

УДК 616.22-053.2:615.356(577.161.1.017.22)

ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ
РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.Н.Власова, И.Н.Гаймоленко, О.А.Тихоненко

*Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,
672090, г. Чита, ул. Горького, 39А*

РЕЗЮМЕ

Проведён анализ уровней метаболитов витамина D (1,25-дигидроксивитамина D) и уровня α -дефензинов 1-3 в сыворотке крови с целью оценки эффективности применения холекальциферола (витамин D₃) у детей с рекуррентными заболеваниями респираторной системы. В исследование включено 103 ребёнка, из них 89 из группы частых рекуррентных заболеваний респираторного тракта. Критерием включения детей в данную группу явилась частота ОРЗ более 8 раз в год. Повторно болеющие дети были разделены на 2 группы: группа 1 (контрольная), в которой 38 детей получали витамин D₃, группа 2 (сравнения), где – 30 детей не получали витамин D₃. В 3 группу вошли 35 практически здоровых детей. Витамин D применялся у детей в группе контроля по 1 капле (500 МЕд) 1 раз в сутки в течение периода адаптации к школе (3 месяца). В результате исследования выявлено статистически достоверное ($p=0,05$) снижение концентрации 1,25-дигидроксивитамина D в контрольной группе ($126,8\pm 12,6$ пмоль/л) и в группе сравнения ($110,5\pm 3,7$ пмоль/л), по сравнению со здоровыми детьми ($169,0\pm 48,1$ пмоль/л). Концентрация α -дефензинов 1-3 в сыворотке крови контрольной группы ($258,2\pm 35,0$ пг/мл) и группы сравнения ($222,2\pm 37,3$ пг/мл) была, соответственно, в 2 и 1,7 раза выше ($p=0,05$), чем у здоровых детей ($127,2\pm 45,7$ пг/мл). Через 3 месяца концентрация метаболитов витамина D в контрольной группе увеличилась в 1,5 раза ($239,8\pm 10,5$ пмоль/л) по сравнению со здоровыми детьми. Уменьшение частоты респираторных заболеваний у детей контрольной группы сопровождалось снижением уровней α -дефензинов 1-3 в сыворотке крови в 2,4 раза ($105,9\pm 35,0$ пг/мл). На основании полученных данных, возможной причиной частой респираторной заболеваемости у детей является дефицит метаболитов витамина D. На фоне применения холекальциферола выявлено увеличение 1,25-дигидроксивитамина D в 1,8 раза и снижение уровня α -дефензинов 1-3 в 2,4 раза, уменьшение заболеваемости респираторными инфекциями в 2 раза.

Ключевые слова: рекуррентные респираторные заболевания, холекальциферол, витамин D.

SUMMARY

THE USE OF CHOLECALCIFEROL IN
CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY
DISEASES

A.N.Vlasova, I.N.Gaymolenco, O.A.Tihonenko

*Chita State Medical Academy, 39A Gorkogo Str., Chita,
672090, Russian Federation*

The analysis of the levels of metabolites of vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D) and the level of α -defensins 1-3 in serum was done to assess the efficacy of cholecalciferol (vitamin D₃) in children with recurrent diseases of the respiratory system. The study included 103 children, 89 of whom were from the group of frequent recurrent respiratory diseases. The frequency of acute respiratory infections more than 8 times a year became the criterion for inclusion of children in the group. The children with recurrent diseases were divided into two groups: the first group (control), where 38 children took vitamin D₃, and the second group (comparison), where 30 children did not get vitamin D₃. The third group included 35 almost healthy children. Vitamin D was used in children in the control group by 1 drop (500 IU) 1 time per day during the period of adaptation to school (3 months). At the end of the study it was revealed that there was statistically reliable ($p=0.05$) reduction in the concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in the control group (126.8 ± 12.6 pmol/l) and in the comparison group (110.5 ± 3.7 pmol/l) as compared with healthy children (169.0 ± 48.1 pmol/l). The concentration of α -defensins 1-3 in the serum of the control group (258.2 ± 35.0 pg/ml) and the comparison group (222.2 ± 37.3 pg/ml) was 2 and 1.7 times higher ($p=0.05$), respectively, than in healthy children (127.2 ± 45.70 pg/ml). After 3 months the concentration of vitamin D metabolites in the control group was 1.5 times higher (239.8 ± 10.5 pmol/l) compared with healthy children. The reduction of the incidence of respiratory diseases in children of the control group was accompanied by 2.4 times decrease of α -defensins 1-3 in the serum (105.9 ± 35.0 pg/ml). Taking into account the data obtained, the possible cause of frequent respiratory diseases in children can be the lack of metabolites of vitamin D. The intake of cholecalciferol showed 1.8 times increase of 1,25-dihydroxyvitamin D and 2.4 times reduction of α -defensins 1-3, 2 times reduction in the incidence of respiratory infections.

Key words: recurrent respiratory infections, cholecalciferol, vitamin D.

В основе современных представлений о патогенезе инфекционных заболеваний все более значимое место занимает иммунопатогенез, который рассматривается через призму взаимоотношений факторов микро- и макроорганизмов [3]. Особое значение имеет понимание состояния иммунной системы у детей, подверженных частым инфекционным заболеваниям. Дети с рекуррентными респираторными заболеваниями в на-

стоящее время составляют одну из самых многочисленных групп диспансерного наблюдения (от 15 до 50% всех детей). Наибольшее число таких пациентов выявляется в раннем и дошкольном возрасте, который характеризуется повышенной чувствительностью организма ребенка к респираторным инфекциям [5]. Ежегодно дети данной возрастной группы переносят более 8 эпизодов острого респираторного заболевания (ОРЗ).

В литературе имеется достаточное количество работ, посвященных состоянию иммунитета. Изучены такие показатели, как IgA, IgM, IgE, IgG, C4 компонент комплемента, α - и γ -интерферон, CD3+, CD4+, CD8+ [5]. Среди современных исследований встречаются работы по влиянию витамина D на состояние иммунитета [1, 4, 8, 9, 11]. Большое внимание уделяется иммуномодулирующему и противовоспалительному эффектам кальцитриола (витамина D₃). На данный момент огромным вкладом в изучение влияния витамина D₃ на иммунную систему является открытие рецепторов к кальцитриолу на многих клетках иммунной системы, а также способности мононуклеарных фагоцитов к продукции 1,25(OH)₂D₃ [1, 2, 4, 6–9]. Катионные антимикробные пептиды являются важными компонентами иммунной системы, которые играют ключевую роль в обеспечении первой линии защиты макроорганизма от инфекции.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности применения холекальциферола (Аквдетрим®, витамин D₃) у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое сравнительное контролируемое исследование, в которое включено 103 ребенка, из них 89 из группы частых рекуррентных заболеваний респираторного тракта. Средний возраст детей составил 6,9±0,1 года, из них девочек 31 (35%), мальчиков 58 (65%). Критерием включения детей в данную группу явилась частота ОРЗ более 8 раз в год. В структуре заболеваний преобладал острый ринофарингит – в 90% случаев, острый бронхит – 5%, острый фарингит и острый тонзиллит встречались у 5% детей. Критериями исключения явились хронические заболевания органов и систем. Повторно болеющие дети были разделены на две группы: в 1 группе (контрольной) 38 детей получали витамин D₃; во 2 группе (сравнения) 30 детей не получали витамин D₃. В 3 группу вошли 35 практически здоровых детей, средний возраст которых составил 6,9±0,2 года, в том числе девочек 19 (54%), мальчиков – 16 (46%). Исследование проведено в период адаптации детей-первоклассников к школе (сентябрь-ноябрь 2013 года).

Витамин D применялся в профилактической дозе по 1 капле (500 ME) 1 раз в сутки в течение периода адаптации к школе (3 месяца). За время наблюдения нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией, не наблюдалось.

Оценка эффективности витамина D проводилась через 3 месяца после применения препарата по сле-

дующим критериям: клинические данные – частота ОРЗ в период адаптации, устанавливаемая с помощью индекса резистентности (ИР), который рассчитывался как отношение количества респираторных заболеваний за период наблюдения к числу месяцев наблюдения; лабораторные методы исследования – определение уровней метаболитов витамина D (1,25-дигидроксивитамина D) в сыворотке крови с использованием основанного на методе иммуноферментного анализа теста IDS OSTEIA 1,25-Hydroxy Vitamin D, и определение уровня α -дефензинов 1-3 в сыворотке крови (иммуноферментный анализ «Бест»).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2013. Проверку на нормальность распределения статистических показателей проводили путем построения гистограмм в программе Statistica 10.0. При соответствии данных нормальному распределению значения количественных признаков представляли в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Различия между группами выявлялись при помощи критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе уровня метаболитов витамина D в сыворотке крови, выявлено уменьшение концентрации 1,25-дигидроксивитамина D у детей с частой респираторной заболеваемостью на 15% по сравнению со здоровыми детьми ($p=0,05$), с чем возможно связана повышенная заболеваемость в данной группе (табл. 1). Дефицит витамина D увеличивает риск заболевания гриппом и острыми инфекциями дыхательных путей. Это объясняется тем, что холекальциферол стимулирует процессы хемотаксиса и фагоцитарную активность моноцитов и макрофагов, активизирует естественные киллеры, усиливая способность организма противостоять инфекционным заболеваниям. Экспериментальные данные свидетельствуют, что витамин D участвует в противовирусном ответе, особенно против оболочечных вирусов. По всей вероятности, вирулицидная активность витамина D опосредована его способностью индуцировать экспрессию антимикробных пептидов – дефензинов и кателицидина [10]. Это положение подтверждается полученными данными, которые указывают на наличие высокой концентрации дефензинов в группах детей с повторными респираторными заболеваниями. Концентрация α -дефензинов 1-3 в сыворотке крови контрольной группы и группы сравнения, соответственно, в 2 и 1,7 раза выше, чем у здоровых детей (табл. 1).

На фоне профилактического применения препарата у детей контрольной группы через 3 месяца выявлено увеличение концентрации метаболитов витамина D (табл. 2). Концентрация 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриола, витамина D₃) в контрольной группе увеличилась на 40% ($p=0,005$), что в 1,5 раза выше, чем у здоровых детей. В группе сравнения выявлено стати-

стически незначимое увеличение метаболитов витамина D на 6% ($p=0,06$), что сопровождалось частой респираторной заболеваемостью. Индекс резистентности в контрольной группе составил – 0,2, в группе сравнения – 0,5, что свидетельствует о снижении уровня заболеваемости в 2 раза у детей на фоне профилактического применения холекальциферола.

Уменьшение частоты респираторных заболеваний у детей контрольной группы сопровождалось достоверным снижением уровней α -дефензинов 1-3 в сыворотке крови в 2,4 раза, которые являются неспецифическими маркерами степени защиты организма ребенка от инфекционных агентов и характеризуют активность воспалительных процессов (табл. 2).

Таблица 1

Уровень метаболитов витамина D у детей (M±SD)

Показатели	Часто болеющие дети	Здоровые дети	p
1,25-дигидроксивитамин D, пмоль/л	136,5±13,6	169,0±48,1	0,04
Дефензины, пг/мл	243,8±60	127,2±45,7	0,05

Примечание: p – значимость различий между группами по критерию Манна-Уитни.

Таблица 2

Динамика уровня метаболитов витамина D и маркёров воспаления на фоне применения холекальциферола (M±SD)

Показатели	Контрольная группа		Группа сравнения		Здоровые дети
	Исходные данные	Через 3 месяца	Исходные данные	Через 3 месяца	
1,25-дигидроксивитамин D, пмоль/л	126,8±12,6	239,8±10,5*	110,5±3,7	131,2±18,6	169,0±48,1
α -дефензины 1-3, пг/мл	258,2±35,0	105,9±35,0*	222,2±37,3	172,0±44,0	127,2±45,7

Примечание: * – уровень статистической значимости различий ($p<0,05$) в сравнении с исходными данными (по критерию Манна-Уитни).

На основании полученных данных можно предположить, что возможной причиной частой респираторной заболеваемости у детей является дефицит метаболитов витамина D. Данное состояние характеризуется высокой активностью маркеров неспецифического воспаления и сопровождается повышением уровня α -дефензинов 1-3 в сыворотке крови у детей. На фоне применения витамина D (Аквдетрим®) выявлено статистически значимое увеличение концентрации метаболитов витамина D и снижение уровня α -дефензинов 1-3, что сопровождается уменьшением количества острых респираторных инфекций у детей-первоклассников в период адаптации к школе.

Выводы

1. Частая респираторная заболеваемость у детей-первоклассников сопровождается дефицитом 1,25-дигидроксивитамина D и увеличением концентрации кателецидинов (α -дефензинов 1-3) в сыворотке крови.
2. На фоне применения холекальциферола выявлено статистически значимое увеличение 1,25-дигидроксивитамина D (в 1,8 раза) и снижение уровня α -дефензинов 1-3 (в 2,4 раза).
3. Заболеваемость респираторными инфекциями у детей на фоне профилактического применения холекальциферола уменьшилась в 2 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е., Завгородняя Н.Ю. Витамин D-за-

висимая продукция антимикробных пептидов // Здоровье ребенка. 2012. №1(36). С.105–111.
 2. Геппе Н.А. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов // РМЖ. 2012. №24. С.1222–1228.
 3. Железникова Г.Ф., Иванов В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. СПб.: Фолиант, 2007. 256 с.
 4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Современные представления о физиологической роли здоровых и больных детей // Педиатрия. 2008. Т.87, №4. С.124–130.
 5. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. 2005. №1. С.66–73.
 6. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С.Г.Семин, Л.В.Волкова, А.Б.Моисеев, Н.В.Никитина // Педиатрия. 2012. Т.91, №2. С.122–131.
 7. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D // Педиатрия. 2011. Т.90, №6. С.113–119.
 8. Cantorna M.T., Mahon B.D. D-hormone and the immune system // J. Rheumatol. Suppl. 2005. Vol.76. P.11–20.
 9. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. / С.Е.Нayes [et al.] // Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand). 2003. Vol.49, №2. P.277–300.
 10. Differential effects of alpha- and beta-defensin on cytokine production by cultured human bronchial epithelial

cells / N.Sakamoto [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2005. Vol.288, №3. L508–513.

11. Tavera-Mendoza L.E, White J.H. Cell Defenses and the Sunshine Vitamin // *Sci. Am.* 2007. Vol.297, №5. P.62–72.

REFERENCES

1. Abaturov A.E., Zavgorodnyaya N.Yu. *Zdorov'e rebenka* 2012; 1:105–111.

2. Gepe N.A., Ozerskaya I.V., Malyavina U.S. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2012; 24:1222–1228.

3. Zheleznikova G.F., Ivanov V.V., Monakhova N.E. Options of immunopathogenesis of acute infections in children. St. Petersburg: Foliant; 2007 (in russian).

4. Korovina N.A., Zakharova I.N., Dmitrieva Y.A. *Pediatrics* 2008; 87(4):124–130.

5. Samsygina G.A. *Pediatrics* 2005; 1:66–73.

6. Semin S.G., Volkova L.V., Moiseev A.B., Nikitina N.V. *Pediatrics* 2012; 91(2):122–131.

7. Spirichev V.B. *Pediatrics* 2011; 90(6):113–119.

8. Cantorna M.T., Mahon B.D. D-hormone and the immune system. *J. Rheumatol. Suppl.* 2005; 76:11–20.

9. Hayes C.E., Nashold F.E., Spach K.M., Pedersen L.B. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)* 2003; 49(2):277–300.

10. Sakamoto N., Mukae H., Fujii T., Ishii H., Yoshioka S., Kakugawa T., Sugiyama K., Mizuta Y., Kadota J., Nakazato M., Kohno S. Differential effects of alpha- and beta-defensin on cytokine production by cultured human bronchial epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2005; 288(3):508–513.

11. Tavera-Mendoza L.E, White J.H. Cell Defenses and the Sunshine Vitamin. *Sci. Am.* 2007; 297(5):62–72.

Поступила 23.04.2015

Контактная информация

Анна Николаевна Власова,

аспирант, ассистент кафедры педиатрии,

Читинская государственная медицинская академия,

672090, г. Чита, ул. Горького, 39А.

E-mail: annamustang@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anna N. Vlasova,

MD, Postgraduate student, Assistant of Department of Pediatrics,

Chita State Medical Academy,

39A Gorkogo Str., Chita, 672090, Russian Federation.

E-mail: annamustang@mail.ru