

На правах рукописи

Лошкова Елена Владимировна

**Клинико-иммунологические и генетические особенности хронических
воспалительных заболеваний у детей.
Оптимизация профилактических стратегий**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва 2024

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Московской области» (ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области)

Научный консультант: Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Вялкова Альбина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской педиатрии.

Мельникова Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», заведующий кафедрой педиатрии №1.

Петрайкина Елена Ефимовна – доктор медицинских наук, доцент, директор Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эндокринологии Педиатрического факультета, Заслуженный врач РФ.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «08» октября 2024 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 <https://rmapo.ru/>. С авторефератом можно ознакомиться на сайтах: <https://rmapo.ru/> и <http://www.vak.minobrnauki.gov.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Зыков Валерий Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническое воспаление у детей связано с процессом развития многих заболеваний, включая сахарный диабет (СД 1 типа), целиакию (Ц), хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), муковисцидоз (МВ), хронический пиелонефрит (ХП), ожирение (ОЖ) с метаболическим синдромом, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), бронхиальную астму (БА) и другие [Herzog S. 2019, Jackson D.J. 2020, Jiang N. 2020, Kannian P. 2020, Досимов Ж.Б. 2020, Захарова И.Н. 2014-2021, Морозов А.М. 2022, Радаева О.А. 2021, Liu C. 2021, Meeks K.A.C. 2021, Lauria F. 2022, Liu L. 2022].

Изучение цитокиновой продукции (IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10), метаболизма витамина D (25(OH)D) как составного компонента иммунного ответа и их генетической регуляции (*IL1B* C(+3953)T, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A, *VDR*), при заболеваниях с различными механизмами воспаления у детей с использованием ранее не применявшегося подхода, а именно выделения моделей воспаления необходимо для прогнозирования течения заболеваний, оценки риска реализации возможных осложнений, в том числе, однотипных для разных болезней, а также ожидаемого ответа на терапию для разработки профилактических стратегий.

Если цитокины играют важную роль в развитии острого и хронического воспаления, являясь его интегративным показателем, то 25(OH)D контролирует иммунные реакции на всех этапах воспалительного процесса [Пузырев В.П. 2010-2020, Abouzid M. 2018, Ahmed A.E. 2019, Aversa M. 2021, Cardoso-Silva D. 2019, Cena H. 2021, Delbue D. 2019, da Silva SJR. 2022, Heidari Z. 2021, Herath M. 2022, Gregson C.L. 2022, Jaacks L.M. 2019, Kaminsky L.W. 2022, Kuzilkova D. 2022, Kongtasai T. 2022, Liu L. 2022, Liew K.Y. 2022, Manuel S.S. 2021, Maurer D.J. 2022, Pinhas-Hamiel O. 2022, Packi K. 2022, Saluzzo F. 2022, Xiong H. 2022, Yuan Q. 2022]. При этом, нарушение выработки цитокинов и негативное влияние низкой обеспеченности 25(OH)D ассоциировано с активностью воспаления на фоне ряда заболеваний, таких как сахарный диабет, целиакия, хронический аутоиммунный тиреоидит, муковисцидоз, хронический пиелонефрит, ожирение, ювенильный идиопатический артрит, бронхиальная астма [Захарова И.Н. 2012-2022, Кондратьева Е.И., Капранов Н.И. 2016, 2017, 2021; Намазова-Баранова Л.С. 2010-2023, Adegoke S.A., 2017; Kállay E., 2014, Stanke F., 2017; Kannian P., 2019; Ahmed A.E., 2019; Zhang L., 2019; Zhai N. 2020; Awasthi N., 2021; Punceviciene E., 2021, Stanke F., 2017; Olszowiec-Chlebna, M., 2019; Sepahzad A., 2021, Roffe-Vazquez, D.N. 2019; Bagheri-Hosseiniabadi Z., 2020; Punceviciene E., 2021, Ahmad FM 2022, Ogunmwonyi I., 2022, Vlok M., 2023], а значит может влиять на их течение и прогноз.

Учитывая роль витамина D как фактора, модулирующего процесс воспаления, важно анализировать обеспеченность им в крупных педиатрических когортах на территории РФ, в связи с негативными долгосрочными эффектами его низкого содержания. Необходимо уточнение профилактических доз витамина

D для практически здоровых, а также детей с хроническими заболеваниями, поскольку без таргетных профилактических стратегий шансы на успех в нормализации уровня витамина D у детей практически минимальны.

Степень разработанности темы исследования

В последние два десятилетия активно проводится изучение иммунологических механизмов воспалительного процесса в детском возрасте на примере отдельных заболеваний [Л.М. Карзакова 2015, Р.О. Бегляров 2017, Ж.Б. Досимов 2020, В.П. Пузырев 2010-2020, А.В. Шевченко 2015, Е.В. Гаврилюк 2020, И. Ф. Шлык 2020, А.М. Морозов 2022, E. Herrera-Luis 2019, F. Saluzzo 2022, P. Zheng 2020], но отсутствует описание особенностей цитокинового воспаления при разных моделях воспалительной реакции (аутоиммунной, микробной, метаболической, аллергической) и их вклада в формирование фенотипов хронических воспалительных заболеваний. Научных работ [О.А. Радаева 2021, M.Attur 2020, I. Ambite 2021, A. Gottschlich 2021 A. Hatzioannou 2020, E. Herrera-Luis, Y. Hou 2018, A.I. Ruiz-Ballesteros, A.A.Tarique 2019, L. Ying, 2021], изучающих систему влияния генов цитокинов и продуктов их экспрессии на активность воспалительного процесса и формирование фенотипов заболевания, не достаточно, не анализируются механизмы формирования однотипных осложнений при заболеваниях с различным характером воспаления.

Актуальными являются прикладные аспекты работы, касающиеся описания клинических, иммунологических и генетических особенностей, влияющих на течение заболеваний, формирование осложнений и особенностей ответа на терапию у детей для разработки и внедрения диагностических алгоритмов и поиска новых терапевтических мишеней.

Изучение обеспеченности витамином D проводят активно по всему миру, однако данные исследования не сопряжены с комплексным анализом экзогенных факторов (продолжительность солнечного сияния, т.е. сезоны года, потребление витамина D с пищей, саплементация холекальциферолом), а также эндогенными факторами (пол, возраст, особенности состояния здоровья, полиморфизм гена *VDR*) [Захарова И.Н., 2012-2022, Климов Л.Я., 2022, Ильенкова Н.А. 2022, Долбня С.В., 2022, Громова О.А., 2017, Романцова Е.Б. и соавт., 2017, Вахлова И.В. и соавт., 2018, Малявская С.И., 2018, Holick M., 2017-2023, Cepeda S.J. et al., 2019].

Анализ публикаций показывает, что недостаточно обоснований профилактических доз витамина D как для практически здоровых детей, так и для детей с различными хроническими воспалительными заболеваниями. Отсутствует обоснование мониторинга уровня кальцидиола в крови у здоровых детей и детей с хронической патологией. Существующие клинические рекомендации не содержат подобной информации.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: на основе комплексной оценки клинических, иммунологических и генетических факторов у детей, установить особенности формирования фенотипов хронических заболеваний и моделей воспаления, их неблагоприятных исходов для разработки программы оптимизации

профилактических стратегий.

В соответствии с целью исследования поставлены **задачи**:

1. Изучить клинические, иммунологические и генетические особенности течения ряда хронических воспалительных заболеваний и их осложнений в детском возрасте.
2. Провести анализ взаимосвязей неблагоприятного течения хронических воспалительных заболеваний и их осложнений, а также моделей воспаления в детском возрасте с генетическими вариантами генов модификаторов иммунного ответа (*IL1B* C(+3953)T, *IL1RN* VNTR, *TNFA* (G-308A)).
3. Установить иммунологические особенности пяти моделей воспаления (аутоиммунная, микробная, лимфопролиферативная, метаболическая, аллергическая) и молекулярно-генетические предикторы их неблагоприятного течения в детском возрасте.
4. Изучить влияние эпигенетических факторов (экзогенных (сезон года) и эндогенных (возраст, пол, заболевания)) на обеспеченность витамином D в детском возрасте и выделить группы риска по низкой обеспеченности.
5. Оценить влияние экзогенных (регион проживания, сезон года, продолжительность солнечного сияния, пищевой рацион, фактический прием препаратов холекальциферола) и эндогенных (пол, возраст, генетические варианты гена *VDR*) факторов на обеспеченность витамином D детей с бронхиальной астмой, муковисцидозом и ювенильным идиопатическим артритом, относящихся к разным моделям воспаления (микробное, аллергическое, аутоиммунное).
6. Установить молекулярно-генетические предикторы формирования клинических проявлений и осложнений при муковисцидозе, бронхиальной астме и ювенильном идиопатическом артрите.
7. Разработать персонализированный алгоритм профилактики гиповитаминоза D у здоровых детей, детей с муковисцидозом, бронхиальной астмой и ювенильным идиопатическим артритом.

Научная новизна

По результатам ретро- и проспективных исследований на большом клиническом материале (на примере отдельных заболеваний, а также аутоиммунной, лимфопролиферативной, микробной, метаболической и аллергической моделей воспаления) выявлены особенности воспалительных реакций и впервые определены клинические и прогностические (иммунологические и генетические) факторы формирования фенотипов заболеваний и факторы риска неблагоприятных исходов хронических заболеваний.

Впервые применен подход формирования моделей воспаления (аутоиммунной, микробной, метаболической, аллергической и лимфопролиферативной), что позволило выявить особенности цитокинового профиля и генетического контроля воспаления. На основе применения подхода

«изучение влияния гена на продукт его экспрессии – цитокин – фенотип заболевания» впервые определены молекулярные предикторы (наличие генотипа A2A2 гена *IL1RN*VNTR*, повышенная выработка провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α)) неблагоприятного течения хронических воспалительных заболеваний в детском возрасте с формированием общих осложнений (нарушение функции почек, артериальная гипертензия, грамотрицательная бактериальная инфекция). Предложены новые подходы к диагностике и прогнозированию неблагоприятного течения воспалительных заболеваний.

Дана комплексная оценка эпигенетических факторов на обеспеченность витамином D здоровых детей и детей с хроническими воспалительными заболеваниями. Новым в научно-квалификационной работе является выявление низкой обеспеченности витамином D у детей и подростков на основе двух дизайнов исследования. Установлено низкое содержание 25(OH)D у детей различного возраста, проживающих в Московском регионе, с учетом эндогенных факторов (пол, возраст, наличие или отсутствия патологических состояний и заболеваний) и экзогенных факторов (сезон года, продолжительность солнечного сияния). Исследование подтвердило ранее полученные данные по высокой частоте гиповитаминоза D среди здоровых детей (81,3%). На примере трех регионов страны (Московский регион, Красноярский край, Ставропольский край) подтверждена зависимость уровня 25(OH)D от возраста и времени года.

Впервые в многочисленной когорте детей Московского региона были получены данные о низкой обеспеченности витамином D с учетом классов и отдельных заболеваний согласно классификации МКБ-10, возраста пациентов и сезона года. Выделены группы риска по недостаточности и дефициту витамина D: церебральный паралич (100,0%), воспалительные заболевания кишечника (96,6%), дети, имевшие в анамнезе заболевания перинатального периода (95,3%), новообразования (95,1%), хроническая болезнь почек (93,5%), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) (87,9%), недоношенные дети (84,0%), сахарный диабет 1 типа (70,8%).

Впервые в многоцентровом исследовании изучена обеспеченность витамином D при МВ, БА, ЮИА и у здоровых детей с учетом влияния экзогенных и эндогенных факторов. Установлены молекулярные предикторы (полиморфизмы гена *VDR*) формирования «тяжелых» фенотипов изучаемых заболеваний, их осложнений и резистентности к саплементации холекальциферолом.

Теоретическая значимость

Получены новые данные о механизмах формирования хронического воспаления в детском возрасте и возможностей прогнозирования течения заболеваний, развития осложнений, а также организации дифференцированной профилактики гиповитаминоза D. Полученные новые знания об особенностях течения хронических воспалительных заболеваний позволяют прогнозировать неблагоприятные исходы.

Разработана и научно обоснована новая концепция использования моделей воспаления, (аутоиммунная, лимфопролиферативная, микробно-воспалительная, метаболическая, аллергическая) базирующаяся на изучении цитокинового воспаления и его молекулярно-генетического контроля. На основании проведенного исследования показано влияние модуляции иммунного ответа, регулируемого цитокинами и их генами, на клиническое течение изучаемых заболеваний.

Предложены новые предикторы (цитокины, кальцидиол, генотипы полиморфных вариантов генов иммунного ответа (ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т, А2А2 гена *IL1RN*VNTR*, GG гена *TNFA*G-308A*, ТТ полиморфного варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI гена *VDR*, АА полиморфизма BsmI (с.1174+283G>A) гена *VDR*, ТТ полиморфизма с.152Т>С FokI гена *VDR*) для прогнозирования течения изучаемых заболеваний и их осложнений. Установлены генотипы генов цитокинов и *VDR*, предрасполагающие к развитию микробно - воспалительных заболеваний, их проявлений, а также общих осложнений (нарушение функции почек, артериальная гипертензия, граммотрицательная бактериальная инфекция) на фоне заболеваний с различным генезом воспаления.

По результатам проведенного исследования решена научная проблема определения прогностических маркеров формирования неблагоприятного течения хронических воспалительных заболеваний, формирования общих осложнений, установлены потенциальные мишени антицитокиновой терапии и выделены три генотипа генов цитокинов (ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т, А2А2 гена *IL1RN*VNTR*, GG гена *TNFA*G-308A*) с повышенной экспрессией соответствующего цитокина (IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α). Полученные результаты существенно дополняют знания о роли регуляторной функции иммунной системы при различных видах воспаления.

Разработан новый научно-обоснованный подход в стратегии профилактики гиповитаминоза D. Получены новые данные о частоте низкой обеспеченности витамином D среди многочисленной когорты здоровых детей и при хронической патологии. Выделены хронические заболевания с высокой частотой гиповитаминоза D. Дана комплексная оценка влияния экзогенных и эндогенных, в том числе, генетических факторов на обеспеченность витамином D при различных заболеваниях у детей.

Научно обосновано определение уровня 25(ОН)D среди практически здоровых детей старше 4-х лет в зимний сезон года и круглогодичное мониторирование уровня 25(ОН)D при хронической патологии у детей, так как низкая концентрация кальцидиола наблюдается круглогодично и плохо поддается коррекции рекомендуемыми профилактическими дозами холекальциферола.

Обоснован дифференцированный подход к профилактике низкой обеспеченности 25(ОН)D при муковисцидозе, бронхиальной астме и ювенильном идиопатическом артрите на основе комплексного изучения экзогенных, эндогенных и генетических факторов. Разработаны алгоритмы диагностики, персонализированной профилактики недостаточности витамина D

с учетом сезона года, возраста, состояния здоровья ребенка и генетических маркеров, влияющих на эффективность саплементации холекальциферолом при МВ, БА, ЮИА.

Полученные результаты могут использоваться не только в педиатрической практике, но и в смежных детских специальностях (нефрология, гастроэнтерология, пульмонология, онкогематология, ревматология, эндокринология) и направлены на совершенствование медицинской помощи детям с хроническими заболеваниями, способствуя внедрению новых технологий молекулярной диагностики и дифференцированного подхода к профилактике гиповитаминоза D в клинической практике.

Разработаны и внедрены прогностические критерии неблагоприятных исходов хронических воспалительных заболеваний с учетом клинко-иммунологических и генетических особенностей.

Практическая значимость

Предложенные иммунологические (IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α) и молекулярно-генетические предикторы (ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т, А2А2 гена *IL1RN*VNTR*, GG гена *TNFA*G-308A*) позволяют шире использовать иммунологические и генетические методы диагностики в педиатрической практике.

При оказании медицинской помощи детям с тяжелым течением хронических воспалительных заболеваний следует учитывать, что выраженная провоспалительная модуляция иммунного ответа характерна для носителей генотипов: ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т, А2А2 гена *IL1RN*VNTR*, GG гена *TNFA*G-308A*, что определяет прогноз и формирование осложнений (нарушение функции почек, артериальная гипертензия, граммотрицательная бактериальная инфекция).

На примере двух дизайнов исследований показана высокая частота низкой обеспеченности витамином D среди здоровых детей до 18 лет, особенно в зимний период, несмотря на проведение саплементации профилактическими дозами холекальциферола, что делает целесообразным обследование детей всех возрастов в зимний период для определения уровня кальцидиола.

При планировании программы диспансеризации детей с высокой частотой низкой обеспеченности витамином D рекомендуется ежегодное исследование уровня 25(ОН)D при таких заболеваниях как церебральный паралич, воспалительные заболевания кишечника, дети, имевшие в анамнезе заболевания перинатального периода, онкологические заболевания, хроническая болезнь почек, ЮИА, недоношенные дети, сахарный диабет 1 типа.

Дана комплексная оценка влияния экзогенных и эндогенных, в том числе, генетических факторов на уровень кальцидиола при МВ, БА и ЮИА, разработаны и внедрены прогностические предикторы гиповитаминоза D. Предложены и обоснованы алгоритмы персонификации назначения витамина D при данных заболеваниях.

Пациентам с МВ, БА и ЮИА, имеющим снижение уровня 25(ОН)D, неудовлетворительный ответ на саплементацию витамином D, показано определение: генотипа ТТ полиморфного варианта с.1206Т>С(А>G) TaqI, и генотипа АА полиморфизма BsmI (с.1174+283G>A) гена *VDR*, а для МВ –

дополнительно генотипа ТТ полиморфизма с.152Т>С FokI гена *VDR* для персонализированной коррекции профилактической и лечебной дозы холекальциферола.

Данные клинических наблюдений на протяжении более 10 лет с подробной характеристикой заболеваний по клинической симптоматике, формам, степени тяжести, структуре осложнений и синтропных заболеваний могут быть основой при планировании мероприятий по оказанию медицинской помощи больным с изучаемыми нозологиями.

Созданная система прогнозирования течения хронических воспалительных заболеваний в педиатрии и алгоритмы саплементации витамином D могут быть рекомендованы к внедрению в реальную клиническую практику, в общую профессиональную образовательную программу высшего образования – программу подготовки врачей в ординатуре и аспирантуре по специальности «Педиатрия», а также детских врачей по 6 специальностям в рамках непрерывного дополнительного профессионального образования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Хронические воспалительные заболевания детского возраста, входящие в аутоиммунную, микробную и лимфопролиферативную модели воспаления, а также их проявления и осложнения: нарушение функции почек, артериальная гипертензия, граммотрицательная бактериальная инфекция характеризуются максимально выраженной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4, TNF- α) и противовоспалительного IL-1Ra. Заболевания с микробным и лимфопролиферативным воспалением сопровождаются гиперпродукцией IL-10. Метаболическую модель воспаления отличает повышение синтеза TNF- α , IL-1 β и IL-10. Аллергическая модель характеризуется гиперпродукцией IL-1 β и IL-4. При аутоиммунной, метаболической и аллергической моделях воспаления выявлено снижение активности интерферогенеза.
2. Реализация клинических проявлений, осложнений изучаемых хронических воспалительных заболеваний и их моделей регулируется генами цитокинов (*IL1B* C(+3953)T, *IL1RN**VNTR и *TNFA**G-308A). Микробная модель воспаления ассоциирована с минорным генотипом A2A2 генетического варианта *IL1RN**VNTR. Для генотипов ТТ гена *IL1B* C(+3953)T, A2A2 гена *IL1RN**VNTR, GG гена *TNFA**G-308A характерна провоспалительная модуляция иммунного ответа, формирование общих осложнений, определяющих неблагоприятный прогноз.
3. Обеспеченность витамином D как среди здоровых детей, так и при хронической патологии зависит от эпигенетических (экзогенных: сезон года, саплементация холекальциферолом) и эндогенных (возраст, заболевание) факторов. Клинические проявления, осложнения, обеспеченность витамином D ответ на терапию при МВ, БА и ЮИА определяются полиморфизмами гена *VDR* (с.152Т>С FokI, с.1206Т>С(А>G) TaqI, BsmI (с.1174+283G>A)), что диктует целесообразность выделения групп риска и использования научно-обоснованного персонализированного алгоритма профилактики низкой обеспеченности витамином D.

Связь с научными программами

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Московской области», протокол №1 от 21.01.2022г. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Московской области». Исследование проведено при частичном финансировании гранта ФЦП №16.740.11.0482 от 13.05.2011 г. «Изучение эффектов генов модификаторов иммунного ответа на различных моделях воспаления в детском возрасте»; грантов РФФИ № 10-04-10126 «Организация и проведение экспедиционных работ в Краснодарском крае»; № 09-04-00732-а «Генетические и иммунологические механизмы воспалительного процесса при целиакии. Роль HLA и не HLA- зависимых генетических маркеров»; темы ФГБНУ «МГНЦ» «Разработка технологий персонализированной диагностики и терапии при муковисцидозе АААА-А18-118081390036-6», №А 18-015-00482 «Изучение влияния генетических и экологических факторов на развитие дефицита витамина D у здоровых детей и детей с муковисцидозом в возрастном аспекте».

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XVII съезде педиатров России с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Москва, 14-17 февраля 2013г.); XIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 21-23 октября 2014г.), XXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, (Москва, 14-17 октября 2014г.), XIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 21-23 октября 2014г.), XVIII Конгрессе педиатров России (Москва, 13-15 февраля 2015г.), Европейской конференции по муковисцидозу (ECFS) (Бельгия, Брюссель, 10-13 июня 2015г.), II-ом Конгрессе ЗДРАВ 2016 (Томск, 1-4 ноября 2016г.), XVII, XVIII Национальном конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 24-26 октября 2018г.); 41-й конференции Европейского общества по муковисцидозу (European Cystic Fibrosis Society, ECFS; Белград (Сербия); 06-10 июня 2018г.); XIV Национальном конгрессе «Актуальные проблемы муковисцидоза» (Красноярск, 25-26 апреля 2019г.); 42-й конференции Европейского общества по муковисцидозу (European Cystic Fibrosis Society, ECFS; Ливерпуль, Великобритания, 5-8 июня 2019г.); XVIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 22-24 октября 2019г.), 8-я Международной конференции по питанию и росту (Португалия, Лиссабон, 26-28 августа 2021г.), Всероссийской научно-практической онлайн конференции «Школа педиатра имени профессора А.В. Мазурина» (Москва, 15.02.2023г.), 1st HOT TOPICS EUROPAEDIATRICALS Joint Meeting of EPA / UNEPSA and Pediatric Association of Serbia (Belgrade, 5-8.10.2023г.), XXV Конгрессе педиатров России

с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 1–3 марта 2024 года); 11th Europaediatrics Congress, Antalya, Turkey, 17-21.04.2024.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 38 статей, в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК, из них 24 статьи, индексируются в базе данных Scopus, кроме того, опубликовано 15 тезисов. Результаты работы представлены в материалах двух монографий и клинических рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения РФ.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования по изучению вклада цитокинов и их генов в формирование хронических заболеваний с различным характером воспаления, по профилактике недостаточности и дефицита витамина D у пациентов с муковисцидозом, бронхиальной астмой и ювенильным идиопатическим артритом внедрены в практику работы в специализированных отделениях ЛПУ Московской области («Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»), Красноярского края (КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона»), Ставропольского края (Краевая детская клиническая больница г. Ставрополя), Томской области (ОГАУЗ «Детская Больница №1»), Пермского края (ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница»), а также учебно-педагогический процесс кафедр госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ, кафедры генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», кафедры детских болезней с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в разработке научной идеи исследования, формулировке цели и задач, определении методологического подхода и методов их решения, анализа научной отечественной и зарубежной литературы, получении результатов, изложенных в диссертации, на всех этапах планирования и проведения работы. Автор лично в течение 13 лет провел клинико-anamnestическое обследование детей, сбор биологического материала для проведения биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований (Томск, Краснодар, Московский регион), динамическое и катamnестическое наблюдение за пациентами, создание биобанка и базы данных пациентов с различными моделями воспаления. Автор лично осуществлял иммунологические и генетические исследования (пациентам из Томска и Краснодара), всю статистическую обработку полученных данных. Самостоятельно автором было проведено научное обобщение результатов,

формулирование закономерностей, выводов, практических рекомендаций и подготовка материалов по теме диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, медицинские науки и направлениям исследования: п. 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности», п. 5 «Разработка научных, методологических и практических подходов к ведению детей с врожденными пороками развития, наследственно обусловленными болезнями и нарушениями обмена веществ».

Объём и структура исследования

Диссертация изложена на 482 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 589 источников, из них 54 отечественных и 535 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 175 таблицами и 49 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Работа выполнялась в несколько этапов:

1 этап – исследование клинических особенностей течения изучаемых заболеваний (целиакия (Ц), сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа), хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), ожирение (ОЖ), онкогематологические заболевания (ОГЗ), снижение минеральной плотности кости (СМПК), муковисцидоз (МВ) и хронический пиелонефрит (ХП)), варьирования патогенетически значимых качественных и количественных признаков, формирования осложнений, изучение цитокинового воспаления и его генетического контроля. Затем эти заболевания в зависимости от ведущего компонента воспаления были сгруппированы в модели: «аутоиммунную» - целиакия, СД 1 типа и ХАИТ, «лимфопролиферативную» - онкогематологические заболевания, «метаболическую», включающую ожирение и снижение минеральной плотности кости, «микробно-воспалительную», объединяющую муковисцидоз и хронический пиелонефрит.

Влияние генетических факторов оценивали, как на моделях воспаления, так и на примере общих осложнений, которые развиваются на фоне различных по патогенезу болезней, в частности, «нарушение функции почек» при СД 1 типа, хронический пиелонефрите, ОГЗ, «артериальная гипертензия» при СД 1

типа и пиелонефрите, «грамотрицательная инфекция» при хроническом пиелонефрите, муковисцидозе, фебрильной нейтропении на фоне ОГЗ.

Контрольные группы для исследования были сформированы, учитывая идеологию исследования. Поэтому группы контроля, представленные в работе, помимо показателей цитокинового статуса включают характеристику продукции антител к глютену, процессов минерализации и резорбции костной ткани, липидного обмена (Таблица 1).

На 2 этапе проведено изучение обеспеченности витамином D с использованием двух дизайнов: среди детей с учетом классов заболеваний по МКБ 10 при проведении одномоментного, когортного, открытого, сравнительного исследования (первый дизайн). Исследование влияния экзогенных, эндогенных факторов, в том числе, генетических факторов на формирование гиповитаминоза D при трех моделях воспаления (микробной, аллергической и аутоиммунной) на примере трех заболеваний (МВ, БА, ЮИА) проводили в рамках многоцентрового, проспективного, продольного, когортного, открытого, сравнительного исследования (второй дизайн). Концепция выделения моделей воспаления используется согласно общей идеологии работы. Выбор регионов для формирования основных групп и контрольной группы был обусловлен наличием в них клинических центров, включенных в многоцентровое исследование в рамках выполнения научного проекта, а также особенностями географических широт расположения данных регионов с целью комплексного анализа экзогенных факторов (Таблица 2, 3).

На 3 этапе проводилась разработка критериев риска прогрессирования изучаемых заболеваний, формирования неблагоприятных исходов моделей воспаления и их общих осложнений, а также подходов к профилактике неблагоприятных исходов хронических воспалительных заболеваний, алгоритмов персонифицированного назначения холекальциферола.

Материал и объекты представлены согласно задачам, этапам и дизайну исследования. Получены разрешения этических комитетов: на 1 этапе разрешение ЛЭК ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ (протокол № 830 от 26.05.2008 года), ЛЭК ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (протокол №4 от 20.06.2011 года), ЛЭК ГБУЗ ДККБ ДЗ КК г. Краснодара (протокол №6 от 20.06.2011 года), на 2 этапе исследования разрешение ЛЭК ФГБНУ «МГНЦ» (протокол №9 от 08.12.2017 года, протокол №11 от 23.12.2019 года), ЛЭК ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области» (протокол № 12 от 22.12.2021 года).

Критерии включения: возраст старше от 0 до 18 лет; подписанное информированное согласие; диагностированные заболевания и их осложнения в соответствии с принятыми рекомендациями.

Критерии исключения: наличие острого заболевания или обострения хронического в течение предшествующего месяца; наличие других аутоиммунных, онкологических заболеваний; генетические заболевания, связанные с хромосомными аномалиями, болезни обмена веществ.

Методы исследования

Постановка диагноза и обследования проведены в соответствии с клиническими рекомендациями в отношении каждого из рассматриваемых заболеваний.

Иммунологические исследования: Для определения уровня цитокинов (интерлейкин-1 ($IL-1\beta$), рецепторный антагонист интерлейкина-1 ($IL-1Ra$), интерлейкин-10 ($IL-10$), интерлейкин-4 ($IL-4$), интерферон- γ ($INF-\gamma$), фактора некроза опухоли- α ($TNF-\alpha$)) использовали иммуноферментный метод согласно рекомендациям производителей реактивов (фирма ООО «Протеиновый контур», С-Петербург, ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Оценка уровня витамина D проводилась по содержанию в крови его промежуточного метаболита – кальцидиола 25(OH)D методом ИФА (EuroimmunAG, Германия).

Генетические методы исследования: Выделение ДНК проводили методом фенольной экстракции с помощью коммерческого набора «Вектор ДНК экстракция» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Изучение полиморфных вариантов исследуемых генов проводили с помощью амплификации соответствующих участков генома методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ПДРФ анализа.

Статистические методы исследования

После идентификации полученные результаты вносились в компьютерную базу данных, где проводилась их последующая статистическая обработка с применением специальных программ (IBM SPSS Statistics). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к заболеваниям оценивали по величине отношения шансов (OR), доверительный интервал (ДИ) для OR вычисляли по методу Woolf.

Таблица 1. – Характеристика детей и объем исследованных показателей на 1 этапе, n

Показатель, n	Аутоиммунная модель воспаления			Метаболическая модель воспаления		Микробно- воспалительная модель		Лимфопролиф еративная модель воспаления	Аллергическ ая	Контроль, n	Итого
	Целиаки я	СД 1 типа	ХАИТ	ОЖ	СМПК	МВ	ХП	ОГЗ	БА	-	-
Пациенты	99	154	119	112	172	82	99	100	-	232	1169
	372			284		181		100	-	-	937
Мальчики	44	82	38	51	86	37	25	57	-	100	-
Девочки	55	72	81	61	86	45	74	43	-	132	-
Средний возраст	8,59 (0,59)	13,6 (2,7)	13,5 (0,6)	12,9 (1,5)	12,6 (0,3)	11,2 (1,58)	10,01 (1,26)	7,6 (2,59)	-	12,4 (0,3)	-
IL-1 β	86	127	110		121	21	84	57	99	212	917
TNF- α	86	127	110	112	121	21	84	57		212	930
IL-4	86	127	110	-	121	21	84	57	99	212	917
IL1Ra	86	-	110	-	121	21	84	57		212	691
INF- γ	86	-	110	-	121	21	84	57	99	212	790
IL-10	86	-	110	-	121	21	84	57		212	691
Всего	516	381	660	112	726	126	504	342	297	1272	4936
TNF- α /G- 308A	81	151	119	112	172	82	89	70	-	123	996
IL1- β /+3953	81	151	119	112	172	82	89	70	-	123	996
IL1RN/VNT R	81	151	119	112	172	82	89	70	-	123	996
IL4/G717C	81	151	119	112	172	82	89	70	-	123	996
IL4R/I50V	81	151	119	112	172	82	89	70	-	123	996
Всего	405	755	595	560	860	410	445	350	-	615	-
Итого	4365								-	-	4980

Таблица 2. – Характеристика детей на 2 этапе, %, п

Регион	Москва		Красноярск		Ставрополь		Всего
Муковисцидоз							
Группы	п	%	N	%	п	%	
Мальчики	117	55,5	16	47,0	19	50,0	152 (53,7%)
Девочки	94	44,5	18	53,0	19	50,0	131 (46,3%)
Все пациенты	211	100,0	34	100,0	38	100,0	283 (100,0)
Средний возраст, годы	7,0 (4,9)		6,6 (3,9)		8,9 (5,2)		7,5 (4,8)
Бронхиальная астма							
Мальчики	48	82,8	37	66,0	34	73,9	119 (74,4%)
Девочки	10	17,2	19	34,0	12	26,1	41 (25,6%)
Все пациенты	58	100,0	56	100,0	46	100,0	160 (100,0)
Средний возраст, годы	11,17 (2,8)		11,56 (2,97)		11,71 (3,87)		11,46 (3,2)
Ювенильный идиопатический артрит							
Мальчики	23	34,8	10	21,3	16	43,2	49 (32,7%)
Девочки	43	65,2	37	78,7	21	56,8	101 (67,3%)
Все пациенты	66	100,0	47	100,0	37	100,0	150 (100,0)
Средний возраст, годы	9,71 (2,5)		8,82 (2,43)		9,68 (2,56)		9,11 (2,21)
Всего пациентов в регионах	335		137		121		593
Контрольная группа							
Мальчики	64	44,1	62	45,3	21	41,2	147 (44,1%)
Девочки	81	55,9	75	54,7	30	58,8	186 (55,9%)
Все пациенты	145	100,0	137	100,0	51	100,0	333 (100,0)
Средний возраст, годы	7,1 (4,7)		7,0 (5,2)		8,1 (4,8)		7,1 (4,7)
Всего обследованных в регионах	480		274		172		926

Таблица 3. - Объем исследованных показателей на 2 этапе, п

Генетические маркеры	Микробная/ МВ	Аллергическая/ БА	Аутоиммунная/ ЮИА	Контроль	Всего
c.1206T>C (TaqI)	211	242	71	143	667
c.1175-9G>T ApaI	211	159	71	136	577
c.152T>C (FokI)	211	226	70	143	650
c.1174+283G>A (BsmI)	211	196	59	136	602
25(OH)D	579	433	218	445	1675
Всего	1423	1256	489	1003	4171



Рисунок 1. – Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Роль цитокинов в формировании клинических проявлений и осложнений на примере заболеваний и моделей воспаления

Результаты исследования, показали, что ХАИТ характеризуется повышенной продукцией всех провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α и IL-4) и противовоспалительного IL-10, $p < 0,05$. Выявлено снижение продукции IL-4 и INF- γ ($p < 0,05$) у пациентов с зобом и гипотиреозом. Пациенты с ХАИТ и высокими антителами к глютену имеют повышение уровня IL-1 β , TNF- α , IL-10 и, напротив, низкий уровень INF- γ , $p < 0,05$ (Рисунок 2).

Установлено, что для Ц характерна высокая продукция как провоспалительных (IL-1 β и TNF- α), так и противовоспалительных (IL-1Ra и IL-10) ($p < 0,05$) цитокинов, напротив, выработка INF- γ была низкой ($p < 0,05$). Типичная форма заболевания характеризовалась значимо более высокой продукцией как провоспалительных - IL-1 β и TNF- α цитокинов, так и противовоспалительных - IL-1Ra и IL-10 по сравнению с атипичной формой заболевания, что вероятно влияло на клиническую картину заболевания, в том числе выраженность гастроинтестинальных проявлений и дефицитных состояний, в частности, анемии, снижении минеральной плотности кости, задержки физического развития. При соблюдении БГД в общей группе пациентов происходило значимое снижение выработки всех изучаемых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-4), снижение продукции антагониста рецептора интерлейкина 1 - IL-1Ra ($p < 0,05$) и увеличение концентрации IL-10 ($p < 0,05$) (Рисунок 2).

При СД 1 типа выявлено многократное повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF- α , $p < 0,05$). Показано, что декомпенсация заболевания, микро- и макрососудистые осложнения (нефропатия, ретинопатия, жировой гепатоз, артериальная гипертензия), а также наличие антител к глютену характеризуются еще более выраженным увеличением продукции IL-1 β и TNF- α ($p < 0,05$) (Рисунок 2).

Дети с ОГЗ имеют высокий уровень про- (IL-1 β , TNF- α и IL-4) и противовоспалительных цитокинов (IL-1Ra и IL-10, $p < 0,05$). Развитие нефропатии характеризуется избыточной концентрацией IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α и INF- γ ($p < 0,05$). Пациенты с летальным исходом отличаются гиперпродукцией TNF- α , INF- γ и IL-10 ($p < 0,05$) (Рисунок 2).

При МВ уровень IL-1 β и TNF- α был повышен, а IL-1Ra и INF- γ – снижен у всех детей ($p < 0,05$). Хроническая инфекция респираторного тракта, вызванная *P. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia complex* отличались значимым повышением продукции провоспалительных (IL-1 β , TNF- α) и снижением синтеза противовоспалительных цитокинов (IL-1Ra, INF- γ , $p < 0,05$). ДН, муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени отличаются значимым повышением уровня IL-1 β и TNF- α и снижением продукции INF- γ . На фоне хронического пиелонефрита (ХП) выявлено значимое повышение синтеза про- (IL-1 β , TNF- α ,

IL-4, $p<0,05$) и противовоспалительных цитокинов (IL-1Ra, INF- γ , IL-10, $p<0,05$). Пациенты с ПМР, нарушением функции почек, артериальной гипертензией (АГ) и хронической микробной колонизацией имели высокую выработку IL-1 β и TNF- α , $p<0,05$ (Рисунок 2).

Дети с переломами на фоне СМПК отличались высокой продукцией IL-1 β , TNF- α , IL-1Ra и сниженным синтезом INF- γ ($p<0,05$). При ожирении III степени выявлен высокий уровень TNF- α . Ожирение, осложненное повышением артериального давления и метаболическим синдромом, отличалось высокой продукцией TNF- α . Пациенты с тяжелым, неконтролируемым течением БА, полным симптомокомплексом «атопического марша» имеют значимо высокую продукцию IL-1 β и IL-4, и низкие значения INF- γ по сравнению с детьми с легким течением БА (Рисунок 2).

Уровень IL-1 β при отдельных заболеваниях и моделях воспаления

Анализ содержания одного из основных провоспалительных цитокинов - IL-1 β показал, что при всех патологических состояниях, кроме СМПК, уровень IL-1 β был значимо выше, чем среди детей контрольной группы. Самые высокие значения IL-1 β наблюдались у детей с МВ, Ц, ОГЗ (общая группа) и СД 1 типа, менее выраженное на фоне ХАИТ и БА (Рисунки 2, 3).

После объединения отдельных заболеваний в модели было показано, что наиболее высокие значения IL-1 β наблюдаются на фоне аутоиммунной, микробной и лимфопролиферативной моделей воспаления, гораздо ниже значения IL-1 β при аллергической и метаболической моделях (Рисунки 2, 3).

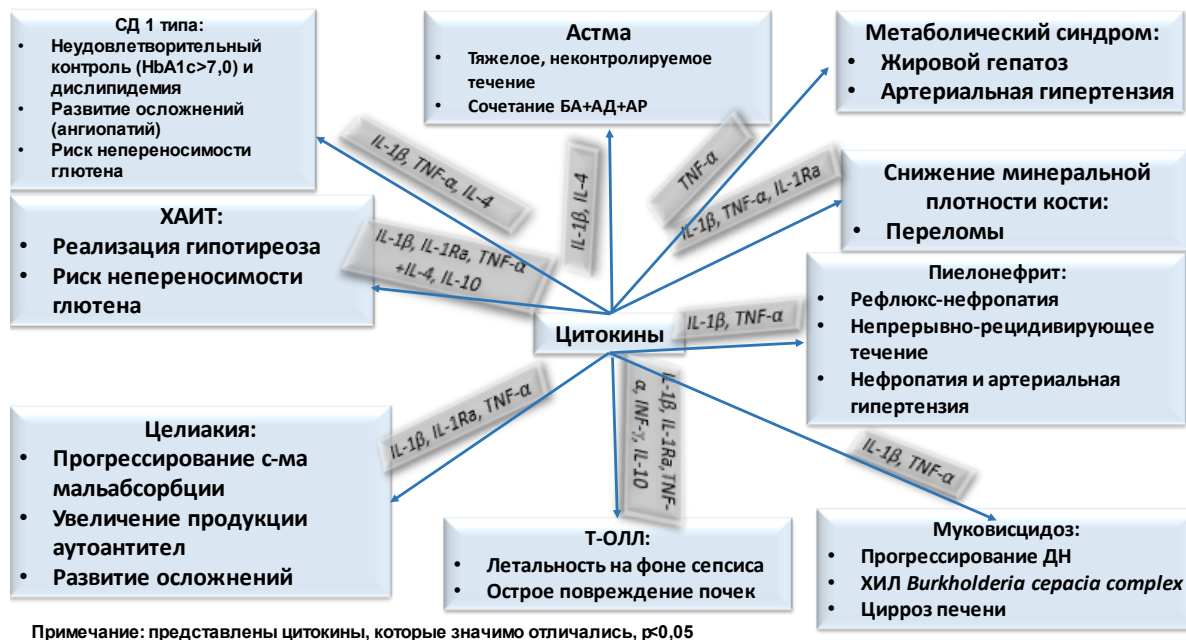


Рисунок 2. – Клинические эффекты цитокинов на примере отдельных заболеваний

Примечание: приведены данные для $p<0,05$

Уровень TNF- α при отдельных заболеваниях и моделях воспаления

Содержание TNF- α было самым высоким при пиелонефрите и СД 1 типа, ниже значения TNF- α выявлены на фоне Ц, ХАИТ и МВ. На фоне ОГЗ, ОЖ и СМПК концентрация TNF- α была сопоставима с контролем.

На примере моделей воспаления было показано, что самые высокие значения TNF- α наблюдаются при микробной, лимфопролиферативной и аутоиммунной моделях воспаления, уровень TNF- α на фоне метаболической модели воспаления был повышен в группе ожирения с симптомокомплексом полного метаболического синдрома (Таблица 4, Рисунки 2,3).

Уровень IL-4 при отдельных заболеваниях и моделях воспаления

Самый высокий уровень IL-4 был зарегистрирован при БА, пиелонефрите и СД 1 типа, менее высокие значения выявлены при ХАИТ и ОГЗ, сопоставимые с контролем концентрации IL-4 имели пациенты со СМПК, Ц и МВ.

Микробная, аутоиммунная и аллергическая модели воспаления характеризуются максимальным уровнем IL-4, значимо ниже уровень IL-4 при лимфопролиферативной модели воспаления, при метаболической модели воспаления концентрация IL-4 сопоставима с контрольной группой (Таблица 4, Рисунки 2, 3).

Уровень IL1Ra при отдельных заболеваниях и моделях воспаления

Уровень одного из основных противовоспалительных цитокинов - IL1Ra был сопоставим с контрольной группой лишь у пациентов с остеопорозом. Самые высокие значения IL1Ra выявлены при целиакии и пиелонефрите. Напротив, низкая концентрация IL1Ra выявлена среди пациентов с ОГЗ и ХАИТ, МВ.

При анализе уровня IL1Ra на примере моделей воспаления показано, что наиболее значимое снижение его концентрации регистрируется на фоне лимфопролиферативного воспаления, а на фоне аутоиммунного, микробного и метаболического воспаления значения IL1Ra сопоставимы с контрольной группой (Таблица 4, Рисунки 2, 3).

Уровень INF- γ при отдельных заболеваниях и моделях воспаления

INF- γ характеризуется значимым снижением концентрации при большинстве изучаемых патологий: остеопороз, бронхиальная астма, Ц, ХАИТ, МВ, лишь при пиелонефрите наблюдается значимое повышение уровня INF- γ по сравнению с контрольной группой, при ОГЗ содержание INF- γ сопоставимо с контролем (Таблица 4, Рисунки 2, 3).

Снижение продукции INF- γ наблюдается на фоне метаболической, аллергической и аутоиммунной моделях воспаления, в то время как на фоне микробной и лимфопролиферативной модели уровень INF- γ сопоставим с контрольной группой (Таблица 4, Рисунки 2, 3).

Уровень IL-10 при отдельных заболеваниях и моделях воспаления

Уровень IL-10 значимо выше при всех изучаемых заболеваниях, максимальное содержание IL-10 выявлено у больных пиелонефритом и ОГЗ.

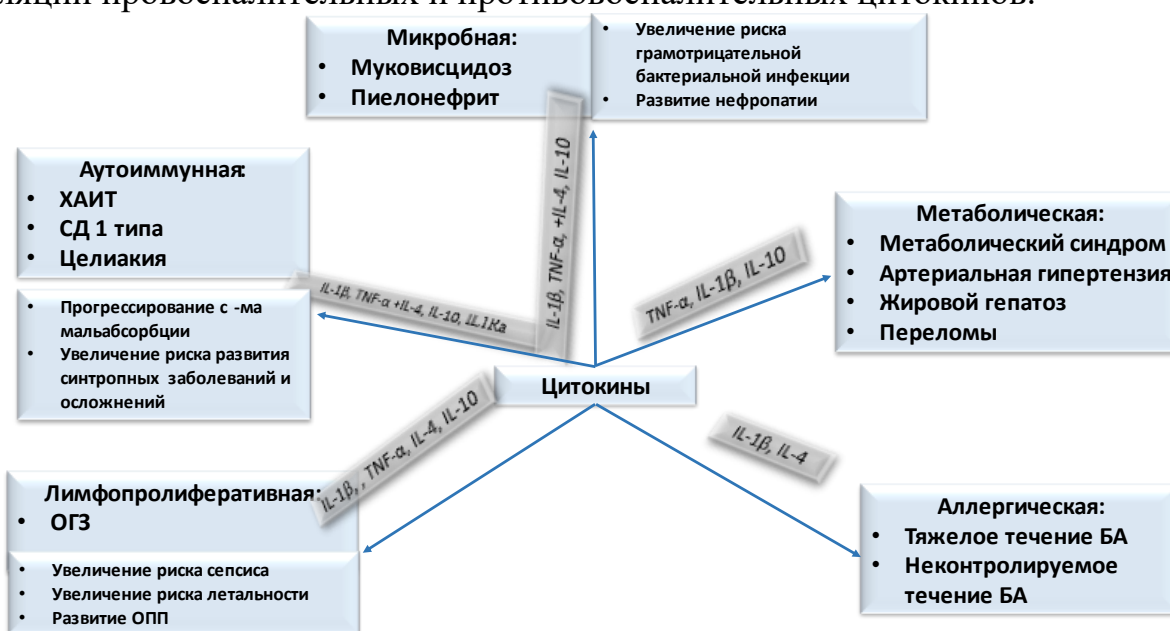
После объединения фенотипов в модели воспаления было показано, что максимальное увеличение циркуляции IL-10 свойственно для микробной и лимфопролиферативной моделях воспаления, при аутоиммунной и

метаболической моделях воспаления концентрация значительно выше контрольной группы, хотя и значительно ниже, чем на фоне микробного и лимфопротеративного воспаления (Таблица 4, Рисунки 2, 3).

Аутоиммунная, микробная и лимфопротеративная модели воспаления характеризуются сочетанным провоспалительным ответом с активной выработкой всех трех провоспалительных медиаторов - IL-1 β , IL-4 и TNF- α , в то время как аллергическая модель воспаления – единственная, которая реализуется с повышением продукции двух цитокинов - IL-1 β и IL-4. Для всех моделей воспаления, кроме аллергической, характерно сочетание основных противовоспалительных цитокинов IL1Ra и IL-10.

Для пациентов, у которых развились осложнения – нарушение функции почек, артериальная гипертензия, граммотрицательная бактериальная инфекция на фоне наблюдаемых заболеваний характерным является увеличение продукции основных провоспалительных цитокинов - IL-1 β , TNF- α , а также INF- γ при нарушении функции почек (Рисунок 3).

Таким образом, при отдельных фенотипах и моделях воспаления изучаемых заболеваний имеет место многократное и сочетание увеличение циркуляции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.



Примечание: представлены цитокины, которые значительно отличались, $p < 0,05$

Рисунок 3. – Модели воспаления и уровень цитокинов

Примечание: приведены данные для значимости $p < 0.05$

Таблица 4. – Сравнение уровня цитокинов при моделях воспаления, пг/мл, Ме (Q1-Q3)

Цитокины, пг/мл	Аутоиммунная модель, n=323	Лимфопролиферативная модель, n=57	Микробная модель, n=105	Метаболическая модель, n=274	Аллергическая модель, n=99	Контроль, n=212
Группа	1	2	3	4	5	6
IL-1β	273,27 (129,20-430,40) 1-4,5,6<0,05	224,0 (149,16-314,97) 2-4,5,6<0,05	236,90 (70,23-482,16) 3-4,5,6<0,05	50,88 (22,51-90,35) 4-5,6<0,05	41,1 (13,51-68,74) 5-6<0,05	6,95 (1,24-15,92)
TNF-α	149,50 (78,39-275,50) 1-2,4,6<0,05	128,0 (56,0-142,0) 2-3,4<0,05	150,45 (79,40-358,40) 3-4,6<0,05	56,66 (21,60-94,05) 4-6<0,05	-	35,38 (12,19-50,85)
IL-4	65,17 (8,14-120,95) 1-2,3,4,5,6<0,05	19,0 (11,0-33,0) 2-3,4,5,6<0,05	96,60 (27,95-161,37) 3-4,5,6<0,05	2,95 (1,37-6,43) 4-5<0,05	120,4 (72,31-155,22) 5-6<0,05	5,55 (0,11-10,17)
IL1Ra	110,45 (30,10-180,0) 1-2<0,05	68,18 (25,25-168,8) 2-4<0,05	96,80 (36,10-116,33) 3-4,6>0,05	107,50 (65,70-120,60) 4-6>0,05	-	90,50 (30,25-108,45)
INF-γ	14,15 (2,50-50,07) 1-2,3,4,6<0,05	44,29 (12,61-112,7) 2-4,5<0,05	50,25 (11,38-66,27) 3-4,5<0,05	3,44 (2,11-6,33) 4-5,6<0,05	12,0 (1,71-27,21) 5-6<0,05	34,80 (10,25-52,46)
IL-10	16,94 (3,51-134,19) 1-2,3,6<0,05	69,16 (0,09-109,2) 2-4,6<0,05	70,80 (32,61-180,37) 3-4,6>0,05	15,81 (4,61-29,28) 4-6<0,05	-	6,50 (0,50-12,41)

Примечание: Применялся U-критерий Манна–Уитни (p). p- статистическая значимость при сравнении между группами.

Генетическая регуляция цитокинового статуса и роль генов цитокинов в формировании клинических проявлений и осложнений на примере различных заболеваний и моделей воспаления

Показано, что формирование клинических проявлений и осложнений изучаемых хронических заболеваний у детей зависит от генотипов изучаемых генов цитокинов.

Выявлено, что пациенты с генотипами ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т и А2А2 *IL1RN*VNTR* отличались высокой продукцией основных провоспалительных цитокинов и противовоспалительного IL-1Ra, и низкой выработкой IL-10 и INF-γ. Дети с генотипом GG генетического варианта *TNFA*G-308A* имели высокий уровень про- TNF-α, IL-1β и низкий – противовоспалительных цитокинов IL-1Ra и INF-γ.

Аутоиммунная модель воспаления на примере ХАИТ, Ц и СД 1 типа, при наличии минорного генотипа ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т характеризуется высокой продукцией двух основных провоспалительных цитокинов IL-1β и TNF-α и противовоспалительного IL-1Ra. Пациенты с генотипом А2А2 гена *IL1RN*VNTR* характеризуются высокой выработкой IL-1β и IL-1Ra (Таблица 5).

Микробная модель воспаления на фоне ХП и МВ при генотипе ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т характеризуется высокой концентрацией всех провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α, IL-4), высокими значениями IL-1Ra на фоне низкой выработки INF-γ. Пациенты с генотипом А2А2 гена *IL1RN*VNTR* при микробной модели воспаления, включающей нейтропеническую лихорадку, характеризовались высокой продукцией IL-1β и IL-1Ra. Наличие генотипа GA гена *TNFA*G-308A* у пациентов с микробной моделью воспаления, включающей нейтропеническую лихорадку на фоне ОГЗ и ХП, определяло значимо более высокие значения TNF-α, IL-1β, а также низкую выработку IL-1Ra и INF-γ (Таблица 5).

Пациенты с метаболической моделью воспаления и генотипами: ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т, А1А2 гена *IL1RN*VNTR*, GA гена *TNFA*G-308A* имеют высокую продукцию TNF-α (Таблица 5).

Было установлено, что дети с нарушением функции почек и генотипом ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т характеризуется максимальной выработкой всех провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α и IL-4) и IL-1Ra, а также снижением продукции INF-γ и IL-10. Пациенты с генотипом А2А2 гена *IL1RN*VNTR* отличаются гиперпродукцией IL-1β и IL-1Ra. Дети с генотипом GA гена *TNFA*G-308A* имеют высокий уровень TNF-α, IL-1β и низкий IL-1Ra (Таблица 5).

Пациенты с АГ и генотипом ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т отличаются гиперпродукцией IL-1β и TNF-α. Пациенты с генотипом А2А2 гена *IL1RN*VNTR* имеют гиперпродукцию TNF-α. (Таблица 5).

Пациенты с грамотрицательной бактериальной инфекцией и генотипом ТТ гена *IL1B* C(+3953)Т характеризуются гиперпродукцией IL-1β и низкой выработкой INF-γ и IL-10. Дети с генотипом А2А2 гена *IL1RN*VNTR* имеют

высокое содержание IL-1 β и TNF- α и низкой - INF- γ и IL-10. Для пациентов с генотипом GA гена *TNFA**G-308A характерен высокий уровень TNF- α и IL-1 β (Таблица 5).

Таблица 5. – Уровень цитокинов в зависимости от генотипов генов (*IL1B* C(+3953)T, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A) цитокинов*

Патологическое состояние/ фенотип	Генотип TT <i>IL1B</i> C(+3953)T	Генотип A2A2 <i>IL1RN</i> *VNTR	Генотип GA <i>TNFA</i> *G-308A
Аутоиммунная модель	↑ IL-1 β , TNF- α , IL-1Ra	↑ IL-1Ra, IL-1 β	-
Микробная модель	↑ IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-1Ra ↓ INF- γ	↑ IL-1Ra, IL-1 β	↑ TNF- α , IL-1 β ↓ IL-1Ra и INF- γ
Метаболическая модель	-	Генотип A1A2 ↑ TNF- α	↑ TNF- α
Нарушение функции почек	↑ IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-1Ra ↓ INF- γ , IL-10	↑ IL-1Ra, IL-1 β	↑ TNF- α , IL-1 β ↓ IL-1Ra и INF- γ
Артериальная гипертензия	↑ IL-1 β , TNF- α	↑ TNF- α	↑ TNF- α
Грамотрицательная бактериальная инфекция	↑ IL-1 β ↓ INF- γ и IL-10	↑ IL-1 β , TNF- α	↑ TNF- α , IL-1 β
Все модели и фенотипы	↑ IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α	↑ IL-1Ra	↑ TNF- α

Примечание: * - все показатели отличаются от контрольной группы с $p < 0,05$

Анализ цитокинового статуса в зависимости от генотипов генов, ответственных за их продукцию цитокинов, на примере отдельных заболеваний, общих воспалительных моделей и осложнений показал, что наличие генотипа TT гена *IL1B* C(+3953)T определяет значимо более высокую продукцию основных провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α , а также высокий уровень противовоспалительного цитокина IL-1Ra, пациенты с генотипом A2A2 гена *IL1RN**VNTR характеризуются высокой концентрацией IL-1 β и IL-1Ra. Дети с генотипом GA гена *TNFA**G-308A имеют высокую продукцию TNF- α и IL-1 β , что вносит вклад в реализацию патогенетически значимых количественных и качественных признаков изучаемых заболеваний, влияя на их течение, развитие осложнений и неблагоприятных исходов.

Выявлено увеличение риска реализации лимфопролиферативной и микробно-воспалительной модели по сравнению с контрольной группой при наличии генотипа A2A2 *IL1RN**VNTR. Для аутоиммунной и метаболической моделей воспаления не было выявлено увеличения и снижения риска их реализации по сравнению с контрольной группой для изучаемых генетических вариантов генов цитокинов. Показано, что генотип A2A2 *IL1RN**VNTR ассоциирован с пиелонефритом, муковисцидозом, нейтропенической лихорадкой, с микробной моделью воспаления и грамотрицательной бактериальной колонизацией на фоне ХП и МВ (Таблица 6).

Таблица 6. – Влияние генетических вариантов генов модификаторов иммунного ответа на клиническое течение, формирование осложнений и ответ на терапию при различных заболеваниях, OR, 95% CI

Генетический вариант	OR (95% CI)	Увеличение риска реализации фенотипа
<i>IL1B</i> C(+3953)T генотип TT	2,12 (1,18-5,31)	Пиелонефрит.
<i>IL1RN</i> *VNTR генотип A2A2	2,44 (1,05-5,87)	Нейтропеническая лихорадка.
	20,89 (2,70-196,5)	НФП при ОГЗ.
	15,71 (3,87-67,59)	НФП при пиелонефрите.
	7,29 (1,57-46,72)	НФП при ОГЗ, пиелонефрите, СД 1 типа.
	8,74 (1,62-62,46)	Хроническая <i>Ps. aeruginosa</i> инфекции при муковисцидозе и пиелонефрите.
	10,34 (1,76-78,50)	Хроническая <i>E.coli</i> инфекция при пиелонефрите.
	20,31(2,76-186,6)	Хроническая <i>Klebsiella spp.</i> инфекции при пиелонефрите
<i>TNFA</i> *G-308A генотип GG	2,08 (0,93-4,71)	Пиелонефрит.
	2,00 (0,99-4,05)	Нейтропеническая лихорадка.

Примечание: значимость представлена для $p < 0,05$, ДИ для OR по методу Woolf.

Оценка обеспеченности витамином D на территории Российской Федерации

Обеспеченность витамином D на территории московского региона

Анализ уровня 25(OH)D у 1501 ребенка показал, что оптимальный уровень 25(OH)D выявлен у каждого пятого (18,7%) обследуемого ребенка; недостаточность витамина D (20,01 - 30,00 нг/мл) наблюдается у каждого третьего обследуемого детской популяции во всех возрастных группах (455 детей из 1501, 30,3%); дефицит кальцидиола регистрируется практически у каждого второго ребенка - 673 детей (43,8%); выраженный дефицит 25(OH)D имели 7,2% (108 человек) детей (Рисунок 4).

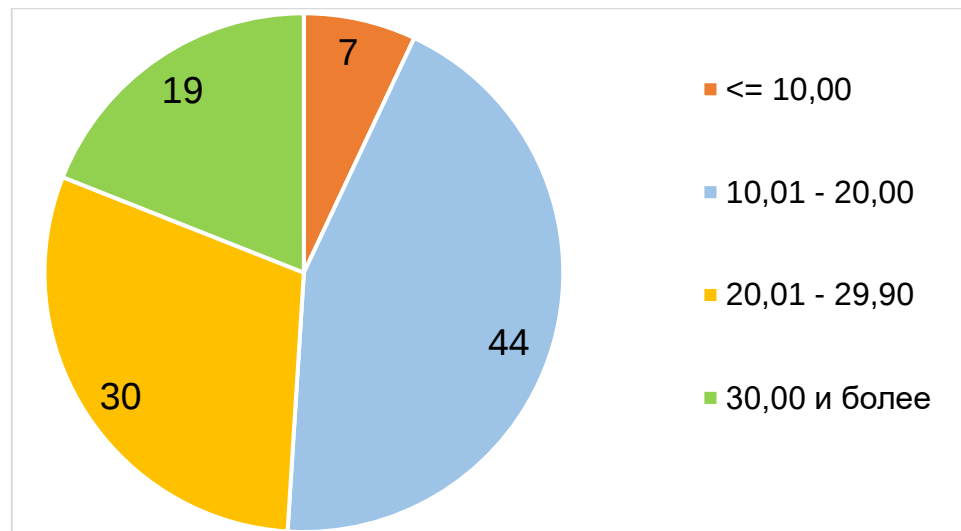


Рисунок 4. – структура обеспеченности витамином D у детей, %

По мере взросления ребенка увеличивалась частота выраженного дефицита, дефицита и недостаточности витамина D, среди детей младшего возраста низкая обеспеченность регистрировалась значительно реже по сравнению с подростками, однако, необходимо отметить, что более половины (54,9%) детей до 3-х лет имели низкую обеспеченность 25(OH)D, а в более старшем возрасте с низкой обеспеченностью наблюдалось абсолютное большинство обследованных детей (Рисунок 5).

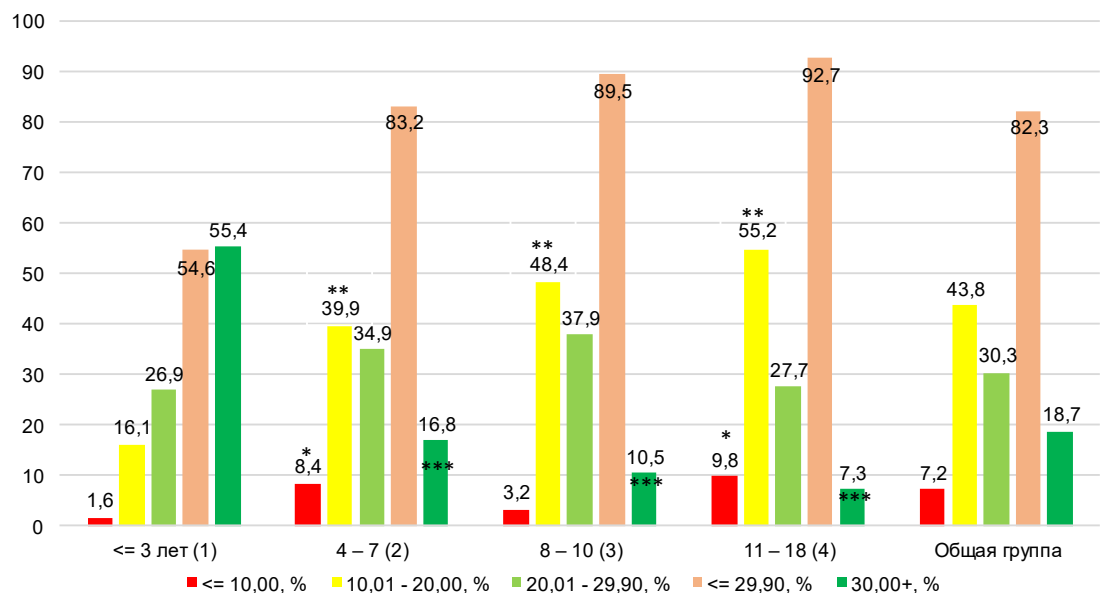
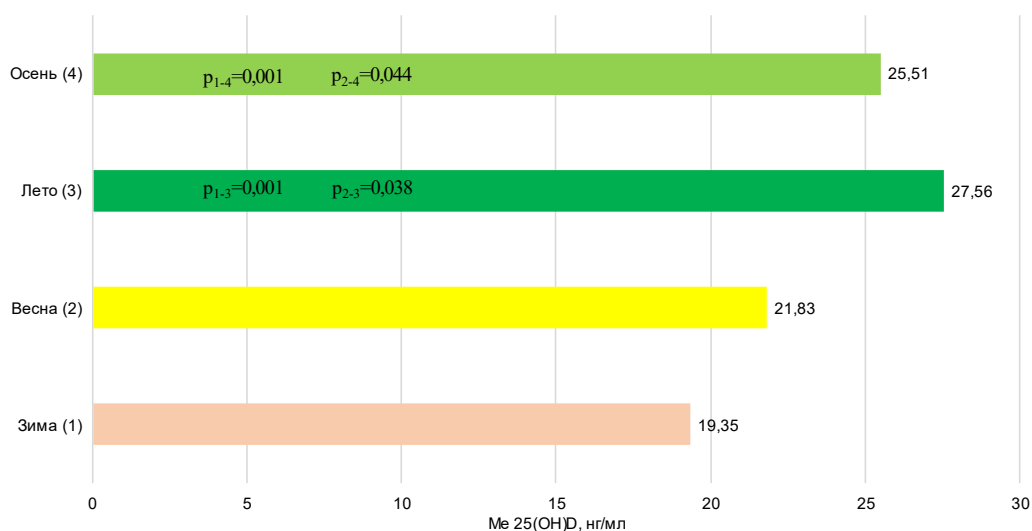


Рисунок 5. – Характеристика уровня кальцидиола в зависимости от возраста детей, %

Примечание: p – статистическая значимость. Применялся критерий Манна – Уитни. * - значимость между группами выраженного дефицита кальцидиола

$p < 0,05$, ** - значимость между группами дефицита кальцидиола $p < 0,05$, *** - значимость между группами недостаточности кальцидиола $p < 0,05$.



Примечание: p - статистическая значимость между сезонами года. Применялся критерий Манна – Уитни.

Была проанализирована структура обеспеченности витамином D в зависимости от классов заболеваний по МКБ X и выявлено, что частота низкой обеспеченности 25(OH)D выше 90% была характерна для детей с ЦП (100,0%), детей с ВЗК (96,6%), детей, имевших в анамнезе заболевания перинатального периода (95,3%), детей с новообразованиями (95,1%), пациентов с ХБП (93,5%), и, напротив, минимальной у лиц с заболеваниями ЖКТ (53,4%), в остальных группах частота низкой обеспеченности 25(OH)D была достаточно высокой и колебалась от 69,5% до 87,9% (Рисунок 6).

Наиболее значимое повышение частоты дефицита почти в половине случаев имели дети с нарушениями обмена веществ и эндокринопатиями (56,8%), заболеваниями нервной системы (51,6%), в том числе ЦП (50,0%), заболеваниями перинатального периода (48,7%), ВЗК (44,8%). Для большинства других классов заболеваний дефицит витамина D выявлен у трети обследованных детей. Частота недостаточности 25(OH)D была высокой среди детей, рожденных недоношенными (47,8%), детей с ЮИА (43,1%), заболеваниями мочевой системы (44,5%), анемией (40,7%), заболеваниями сердца и сосудов (40,5%) (Рисунок 6).

Самая высокая частота (41,7%) выраженного дефицита 25(OH)D наблюдалась среди детей с классом заболеваний C00-D48 (новообразования), выраженный дефицит с частотой более 10% наблюдался среди детей с классами заболеваний D50-D89 (болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм) и G00-G99 (болезни нервной системы), за счет детей с анемией (14,8%) и церебральным параличом (ЦП) (25,0%). Высокой частотой выраженного дефицита 25(OH)D отличаются отдельные заболевания внутри ряда классов, в частности, хроническая болезнь

почек (ХБП) – 19,4%, СД 1 типа – 16,7%, ЮИА – 15,5%, ВЗК – 10,3% недоношенные дети – 7,9% (Рисунок 6).

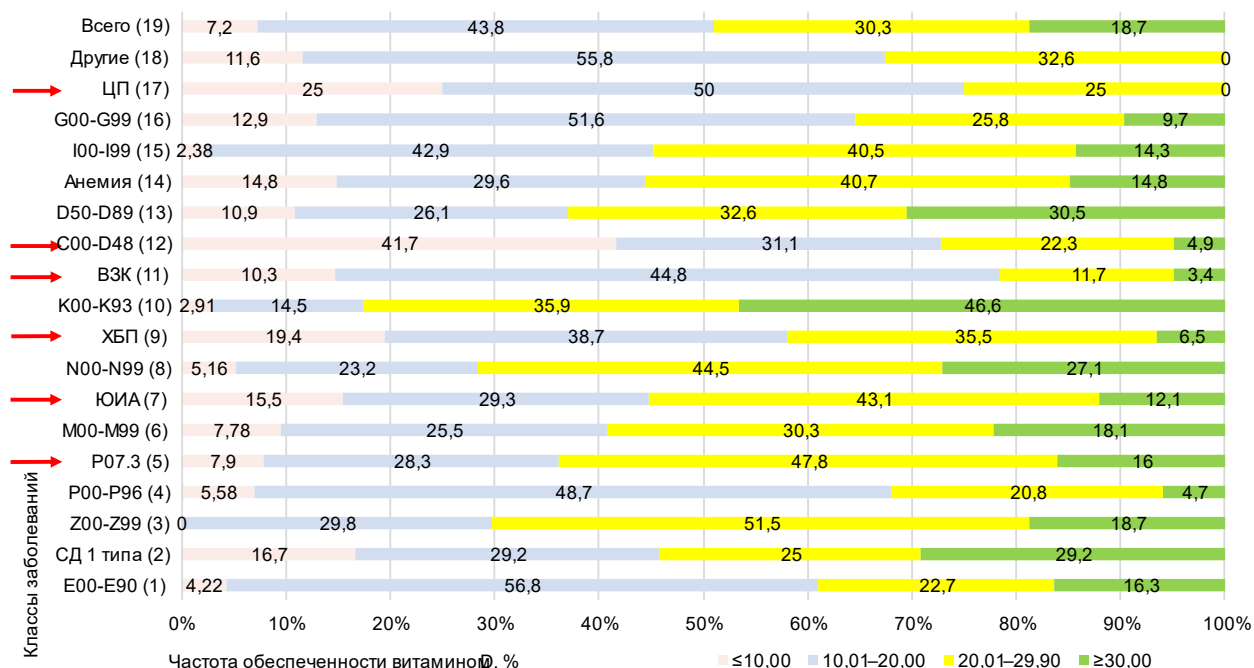


Рисунок 6. – Структура обеспеченности 25(OH)D в зависимости от классов заболеваний согласно МКБ X

Обеспеченность витамином D детей трех регионов РФ

Обеспеченность витамином D у здоровых детей

Здоровые дети имели достаточную обеспеченность витамином D лишь в первые три года жизни, с 4-х до 7 лет содержание кальцидиола снижается до недостаточности, поскольку прекращается саплементация, а затем с 8-10 лет и подростков формируется дефицит витамина D. Исследование подтвердило влияние возраста на уровень кальцидиола, показанное при применении первого дизайна. Установлено, что зимний период является фактором риска гиповитаминоза во всех возрастных группах здоровых детей 3-х регионов. Нормальная концентрация 25(OH)D несколько чаще регистрировалась в Ставропольском крае (56,7%), затем следует Москва (50,3%), значительно реже в Красноярске (37,2%). Недостаточность (35,1%), дефицит (24,1%) и выраженный дефицит (3,6%) значительно чаще выявлялись среди респондентов Красноярского края (Рисунок 7).

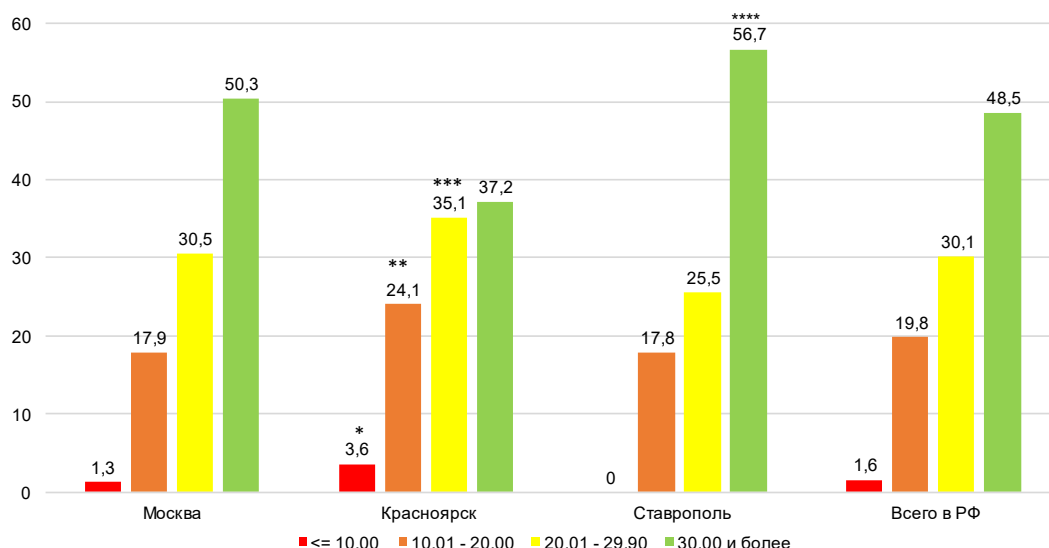


Рисунок 7. – Региональные особенности частоты обеспеченности витамином D среди здоровых детей трех регионов, %

Примечание: p – статистическая значимость. Применялся критерий Манна – Уитни. * - значимость между группами выраженного дефицита кальцидиола $pK-C, M < 0,05$, ** - значимость между группами дефицита кальцидиола $pK-C, M < 0,05$, *** - значимость между группами недостаточности кальцидиола в регионах $pK-C, M < 0,05$, значимость между группами нормального содержания кальцидиола в регионах $pK-C, M < 0,05$.

Результаты сравнения концентрации кальцидиола у здоровых детей в зависимости от приёма суточной дозы холекальциферола представлены в таблице 7. Отсутствие приема витамина D негативно влияло на содержание кальцидиола. Доза 1000 МЕ не обеспечивала достижение уровня 30 нг/мл 25(ОН)D в зимний и весенний сезон года. В зимне-весенний период использование 2000 МЕ холекальциферола у детей во всех возрастных группах позволяло сохранять оптимальный уровень 25(ОН)D, при использовании дозы 1500 МЕ уровень 30 нг/мл достигался по среднему значению (M), но не для медианы (Me) (Таблица 7).

Таблица 7. – Средний уровень 25(ОН)D (нг/мл) у здоровых детей и подростков в зависимости от принимаемой профилактической дозы холекальциферола, M (SD), Me (Q1–Q3)

Доза холекальцифер ола, МЕ	Зима (З)	Весна (В)	Лето (Л)	Осень (О)
0 (1)	26,6 (11,1) 25,0 (18,6–32,7)	19,9 (7,9) 17,7 (14,7–25,7)	35,4 (16,7) 30,0 (23,2–43,8)	25,3 (9,4) 24,4 (19,5–30,2)
500-1000 (2)	30,2 (26,5) 25,3 (17,1–45,6)	32,5 (22,3) 22,1 (16,5–48,9)	35,6 (13,5) 32,4 (28,4–44,7)	35,1 (15,5) 32,8 (24,0–42,4)
1500 (3)	30,0 (14,4) 29,0 (19,6–39,2)	31,6 (13,5) 28,9 (21,1–40,9)	53,78 (11,02) 50,6 (46,05–61,50)	40,3 (21,5) 39,9 (20,2–55,5)

2000	57,2 (19,3) 54,7 (40,3–64,3)	54,1 (38,0) 40,4 (24,8–67,0)	38,9 (10,2) 35,7 (20,6–35,6)	41,9 (19,0) 34,6 (30,9–43,6)
p	p31-2 < 0,0001 p31-3 < 0,0001 p31-4 < 0,0001 p32-3 < 0,019 p32-4 < 0,009	pB1-3 < 0,0001 pB1-4 < 0,015	pЛ2-3 < 0,05	pO1-2 < 0,0001 pO1-3 < 0,001 pO1-4 < 0,001

Примечание: p – статистическая значимость. Применялся критерий Манна – Уитни. p31-2 < 0,0001, p31-3 < 0,0001, p31-4 < 0,0001, p32-3 < 0,019, p32-4 < 0,009, pB1-3 < 0,0001, pB1-4 < 0,015, pЛ2-3 < 0,05, pO1-2 < 0,0001, pO1-3 < 0,001, pO1-4 < 0,001.

Ответ на саплементацию витамином D зависел от генотипов изучаемых полиморфизмов гена *VDR* у здоровых детей: не отвечали на прием витамина дети с генотипами CC TaqI полиморфизма, TT FokI полиморфизма, AA BsmII полиморфизма гена *VDR*.

Обеспеченность витамином D у детей с муковисцидозом

Содержание кальцидиола при МВ составило 28,7 нг/мл (19,6–39,2). Нормальная концентрация 25(ОН)D выявлена в 49,3% случаях, недостаточность в 26,3%, дефицит у 16,7% детей, выраженный дефицит среди 7,7% пациентов.

При анализе уровня кальцидиола у детей с МВ в зависимости от региона и времени года показано, что максимальное содержание 25(ОН)D имели пациенты Московского региона, минимальное – в Ставропольском крае. Дети младшего возраста имели нормальное содержание витамина D во все сезоны года, кроме осени, в остальных возрастных группах наблюдалась низкая обеспеченность витамином D в течение всего года, за исключением лета (Рисунок 8).

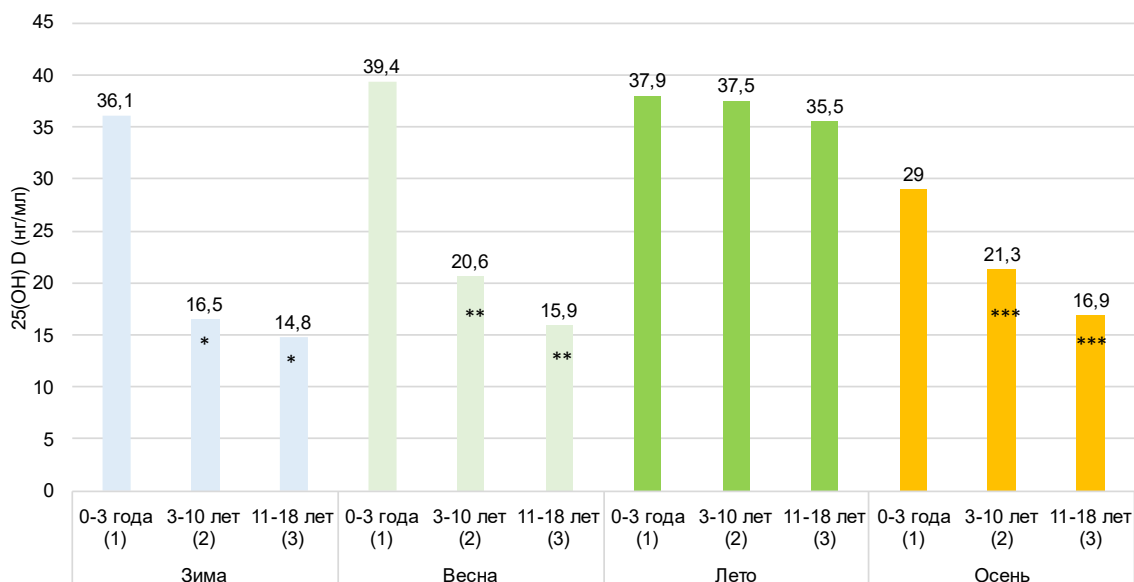


Рисунок 8. – Уровень кальцидиола (нг/мл) у детей муковисцидозом трех регионов РФ в разные сезоны года в зависимости от возраста, Ме (Q1–Q3)

Примечание: p – статистическая значимость. Применялся критерий Манна – Уитни. * - значимость между группами $p_{\text{Зима-Лето}} < 0,05$, ** - значимость между группами $p_{\text{Весна-Лето}} < 0,05$, *** - значимость между группами недостаточности кальцидиола в регионах $p_{\text{Осень-Лето}} < 0,05$

При оценке влияния профилактической дозы холекальциферола на уровень витамина D были получены данные о различном приросте 25(OH)D у пациентов с МВ. Так, необходимо отметить, что детям с младшего возраста в летний период была необходима профилактическая доза холекальциферола не менее 1500 МЕ в сутки, при наличии факторов риска, т.е. в зимний период не менее – 2000 МЕ в сутки. Пациенты с МВ 4-10 лет в летний сезон нуждались в приеме 2000 МЕ, в холодное время года не менее 2500 МЕ, подростки, как самая уязвимая в отношении низкой обеспеченности витамином D возрастная категория, летом компенсировали уровень кальцидиола на фоне потребления 3000 МЕ холекальциферола, зимой с профилактической целью они должны принимать не менее 4000 МЕ витамина D в сутки. (Таблица 8). При МВ у пациентов с генотипом CC полиморфизма TaqI (с.1206T > C(A > G)) содержание витамина D было значимо ниже.

Таблица 8. – Уровень 25(OH)D (нг/мл) при приеме различных доз витамина D у пациентов с муковисцидозом в зависимости от сезона года, Ме (Q1–Q3)

Доза витамина D	$\leq 100,0$ (6) (Зима)	100,1 - 200,0 (7) (Осень)	200,1 - 300,0 (8) (Весна)	300,1+ (9) (Лето)	<i>p-значимость</i>
≤ 500 (1)	13,56 (10,86) 10,10 (6,70– 16,10)	16,43 (10,36) 14,95 (6,90– 22,20)	21,07 (6,02) 21,06 (18,81– 26,32)	19,36 (8,07) 16,70 (15,30– 24,00)	$p_{6-8} = 0,034$ $p_{6-9} = 0,031$ $p_{6-8} = 0,044$ $p_{6-9} = 0,043$
501 - 1000 (2)	29,08 (13,20) 26,60 (20,0– 39,40)	33,67 (20,66) 27,70 (19,00– 42,00)	33,09 (12,22) 32,55 (25,00– 40,81)	32,43 (11,14) 31,70 (25,10– 38,90)	$p > 0,05$
1001 - 1500 (3)	34,00 (21,66) 27,33 (19,97– 39,80)	30,14 (10,19) 27,30 (24,50– 39,73)	39,67 (15,83) 43,70 (31,70– 45,60)	33,21 (13,68) 32,19 (26,30– 42,60)	$p > 0,05$
2000 - 2500 (4)	32,97 (14,82) 32,90 (24,00– 40,90)	31,78 (17,93) 29,50 (20,00– 37,30)	33,16 (17,70) 32,00 (19,10– 40,90)	26,65 (12,18) 23,55 (16,80– 36,56)	$p_{5,6,7-8} < 0,05$
3000 - 4000 (5)	35,61 (16,10) 36,80 (28,97– 44,65)	33,98 (12,74) 36,98 (26,14– 42,92)	35,21 (12,13) 34,10 (25,18– 46,56)	36,52 (17,36) 30,62 (27,83– 42,56)	$p > 0,05$
p	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2-3,4,5} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2,3,4-5} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2-3,4,5} < 0,05$ $p_{4-3,5} < 0,05$ $p_{2,3,4-5} < 0,05$	$p_{1-2,3,4,5} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{4-1,2,3,5} < 0,05$ $p_{2,3,4-5} < 0,05$	

Примечание: p – уровень значимости различий между сезонами года, применялся критерий Манна – Уитни.

Обеспеченность витамином D у детей с бронхиальной астмой

Результаты исследования показали, что средний уровень витамина D у пациентов с БА составил 21,3 нг/мл у пациентов с бронхиальной астмой. В общей группе пациентов с БА 89,62% имели низкую обеспеченность витамином D. Обращает на себя внимание высокая частота выраженного дефицита (23,7%) у детей с БА. Концентрация 25(OH)D 10-20 нг/мл чаще наблюдалась среди 46,66% детей с БА, недостаточность 25(OH)D 21-29 нг/мл регистрировалась у 19,25% пациентов с БА. Нормальное содержание 25(OH)D выявлено у 10,44% детей с БА.

Частота недостаточности и нормального содержания 25(OH)D среди больных трех регионов не отличалась. Показано, что с возрастом обеспеченность витамином D ухудшается во все сезоны года, достигая минимальных значений зимой и весной (Рисунок 9). Выявлено, что увеличение потребления витамина D с пищей не влияет на рост концентрации 25(OH)D в крови у детей с БА.

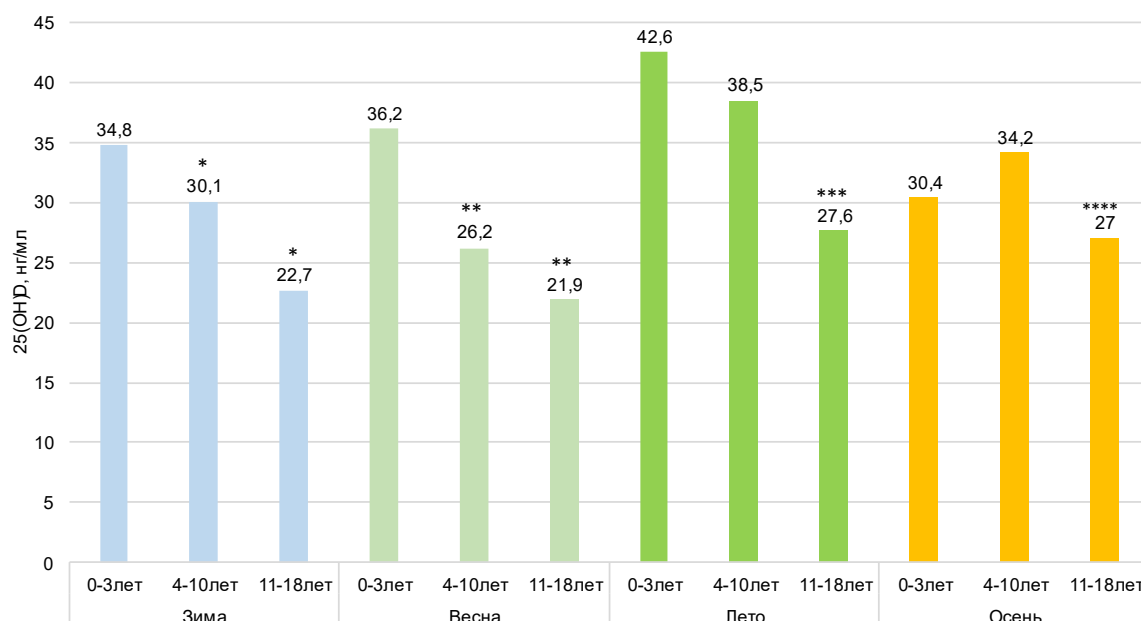


Рисунок 9. – Уровень 25(OH)D (Me, нг/мл) на фоне бронхиальной астмы в трех регионах в течение года в зависимости от возраста

Примечание: p – статистическая значимость. Применялся критерий Манна – Уитни. * - значимость между возрастными группами pЗима < 0,05, ** - значимость между возрастными группами pВесна < 0,05, *** - значимость между возрастными группами pЛето < 0,05, **** - значимость между возрастными группами pОсень < 0,05

Доза 1000 МЕ холекальциферола в сутки положительно влияет на концентрацию витамина у детей 4-10 лет, не позволяя, однако достигнуть оптимального содержания 25(OH)D. Важно отметить, что среди подростков (11-18 лет) саплементация дозой 1000 МЕ и более также не позволяла достигнуть нормального содержания 25(OH)D (Рисунок 10). Сравнение эффективности саплементации витамином D в течение года показало, что дети с мажорными генотипами GA (p=0,023) и GG (p=0,032) полиморфизма BsmII гена VDR

отвечали на прием витамина D повышением уровня 25(OH)D. Пациенты с минорными генотипами (СС полиморфизма TaqI, TT полиморфизма FokI) изучаемых полиморфных вариантов гена *VDR* не отвечали на саплементацию витамином D.

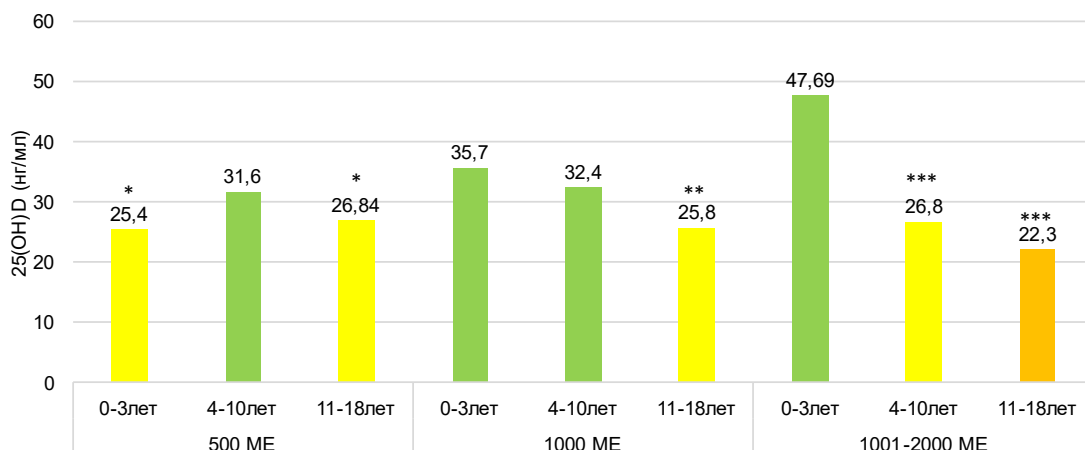


Рисунок 10. – Уровень 25(OH)D (Ме, нг/мл) при приеме различных доз витамина D у детей с бронхиальной астмой в зависимости от возраста

Примечание: р – статистическая значимость. Применялся критерий Манна – Уитни. * - значимость между возрастными группами $p_{500ME} < 0,05$, ** - значимость между возрастными группами $p_{1000ME} < 0,05$, *** - значимость между возрастными группами $p_{1001-2000ME} < 0,05$.

Обеспеченность витамином D у детей с ювенильным идиопатическим артритом

В исследовании было показано, что пациенты с ЮИА имели низкую обеспеченность витамином D в 66% случаев, медиана значений составляет 23,5 нг/мл. Дефицит витамина D у детей и подростков с ЮИА был выявлен в 38,0% случаев, частота выраженного дефицита была 10,0%, недостаточность витамина D у 28,0% пациентов с ЮИА. Значимое снижение концентрации кальцидиола наблюдается с 4-х лет, достигая к подростковому возрасту дефицита (Рисунок 11).

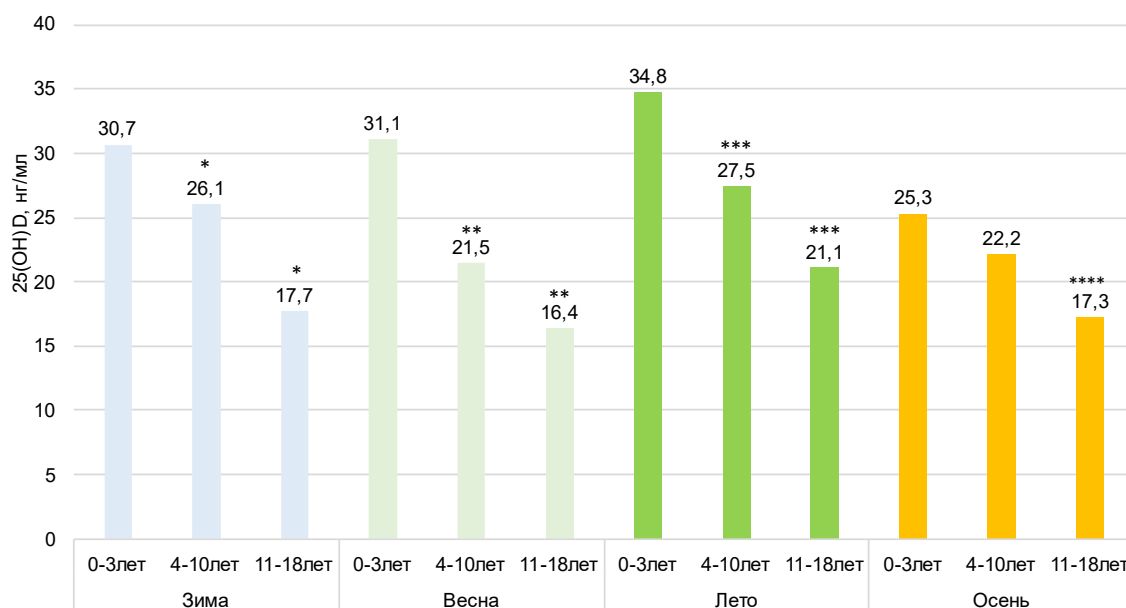


Рисунок 11. – Уровень 25(OH)D (Me, нг/мл) на фоне ЮИА в трех регионах в течение года в зависимости от возраста

Примечание: р – статистическая значимость. Применялся критерий Манна – Уитни. * - значимость между возрастными группами $p_{\text{Зима}} < 0,05$, ** - значимость между возрастными группами $p_{\text{Весна}} < 0,05$, *** - значимость между возрастными группами $p_{\text{Лето}} < 0,05$, **** - значимость между возрастными группами $p_{\text{Осень}} < 0,05$

На фоне ЮИА уровень кальцидиола сыворотки при приёме более 1000 МЕ в сутки оказался ниже, чем при дозе менее 500 МЕ, в результате высокой частоты глюкокортикостероидной терапии среди больных, получающих витамин D в дозе более 1000 МЕ, чем среди детей с саплементацией менее 500 МЕ (83,3% и 13,8% соответственно). Дозы холекальциферола 500-1000 МЕ/сутки и 1500-2000 МЕ в сутки не позволяют обеспечить потребности детей с ЮИА в витамине D (Рисунок 12). При всех генотипах изучаемых полиморфизмов в летнее время содержание кальцидиола было выше, чем в зимнее.

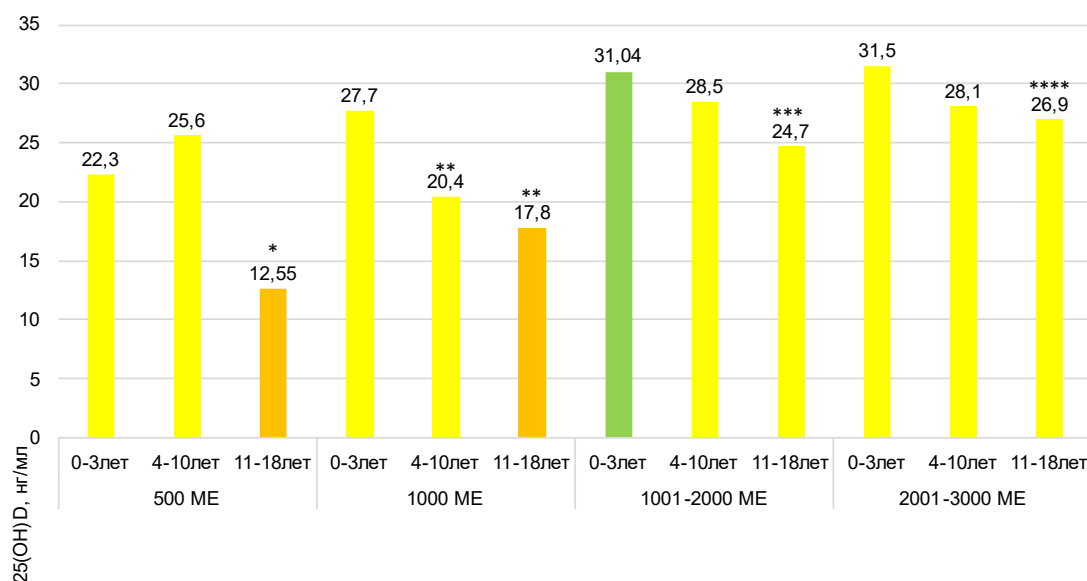


Рисунок 12. – Уровень 25(OH)D (Me, нг/мл) при приеме различных доз витамина D у пациентов с ЮИА

Примечание: р – статистическая значимость. Применялся критерий Манна – Уитни. * - значимость между возрастными группами $p_{500ME} < 0,05$, ** - значимость между возрастными группами $p_{1000ME} < 0,05$, *** - значимость между возрастными группами $p_{1001-2000ME} < 0,05$, **** - значимость между возрастными группами $p_{2001-3000ME} < 0,05$.

По результатам исследования содержания витамина D в 3-х регионах РФ получены значимо низкие значения уровня сывороточного 25(OH)D у пациентов с МВ, БА, ЮИА по сравнению со здоровыми детьми. Для детей с МВ, БА и ЮИА характерны самые низкие показатели сывороточного 25(OH)D в зимнее и весеннее время года. Рекомендуемые профилактические дозы холекальциферола у детей с МВ, БА и ЮИА достаточны у детей до 4-х лет в течение всего года, в более старшем возрасте необходимо персонифицированное назначение профилактической дозы холекальциферола с учетом эндогенных (возраст, характер заболевания, полиморфизм гена *VDR*) и экзогенных факторов (сезон года).

Влияние гена рецептора витамина D на формирование клинических проявлений, осложнений и обеспеченность витамином D на примере различных моделей заболеваний

Ассоциативный поиск генетических маркеров гена *VDR* с клиническими проявлениями и осложнениями у пациентов с МВ, БА и ЮИА продемонстрировал вклад всех изучаемых генетических вариантов: с.1206Т>С(А>G) TaqI, с.152Т>С FokI, BsmII (с.1174+283G>А) гена *VDR* в формирование клинических проявлений, осложнений и ответа на терапию при изучаемых заболеваниях (Таблица 9).

При генотипе СС полиморфизма TaqI (с.1206Т > С(А > G) при МВ выявлены самые низкие значения 25(ОН)D. Пациенты с генотипом GA являются группой риска по развитию дефицита витамина D в зимнее и летнее время года (Рисунок 14). Пациенты с ЮИА и генотипами ТС и ТТ полиморфизма с.152Т>С FokI гена VDR являются группой риска по гиповитаминозу D (p=0,045).

Таблица 9. – Влияние генотипов полиморфизмов гена VDR на клиническое течение, формирование осложнений и ответ на терапию при МВ, БА и ЮИА, OR, 95% CI

Полиморфизм /генотип	OR (95% CI), p-значимость	Увеличение риска реализации фенотипа
с.1206Т>С(А>G) TaqI генотип СС	4,327 (1,288-15,24), 0,001	Снижение функции легких при муковисцидозе.
	2,727 (1,003-7,415),	Сочетание астмы и ринита при БА.
	13,00 (1,201-140,74)	Атопический марш при бронхиальной астме.
	4,267 (1,033-17,615)	Системный вариант ЮИА.
	5,203 (1,369-13,395)	Высокая активность ЮИА.
	5,203 (1,369-13,395)	Увеит на фоне ЮИА.
	9,900 (2,240-43,748)	Потребность в ГИБП при ЮИА
с.152Т>С FokI генотип ТТ	3,253 (1,084-9,762)	Снижение функции легких при муковисцидозе.
	6,375 (1,643-24,732)	Мекониевый илеус при муковисцидозе.
	3,432 (1,321-8,912)	ХИЛ <i>Ps. aeruginosa</i> -этиологии при муковисцидозе.
	4,056 (1,565-10,508)	ХИЛ НФГОБ-этиологии при муковисцидозе.
	6,100 (1,232-30,214)	Низкая обеспеченность витамином D (25(ОН)D < 30 нг/мл) при бронхиальной астме.
	5,920 (1,635-21,436)	Выраженный дефицит витамина D (25(ОН)D < 30 нг/мл) при бронхиальной астме.
	7,714 (1,567-37,979)	Системный вариант ЮИА.
	4,333 (1,153-16,284)	Полиартикулярный вариант ЮИА.
	6,286 (1,439-27,448)	Высокая активность ЮИА.
	5,667 (1,222-26,281)	Увеит на фоне ЮИА.
	8,167 (1,986-33,582)	Выраженный дефицит витамина D (25(ОН)D < 10 нг/мл) при ЮИА.
	3,920 (1,079-14,244)	Потребность в ГИБП при ЮИА.
BsmII (с.1174+283G>A) генотип АА	4,300 (1,096-16,876)	Цирроз печени при муковисцидозе.
	4,240 (1,362-13,196)	Сочетание астмы и ринита при бронхиальной астме.

	18,00 (2,037-159,09)	Атопический марш при бронхиальной астме.
	11,892 (1,427-99,098)	Низкая обеспеченность витамином D (25(OH)D < 30 нг/мл) при бронхиальной астме.
	8,250 (1,485-45,818)	Выраженный дефицит витамина D (25(OH)D < 10 нг/мл) при бронхиальной астме.
	17,0 (1,73-166,19)	Системный вариант ЮИА
	18,42 (12,67-203,15)	Высокая активность ЮИА
	18,28 (1,763-189,63)	Увеит на фоне ЮИА
	5,167 (1,460-18,279)	Низкая обеспеченность витамином D (25(OH)D < 30 нг/мл) при ЮИА
	9,462 (1,904-98,974)	Выраженный дефицит витамина D (25(OH)D < 10 нг/мл) при ЮИА
	15,63 (1,585-154,28)	Потребность в ГИБП при ЮИА

Примечание: значимость представлена для $p < 0,05$, ДИ для OR по методу Woolf.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе исследования была подтверждена гипотеза о том, что хронические воспалительные заболевания детского возраста, входящие в аутоиммунную, микробную, лимфопролиферативную, метаболическую модели воспаления характеризуются сочетанным провоспалительным ответом с активной выработкой всех трех провоспалительных медиаторов - IL-1 β , IL-4 и TNF- α , а общие осложнения (нарушение функции почек, артериальная гипертензия, граммотрицательная бактериальная инфекция) характеризуются максимально выраженной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4, TNF- α) и противовоспалительного IL-1Ra. Метаболическую модель воспаления отличает повышение синтеза TNF- α , IL-1 β и IL-10, аллергическую - IL-1 β и IL-4.

Установлено, что тяжелые клинические проявления, осложнения и неудовлетворительный ответ на лечение изучаемых хронических воспалительных заболеваний и их моделей регулируется геномными механизмами, в том числе, генами цитокинов (*IL1B* C(+3953)T, *IL1RN**VNTR и *TNFA**G-308A) и геном *VDR*.

Высокая частота гиповитаминоза D характерна как для здоровых детей, так и для пациентов с хроническими заболеваниями. Установлен вклад эпигенетических (экзогенных: осенне-зимний сезон года, саплементация холекальциферолом) и эндогенных (возраст старше 4-х лет, заболевание)) факторов на обеспеченность детей витамином D.

Клинические проявления, осложнения МВ, БА и ЮИА, обеспеченность витамином D и ответ на саплементацию холекальциферолом определяются полиморфизмами гена *VDR* (с.152T>C FokI, с.1206T>C(A>G) TaqI,

(с.1174+283G>A) BsmII), что диктует целесообразность выделения групп риска формирования осложнений, тяжелого течения заболеваний и рефрактерного ответа на саплементацию витамином D. Предложены алгоритмы профилактики гиповитаминоза D для здоровых детей и пациентов с МВ, БА и ЮИА.

ВЫВОДЫ

1. Фенотипы девяти хронических воспалительных заболеваний в детском возрасте характеризуются различным уровнем цитокинов. Тяжесть заболевания, активность процесса и формирование осложнений определяют провоспалительные цитокины IL-1 β , TNF- α , а при бронхиальной астме и СД 1 типа – также IL-4, при формировании метаболического синдрома и ОГЗ – TNF- α . Нарушение функции почек, артериальная гипертензия, грамотрицательная бактериальная инфекция характеризуются гиперпродукцией IL-1 β , TNF- α , а также INF- γ при нарушении функции почек.
2. Аутоиммунная, микробная и лимфопролиферативная модели воспаления характеризуются повышенным содержанием трех провоспалительных медиаторов - IL-1 β , TNF- α и IL-4, аллергическая модель воспаления реализуется с повышением продукции двух цитокинов – IL-1 β и IL-4. Для лимфопролиферативной и микробной моделей характерно увеличение концентрации противовоспалительного цитокина – IL-10. Повышенное содержание IL1Ra наблюдается при аутоиммунной и метаболической моделях воспаления.
3. Хронический пиелонефрит в 10 раз чаще, хроническая *Ps. aeruginosa* инфекция легких при муковисцидозе в 4 раза чаще, фебрильная нейтропения на фоне онкогематологических заболеваний в 13 раз чаще, заболевания, составляющие микробную модель воспаления (OR=2,44; p=0,036), нарушение функции почек в 7 раз чаще, артериальная гипертензия и грамотрицательная бактериальная инфекция в 8 раз чаще ассоциированы с минорным генотипом A2A2 генетического варианта *IL1RN*VNTR*. Развитие нейтропенической лихорадки при онкогематологических заболеваниях и ХП в 2 раза чаще ассоциировано с генотипами AA и GA гена *TNFA*G-308A*.
4. Частота низкой обеспеченности витамином D среди детей Московского региона составила 81,3%. Среди детей старше 4-х летнего возраста недостаточность витамина D наблюдается в течение всего года, зимой усугубляясь до дефицита. Определены категории детей, имеющие низкую обеспеченность витамином D с учетом классов и отдельных заболеваний согласно классификации МКБ 10: церебральный паралич (100,0%), воспалительные заболевания кишечника (96,6%), дети, имевшие в анамнезе заболевания перинатального периода (95,3%), новообразования (95,1%), хроническая болезнь почек (93,5%), ювенильный идиопатический артрит (87,9%), недоношенные дети (84,0%), сахарный диабет 1 типа (70,8%), которая усугубляется с возрастом и в зимний сезон года.

5. Установлено влияние сезона года (зимний период), продолжительности солнечного сияния, профилактической дозы холекальциферола (≤ 1000 ME), возраста пациента (старше 4-х лет) на низкую обеспеченность витамином D детей с бронхиальной астмой, муковисцидозом и ювенильным идиопатическим артритом. Дефицит витамина D чаще регистрировался при МВ и ЮИА в течение всего года, на фоне БА в течение всех сезонов года кроме летнего. Низкая эффективность саплементации холекальциферолом ассоциирована с полиморфными вариантами гена *VDR*: при МВ - у носителей генотипа CC TaqI ($p=0,004$), ЮИА - при генотипе TT FokI, ($p=0,045$). Увеличение эффективности приема витамина D на фоне БА связано с генотипами GA ($p=0,023$), GG ($p=0,032$) BsmII и генотипом TG ($p=0,034$) ApaI полиморфизма гена *VDR*.
6. Развитие мекониевого илеуса ($OR=6,375$; $p=0,011$), хронической *Ps. aeruginosa* инфекцией ($OR=3,432$; $p=0,026$), ХИЛ, вызванной НФГ ОБ ($OR=4,056$; $p=0,009$), снижение функции легких ($OR=3,253$; $p=0,049$) выше при МВ среди пациентов с генотипом TT FokI гена *VDR*. Установлена связь цирроза печени с портальной гипертензией с генотипом AA BsmII гена *VDR* ($OR=4,300$; $p=0,051$)
7. Риск реализации «атопического марша» многократно увеличивается у детей с генотипом TT TaqI ($OR=13,000$; $p=0,046$), генотипами AA и GA BsmII гена *VDR* ($OR=18,000$; $p=0,017$). Низкая обеспеченность витамином D ассоциирована с генотипом TT FokI ($OR=6,100$; $p=0,045$), генотипом AA BsmII ($OR=11,892$; $p=0,019$), выраженный дефицит кальцидиола ассоциирован с генотипом TT FokI ($OR=5,920$; $p=0,011$), генотипом AA BsmII гена *VDR* ($OR=8,250$; $p=0,008$).
8. Повышенный риск реализации системного начала ЮИА, полиартикулярного варианта заболевания, высокой степени активности, формирования увеита, необходимости назначения ГИБП ($p<0,05$) имеют пациенты с генотипами TT TaqI, TT FokI, AA BsmII полиморфизмов гена *VDR*.
9. Разработаны алгоритмы персонализированного подбора дозы холекальциферола с учетом экзогенных, эндогенных и генетических факторов при муковисцидозе, бронхиальной астме и ювенильном идиопатическом артрите.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При сахарном диабете 1 типа, целиакии, хроническом аутоиммунном тиреоидите, муковисцидозе, хроническом пиелонефрите, Т-клеточном остром лимфолейкозе целесообразно определение вариантов генов *IL1B* C(+3953)T, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A, для уточнения прогноза неблагоприятных исходов (формирование нарушений функции почек, артериальной гипертензии, грамотрицательной инфекции) и оптимизировать лечебную тактику.
2. Пациентам с МВ, БА и ЮИА при неудовлетворительном ответе на саплементацию холекальциферолом показано определение генотипов полиморфизмов с.1206T>C(A>G) TaqI, с.152T>C FokI, BsmII (с.1174+283G>A) гена *VDR*.

3. Определение исходного уровня кальцидиола показано всем проживающим на территории РФ, как практически здоровым, так и лицам с отклонениями в состоянии здоровья, начиная с первого года жизни и до 18 лет. Среди практически здоровых людей кальцидиол должен определяться раз в год в зимний сезон года после 3-х лет, при выявлении гиповитаминоза: в зависимости от исходного уровня 25(ОН)D от 2 до 4 раз в год.

4. В практической работе детских амбулаторно-поликлинических учреждений врачам первичного звена здравоохранения и узким специалистам рекомендуется проведение профилактики гиповитаминоза D в группах здоровых детей старше 3-х лет и подростков круглогодично в дозе 1000 МЕ, в зимне-весеннее время года 1500 МЕ.

5. В практической работе врачей – педиатров необходимо учитывать особенности назначения профилактической дозы холекальциферола при хронических заболеваниях, сопровождающихся хроническим микробным воспалением и мальабсорбцией (МВ) и аутоиммунным воспалением (ЮИА), и аллергическим (БА). При данных заболеваниях профилактическая доза холекальциферола отличается от рекомендуемых здоровым детям.

5.1. Детям с муковисцидозом 0–3 лет при наличии факторов риска рекомендуется профилактическая доза холекальциферола 1500 МЕ в сутки и обследование в зимний период, при наличии факторов риска – 2000 МЕ в сутки и обследование 2 раза в год. Для детей средней возрастной группы рекомендуемые дозы при отсутствии и наличии факторов риска составляют 2000 МЕ и 2500 МЕ соответственно (обследование 4 раза в год), для подростков – 3000 МЕ и 4000 МЕ в сутки соответственно (обследование 4 раза в год) (Рисунок 13).

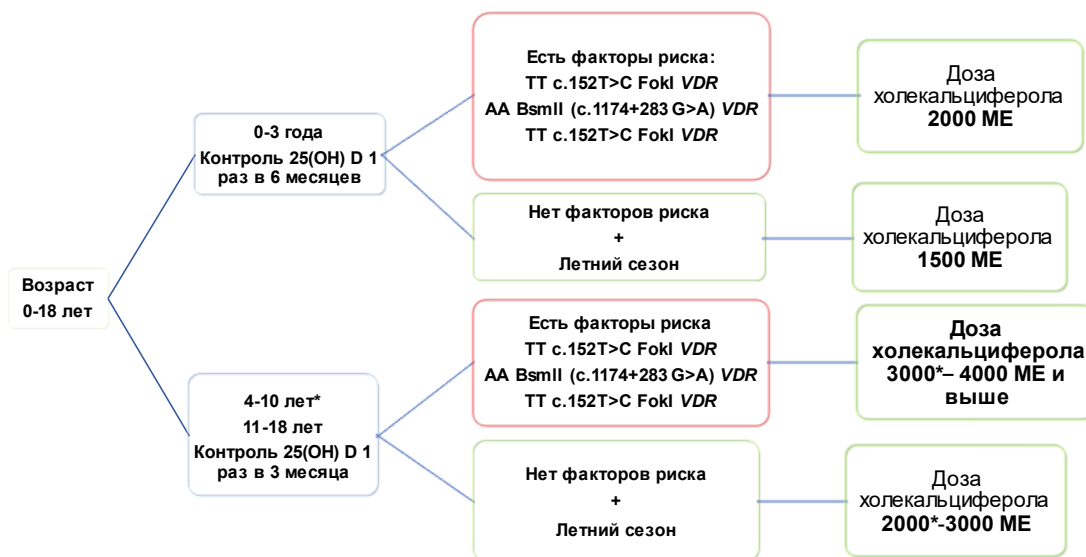


Рисунок 13. – Алгоритм подбора профилактической дозы и коррекции низкой обеспеченности витамина D при муковисцидозе

5.2. В летнее время года всем детям с бронхиальной астмой профилактической дозой является 1000 МЕ. В возрасте 0–3 лет при отсутствии факторов риска рекомендуется профилактическая доза холекальциферола 1000 МЕ в сутки во все сезоны года, при наличии факторов риска – 1500 МЕ в сутки. Для

детей средней возрастной группы (4-10 лет) рекомендуемые профилактические дозы холекальциферола при отсутствии и наличии факторов риска составляют 1500 МЕ и 2000 МЕ, соответственно. Для подростков – 1500 МЕ и 2000 МЕ в сутки, соответственно (Рисунок 14).

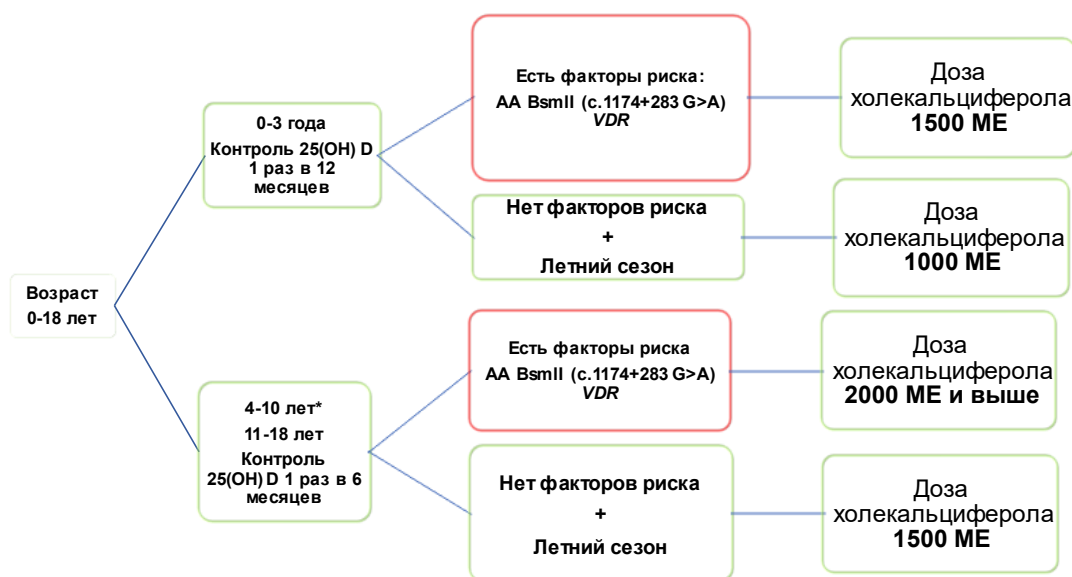


Рисунок 14. – Алгоритм подбора профилактической дозы и коррекции низкой обеспеченности витамина D при бронхиальной астме

5.3. Детям с ЮИА в летнее время года профилактическая доза холекальциферола должна составлять 1500 МЕ. В течение остальных сезонов года профилактическая доза витамина D должна быть не менее 2000 МЕ и контролироваться по уровню 25(OH)D не реже 1 раза в 3 месяца (Рисунок 15).

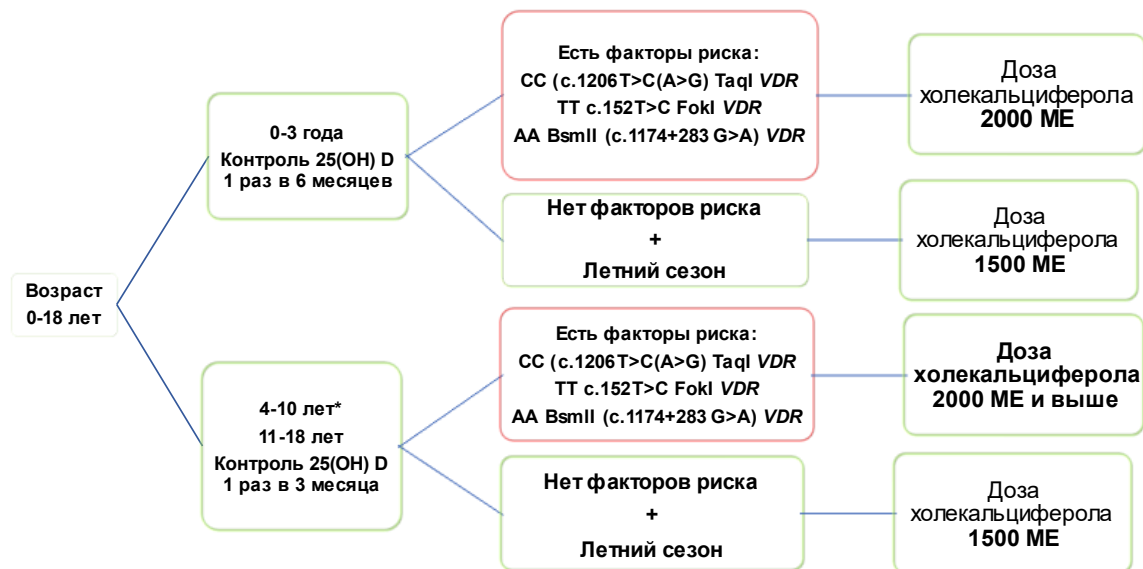


Рисунок 15. – Алгоритм подбора профилактической дозы и коррекции низкой обеспеченности витамина D при ювенильном идиопатическом артрите

5.4. В случае рефрактерного к профилактической саплементации гиповитаминоза D на фоне муковисцидоза, бронхиальной астмы и ювенильного

идиопатического артрита показано определение генетических вариантов *VDR* с целью прогнозирования риска «*non-responder*» к витамину D и индивидуального назначения профилактических доз холекальциферола.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в научных рецензируемых изданиях, входящих в международные реферативные базы данных – Scopus, ResearchGate, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar, EBSCO

1. Результаты поиска ассоциации полиморфных вариантов генов воспаления с клинико-лабораторными признаками ожирения в детском возрасте / Е.И. Кондратьева, Н.П. Степаненко, **Е.В. Лошкова**, Н.В. Тарасенко, Г.Н. Янкина, С.В. Мозгонова, И.А. Деев. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 5. С. 93-101. – 9/1,2 с. ИФ – 0,561.
2. Месалазин-индуцированная эозинофильная пневмония у мальчика 15 лет с язвенным колитом / Г.Н. Янкина, Л.В. Горленко, **Е.В. Лошкова**, Е.И. Кондратьева, Е.Ю. Тютеева, А.А. Терентьева, В.А. Желев, Е.В. Михалев, Т.А. Шемякина, Т.С. Кривоногова, Н.А. Рыжакова, Е.В. Романова // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18. – № 3. С. 245–257. – 13/1,08 с. ИФ – 0,756.
3. Vitamin D Status in Russian Children and Adolescents: Contribution of Genetic and Exogenous Factors. / E.I. Kondratyeva, I.N. Zakharova, N.A. Ilenkova, L.Y. Klimov, N.V. Petrova, A.E. Zodbina, E.K. Zhekaite, V.V. Chikunov, S.V. Dolbnya, A.Y. Voronkova, V.D. Sherman, **E.V. Loshkova**, Y.L. Melyanovskaya, R.M. Budzinskiy, V.A. Kuryaninova, S.I. Kutsev (2020) // Front. Pediatr. 8:583206. 8/0,25 с.
4. Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области / Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, И.Н. Захарова, Ю.Ф. Шубина, Е.К. Жекайте, В.С. Никонова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 2. С. 78-84. – 6/1,0 с. ИФ – 0,855.
5. Влияние пищевого фактора на сывороточный уровень витамина D у детей с бронхиальной астмой, ювенильным ревматоидным артритом и муковисцидозом / Н.А. Ильенкова, Т.Ю. Максимычева, Е.И. Кондратьева, Ю.Л. Мизерницкий, Л.Я. Климов, Н.С. Подчерняева, В.В. Чикун, С.В. Долбня, Е.К. Жекайте, **Е.В. Лошкова**, С.Э. Дьякова, Л.В. Степанова, Е.П. Шитьковская, А.Э. Зодьбинова, Т.Н. Сорвачева // Вопросы детской диетологии. – 2021. – Т. 19. – №4. С. 5–14. – 10/0,66 с. ИФ – 0,601.
6. Оценка обеспеченности витамином D в различные возрастные периоды / Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, И.Н. Захарова, Ю.Ф. Шубина, Т.В. Саприна, В.С. Никонова, Ю.Л. Мельяновская, А.Э. Зодьбинова, Е.К. Жекайте, Н.Д. Одинаева // Медицинский совет. – 2021. – № 12. С. 294-303. – 10/1,0 с. ИФ – 0,658.
7. Особенности течения и эрадикации полирезистентной инфекции *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе: клиническое наблюдение / Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, Е.Д. Николаева, М.М. Хачиян, Г.Н. Янкина // Медицинский Совет. – 2021. – Т. 16. – №4. – С.166-173. – 8/1,6 с. ИФ – 0,658.
8. Сезонные колебания уровня витамина D у детей при онкогематологических заболеваниях / **Е.В. Лошкова**, Ю.Б. Пономаренко //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 197. – №1. С. 14–17. – 2/2,0 с. ИФ – 0,602.

9. Обеспеченность витамином D детей с бронхиальной астмой города Красноярск в различные сезоны года / Н.А. Ильенкова, Л.В. Степанова, **Е.В. Лошкова**, Н.Д. Одинаева, Т.А. Герасимова, С.С. Сидорова // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17. – №. 3. С. 156–163. – 8/1,33 с. ИФ – 0,578.

10. Современное представление о витамине D и генетической регуляции воспаления на примере бронхиальной астмы / **Е.В. Лошкова**, Кондратьева Е.И., Малиновская М.Г., Янкина Г.Н. // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 7. – №3. С. 147–155. – 8/1,33 с. ИФ – 0,578.

11. Современное представление о витамине D и генетической регуляции воспаления на примере различных клинических моделей / **Е.В. Лошкова**, Е.И. Кондратьева, Н.Д. Одинаева, А.И. Хавкин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 203. – № 7. С. 37–45. – 9/2,25 с. ИФ – 0,602.

12. Сезонные колебания уровня витамина D у детей при различных заболеваниях / Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, Н.Д. Одинаева, А.И. Хавкин, Ю.Б. Пономаренко, Ю.Ф. Шубина, И.А. Голеницкая, Е.В. Паснова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 202. – № 6. С. 5–13. – 9/1,1 с. ИФ – 0,602.

13. Vitamin D Status Among Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Multicenter Prospective, Non-randomized, Comparative Study. / E.I. Kondratyeva, N.D. Odinaeva, L.Y. Klimov, N.S. Podchernyaeva, N.I. Ilenkova, S.V. Dolbnya, E.K. Zhekaite, V.A. Kuryaninova, Y.V. Kotova, M.I. Tikhaya, E.P. Shitkovskaya, L.V. Bychina, T.G. Drepa, A.E. Zodbinova, Y.L. Melyanovskaya, N.V. Petrova, **E.V. Loshkova**, S.I. Kutsev // Front Pediatr. 2022 Jul 26;10:915943. doi: 10.3389/fped.2022.915943. PMID: 35967569; PMCID: PMC9368197. 9/0,5 с.

14. Роль гена VDR в формировании клинических проявлений, осложнений и ответа на терапию при бронхиальной астме / Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, Н.А. Ильенкова, Ю.Л. Мизерницкий, Л.Я. Климов, Ю.Л. Мельяновская, Л.В. Степанова, С.Э. Дьякова, А.Е. Богорад, С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, Е.К. Жекайте, Н.Д. Одинаева // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 1. – №1. С. 43–54. – 11/0,84 с. ИФ – 0,578.

15. Снижение минеральной плотности кости у детей / Е.К. Жекайте, Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, Ю.В. Котова, М.И. Ерохина, М.Г. Малиновская // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18. – №1. С. 111–123. – 13/2,16 с. ИФ – 0,578.

16. Не связанная с целиакией чувствительность к глютену: подходы к дифференциальной диагностике и потенциальные биомаркеры / Н.С. Шаповалова, В.П. Новикова, Е.А. Яблокова, **Е.В. Лошкова**, М.И. Ерохина, Е.В. Чибрина, Е.И. Кондратьева, А.И. Хавкин // Вопросы детской диетологии. – 2023. Т. 21. – №1. – С 78-91. – 14/1,75 с. ИФ – 0,601.

17. Ассоциации гена VDR с клиническими проявлениями, осложнениями и обеспеченностью витамином D на фоне ювенильного идиопатического артрит /

Е.В. Лошкова, Е.И. Кондратьева, Л.Я. Климов, Н.А. Ильенкова, Н.С. Подчерняева, С.Н. Чебышева, Е.П. Шитковская, С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, Е.К. Жекайте, М.И. Тихая, Ю.В. Котова, Ю.Л. Мельяновская, М.И. Ерохина, Хавкин А.И. // Вопросы детской диетологии. – 2023. – Т. 21. – №3. С. 42-52. – 11/1,22 с. ИФ – 0,601.

18. Ассоциации гена VDR с клиническими проявлениями и осложнениями муковисцидоза / Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, Е.К. Жекайте, Л.Я. Климов, Н.А. Ильенкова, Ю.Л. Мельяновская, А.Э. Зодьбинова, А.Ю. Воронкова // Пульмонология. 2023. – Т. 33. – №4. С. 443–453. – 11/1,57 с. ИФ – 0,881.

19. Муковисцидоз: коморбидность с другими тяжелыми заболеваниями / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, **Е.В. Лошкова**, И.В. Дорошенко, М.В. Ребриенко, Ю.С. Рафикова, Е.А. Боженко, А.И. Хавкин, Н.Д. Одинаева, В.А. Желев, Т.С. Люлька, В.К. Прудникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т. 211. – №3. С. 98–111. – 14/1,27 с. ИФ – 0,602.

20. Витамин D и эпигеном: основные дефиниции, механизмы и клинические эффекты / А.И. Хавкин, **Е.В. Лошкова**, И.В. Дорошенко, Е.И. Кондратьева, М.И. Ерохина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т. 217. – №9. С. 209–221. – 13/2,6 с. ИФ – 0,602.

21. Витамин D: генетическая регуляция воспаления на примере аутоиммунной, метаболической и микробной моделей / **Е.В. Лошкова**, Е.И. Кондратьева, А.И. Хавкин, Е.К. Жекайте, Ю.В. Котова, Ю.Л. Мельяновская, М.И. Ерохина, Е.А. Яблокова, В.А. Желев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – №8. С. 151-166. – 16/1,77 с. ИФ – 0,602.

22. Влияние экзогенных и генетических факторов на уровень витамина D у детей с бронхиальной астмой в трех регионах Российской Федерации / **Е.В. Лошкова**, Е.И. Кондратьева, Л.Я. Климов, Н.А. Ильенкова, Л.В. Степанова, Ю.Л. Мельяновская, С.В. Долбня, Е.К. Жекайте, Ю.Л. Мизерницкий, С.Э. Дьякова, Е.С. Никонова // Вопросы практической педиатрии. – 2024. – Т. 19. – №2. С. 104-114. – 11/1,0 с. ИФ – 0,578.

Работы, опубликованные в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ

23. Целиакия у детей. Спорные вопросы диагностики и лечения / Г.Н. Янкина, Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова** // Вопросы детской диетологии – 2010. – №2. С. 37-42. – 6/1,5 с. ИФ – 0,601.

24. Роль цитокинов семейства интерлейкина 1 в формировании муковисцидоза и его осложнений / Г.Н. Янкина, Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, Н.В. Тарасенко // Кубанский научный медицинский вестник – 2011. – №6. С. 77-82. – 6/1,2 с. ИФ – 0,264.

25. Распространенность полиморфных вариантов генов HLA-DQA1 и DQB1 у больных целиакией г. Томска и г. Краснодара / Г.Н. Янкина, Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, О.В. Долбнева // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т.10. – №2. С.11-13. – 3/0,75 с. ИФ – 0,601.

26. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов цитокинов с клиническими вариантами пиелонефрита / Е.И. Кондратьева, А.А. Терентьева,

- Н.В. Тарасенко, **Е.В. Лошкова**, А.И. Тлиф // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – №1. С. 28-32. – 5/1,0 с. ИФ – 0,696.
27. Особенности клинических проявлений целиакии у детей из популяции Томской области / Г.Н. Янкина, Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, С.В. Приставка // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13. – №4. С. 89-90. – 2/0,5с. ИФ – 0,601.
28. Изучение вклада генов семейства интерлейкина-1 (IL1RN, IL1B) на примере различных моделей воспаления в детском возрасте / Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, Н.В. Тарасенко, А.И. Тлиф, Г.Н. Янкина, А.А. Терентьева, Н.П. Степаненко, Е.Г. Гаприндашвили, Т.В. Асекретова, А.В. Трембач, С.В. Мозгоногова, В.В. Горев // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14. – №1. С. 43-50. – 8/0,66с. ИФ – 0,317.
29. Иммунологическая и генетическая характеристика отдельных фенотипов онкогематологических заболеваний / А.В. Трембач, Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, Н.В. Колесникова, Н.В. Тарасенко, Т.В. Асекретова, В.В. Лебедев, А.И. Тлиф // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – №4. С. 28-35. – 8/1,0 с. ИФ – 0,686.
30. Опыт применения специализированной смеси для энтерального питания у детей с нутритивным дефицитом / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, **Е.В. Лошкова**, Н.И. Капранов, В.Д. Шерман // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – №4. С. 98-104. – 7/1,4 с. ИФ – 0,686.
31. Синегнойная инфекция в детском возрасте: современное состояние проблемы. / Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, М.Ю. Чернуха, И.А. Шагинян. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – № 4. С 187-197. – 11/1,4 с. ИФ – 0,686.
32. Различные варианты непереносимости белка пшеницы. Современные представления. / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, **Е.В. Лошкова** // Вопросы диетологии. – 2016. – №3. С. 57-66. – 10/3,33 с. ИФ – 0,684.
33. Иммунологическая и генетическая характеристика злокачественных заболеваний крови у детей. / Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, Н.В. Колесникова, А.В. Трембач, Н.В. Тарасенко, Т.В. Асекретова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т. 15. – № 4. С. 81-88. – 8/1,33 с. ИФ – 0,494.
34. Особенности диагностики и лечения различных форм непереносимости белка пшеницы / Г.Н. Янкина, Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, А.А. Терентьева // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15. – №1. С.13–24. – 12/3,0 с. ИФ – 0,714.
35. Коморбидность при целиакии / Г.Н. Янкина, **Е.В. Лошкова**, Е.И. Кондратьева, В.А. Желев, Е.В. Михалев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96. – № 6. С. 140–149. – 10/2,0 с. ИФ – 0,561.
36. Динамика показателей обеспеченности витамином D страдающих муковисцидозом детей Московского региона за 2016-2018 гг. / Е.И. Кондратьева, Е.К. Жекайте, Н.Д. Одинаева, А.Ю. Воронкова, В.Д. Шерман, **Е.В. Лошкова**,

Ю.Л. Мельяновская, А.Э. Зодьбинова, Ю.Ф. Шубина, Р.М. Будзинский // Вопросы питания. – 2020. – Т 89. – № 2. С. 90-99. – 10/1,0 с. ИФ – 2,054.

37. Дефицит витамина D: гендерные особенности / Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**, И.Н. Захарова, Т.В. Саприна, Ю.Ф. Шубина, В.С. Никонова, Ю.Л. Мельяновская, А.Э. Зодьбинова, Н.Д. Одинаева // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10. – № 2. С. 18–25. – 8/0,88 с. ИФ – 0,339.

38. Генетическая регуляция цитокинового воспаления при онкогематологических заболеваниях / **Е.В. Лошкова**, Ю.Б. Пономаренко, Е.И. Кондратьева, В.В. Лебедев, Е.И. Клещенко // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39. – № 1. С. 47–65; 18/3,6 с. ИФ – 0,118.

Публикации в других изданиях:

1. Монография. Целиакия у детей. Издание второе переработанное и дополненное. Глава «Целиакия в свете синтропных заболеваний и генов». Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, **Е.В. Лошкова**. С. 51-71. Клинический пример сочетанного течения целиакии и алопеции. Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, **Е.В. Лошкова**. - С. 401-404. Москва; ИД «МЕДПРАКТИКА-М». 416 с. 2014. – 13/4,3 с.

2. Монография. МУКОВИСЦИДОЗ. Издание 2-е., переработанное и дополненное (под редакцией Н.Ю. Каширской, Н.И. Капанова, Кондратьевой Е.И.– М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021, 680 с. ISBN 978-5-98803-450-6. Глава 5. Этиология воспалительного процесса при муковисцидозе. 5.2. Процессы воспаления бронхолегочной системы. Е.И. Кондратьева, Д.Ф. Сергиенко, Г.Н. Янкина, **Е.В. Лошкова**. С. 169-184. Глава 9. Терапия муковисцидоза. 9.4. Противовоспалительная терапия. Е.И. Кондратьева, **Е.В. Лошкова**. С. 474-492. – 35/13,5 с.

3. Монография. Целиакия у детей и взрослых / под ред. С. В. Бельмера, М. О. Ревновой. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. — 296 с.: ил. — DOI: 10.33029/9704-8394-7-CDS-2024-1-296. Глава 2. Генетические маркеры целиакии. Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, **Е.В. Лошкова** С. 28-51. – 24/13,5 с.

4. Эффекты генов семейства интерлейкина-1 на примере монофенотипов различных воспалительных моделей / Е.И. Кондратьева, Н.В. Тарасенко, **Е.В. Лошкова**, Г.Н. Янкина, Е.Г. Гаприндашвили, А.А. Терентьева, Н.П. Степаненко, А.И. Тлиф, В.В. Горев, В.В. Лебедев, Т.В. Асекретова, А.В. Трембач, С.В. Мозгонова, Ж.В. Барышева // С. 27-28. Сборник тезисов XIII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 21-23 октября 2014 года. – 2/0,14 с.

5. Микробная колонизация и гены семейства IL-1 / **Е.В. Лошкова**, Е. И. Кондратьева, Н.В. Тарасенко, А.А. Терентьева, Н.А. Рыжакова, Е.Ю. Тютеева, Г.Н. Янкина, Т.В. Ваганова, А.В. Будкин, Ю.В. Седюкова // Сборник тезисов XVIII Конгресса педиатров России. С. 130. 13-15 февраля 2015 г. – 1/0,09 с.

6. The contribution of genes immune response modifiers in the development of cystic fibrosis and its phenotypes. G.N. Yankina, E.I. Kondrateva, D.F. Sergienko, **E.V. Loshkova**. Journal of Cystic Fibrosis., June 2015, vol. 14, suppl. 1, P. 56. 38-я

Европейская конференция по муковисцидозу (ECFS), 10-13 июня 2015 г., г. Брюссель, Бельгия. – 1/0,25 с.

7. Алгоритм диагностики и коррекции дефицита витамина D у детей РФ. Е.И. Кондратьева, Н.А. Ильенкова, Л.Я. Климов, **Е.В. Лошкова** и др.: Метод. рекомендации - Москва, 2020.- 33 с. – 33/1,0 с.

8. Vitamin D supply in patients with bronchial asthma in different seasons of the year. E. Kondratyeva, Yu. Mizernitsky, N. Ilyenkova, L. Klimov, **E.V. Loshkova**, S. Dolbnya, S. Dyakova, Yu. Melyanovskaya, A. Zodbina. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2021. T. 72. №1. P. 1228. – 1/0,1 с.

9. Vitamin D Supply with Cystic Fibrosis End Bronchial Asthma. **E. Loshkova**, E. Kondratyeva, Y. Mizernitsky, E. Zhekaite, N. Ilyenkova, L. Klimov, S. Dolbnya, S. Dyakova, Y. Mel'yanovskaya, A. Zodbina. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:A3368 Internet address: www.atsjournals.org.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Заключаются в необходимости изучения цитокиновой продукции и обеспеченности витамином D, генетической и эпигенетической регуляции данных процессов на примере заболеваний, при которых зарегистрированы и показаны для назначения генно-инженерные биологические препараты и таргетные препараты с целью уточнения механизмов эффективности терапии и неэффективности первой и второй линий терапии, а также разработки алгоритмов персонализированного подбора и назначения терапии препаратами данных групп. Используемый подход для оценки влияния эпигенетических и генетических факторов на обеспеченность витамином D может использоваться при изучении других заболеваний, для детализации генетического вклада полиморфизмов гена *VDR* в формирование обеспеченности витамином D и разработки персонифицированных алгоритмов саплементации холекальциферолом. Исследования необходимо продолжить для обоснования терапевтических доз холекальциферола на фоне МВ, БА и ЮИА, а также других хронических заболеваний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	СМПК – снижение минеральной плотности кости
БА – бронхиальная астма	ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит
БГД – безглютеновая диета	ХБП – хроническая болезнь почек
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника	ХИЛ – хроническая инфекция легких
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты	ХП – хронический пиелонефрит
ДИ – доверительный интервал	Ц – целиакия
ДН – дыхательная недостаточность	ЦП – церебральный паралич
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

ЛЭК – локальный этический комитет	25(OH)D–25-гидроксикальциферол
МВ – муковисцидоз	VDR – ген рецептора витамина D
НФГОб – неферментирующие грамотрицательные бактерии	IL-1 β – интерлейкин 1 β
НФП – нарушение функции почек	IL-10 – интерлейкин 10
ОГЗ – онкогематологические заболевания	IL-4 – интерлейкин 4
ОЖ – ожирение	IL1Ra – антагонист рецептора интерлейкина 1
ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс	INF- γ – интерферон γ
РФ – Российская Федерация	TNF- α – фактор некроза опухоли α
СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа	OR - отношение шансов (oddis ratio)