

УДК 616.233-008.6:577.161.2:616.391-053.4

ЗНАЧЕННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D У ФОРМУВАННІ ПОВТОРНИХ ЕПІЗОДІВ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Большот Ю.К., Годяцька К.К., Бордій Т.А.*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро*

Резюме. Повторний перебіг бронхообструктивного синдрому (БОС) на фоні гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дітей раннього віку є актуальною проблемою педіатричної практики. Така схильність може підтримуватись численними факторами, в тому числі низьким рівнем забезпеченості вітаміном D (VD). Отже, метою дослідження стало підвищення ефективності лікування дітей, схильних до повторних епізодів БОС, шляхом корекції дефіциту VD на основі вивчення його впливу на клінічний перебіг захворювання, біохімічні та імунологічні параметри.

Було обстежено 120 пацієнтів віком від 6 місяців до 3 років з клінічним діагнозом «гострий обструктивний бронхіт». I групу склали 60 дітей з епізодичним БОС (менше трьох епізодів), II групу – 60 дітей з повторним БОС (3 і більше епізодів). Було проведено клінічне обстеження, визначення концентрації 25-гідроксिवітаміну-D (25(OH)D), інтерферону-гамма (IFN-γ), інтерлейкіну (IL)-4, загального кальцію (Ca) та магнію (Mg) в сироватці крові. В якості контролю виступили 30 клінічно здорових дітей.

Встановлено, що рівень забезпеченості VD у дітей II групи знаходився в межах дефіциту на відміну від пацієнтів I групи, які мали достатній рівень 25(OH)D в сироватці крові (13,68 (7,96; 19,51) нг/мл і 33,0 (28,19; 41,97) нг/мл відповідно, $p < 0,001$). Найбільш вагомим чинником, що визначав розвиток недостатності або дефіциту VD був низький рівень його саплементції ($RR = 7,383$; 95% CI 2,448–22,261; $p < 0,001$). Серед усіх досліджуваних факторів на частоту БОС в найбільшій мірі впливав рівень VD. Досліджувані групи не відрізнялись за вмістом IFN-γ в крові (21,08 (8,57; 37,03) пг/мл в II групі проти 22,69 (8,98; 41,44) пг/мл в I групі, $p = 0,381$). Рівень IL-4 у дітей II групи був дещо нижчим, ніж у пацієнтів I групи (2,26 (2,05; 2,41) і 2,37 (2,12; 2,64) відповідно, $p = 0,012$). Щоденне призначення препарату вітаміну D3 у дозі 1000 МО протягом року сприяло підвищенню рівня 25(OH)D в сироватці (13,93 (9,60; 20,5) нг/мл на початку дослідження проти 25,11 (12,14; 42,47) нг/мл після застосування вітаміну D3, $p = 0,002$). Крім того, частота повторних епізодів БОС протягом року на фоні застосування вітаміну D3 зменшилась на 20%.

Отже, повторні епізоди БОС на фоні ГРВІ асоційовані з низьким рівнем забезпеченості VD. Застосування препарату вітаміну D3 у дозі 1000 МО/добу протягом року у дітей раннього віку, схильних до повторного перебігу БОС, дозволяє зменшити як частоту, так і тяжкість його епізодів, а також підвищити рівень 25(OH)D в сироватці крові.

Ключові слова: бронхообструктивний синдром; діти раннього віку; вітамін D; дефіцит; корекція; цитокіни.

The importance of vitamin D deficiency in the formation of recurrent episodes of broncho-obstructive syndrome in young children

Bolbot Ju.K., Godjacka K.K., Bordij T.A.

Summary. Recurrent course of broncho-obstructive syndrome (BOS) on the background of acute respiratory viral infections (ARVI) in young children is an actual problem of pediatric practice. Such predisposition may be supported by numerous factors including low levels of vitamin D (VD). Thus, the aim of the study was to increase the effectiveness of treatment of children who are predisposed to recurrent episodes of BOS by correcting VD deficiency on the basis of studying its effect on the clinical course of the disease, biochemical and immunological parameters.

120 patients aged 6 months to 3 years with a clinical diagnosis of acute obstructive bronchitis were examined. I group included 60 children with episodic BOS (less than three episodes), group II - 60 children with recurrent BOS (3 or more episodes). Clinical examination, evaluation of concentration of 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D), interferon gamma (IFN-γ), interleukin (IL)-4, total calcium (Ca) and magnesium (Mg) in serum were performed. 30 clinically healthy children are considered as a control group.

It was established that children of group II had VD deficiency unlike patients of group I who had a sufficient serum level of 25 (OH) D (13.68 (7.96; 19.51) ng/ml and 33.0 (28.19, 41.97) ng/ml respectively, $p < 0.001$). The



most important factor determining the development of insufficiency or deficiency of VD was the low level of its supplementation (RR=7,383; 95% CI 2,448-22,261; $p<0,001$). The groups did not differ from each other in their content of IFN- γ in the blood (21.08 (8.57; 37.03) pg / ml in group II versus 22.69 (8.98; 41.44) pg / ml in group I, $p=0.381$). The level of IL-4 in children in group II was slightly lower than in patients in group I (2.26 (2.05; 2.41) and 2.37 (2.12; 2.64) respectively, $p=0.012$). The daily administration of vitamin D3 at a dose of 1000 IU during the year contributed to an increase the level of 25 (OH) D in serum (13.93 (9.60; 20.5) ng / ml at the start of the study versus 25.11 (12.14; 42.47) ng / ml after supplementation of vitamin D3, $p=0.002$). In addition, the frequency of recurrent episodes of BOS during the year on background of supplementation of vitamin D3 decreased by 20%.

Consequently, recurrent BOS episodes on the background of ARVI are associated with a low level of VD. The use of vitamin D3 at a dose of 1000 IU per day for one year in young children who are predisposed to recurrent BOS can reduce both the frequency and severity of its episodes, as well as improve serum levels of 25 (OH) D.

Key words: broncho-obstructive syndrome; young children; vitamin D; deficiency; correction; cytokines

Вступ

Бронхообструктивний синдром (БОС) на фоні гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) є досить поширеною патологією у загальній структурі захворювань органів дихання серед дітей перших трьох років життя. За різними даними, частота БОС в Україні та світі в цій віковій категорії коливається в межах 25–30%, причому в 30–50% випадків захворювання характеризується повторним перебігом, що, однак, не супроводжується формуванням бронхіальної астми в майбутньому [1, 2, 3]. Останніми роками особлива увага на цю проблему приділяється вивченню нових факторів розвитку повторних епізодів БОС, оскільки спадкова схильність до atopії та наявність алергічних захворювань у дитини, які традиційно розглядаються як фактори ризику повторних бронхообструкцій у дітей раннього віку, присутні не у всіх випадках. Разом із цим, активно вивчається роль вітаміну D (VD), а також значення його дефіциту у схильності до частих респіраторних захворювань і в тому числі повторного перебігу БОС [4, 5].

На сьогодні доведено, що VD бере активну участь у функціонуванні системи протиінфекційного імунітету, що реалізується за рахунок активації механізмів як неспецифічної, так і специфічної імунної відповіді. Одним із таких механізмів дії VD є забезпечення балансу між Т-лімфоцитами-хелперами (Th) 1-го і 2-го типу та вплив на вивільнення цитокінів [6, 7, 8, 9]. Як відомо, порушення балансу між Th1 та Th2 у вигляді переважання індукованих Th2 типу імунних реакцій розглядається як можлива причина схильності до повторних епізодів БОС. Поряд із цим дефіцит VD може супроводжуватися дисбалансом Th1/Th2 імунної відповіді в бік останніх, що призводить до підвищеної продукції прозапальних Th2-асоційованих

цитокінів, зокрема інтерлейкіну (IL)-4, який впливає на секрецію IgE [10]. Так чи інакше прогностична цінність інтерферону-гамма (IFN- γ) та IL-4 як основних представників Th1 та Th2, а також вплив VD на їх продукцію у дітей, схильних до повторних епізодів БОС, досі залишається незрозумілим.

З огляду на те, що близько 76,8 % дітей раннього віку мають недостатній рівень забезпеченості VD [7], а також встановлений останніми дослідженнями зв'язок між низькими рівнями VD і підвищеною сприйнятливістю до інфекцій вірусної етіології, важливим є вивчення можливостей корекції статусу вітаміну VD з метою зниження частоти епізодів ГРВІ, в тому числі повторного БОС.

Мета дослідження

Підвищення ефективності лікування дітей, схильних до повторних епізодів БОС, шляхом корекції дефіциту VD на основі вивчення його впливу на клінічний перебіг захворювання, біохімічні та імунологічні параметри.

Матеріали та методи

120 пацієнтів віком від 6 місяців до 3 років із клінічним діагнозом «гострий обструктивний бронхіт» були включені в дослідження за такими критеріями: належність до кавказької етнічної групи; інформована письмова згода батьків на участь у дослідженні; відсутність прийому системних глюкокортикостероїдів або антиконвульсантів в анамнезі; у дитини не визначалися прояви рахіту, захворювання бронхолегеневої системи або імунодефіцити. Дослідження проводили з січня 2016 по квітень 2017 рр. за згодою Комісії з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Залежно від кількості епізодів БОС за останній рік діти були розподілені на дві групи: I групу склали 60 дітей з епізодичним БОС (менше трьох епізодів), II групу – 60 дітей із повторним БОС (3 і більше епізодів). Групи дослідження суттєво не відрізнялися між собою.

Усім дітям проводили клінічне обстеження на другу або третю добу від початку захворювання, а також ретельну оцінку анамнестичних даних, і в тому числі тих, що впливають на рівень забезпеченості VD. Серед інших факторів оцінювався показник перебування на сонці з 10-ї до 15-ї години дня мінімальною тривалістю 15 хвилин. Рівень інсоляції вважали низьким, якщо цей показник складав менше 15 діб на місяць, помірним

– від 15 до 30 діб на місяць, а показник 30 діб і більше оцінювався як високий рівень інсоляції [11]. Для визначення ступеня тяжкості БОС, згідно з The Seattle Children's respiratory scoring tool, використовували такі критерії: частоту дихання (1–3 бали), наявність ретракції піддихальних місць грудної клітки та роздування крил носа (0–3 бали), диспное (0–3 бали), подовжений свистячий видих (wheezing) при аускультії (0–3 бали). Ступінь важкості БОС оцінювався як легкий при сумі в 1–3 бали, середньоважкий – 4–7 балів, важкий – 8–12 балів [12].

Лабораторні дослідження проводились у лікувально-діагностичному центрі ТОВ «Аптеки медичної академії» та включали визначення концентрації 25-гідрокси-вітаміну D (25(OH)D) в сироватці крові електрохімілюмінесцентним методом двічі: на початку дослідження та через 12 місяців після застосування вітаміну D₃. Крім того, у гострий період захворювання визначали вміст IFN- γ і IL-4 в сироватці крові методом імуноферментного аналізу, загального кальцію (Ca) та магнію (Mg) за загальноприйнятими методиками. Рівень забезпеченості VD оцінювали згідно з рекомендаціями Endocrine Practice Guidelines Committee (M.F. Holick, 2011): достатнім рівнем вважали показник 25(OH)D в сироватці крові 30 нг/мл і більше, недостатність діагностували при рівні 20–29 нг/мл та дефіцит, якщо показник 25(OH)D у сироватці крові був нижче 20 нг/мл [4].

30 дітям із повторним перебігом захворювання (IIa група), рандомізованих з II групи дослідження, призначався препарат вітаміну

D₃ у дозі 1000 МО щодня протягом року, за винятком літніх місяців. Водночас інші 30 пацієнтів із повторним БОС, які не отримували вітамін D₃, протягом року склали IIb групу. Доза препарату вітаміну D₃ була обрана з урахуванням рекомендацій V Конгресу педіатрів України (2008) та методичних рекомендацій із лікування та профілактики дефіциту вітаміну D для населення країн Центральної Європи (2013) [6, 13]. Катамнестичне спостереження тривало 12 місяців та включало оцінку ефективності застосування вітаміну D₃ за динамікою 25(OH)D у сироватці крові та на підставі частоти епізодів БОС.

Контрольну групу склали 30 здорових дітей відповідного віку, які не мали хронічних захворювань, гострої респіраторної патології на момент огляду та епізодів БОС в анамнезі.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909 E415822FA). Враховуючи те, що переважна більшість отриманих даних характеризувалися типом розподілу, що відрізняється від нормального, при статистичному аналізі використовувалися непараметричні показники: медіана (Me), нижній і верхній квартилі (Q25 та Q75). Достовірність відмінностей відносних показників оцінювалася з використанням критерію χ^2 Пірсона та для кількісних ознак – U-критерій Манна-Уїтні. T-критерій Вілкоксона застосовували при порівнянні кількісних показників у динаміці. Для визначення зв'язку між кількісними параметрами розраховували показники рангової кореляції Спірмена та відношення шансів (OR) між якісними показниками. Розрахунок відносного ризику (RR) використовували при вивченні факторів ризику. Різниця між показниками, що порівнювалися, вважалася достовірною при $p < 0,05$.

Результати досліджень

Початок захворювання у дітей із повторним БОС характеризувався появою фебрильної лихоманки в 55 % випадків та катарального синдрому в 95 % випадків, тахіпное реєструвалося в 93,2 % пацієнтів. Клінічна характеристика повторного БОС порівняно з такою у дітей з епізодичним БОС представлена в таблиці 1. За нашими даними, клінічні прояви синдрому дихальної недостатності II ступеня частіше



реєструвались у дітей II групи, ніж у I групі (43,3 % проти 13,3 % відповідно, $\chi^2=13,30$, $p<0,001$). Порівняльний аналіз ступеня тяжкості захворювання виявив, що у пацієнтів

II групи важкий перебіг епізоду бронхообструкції реєструвався вдвічі частіше, ніж у дітей I групи (23,3 % і 10,0 % відповідно, $\chi^2=4,50$, $p=0,034$).

Таблиця 1

Клінічні прояви повторного БОС у дітей раннього віку

Симптом	II група, n=60		I група, n=60		p*
	абс.	%	абс.	%	
Фебрильна лихоманка	33	55,0	30	50,0	0,583
Тахіпное в спокої	56	93,3	50	83,3	0,088
Подовжений свистячий видих	39	65,0	14	23,3	<0,001
Ретракція грудної клітки	28	46,6	12	20,0	0,002
Хрипи при аускультції	60	100,0	60	100,0	
SpO ₂ ≤ 92%	2	3,3	2	3,3	

Примітка: * – достовірність відмінностей p визначена за критерієм χ^2 Пірсона.

Вивчення даних анамнезу показало, що досліджувані групи не відрізнялися між собою за тривалістю грудного вигодовування та частотою виявлення захворювань перинатального періоду. Суттєвої різниці між групами не простежувалося й у відношенні частоти виявлення atopічних захворювань, проте обтяжений алергологічний анамнез у родичів дітей із повторними епізодами БОС траплявся втричі частіше, ніж в I групі (36,7 % і 11,7 % відповідно, $p=0,003$ за критерієм χ^2 Пірсона). За наявності atopічних захворювань у одного із батьків імовірність повторних епізодів бронхообструкції зростає майже вдвічі ($RR=1,817$; 95 % CI 1,322–2,496; $p<0,001$). Серед інших досліджуваних анамнестичних показників виявлено, що куріння матері під час вагітності або після пологів частіше реєструвалось у дітей II групи, ніж в I групі (26,7 % проти 10 % відповідно, $\chi^2=4,50$, $p=0,034$). Також встановлено, що даний показник суттєво підвищував ризик розвитку повторного БОС ($RR=1,470$; 95 % CI 1,015–2,129; $p=0,041$). Аналіз респіраторної захворюваності за останні 12 місяців показав, що середній показник кількості епізодів ГРВІ в другій групі був достовірно вищим, ніж у першій (4,5 (3,0;5,5) і 3 (2,0;5,0) відповідно, $p<0,001$ за U-критерієм Манна-Уїтні). Розрахунок показників відносного ризику виявив, що ймовірність розвитку повторних епізодів БОС суттєво зростає за наявності повторних респіраторних інфекцій в анамнезі ($RR=1,709$; 95 % CI 1,103–2,649; $p=0,016$).

Серед досліджуваних факторів, що впливають на рівень забезпеченості VD найбільші

відмінності стосувались рівня саплементції холекальциферолу, водночас досліджувані групи не відрізнялися між собою за показниками прийому вітаміну D під час вагітності, щоденних прогулянок і рівня інсоляції. За нашими даними, рівень саплементції вітаміну D у дітей із повторним БОС як на першому році життя, так і на момент огляду був набагато нижчим, ніж аналогічні показники у дітей з епізодичним БОС ($p=0,003$ і $p<0,001$ відповідно). Враховуючи вищевикладене, наступний крок нашого дослідження полягав у вивченні рівня забезпеченості VD у дітей досліджуваних груп.

Отримані результати продемонстрували, що у дітей із повторним БОС середній вміст 25(OH)D у сироватці крові був значно нижчим, ніж у пацієнтів з епізодичним БОС (13,68 (7,96; 19,51) нг/мл і 33,0 (28,19; 41,97) нг/мл відповідно, $p<0,001$ за U-критерієм Манна-Уїтні). Сироватковий рівень 25(OH)D у дітей I групи достовірно не відрізнявся від відповідного показника групи контролю (33,0 (28,19; 41,97) нг/мл проти 37,96 (26,47; 43,52) нг/мл відповідно, $p=0,444$ за U-критерієм Манна-Уїтні), проте у дітей II групи був достовірно нижчим порівняно з групою контролю (13,68 (7,96; 19,51) нг/мл проти 37,96 (26,47; 43,52) нг/мл відповідно, $p<0,001$ за U-критерієм Манна-Уїтні). У ході подальшого вивчення особливостей статусу VD у дітей досліджуваних груп ми встановили, що оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові набагато частіше реєструвався у дітей I групи, водночас у II групі переважали діти з дефіцитом VD.



Нами була проведена оцінка рівня забезпеченості VD в обстежених пацієнтів залежно

від ступеня важкості перебігу захворювання. Отримані дані представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники сироваткової концентрації 25(ОН)D у дітей із БОС залежно від ступеня важкості його перебігу, Me (Q25;Q75)

Перебіг БОС	Кількість дітей, n	Рівень 25(ОН)D у сироватці крові (нг/мл)
легкий	31	33,0 (25,74; 43,59)*
середньоважкий	69	21,03 (10,96; 29,93)
важкий	20	22,48 (12,75; 30,68)

Примітка: * – достовірність відмінностей при порівнянні між групами 95 % ($p < 0,05$) за U-критерієм Манна-Уїтні.

Як видно з отриманих даних, для дітей із легким ступенем важкості БОС був характерний достатній рівень забезпеченості VD, водночас пацієнти, у яких спостерігався середньоважкий або важкий перебіг захворювання, мали недостатній рівень 25(ОН)D у сироватці крові. До того ж ми виявили зворотний кореляційний зв'язок між рівнем 25(ОН)D у сироватці крові та важкістю перебігу БОС ($r = -0,24$, $p = 0,008$) і частотою його епізодів ($r = -0,27$, $p = 0,002$). Також встановлено, що дефіцит 25(ОН)D у сироватці крові в кілька разів підвищував ризик формування повторного перебігу захворювання ($RR = 4,347$; 95 % CI 2,752–6,866; $p < 0,001$).

З огляду на те, що серед усіх досліджуваних факторів, що визначають рівень забезпеченості VD єдиним достовірним виявився рівень його саплементції, ми вивчали особливості статусу VD у дітей із БОС залежно від даних щодо прийому холекальциферолу. За нашими результатами, 32,5 % пацієнтів

із БОС приймали вітамін D на момент обстеження, проте більша частина хворих (67,5) % його не отримували. Середній вміст 25(ОН)D у крові при відсутності регулярного прийому вітаміну D був вдвічі нижчим, ніж у пацієнтів, які отримували його щодня в дозі 500–1000 МО (15,98 (10,96; 24,47) нг/мл і 33,26 (30,61; 45,77) нг/мл відповідно, $p < 0,001$ за U-критерієм Манна-Уїтні). Розрахунок показників відносного ризику показав, що відсутність саплементції холекальциферолу в кілька разів підвищує ризик виникнення дефіциту VD ($RR = 7,383$; 95 % CI 2,448–22,261; $p < 0,001$). Також високий ризик розвитку дефіциту VD спостерігався в дітей старше 18 місяців ($RR = 1,929$; 95 % CI 1,197–3,111; $p = 0,007$).

Дослідження показників мінерального обміну показало, що за рівнем Ca і Mg у сироватці крові досліджувані групи не відрізнялися (табл. 3).

Таблиця 3

Середній рівень загального кальцію та магнію в сироватці крові у дітей досліджуваних груп, Me (Q25;Q75)

Показник (ммоль/л)	I група, n=60	II група, n=60	p*
Ca	2,48 (2,36; 2,66)	2,49 (2,37; 2,65)	0,665
Mg	0,95 (0,89; 1,06)	0,98 (0,87; 1,05)	0,958

Примітка: * – достовірність відмінностей p визначена за U-критерієм Манна-Уїтні.

Відомо, що направленість імунної відповіді залежить від функціонального балансу Th1-го та Th2-го типу. З огляду на це ми вивчали особливості продукції IFN- γ і IL-4 у сироватці

крові у дітей досліджуваних груп як основних представників Th1 та Th2 типу імунних реакцій (табл. 4).



Таблиця 4

**Показники сироваткових концентрацій IFN- γ та IL-4 у дітей досліджуваних груп,
Me (Q25;Q75)**

Показник	II група, n=60	I група, n=60	p*
IFN- γ , пг/мл	21,08 (8,57; 37,03)	22,69 (8,98; 41,44)	0,381
IL-4, пг/мл	2,26 (2,05; 2,41)	2,37 (2,12; 2,64)	0,012

Примітка: * – достовірність відмінностей p визначена за U-критерієм Манна-Уїтні.

Отже, згідно з даними таблиці 4, достовірної різниці між групами за вмістом IFN- γ у крові не було, тим часом сироватковий рівень IL-4 у дітей із повторним БОС був дещо нижчим, ніж у пацієнтів з епізодичним БОС та зворотно корелював зі ступенем тяжкості епізоду ($r = -0,28$, $p = 0,030$). В ході дослідження ми також виявили прямий кореляційний зв'язок між вмістом IFN- γ та IL-4 у сироватці крові у дітей II групи ($r = 0,41$, $p < 0,001$), при цьому жоден з імунологічних показників не корелював із сироватковим рівнем 25(OH)D в обох досліджуваних групах. Таким чином,

нами не було отримано свідoctв про переважання Th2-відповіді у дітей із повторними епізодами БОС.

Враховуюче те, що в нашому дослідженні рівень 25(OH)D у сироватці крові корелював як зі ступенем тяжкості БОС, так і з частотою його епізодів, ми застосовували препарат холекальциферолу (вітамін D3) з метою корекції порушень рівня забезпеченості VD у дітей із повторним БОС, у переважної більшості яких виявлено дефіцит 25(OH)D в сироватці крові. Дані щодо рівня забезпеченості VD у динаміці відображені на рисунку 1.

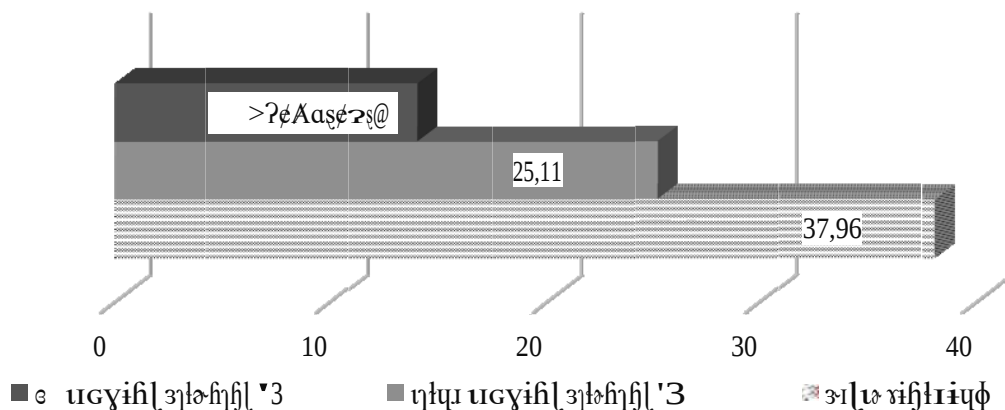


Рис. 1. Динаміка середніх показників (Me) 25(OH)D у сироватці крові у дітей із повторним БОС.

Як свідчать отримані дані, у пацієнтів із повторним БОС після прийому холекальциферолу спостерігалось достовірне зростання середньої концентрації 25(OH)D у сироватці крові у порівнянні з його рівнем, визначеним на початку дослідження. Ми також виявили суттєві зміни в статусі VD у вигляді зменшення частки пацієнтів із дефіцитом VD при одночасному зростанні частки пацієнтів, які мали оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові.

Ефективність проведеної корекції порушень рівня забезпеченості VD у дітей із повторним БОС оцінювали не тільки за динамікою сироваткового рівня 25(OH)D, але й на підставі динаміки частоти епізодів БОС. Індивідуальний аналіз частоти БОС протягом року спостереження виявив достовірну різницю між IIa і IIб групами за даним показником (табл. 5).

Таблиця 5

Частота епізодів БОС у дітей досліджуваних груп

Кількість епізодів БОС упродовж року	Іа група, n=30		Іб група, n=30		p*
	абс.	%	абс.	%	
1–2	19	63,4	15	50,0	0,297
3	3	10,0	9	30,0	0,107
4			5	16,7	
відсутні	8	26,6	1	3,3	0,030

Примітка: * – достовірність відмінностей p визначена за критерієм χ^2 Пірсона.

Наведені в таблиці 5 дані свідчать, що частота реєстрації 3 і більше епізодів БОС на рік у дітей ІІб групи була достовірно вищою порівняно з пацієнтами Іа групи (46,7 % і 10 % відповідно, $\chi^2=8,20$, $p=0,004$). Водночас серед пацієнтів, які отримували холекальциферол, частка тих, які не мали жодного епізоду БОС

протягом року була набагато вищою, ніж в ІІб групі (26,6 % і 3,3 % відповідно, $\chi^2=4,71$ $p=0,030$).

При вивченні особливостей перебігу БОС на тлі проведеної корекції статусу VD та за її відсутності виявлені суттєві відмінності між групами (рис. 2).

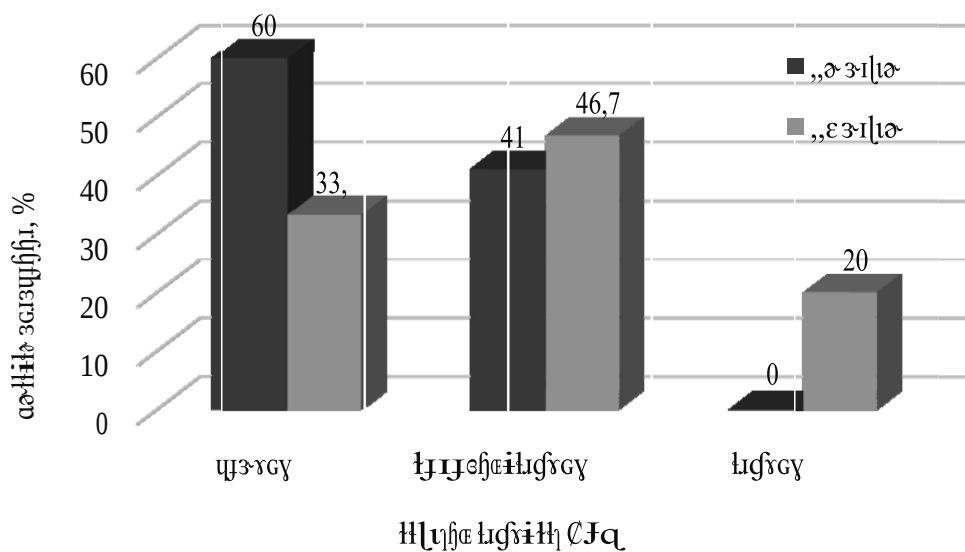


Рис. 2. Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за важкістю перебігу БОС (%).

Як видно з отриманих результатів, частота виявлення пацієнтів із середньоважким перебігом захворювання була майже однаковою в обох групах ($p=0,602$ за критерієм χ^2 Пірсона), водночас діти з легким перебігом БОС достовірно переважали в Іа групі, ніж в ІІб групі ($\chi^2=4,28$, $p=0,038$). Крім того, важкий перебіг БОС не реєструвався у пацієнтів, яким проводили корекцію рівня забезпеченості VD на відміну від пацієнтів, які не приймали холекальциферол.

Обговорення. Результати проведеного дослідження показали, що у дітей раннього віку

за наявності повторних епізодів БОС в анамнезі захворювання характеризується більш важким перебігом та супроводжується розвитком синдрому дихальної недостатності.

Особлива увага багатьох вчених досі приділяється вивченню найбільш значимих клініко-анамнестичних предикторів розвитку повторної бронхіальної обструкції на фоні ГРВІ у дітей раннього віку. Деякі дослідження вказують на певний зв'язок між частотою епізодів БОС та обтяженим сімейним алергологічним анамнезом, наявністю atopічних захворювань у дитини, пасивним курінням,



віком пацієнтів, раннім початком захворювання, частотою ГРВІ (6 і більше епізодів за рік), тривалістю грудного вигодовування [14, 15, 16]. За нашими даними, формуванню повторної бронхіальної обструкції в дітей перших трьох років життя значно сприяли обтяжений сімейний алергоанамнез, що збігається з результатами дослідження *Olivia A. A. Costa Bessa et al.* (2014) та *S.J. Niruban et al.* (2014) [14, 17]. Куріння матері під час вагітності або після пологів – також вагомий фактор ризику повторного БОС у дітей раннього віку. Крім того, рекурентні респіраторні інфекції в анамнезі сприяли повторному перебігу захворювання, що узгоджується з даними *О.Є. Абатурова і співавт.* (2015). Серед усіх досліджуваних факторів на частоту БОС у найбільшій мірі впливав рівень VD [18].

За останні десять років значно зросла кількість наукових досліджень, які демонструють вплив VD на частоту й тяжкість перебігу інфекційних захворювань вірусної етіології. Ризик гострих респіраторних захворювань із рекурентним перебігом підвищується за наявності недостатнього рівня забезпеченості VD [19]. За результатами нашого дослідження, у переважній більшості пацієнтів із повторним перебігом БОС рівень забезпеченості VD відповідав критеріям дефіциту. Аналогічні результати були отримані в дослідженнях *Santosh Prasad et al.* (2016) [20]. Крім того, за наявності низького рівня забезпеченості VD захворювання характеризується більш важким перебігом.

Зрозуміло, що рівень забезпеченості VD залежить від багатьох чинників, починаючи з географічних (широта, сезон року, час доби, тінь, забрудненість повітря) і закінчуючи нутритивним статусом та наявністю супутніх захворювань. Так чи інакше в нашому дослідженні рівень саплементації холекальциферолу та вік пацієнтів виявилися найбільш важкими. Ними встановлено, що при відсутності регулярного застосування вітаміну D рівень 25(OH)D у сироватці крові був вдвічі нижчим, ніж за наявності постійного прийому даного вітаміну. Отже, максимальний ризик виникнення дефіциту VD визначався у дітей старше 18 місяців та у тих, які зовсім не отримували вітамін D у профілактичній дозі протягом перших трьох років життя. Проте у дослідженні *Durmaz et al.* (2013), навпаки, регулярний прийом холекальциферолу не мав суттєвого впливу на рівень забезпеченості VD [21].

Незважаючи на високий рівень дефіциту VD у дітей із повторними епізодами БОС, порушень кальцієво-дисбалансу ми не виявили.

Вивчення особливостей продукції IFN- γ та IL-4 в крові у дітей із повторними епізодами БОС в анамнезі не виявило суттєвих змін у порівнянні з пацієнтами з епізодичним БОС. У обох випадках перебіг захворювання супроводжувався однаковим підвищенням рівня IFN- γ в гострому періоді захворювання, що пояснюється фізіологічною активацією Th1-імунних реакцій при вірусних інфекціях. З іншого боку, ми не виявили ознак переважання Th2-імунної відповіді у дітей із повторним БОС, оскільки рівень IL-4 виявився навіть нижчим, ніж у пацієнтів з епізодичним БОС, що не мало суттєвого клінічного значення. Виявлений взаємозв'язок між досліджуваними імунологічними показниками у дітей із повторними епізодами БОС свідчить про нормальну взаємодію між Th1 і Th2 типу імунних реакцій у ході перебігу захворювання. Згідно з літературними даними, VD є прямим та непрямым регулятором Т-клітин [6]. Проте в нашому дослідженні ніяких взаємозв'язків між 25(OH)D у сироватці крові та показниками цитокінового профілю ми не виявили.

Отримані нами дані щодо проведеної корекції дефіциту VD у дітей раннього віку, схильних до повторних епізодів БОС, свідчать про позитивний вплив щоденного застосування препарату вітаміну D3 у дозі 1000 МО не тільки на частоту епізодів БОС, але й на тяжкість його перебігу. По-перше, наприкінці дослідження серед обстежених пацієнтів спостерігалось підвищення рівня забезпеченості VD вдвічі при одночасному зменшенні частки пацієнтів зі встановленим дефіцитом на 50 %. По-друге, частота повторних епізодів БОС протягом року на фоні застосування вітаміну D3 зменшилася на 20 % у порівнянні з пацієнтами, яким не проводилась корекція статусу VD. Крім того, серед пацієнтів, які отримували вітамін D3 важкий перебіг захворювання не реєструвався на відміну від дітей, яким не призначався вітамін D3. Так, за даними дослідження *Adrian R. Martineau et al.* (2017), застосування вітаміну D знижує ризик інфекцій верхніх дихальних шляхів серед усіх учасників віком від 0 до 95 років, і в тому числі у дітей раннього віку [22].

Висновки

1. Дефіцит 25(OH)D у крові є одним із основних факторів ризику формування повторних епізодів БОС у дітей раннього віку.

Більш того, за наявності низького рівня забезпеченості VD (показник 25(OH)D у сироватці крові нижче 30 нг/мл) захворювання характеризується більш важким перебігом. У свою чергу, розвиток недостатності або дефіциту VD у найбільшій мірі визначається низьким рівнем його саплементації.

2. Серед інших факторів ризику повторного перебігу захворювання ми виявили обтяжений сімейний алергологічний анамнез, куріння матері під час вагітності або після пологів, повторні респіраторні інфекції в анамнезі.

3. Імунологічні параметри, а саме: рівень IFN- γ та IL-4 в гострій фазі захворювання не можуть розглядатись як предиктори повторних епізодів БОС і не пов'язані з сироватковим рівнем 25(OH)D.

4. Застосування препарату вітаміну D3 у дозі 1000 МО/добу протягом року у дітей раннього віку, схильних до повторного перебігу БОС, дозволяє зменшити як частоту, так і важкість його епізодів, а також підвищити рівень 25(OH)D у сироватці крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров О.Є. Молекулярні механізми формування повторних гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку / О.Є. Абатуров, О.О. Русакова // Медичні перспективи. – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 88–94. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2015_20_2_16.
2. Юлиш Е.И. О факторах риска развития бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста / Е.И. Юлиш, Ю.А. Сорока, О.Е. Чернышева // Здоровье ребенка. – 2012. – Т. 41, № 6. – С. 85–88.
3. Stephen Oo. The wheezing child: an algorithm / Oo. Stephen, Peter Le Souëf // Australian Family Physician. – 2015. – Vol. 44, № 6. – P. 360–364. Режим доступу до журн.: <http://www.racgp.org.au/afp/2015/june/the-wheezing-child-an-algorithm>.
4. Lee J. A review on vitamin D deficiency treatment in pediatric patients / Ji Yeon Lee, Tsz-Yin So, Jennifer Thackray // J. Pediatr. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 18, № 4. – P. 277–291. doi: 10.5863/1551-6776-18.4.277.
5. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents / Michelle Science, Jonathon L. Maguire, Margaret L. Russell [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 57, № 3. – P. 392–397. doi: 10.1093/cid/cit289.
6. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / За ред. проф. В.В. Поворознюка, проф. П. Плудовські. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. – 262 с.
7. Квашніна Л.В. Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забули / Л.В. Квашніна // Здоров'я України. – грудень 2017. – С. 29–31.
8. Antimicrobial implications of vitamin D / D.A. Youssef, Christopher WT Miller, Adel M El-Abbassi [et al.] // Dermatoendocrinol. – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 220–229. doi: 10.4161/derm.3.4.15027.
9. Абатуров А.Е. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов / А.Е. Абатуров, Н.Ю. Завгородняя // Здоровье ребенка. – 2012. – Т. 36, № 1. – С. 105–111.
10. Miyauchi K. Helper T cell responses to respiratory viruses in the lung: development, virus suppression, and pathogenesis / Kosuke Miyauchi // Viral Immunology. – 2017. – Vol. 30, № 6. – P. 421–430. doi: 10.1089/vim.2017.0018.
11. Holick Michael F. Vitamin D: AD-Lightful Vitamin for Health / Michael F. Holick // Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 255–267. doi: 10.1177/0148607111430189.
12. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis / Shawn L. Ralston, Allan S. Lieberthal, H. Cody Meissner [et al.] // Pediatrics. – 2014. – Vol. 134, № 5. – P. 1474–1502. doi: 10.1542/peds.2014-2742.
13. Майданник В.Г. Современные подходы к профилактике и лечению витамин D-дефицитного рахита: позиция доказательной медицины / В.Г. Майданник, С.М. Демчук. – Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 133–143.
14. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life / Olivia A. A. Costa Bessa, Álvaro J. Madeiro Leite, Dirceu Solé [et al.] // Jornal de Pediatria. – 2014. – Vol. 90, № 2. – P. 190–196. doi: 10.1016/j.jpedp.2013.08.005.
15. The impact of vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem / Abdulbari Bener, Mohammad S. Ehlayel, Hale Z. Bener [et al.] // J. Family Community Med. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 154–161. doi: 10.4103/2230-8229.142967.



16. Evaluation of airway reactivity and immune characteristics as risk factors for wheezing early in life/Weiguo Yao, Florencia M. Barbé-Tuana, Conrado J. Llapur [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2010. – Vol. 126, № 3. – P. 483–488. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.028.
17. Association of vitamin D with respiratory outcomes in Canadian children / S.J. Niruban, K. Alagiakrishnan, J. Beach [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2014. – Vol. 68, № 12. – P. 1–7. doi: 10.1038/ejcn.2014.121.
18. Абатуров О.Є. Прогнозування індивідуального ризику бронхіальної обструкції при гострих бронхітах у дітей раннього віку / О.Є. Абатуров, О.О. Русакова // *Здоров'я ребенка*. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 55–60. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2015_1_11.
19. Del Fiol FS. Vitamin D and respiratory infections / Fernando de Sa Del Fiol, Silvio Barberato-Filho, Luciane Cruz Lopes // *J. Infect. Dev. Ctries*. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 355–361. doi: 10.3855/jidc.5711.
20. Prasad S. A Hospital Based Study to Establish the Correlation between Recurrent Wheeze and Vitamin D Deficiency Among Children of Age Group Less than 3 Years in Indian Scenario / S. Prasad, R. Rana, R. Sheth // *J Clin Diagn Res*. – 2016. – Vol. 10, № 2. – P. 18–21. doi: 10.7860/JCDR/2016/17318.7287.
21. Durmaz C. Serum Vitamin D Levels Among Recurrently Wheezy Infants / C. Durmaz, S. Asilsoy, B. Güç Usta // *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. – 2013. – Vol. 33, № 6. – P. 1337–1343. doi: 10.5336/medsci.2012-30610.
22. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data / Adrian R Martineau, David A Jolliffe, Richard L Hooper [et al.] // *BMJ*. – 2017. – P. 356–369. doi: 10.1136/bmj.i6583.

REFERENCES

1. AbaturOV OE, Rusakova OO. Molecular mechanisms of formation of recurrent acute obstructive bronchitis in young children. Medical perspectives. 2015;20(2):88-94. Availability: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2015_20_2_16. (in Ukrainian).
2. Yulish EI, Soroka YA, Chernyisheva OE. About risk factors of bronchial obstructive syndrome in children of early age. *Zdorov'ye Rebenka*. 2012;41(6):85-88. (In Russian).
3. Oo Stephen, Peter Le Souëf. The wheezing child: an algorithm. *Australian Family Physician*. 2015 June;44(6):360-364. Availability: <http://www.racgp.org.au/afp/2015/june/the-wheezing-child-an-algorithm>.
4. Lee JY, So TY, Thackray J. A Review on Vitamin D Deficiency Treatment in Pediatric Patients. 2013;18(4):277-291. doi:10.5863/1551-6776-18.4.277.
5. Science M, Maguire JL, Russell ML, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(3):392– 397. doi: 10.1093/cid/cit289.
6. Povoroznyuk VV, Pludowski P. Vitamin D deficiency and insufficiency: epidemiology, diagnosis, prophylaxis, treatment. Donetsk: Publishing House Zaslavsky; 2014:262. (in Ukrainian).
7. Kvashnina LV. Vitamin D in different periods of childhood: what we know, what to remember and what we forgot. *Health of Ukraine*. December 2017:29-31. (in Ukrainian).
8. Youssef DA, Christopher WT Miller, Adel M El-Abbassi, et al. Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinology*. 2011;3(4):220-229. doi:10.4161/derm.3.4.15027.
9. AbaturOV OE, Zavgorodnyaya NY. Vitamin D-dependent products of antimicrobial peptides. *Zdorov'ye Rebenka*. 2012;36(1):105-111. (in Russian).
10. Miyauchi K. Helper T cell response to respiratory viruses in the lung: development, virus suppression, and pathogenesis. *Viral Immunology*. 2017;30(6):421-430. doi: 10.1089/vim.2017.0018.
11. Holick MF. Vitamin D: A D-Lightful Vitamin for Health. *Endocrinol. Metab*. 2012;27(4):255-267. doi: 10.1177/0148607111430189.
12. Shawn L. Ralston, Allan S, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014 November;134(5):1474-1502. doi: 10.1542/peds.2014-2742.
13. Majdannyyk VG, Demchuk SM. Modern approaches to the prevention and treatment of vitamin D-deficient rickets from the standpoint of evidence-based medicine. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2015;8(1):133-143. (in Russian).
14. Bessa OAAC, Leite ÁJM, Solé D, Mallol J. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life. *Jornal de Pediatria*. 2014;90(2):190-196. doi: 10.1016/j.jpedp.2013.08.005.



15. Bener A, Ehlayel MS, Bener HZ, Hamid Q. The impact of vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem. *J. Family Community Med.* 2014 Sep-Dec;21(3):154–161. doi: 10.4103/2230-8229.142967.
16. Yao W, Barbé-Tuana FM, Llapur CJ, et al. Evaluation of airway reactivity and immune characteristics as risk factors for wheezing early in life. 2010;126(3):483-488. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.028.
17. Niruban SJ, Alagiakrishnan K, Beach J, Senthilselvan A. Association of vitamin D with respiratory outcomes in Canadian children. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2014;68(12):1-7. doi: 10.1038/ejcn.2014.121.
18. Abaturov OE, Rusakova OO. Prediction of the individual risk of bronchial obstruction in acute bronchitis in infants. *Zdorov'ye Rebenka.* 2015;60(1):55-60. Availability: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2015_1_11. (in Ukrainian).
19. Del Fiol FS, Barberato-Filho S, Lopes LC. Vitamin D and respiratory infections. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2015;9(4):355-361. doi:10.3855/jidc.5711.
20. Prasad S, Rana RK, Sheth R. A Hospital Based Study to Establish the Correlation between Recurrent Wheeze and Vitamin D Deficiency Among Children of Age Group Less than 3 Years in Indian Scenario. *J Clin Diagn Res.* 2016 Feb;10(2):18-21. doi:10.7860/JCDR/2016/17318.7287.
21. Durmaz C, Asilsoy S, Usta Güç B. Serum Vitamin D Levels Among Recurrently Wheezy Infants. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2013;33(6):1337-1343. doi:10.5336/medsci.2012-30610.
22. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356. doi:10.1136/bmj.i6583.

Отримано 14.05.18 р.

