

© Коллектив авторов, 2015

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД АДАПТАЦИИ К ШКОЛЕ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, РФ

Vlasova A.N., Gaymolenko I.N., Tikhonenko O.A., Potapova N.L.

THE EFFECTIVENESS OF VITAMIN D IN CHILDREN DURING SCHOOL ADAPTATION PERIOD

Chita State Medical Academy, Russia

Проведен анализ уровней метаболитов витамина D (25-гидроксивитамина 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 ребенка, из них 89 из группы частых рекуррентных заболеваний респираторного тракта. Критерием включения детей в группу явилась частота ОРЗ более 8 раз в год. Дети были разделены на 3 группы: основная группа – 38 человек; группа сравнения – 30 детей, здоровые дети – 35. Витамин D применялся у детей основной группы по 1 капле (500 ME) 1 раз в сутки в течение периода адаптации к школе (3 месяца). Выявлена сниженная концентрация 25-гидроксивитамина D в основной группе – $38,4 \pm 1,6$ нмоль/л, в группе сравнения – $33,4 \pm 35,3$ нмоль/л, по сравнению со здоровыми детьми ($78,3 \pm 5,1$ нмоль/л) ($p=0,05$). Концентрация α -дефензинов 1–3 в сыворотке крови основной группы ($258,2 \pm 35$ пг/мл) и группы сравнения ($222,2 \pm 37,3$ пг/мл) в 2 и 1,7 раза была выше, чем у здоровых детей – $127,2 \pm 45,7$ пг/мл ($p=0,05$). Уменьшение частоты респираторных заболеваний у детей основной группы сопровождалось снижением уровней α -дефензинов 1–3 в сыворотке крови в 1,2 раза ($215,0 \pm 85$ пг/мл). На основании полученных данных, возможной причиной частой респираторной заболеваемости у детей является дефицит метаболитов витамина D.

Ключевые слова: дети с частыми рекуррентными респираторными заболеваниями, холекальциферол, витамин D, α -дефензины.

The article analyses levels of vitamin D metabolites (25-hydroxyvitamin D) and level of α -defensins 1–3 in serum to evaluate efficacy of cholecalciferol (vitamin D₃) in children with recurrent respiratory diseases. The study included 103 children, 89 from the group of common recurrent respiratory tract diseases. The criterion for inclusion was the frequency of acute respiratory infections (more than 8 times a year). Children were divided into 3 groups: basic – 38 children; the comparison group – 30 children, healthy children – 35. Vitamin D was used in basic group by 1 gut (500 IU), 1 time per day for an adaptation period (3 months). Results showed a reduction of 25-hydroxyvitamin D concentration in the basic group – $38,4 \pm 1,6$ nmol/L, in the comparison group – $33,4 \pm 35,3$ nmol/L, comparing to healthy children ($78,3 \pm 5,1$ nmol/l), $p=0,05$. α -defensins 1–3 concentration in the serum in the basic group ($258,2 \pm 35$ pg/ml) and control group ($222,2 \pm 37,3$ pg/ml) 2 and 1,7 times higher than that in healthy children – $127,2 \pm 45,7$ pg/ml ($p=0,05$). Reducing

Контактная информация:

Власова Анна Николаевна – асс. каф. педиатрии
ГБОУ ВПО Читинская государственная
медицинская академия, заочный аспирант
Адрес: Россия, 672090, Забайкальский край,
г. Чита, ул. Горького, 39а
Тел.: (924) 388-72-68, E-mail: annamustang@mail.ru
Статья поступила 23.03.15,
принята к печати 24.06.15.

Contact Information:

Vlasova Anna Nikolaevna – post-graduate student,
Chita State Medical Academy
Address: Russia, 672090, Zabaykalsky Krai,
Chita, Gorky str., 39a
Tel.: (924) 388-72-68, E-mail: annamustang@mail.ru
Received on Mar. 23, 2015,
submitted for publication on Jun. 24, 2015.

the frequency of respiratory diseases in children of the basic group associated with decreased levels of α -defensins 1–3 in serum in 1,2 times (215 ± 85 pg/ml). Based on these data, a possible cause of frequent respiratory disease in children is the lack of metabolites of vitamin D.

Keywords: children with frequent recurrent respiratory infections, cholecalciferol, vitamin D, α -defensins.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) сохраняют ведущие позиции в структуре инфекционной патологии во всех возрастных группах и вследствие широкой распространенности представляют серьезную проблему здравоохранения [1].

Среди причин частых ОРЗ многими авторами подчеркивается роль расширенных контактов с потенциальными возбудителями с началом посещения детского дошкольного и школьного учреждения, а также низкой социальной культуры, дефектов ухода за детьми, неблагоприятных социально-бытовых условий, скученности, пассивного курения.

Дети с рекуррентными заболеваниями дыхательной системы в настоящее время составляют одну из самых многочисленных групп диспансерного наблюдения, доля которой колеблется от 15 до 50%. Наибольшая частота острых заболеваний бронхолегочной системы выявляется в раннем и дошкольном возрасте, характеризующемся повышенной чувствительностью организма ребенка к респираторным инфекциям [3–6].

Данная проблема диктует необходимость исследования влияния различных факторов на состояние резистентности детского организма. Среди современных исследований встречаются работы по влиянию витамина D на состояние иммунитета [4, 5, 8, 10, 11], реализующемуся через иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты активных метаболитов витамина D₃. В современных исследованиях значительно расширено представление о роли витамина D₃ в детском организме. В фокусе проблемы часто болеющих детей (ЧБД) особое значение приобретает открытие рецепторов к активной форме витамина D₃ – кальцитриолу на многих клетках иммунной системы [4, 5, 6, 7, 11, 12].

Причиной рецидивирующего течения респираторных заболеваний у детей зачастую является формирование очагов хронической инфекции ЛОР-органов, сопряженных с переключением «спящей» условно-патогенной микрофлоры в активное состояние. В свете этого известного, но не теряющего своей актуальности факта, особенно существенным является исследование эндогенных механизмов борьбы с персистирующими симптомами респираторной инфекции.

Одним из эффективных компонентов иммунной системы является комплекс катионных антимикробных пептидов – α , β -дефензинов, зарекомендовавших себя как компоненты первой линии защиты макроорганизма от вирусных и бактериальных инфекций.

На протяжении нескольких лет считалось, что важнейшими эффектами действия витамина D являются индукция дифференцировки моноцитов, стимуляция процесса фагоцитоза у макро-

фагов и усиление продукции и экспрессии антимикробных пептидов (АМП). Однако в последующем были представлены доказательства зависимости функционирования и других клеток от обеспечения витамином D. Установлено, что при активации образующих рецепторов кальцитриол способен индуцировать экспрессию α , β -дефензинов и кателицидина (LL-37) в моноцитах, а также в нейтрофилах и кератиноцитах, что и подтверждает широкий диапазон иммуномодулирующего действия кальцитриола. Эти данные имеют весомое значение в инициации изучения состояния механизмов антимикробной защиты в зависимости от обеспеченности организма ребенка витамином D₃ [10–12].

Целью данного исследования явилась оценка влияния профилактической дозы витамина D₃ (Аквадетрим) на уровень α -дефензинов и резистентности у детей-первоклассников с частыми респираторными заболеваниями в период адаптации к школе.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое сравнительное контролируемое исследование, в которое включены 103 ребенка, из них 68 с частыми рекуррентными заболеваниями респираторного тракта, 35 – здоровые дети.

Критерием включения детей в группу с частыми заболеваниями респираторной системы явилась частота ОРЗ более 8 раз в год. Критерии исключения: наличие хронических заболеваний органов и систем.

Группа ЧБД была разделена на 2 подгруппы: основная группа (1-я) – получали витамин D₃ – 38 человек; группа сравнения (2-я группа) – не получали витамин D₃ – 30 человек. Средний возраст детей составил $6,9 \pm 0,1$ лет, из них девочек – 30 (44%), мальчиков – 38 (56%).

В 3-ю группу вошли практически здоровые дети – 35 детей, средний возраст которых составил $6,9 \pm 0,2$ лет, девочек – 19 (54%), мальчиков – 16 (46%). Исследование проведено в период адаптации детей-первоклассников к школе.

Витамин D₃ применялся по схеме: по 1 капле (500 МЕ) 1 раз в сутки в течение периода адаптации к школе (3 месяца). За время наблюдения нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией, не наблюдалось.

Всем детям проводили клиническое обследование и определение индекса резистентности (ИР) исходно и через 3 месяца. ИР рассчитывали как отношение количества респираторных заболеваний за период наблюдения к числу месяцев наблюдения.

Измерение концентрации метаболита витамина D – 25-гидроксивитамина D проводили в сыворотке крови с использованием IDS OSTEIA

теста, основанного на методе иммуноферментного анализа, исходно и через 3 месяца. Для оценки степени нарушений витамин D-статуса использовали результаты проекта «Обеспеченность витамином D детей раннего возраста в Российской Федерации. Результаты фармакоэпидемиологического исследования «РОДНИЧОК», согласно которым средние значения нормы 25-гидроксивитамина D находятся в диапазоне от 75 до 125 нмоль/л, снижение концентрации 25-гидроксивитамина D менее 50 нмоль/л свидетельствует об умеренном дефиците, менее 25 нмоль/л – о выраженном дефиците [8].

С целью оценки напряжения антимикробной защиты определяли уровень α-дефензинов 1–3 в сыворотке крови в аналогичные сроки методом твердофазного ИФА – «Сэндвич»-методом.

Оценку эффективности применения витамина D₃ проводили по динамическому изменению следующих показателей: ИР, концентрация 25-гидроксивитамина D, концентрация α-дефензинов 1–3.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерных программ «Statistica-10.0», Microsoft Excel 2013 в соответствии с принципами доказательной медицины (С. Гланц, 1999, О.Ю. Реброва, 2002). 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±SD, где M – среднее значение количественного признака, SD – стандартное отклонение. Различия между несвязанными группами выявляли при помощи критерия Манна–Уитни, до и после профилактического применения витамина D – при помощи критерия Уилкоксона. Статистически значимыми различия считали при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Исходно в структуре заболеваний детей основной группы преобладал острый ринофарингит – в 90% случаев, острый простой бронхит и острый фарингит – 5%, острый тонзиллит – 5%. На фоне профилактического приема витамина D нозологическая структура достоверно не отличалась от первоначального уровня.

Учитывая нормативы уровня 25-гидроксивитамина D [8], нужно отметить, что концен-

Таблица 1

Уровень 25-гидроксивитамина D у наблюдаемых детей (M±SD)

Показатель	ЧБД	Здоровые дети	p*
25-гидроксивитамин D, нмоль/мл	36,2±4,5	78,3±5,1	0,05

*p – значимость различий в группах по критерию Манна–Уитни.

трация 25-гидроксивитамина D в группе здоровых детей соответствует общероссийскому уровню, однако она очень близка к нижней границе нормы. Картина витамин D-статуса ЧБД отражает дефицит 25-гидроксивитамина D – его уровень в 2 раза ниже по сравнению с группой здоровых (p=0,05) (табл. 1).

Через 3 месяца профилактического применения витамина D₃ в основной группе выявлено повышение концентрации 25-гидроксивитамина D в 2 раза по сравнению с исходным уровнем (табл. 2). При этом совершенно очевиден факт нарастания уровня 25-гидроксивитамина D до рекомендованной нормы у детей, получавших витамин D₃.

Завершающим этапом нашего исследования явилась оценка уровня α-дефензинов 1–3 в сыворотке крови. Известно, что уровень их продукции предопределяет течение острых респираторных инфекций, вызванных вирусами гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусами. Дефензины участвуют в саногенезе острых респираторных вирусных инфекций, снижая вирулентный потенциал возбудителя и модулируя иммунный ответ.

После применения витамина D₃ у детей основной группы мы наблюдали незначительное, статистически незначимое варьирование уровня α-дефензинов 1–3 в сыворотке крови. Данная картина представляется нам совершенно понятной, поскольку прием витамина D₃ увеличивает экспрессию маркеров воспаления. Следует помнить, что в период адаптации у ЧБД отмечались острые воспалительные заболевания, а, значит, имела необходимость напряженной «работы» системы АМП (табл. 3).

Таблица 2

Уровень 25-гидроксивитамина D₃ на фоне приема профилактической дозы витамина D (M±SD, нмоль/л)

Сроки исследования	Основная группа	Группа сравнения	Здоровые дети	p
Исходно	38,4±1,6	33,4±5,3	78,3±5,1	–
Через 3 месяца	78,4±8,4 *p=0,01	33,4±5,3	78,3±5,1	p**=0,06

*p – значимость различий по сравнению с исходным уровнем в основной группе по критерию Уилкоксона; **p – значимость различий показателей основной группы с группой сравнения по критерию Манна–Уитни.

Таблица 3

Уровень α -дефензинов 1–3 у наблюдаемых детей (M \pm SD)

Сроки исследования	Основная группа	Группа сравнения	Здоровые дети	p
	α -дефензины 1–3, пг/мл			
	1	2	3	
Исходный уровень	258,2 \pm 35	222,2 \pm 37,3	127,2 \pm 45,7	p \geq 0,05
Через 3 месяца	215 \pm 85	172 \pm 44		p ₁₋₃ =0,05 p ₂₋₃ =0,2

*p – значимость различий в группах по критерию Манна–Уитни.

Обращает на себя внимание более значительное снижение концентрации α -дефензинов 1–3 в группе детей с частыми рекуррентными заболеваниями, не принимавших витамин D₃. По нашему мнению, данная перемена является только одной из сторон этого сложного, зависящего от многих факторов защиты, процесса. Это доказывают результаты анализа ИР исходного уровня и через 3 месяца (табл. 4). Более низкие значения уровня α -дефензинов 1–3 через 3 месяца в группе сравнения обратно пропорциональны ИР. Это свидетельствует о недостаточной степени вирулицидной активности в противовирусном ответе, очевидно, ассоциированной с низкой активацией дефензин-системы.

Таблица 4

ИР в зависимости от наличия профилактического приема витамина D₃

Сроки исследования	Основная группа	Группа сравнения
Исходный уровень	0,7	
Через 3 месяца	0,2	0,5

Выводы

1. Умеренный дефицит 25-гидроксивитамина D сопровождается нарастанием частоты острых респираторных инфекций у детей младшего школьного возраста.
2. Прием профилактической дозы витами-

Солнце в капле!

АкваДетрим®
ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ
ВОДНЫЙ РАСТВОР ВИТАМИНА D₃¹

АкваДетрим®
(Колкальциферол)
водный раствор
витамина D₃
капли для приема
внутри 15 000 МЕ/мл

medana

РЕКЛАМА
Пер. уд. П.И. 014088/01

Водный раствор вит. D₃ всасывается в ЖКТ ребенка независимо от степени его зрелости и сопутствующей патологии^{2,3}



ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ: ОАО «АКРИХИН» 142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, 29, ТЕЛ. (495) 702-9506

1 <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на янв.2014

2 Инструкция по медицинскому применению Аквадетрим

3 Стенина О.И. «Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни» //Практика педиатра, февраль 2013

на D сопровождается сохранением равновесной исходному значению концентрации α -дефензинов 1–3.

3. Использование у младших школьников

малых доз витамина D (по 500 МЕ в день в течение 3 месяцев) приводит к повышению уровня обеспеченности витамином D и сокращению эпизодов ОРЗ.

Литература

1. Гепле Н.А., Озерская И.В., Малявина У.С. Цилиарный эпителий при инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов. Русский медицинский журнал. 2012; 24: 1222–1228.
2. Абатуров А.Е., Загородняя Н.Ю. Витамин D-зависимая продукция антимикробных пептидов. Клинические лекции. 2012; 1 (36): 105–111.
3. Железникова Г.Ф., Иванова 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 витамина D у здоровых и больных детей. Педиатрия. 2008; 87 (4): 124–130.
5. Семин С.Г., Волкова Л.В., Моисеев А.Б. Перспективы изучения биологической роли витамина D. Педиатрия. 2012; 91 (2): 122–131.
6. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. Педиатрия. 2005; 84 (1): 66–73.
7. Спиричев В.В. О биологических эффектах витамина D. Педиатрия. 2011; 90 (6): 113–119.
8. Громова О.А., Мальцев С.В., Захарова И.Н. Роль витамина D в формировании здоровья ребенка. Национальная программа по обеспеченности витамином D. Обзор симпозиума. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2015; 2 (15): 5–13.
9. Luz Tavera-Mendoza, White J. The sunshine vitamin. In the world of science. 2008; 2: 17–23.
10. Cantorna MT, Mahon BD. D-hormone and the immune system. J. Rheumatol. 2005; 76 (Suppl.): 11–20.
11. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). 2003; 49 (2): 277–300.
12. Sakamoto N, Mukae H, Ishii H. Differential effects of alfa and beta defensin on cytokine production by cultured human bronchial epithelial cells. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2005; 288 (3): 508–513.

РЕФЕРАТЫ

ВЛИЯНИЕ ТЯЖЕЛОГО ОЖИРЕНИЯ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ

Задача исследования – оценка связи между состоянием здоровья, большим избыточным весом и качеством жизни (WRQOL) у подростков с тяжелым ожирением, перенесших хирургическое вмешательство для уменьшения веса. Для этого были проанализированы исходные (предоперационные) данные проспективного многоцентрового наблюдательного исследования 242 подростков с тяжелым ожирением (средний индекс массы тела ИМТ 50,5 кг/м², средний возраст = 17,1 лет; 75,6% лиц женского пола; 71,9% белых). Изучено влияние таких факторов, как демография, ИМТ, наличие/отсутствие 16 сопутствующих заболеваний, и суммарная нагрузка заболеваний (CLoad) на уровень WRQOL (влияние веса на качество жизни подростков). Оказалось, что WRQOL пациентов было существенно ниже, чем у их сверстников из контрольных групп (с нормальным весом, избыточным весом и ожирением). Из 16 сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались дислипидемия (74,4%), хронические боли (58,3%) и обструктивное апноэ во сне (56,6%). У пациентов мужского пола наблюдались более высокие CLoad ($p=0,01$) и ИМТ ($p=0,01$), однако и более высокое общее качество жизни WRQOL ($p<0,01$), чем у пациентов женского пола. CLoad была значимым предиктором мужского WRQOL.

Для лиц женского пола более значимыми фак-

торами оказались психосоциальные (по сравнению с физическими) сопутствующие заболевания, ИМТ и принадлежность к белой расе. Менее распространенные сопутствующие заболевания (например, стрессовое недержание мочи) также оказались факторами, снижающими общее качество жизни. По данным исследования можно сделать вывод, что происходит значительное снижение WRQOL у подростков с тяжелым ожирением, перенесших хирургические операции по снижению веса. Поэтому рекомендуется специальная подготовка пациентов перед операцией. Кроме того, исследование дает разностороннюю эмпирическую базу для анализа изменений уровня жизни подростков после хирургического вмешательства, поскольку вес и спектр сопутствующих заболеваний могут меняться со временем.

Meg H. Zeller, Thomas H. Inge, Avani C. Modi, Todd M. Jenkins, Marc P. Michalsky, Michael Helmrath, Anita Courcoulas, Carroll M. Harmon, Dana Rofey, Amy Baughcum, Heather Austin, Karin Price, Stavra A. Xanthakos, Mary L. Brandt, Mary Horlick, Ralph Buncher, Severe Obesity and Comorbid Condition Impact on the Weight-Related Quality of Life of the Adolescent Patient. The Journal of Pediatrics. 2015; 166 (3): 651–659.