u zdorovich ditej riznoho viku. Informacijnij lyst № 63. Kyiv. [Антипкін ЮГ, Квашніна ЛВ, Омельченко ЛІ. (2017). Обґрунтування доз вітаміну D<sub>3</sub> для профілактики D-вітамінної недостатності та вітамін D-дефіцитних станів у здорових дітей різного віку. Інформаційний лист № 63. Київ].
- Battaglia M, Gianfrani C, Gregori S, Roncarolo MG. (2004). IL-10-producing T regulatory type 1 cells and oral tolerance. *Ann NY Acad Sci.* 1029: 142–153.
- Caubet JC, Bencharitwong R, Ross A, Sampson HA, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A. (2017). Humoral and cellular responses to casein in patients with food protein-induced enterocolitis to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol.* 139 (2): 572–583. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.047.
- Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. (2017). Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 28 (1): 6–17.
- Chambers ES, Nanzer AM, Pfeiffer PE, Richards DF, Timms PM, Martineau AR, Hawrylowicz CM. (2015). Distinct endotypes of steroid-resistant asthma characterized by IL-17A and IFN-gamma immunophenotypes: potential benefits of calcitriol. *J Allergy Clin Immunol.* 136 (3): 628–637. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.026.
- Crittenden RG, Bennett LE. (2005). Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr.* 24: 582S-91S.
- EAACI. (2014). Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: 278. URL: <http://www.eaaci.org/resources/guidelines/faa-guidelines.html>.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 96: 1911–1930.
- Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan C, Ichiyama K, Yoshimura A, Steinman L, Christakos S, Youssef S. (2011). 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of Interleukin-17A. *Mol Cell Biol.* 31 (17): 3653–3669. doi: 10.1128/MCB.05020-11.
- Jutel M, Solarewicz-Madejek K, Smolińska S. (2012). Limfocyty Th 17 w alergii i astmie. *Alergia Astma Immunologia.* 4: 165–171.
- Koletzko S, Heine RG, Grimshaw KE et al. (2015). Non-IgE mediated cow's milk allergy in Euro Preval. *Allergy.* 70 (12): 1679–1680.
- Kolokotroni O, Middleton N, Kouta C, Raftopoulos V, Yiallourou PK. (2015). Association of Serum Vitamin D with Asthma and Atopy in Childhood: Review of Epidemiological Observational Studies. *Mini Rev Med Chem.* 15 (11): 881–899.
- Kvashnina LV. (2017). Vitamin D v rizni periody dytynstva; shcho my znaemo, shcho neobchidno pamjatyati i shcho zabuly? *Zdorovja Ukrainy.* 43 (4): 29–31. [Квашніна ЛВ. (2017). Вітамін D в різні періоди дитинства: що ми знаємо, що необхідно пам'ятати і що забули? *Здоров'я України.* 43 (4): 29–31].
- Lang PO, Aspinnall R. (2017). Vitamin d status and the host resistance to infections: what it is currently (Not) understood. *Clin Ther.* 39 (5): 930–945. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.04.004.
- Majdannik VG. (2015). Sovremennije podchody k profilaktike i lecheniju vitamin-D-deficitnoho rachita s pozicii dokazatelnoj medicini. *Mizhnarodnij zhurnal pediatrii, akusherstva ta ginekologii.* 1: 133–143. [Майданник ВГ. (2015). Современные подходы к профилактике и лечению витамин-D-дефицитного рахита с позиции доказательной медицины. *Міжнар журн педіатрії, акушерства та гінекології.* 1: 133–143].
- Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. (2018). Vitamin D: effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. *Int J Mol Sci.* 19 (9): 2663. doi: 10.3390/ijms19092663.
- Mori F, Barni S, Cianferoni A, Pucci N, de Martino M, Novembre E. (2009). Cytokine expression in CD31 cells in an infant with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): case report. *Clin Dev Immunol.* 679381.
- Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K et al. (2017). International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 139 (4): 1111–1126.
- Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, Zherdova N, Rasa I, Payer J, Pilz S. (2022). Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients.* 14: 1483. doi: 10.3390/nu14071483.
- Poole A, Song Y, Brown H, Hart PH, Zhang GB. (2018). Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 22 (7): 3270–3277. doi: 10.1111/jcmm.13607.
- Povoroznjuk VV. (2012). Deficit vitaminu D u naselennja Ukrainy ta faktory ryzyku joho rozvitku. *Bil. Sugloby. Chrebet.* 4: 5–11. [Поворознюк ВВ. (2012). Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку. *Біль. Суглоби. Хребет.* 4: 5–11].
- Renz H, Allen KJ, Sicherer SH et al. (2018). Food allergy. *Nat Rev Dis Primers.* 4: 17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98.
- Ring J, Behrendt H. (2022). Allergy and Civilization. Strategies for Sustainability of the Earth System. *Strategies for Sustainability.* Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-74458-8\_18.
- Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. (2006). Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 83 (4): 754–759. doi: 10.1093/ajcn/83.4.754.
- Shabana MA, Esawy MM, Ismail NA, Said AM. (2019). Predictive role of IL-17A / IL-10 ratio in persistent asthmatic patients on vitamin D supplement. *Immunobiology.* doi: 10.1016/j.imbio.2019.09.005.
- Shadrin OH, Haiduchyk HA, Horińska MH. (2021). Vitamin D status in young children with gastrointestinal manifestations of food allergy *Modern Pediatrics. Ukraine.* 1 (113): 74–80. [Шадрін ОГ, Гайдучик ГА, Горянська МГ. (2021). Стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії. *Сучасна педіатрія.* 1 (113): 74–80]. doi: 10.15574/SP.2021.113.7.
- Stelmach I, Jerzynska J, Podlecka D. (2017). Immunomodulatory Effect of Vitamin D in Children with Allergic Diseases. *A Critical Evaluation of Vitamin D — Basic Overview.* doi: 10.5772/65072.
- Tadec B, Boonpiyathada, Patraporn Satitsuksanoa, Mübecel Akdisa, Cezmi A Akdisa. (2019). IL-10 producing T and B cells in allergy. *Seminars in Immunology.* 48: 101326. doi: 10.1016/j.smim.2019.101326.
- Tyazhka OV, Pochinok TV, Balazka NI, Kincha SD, Gilenko GI. (2012). Vitamin-D-status u ditej 10–18 rokov v m. Kyeva. *Medicina transport Ukrainy.* 4: 76–78. [Тяжка ОВ, Починок ТВ, Балацька НІ, Кінча СД, Гіленко ГІ. (2012). Вітамін D-статус у дітей 10–18 років у м. Києва. *Медицина транспорту України.* 4: 76–78].
- Wei J, Dong D. (2013). IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerging Microbes & Infections* 2: e60.

Відомості про авторів:

**Шадрін Олег Геннадійович** — д.мед.н., проф., зав. відділення проблем харчування і соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73. <http://orcid.org/0000-0002-5901-7013>.

**Гайдучик Галина Андрівна** — д.мед.н., ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71.

**Горянська Марина** — аспірант «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 19.01.2022 р., прийнята до друку 20.04.2022 р.