

ВИТАМИН Д У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

VITAMIN D IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

**B. Kulieva
A. Vitebskaya
N. Kolosova**

Summary. Study objectives: to identify the prevalence of vitamin D deficiency in children in the spring season; to compare the status of vitamin D in children with and without bronchial asthma (BA); to assess the impact of obesity on level of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] in bronchial asthma.

Materials and methods: 37 children and teenagers took part in the study: 18 patients with BA, 19 BA. Blood draws were carried out at the end of the period of minimum exposure to insolation (April-May 2017), levels of 25(OH)D were measured, the immune-enzyme assay was used. Height and weight of patients were defined also.

Results: Mean level of vitamin D was lower among patients with BA (34.5 ± 12.2 nmol/l) compared to patients without BA (37.5 ± 14.9 nmol/l) ($p=0.257$). The higher prevalence of insufficiency and deficiency of vitamin D was identified in those with BA (16/18 patients, 89%) compared to patients without BA (14/19 patients, 74%). Patients with BA and normal weight had 25(OH)D level 36.9 ± 11.7 (15.0–55.0) nmol/l, and in the case of obesity or overweight 27.9 ± 10.8 (10.0–42.5) nmol/l ($p=0.26$).

Conclusion: The results of the study confirm the prevalence of deficiency and insufficient of vitamin D among children and adolescents in Russian Federation. The high prevalence of vitamin D deficiency among patients with BA, especially in combination with obesity, underlines the reasonability of future more representative research trials.

Keywords: vitamin D, asthma, obesity, children.

Кулиева Балкыз Пахватдиновна

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
kulieva.bella@yandex.ru

Витебская Алиса Витальевна

К.м.н., доцент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет)

Колосова Наталия Георгиевна

К.м.н., доцент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет)

Аннотация. Цель работы: выявить распространенность дефицита витамина Д у детей в весеннее время; сравнить статус витамина Д у детей с бронхиальной астмой (БА), и без нее; оценить влияние ожирения на уровень 25-гидрокси Витамина Д (25(OH)D) при БА.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 37 детей и подростков 4–17 лет: 18 пациентов с БА, 19 без БА. Все заборы крови проводились в конце периода минимальной подверженности инсоляции (в апреле-мае 2017 г), определялся уровень 25(OH)D, применялся иммуноферментный анализ. Также измеряли рост и вес.

Результаты: Средний уровень витамина Д был ниже среди пациентов с БА ($34,5 \pm 12,2$ нмоль/л) по сравнению с пациентами без БА ($37,5 \pm 14,9$ нмоль/л) ($p=0,257$). При БА выявлена большая распространенность недостаточности и дефицита витамина Д (16 пациентов, 89%) по сравнению с пациентами без БА (14 пациентов, 74%). У пациентов с БА и нормальной массой тела уровень 25(OH)D составил $36,9 \pm 11,7$ (15,0–55,0) нмоль/л, а при наличии ожирения или избытка массы тела $27,9 \pm 10,8$ (10,0–42,5) нмоль/л ($p=0,26$).

Заключение: результаты исследования подтверждают распространенность дефицита и недостаточности витамина Д среди детей и подростков в Российской Федерации. Большая распространенность недостаточности и дефицита витамина Д среди пациентов с БА, особенно при сочетании БА с ожирением подчеркивает целесообразность дальнейших более репрезентативных исследований.

Ключевые слова: витамин Д, астма, ожирение, дети.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с участием клеток (тучных, эозинофилов, Т-лимфоцитов), медиаторов аллергии и воспаления, сопровождающееся у предрасположенных лиц гиперреактивностью и вариабельной обструкцией бронхов, что проявляется приступом удушья, появлением хрипов, кашля или затруднения дыхания [1].

Как известно, данное заболевание характеризуется индивидуальностью, как клинических проявлений, так и ответа на проводимую терапию, и поэтому понимание всех аспектов, влияющих на БА, важно как для пациентов, так и для врачей. Проведенные ранее исследования, указывающие на общую этиопатогенетическую связь бронхиальной астмы, ожирения и недостаточности витамина Д, проложили дорогу для более развернутого

Таблица 1. Критерии диагностики недостаточности и дефицита витамина Д [7].

Состояние	Достаточность	Недостаточность	Дефицит
Уровень 25(ОН)D	>50нмоль/л (>20нг/мл)	30–50 нмоль/л (12–20 нг/мл)	<30 нмоль/л (<12 нг/мл)

Таблица 2. Классификация ожирения у детей и подростков [8]

Степень ожирения	Избыток массы тела	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III степени	Морбидное ожирение
SDS ИМТ	1,0–1,9	2,0–2,5	2,6–3,0	3,1–3,9	≥ 4,0

Таблица 3. Уровень 25(ОН)D у пациентов с бронхиальной астмой и без нее.

25(ОН)D	Уровень 25(ОН)D, нмоль/л	Норма, n (%)	Недостаточность n (%)	Дефицит n (%)
Пациенты с БА	34,5 ± 12,2 (10–55)	2 (11%)	10 (56%)	6 (33%)
Пациенты без БА	37,5 ± 14,9 (15–65)	5 (26%)	8 (42%)	6 (32%)

Таблица 4. Антропометрические характеристики группы пациентов с бронхиальной астмой и группы контроля.

	Пациенты с БА	Группа контроля
Количество пациентов	18	19
Возраст, лет	12,1 ± 3,4 (4,69–16,99)	12,7 ± 3,1(6,3–18,0)
SDS роста	0,2±1 (-1,5–3,0)	0,6± 1,2(-1,2–2,0)
SDS ИМТ	-0,3±1 (-1,0–3,2)	0,7± 1,0(-1,4–1,5)
Пациенты нормальной массой тела, n (%)	12 (66,7%)	18 (94,7%)
Пациенты избыточной массой тела, n (%)	4 (22,2%)	1 (5,3%)
Пациенты с ожирением 1 степени, n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Пациенты с ожирением 2 степени, n (%)	1 (5,6%)	0 (0%)
Пациенты с ожирением 3 степени, n (%)	1 (5,6%)	0 (0%)

последующего изучения связи между данными состояниями [2, 3].

На сегодняшний день существует множество публикаций и обзоров, посвященных взаимосвязи бронхиальной астмы и целого ряда других соматических заболеваний (в том числе гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни и апноэ во сне) и факторов (географическое расположение, генетика, раса, аллергия), которые могут не только влиять на характер течения заболевания, но и быть причиной самой болезни [4, 5].

Цель работы:

- ◆ Выявить распространенность дефицита витамина Д у детей в весеннее время (после периода минимальной инсоляции);
- ◆ Сравнить статус витамина Д у детей, страдающих БА, и без нее;

- ◆ Оценить влияние ожирения на уровень 25-гидроксивитамина Д (25(ОН)D) при БА

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 37 детей и подростков от 4 до 17 лет: 18 пациентов с БА тяжелой и средней степени тяжести, 19 пациентов без БА составили группу контроля. Все дети имели светлый цвет кожи — от I до III по шкале Фитцпатрика [6]. Все заборы крови проводились в конце периода минимальной подверженности инсоляции, в апреле-мае 2017 г. У пациентов также измерялись рост и вес.

Для оценки статуса витамина Д у каждого ребенка, определялся уровень 25(ОН)D. Применялся иммуноферментный анализ (с раствором конъюгата *Horseradish peroxidase*). Уровень 25(ОН)D расценивался как доста-

точный, недостаточный или дефицит витамина Д (таблица 1) [7].

Антропометрические показатели (рост и индекс массы тела (ИМТ)) были представлены в виде числа стандартных отклонений от среднего (standard deviation score (SDS)) — SDS роста, SDS ИМТ. Наличие ожирения у детей выявлялось на основании ИМТ [8] (Таблица 2).

Результаты

При анализе результатов лабораторного исследования было выявлено, что уровень витамина Д у пациентов с БА был ниже, чем у пациентов без данного заболевания. Данное различие не обладало статистической значимостью ($p=0,257$), вероятно ввиду малочисленности выборки. Лишь у 11% детей с БА показатель 25(OH)D находился в пределах нормы, в то время как в группе контроля достаточный уровень витамина Д был выявлен у 26% пациентов. У остальных 89% пациентов с БА и соответственно 74% без БА были выявлены недостаточность и дефицит витамина Д (таблица 3).

При анализе антропометрических характеристик пациентов выявлено, что показатель SDS ИМТ был выше в группе пациентов с БА. Более того, среди подростков с БА были пациенты с ожирением (Таблица 4).

В группе пациентов с БА была проанализирована зависимость уровней показателей 25(OH)D от наличия ожирения и избытка массы тела. У пациентов с БА и нормальной массой тела уровень 25(OH)D составил $36,9 \pm 11,7$ (15,0–55,0) нмоль/л, а при наличии ожирения или избытка массы тела $27,9 \pm 10,8$ (10,0–42,5) нмоль/л ($p=0,26$).

Обсуждение

Интерес к изучению витамина Д возрастает в последние десятилетия за счет понимания его роли в человеческом организме не только как «ответственного» за костный метаболизм [9, 10].

Кальциферолы (**Витамин D**) — группа жирорастворимых витаминов. Основные две формы — эргокальциферол (D2) и холекальциферол (D3). Витамин D, в отличие от других витаминов, поступает в организм не только с пищей, но и образуется в коже под действием солнечных лучей (D3) [11]. Для оценки обеспеченности организма витамином D целесообразно определять уровень 25(OH)D (предшественник 1,25(OH)2D), так как он имеет концентрацию, превышающую 1,25(OH)2D в 1000 раз, и более длительный период полураспада (несколько недель) [12].

На данный момент рецепторы к витамину D (vitamin D receptor — VDR) обнаружены не только в кишечнике, почках, костях, но и во многих тканях и органах: в мозге, поджелудочной железе, молочной железе, простате, толстой кишке; в клетках иммунной, сердечно-сосудистой системы и в жировых клетках. В связи с этим роль витамина Д рассматривают как возможный фактор, влияющий на качество лечения неврологических заболеваний (болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, депрессия), заболевании почек, в поддержании мышечной и соединительной ткани, а также в роли иммуномодулятора (противотуберкулезный, противоопухолевые эффекты) [13]. Так, была выявлена 70% вероятность того, что у любого здорового человека (независимо от пола, возраста, этнической принадлежности) уровень витамина Д в сыворотке будет выше, чем у пациента с туберкулезом [14]. Также Витамин Д ускоряет процессы разрешения воспалительной реакции во время лечения туберкулеза, за счет активации физиологического процесса завершения воспаления [15]. Витамин Д выступает в роли неспецифической защиты от вирусной инфекции, например, его прием улучшает ответ на лечение рецидивирующего гепатита С [16].

Открытие VDR, представленных в том числе на клетках иммунной системы, внесло вклад в понимание особенностей течения БА. Действие кальцитриола на БА также осуществляется за счет подавления провоспалительных цитокинов Т-хелперов (Th) 1 типа — интерлейкинов (ИЛ)-2, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-23, и стимуляции противовоспалительного цитокина ИЛ-10, так как в основе патогенеза БА лежит нарушение баланса между активностью Th1 и Th2 [17].

По данным исследования «Родничок» недостаточность витамина Д у детей различного возраста распространена во всех регионах РФ независимо от географического расположения и уровня инсоляции, а адекватная обеспеченность витамином Д наблюдалась лишь у 10%. Такие результаты были получены путем измерения уровня 25(OH)D у 790 детей и подростков в возрасте от 7 до 14 лет. Согласно критериям популяционного исследования, было зарегистрировано 8% с тяжелым дефицитом (<10 нг/мл), 44% с выраженным дефицитом (10–20 нг/мл), 39% с умеренным дефицитом (20–30 нг/мл) [18]. Полученные нами данные, несмотря на небольшую выборку, согласуются с результатами популяционной работы.

Еще больший интерес представляют работы о связи недостаточности и дефицита витамина Д с БА. В 2017 г. был проведен масштабный мета-анализ, включавший 23 исследования, организованные в различных странах (Италия, Турция, Великобритания, Катар, США, Коста-Рика и др.), с участием в общей сложности 13160

испытуемых, где оценивалась корреляция между уровнем витамина Д и контролем над БА. Было выявлено, что средний уровень витамина Д был значительно ниже у детей с БА по сравнению с детьми без БА, однако корреляция между уровнем витамина Д и заболеваемостью астмой, функциями легких и контролем над БА имела спорные результаты. Считается, что противоречивость полученных данных, вероятно, была связана с наличием сопутствующих заболеваний, ассоциированных с недостаточностью витамина Д, которые не везде были учтены [19].

Результаты нашей работы согласуются с данной тенденцией. У обследованных нами пациентов с БА чаще выявлялись низкие показатели 25(OH)D. Отсутствие статистической значимости различий между группами по уровню 25(OH)D, вероятно, обусловлено малочисленностью выборки пациентов.

Еще одним фактором, ассоциированным как с БА, так и с дефицитом витамина Д, является ожирение. Роль ожирения в патогенезе БА широко известна [20]. Актуальность данной проблемы связана, в частности, с ухудшением контроля над БА у лиц с избыточной массой тела, а именно — необходимостью повышения дозы препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов ввиду резистентности [21, 22]. На сегодняшний день имеется множество публикаций, в которых в качестве связующего звена данных состояний выступают: провоспалительные и противовоспалительные адипокины (лептин, адипонектин) [23], генетические факторы [24], коморбидные состояния, а также дополнительные внешние факторы. Одним из подобных факторов, является дефицит витамина Д. В частности, в отечественном популяционном исследовании «Родничок» было отмечено, что низкий уровень витамина Д был ассоциирован с избыточной

массой тела, дефицитом других микронутриентов, заболеванием зубов и нарушением бактериальной флоры [18].

В нашем исследовании в группе пациентов с БА избыток массы тела и ожирение встречались чаще, чем в группе контроля, и уровень 25(OH)D у данных пациентов был ниже, что также подчеркивает связь дефицита и недостаточности витамина Д с ожирением и избытком массы тела.

Вопрос о возможном положительном влиянии включения витамина Д в терапию БА на состояние пациентов в настоящее время остается открытым. В ряде исследований было отмечено положительное влияние витамина Д на функцию дыхательных путей [25, 26]. Однако необходима организация больших рандомизированных клинических исследований, с акцентом на правильно подобранную индивидуальную дозировку витамина и продолжительность приема, а также с учетом других факторов, влияющих на тяжесть и течение заболевания [1].

Заключение

Результаты проведенного нами исследования подтверждают распространенность дефицита и недостаточности витамина Д среди детей и подростков в Российской Федерации. Большая распространенность недостаточности и дефицита витамина Д среди пациентов с БА, а особенно при сочетании БА с ожирением, обосновывает целесообразность исследования уровней витамина Д в репрезентативных группах. Перспективным направлением дальнейших работ может стать изучение возможного терапевтического влияния восполнения дефицита витамина Д на тяжесть течения БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», пятое издание, Москва, 2017.
2. Rajabik MH, Lotfi T, Alkhaled L, Fares M, et al. Association between low vitamin D levels and the diagnosis of asthma in children: a systematic review of cohort studies. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 11; 31.
3. Hatami G, Ghasemi K, Motamed N, Firoozbakht S, Movahed A, Farrokhi S. Relationship between Vitamin D and Childhood Asthma: A Case — Control Study. *Iranian Journal of Pediatrics* 2014; 24: 710–714.
4. Tolppanen A, Sayers A, Granell R, Fraser WD, et al. Prospective Association of 25-Hydroxyvitamin D3 and D2 with Childhood Lung Function, Asthma, Wheezing, and Flexural Dermatitis. *Epidemiology* 2013; 24: 310–319.
5. Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 57: 168–175.
6. Fitzpatrick, T. B. (1986). "Ultraviolet-induced pigmentary changes: Benefits and hazards", *Therapeutic Photomedicine*, Karger, vol. 15 of "Current Problems in Dermatology", 1986: 25–38
7. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B. L., Thacher T. D., Ozono K., Michigami T., Tiosano D., Mughal M. Z., Mäkitie O., Ramos-Abad L., Ward L., DiMeglio L.A., Atapattu N., Cassinelli H., Braegger C., Pettifor J. M., Seth A., Idris H. W., Bhatia V., Fu J., Goldberg G., Säwendahl L., Khadgawat R., Pludowski P., Maddock J., Hyppönen E., Oduwole A., Frew E., Aguiar M., Tulchinsky T., Butler G., Högl W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):394–415. doi: 10.1210/jc.2015–2175.
8. Петеркова В. А., Васюкова О. В. К вопросу о новой классификации ожирения. *Проблемы эндокринологии* 2015; № 2–41с.

9. Витебская А. В., Тихая М. И. Дефицит витамина D и аутоиммунные заболевания. Педиатрия № 4 (133) / 2017
10. Купаев В.И., Горемыкина М. С. Бронхиальная астма и витамин D: современный взгляд на проблему // Астма и аллергия. — 2015. — № 4. — С. 5–8.
11. Лифляндский В. Г. «Витамины и минералы. От А до Я» [справочник, 2006г] 630с.
12. Michael F. Holick, Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon, David A. Hanley, Robert P. Heaney, M. Hassan Murad, and Connie M. Weaver. Guidelines. Clinical. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: AnEndocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96(7):1911–1930
13. Громова О.А., Торшин И. Ю. «Витамин D. Смена парадигмы» / ГЭОТАР-Медиа, 2017 год- 578с.
14. Nnoaham, K. E., and A. Clarke. 2008. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Epidemiol. Feb. 37:113–119
15. Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, Nikolayevskyy V, Elkington PT, Islam K, Timms PM, Venton TR, Bothamley GH, Packe GE, Darmalingam M, Davidson RN, Milburn HJ, Baker LV, Barker RD, Mein CA, Bhaw-Rosun L, Nuamah R, Young DB, Drobniowski FA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(38): 15449–54.
16. Bitetto D, Fabris C, Fornasiere E, Pipan C, Fumolo E, Cussigh A, Bignulin S, Cmet S, Fontanini E, Falletti E, Martinella R, Pirisi M, Toniutto P. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. Transpl Int, Jan. 2011, 24(1): 43–50
17. Woodruff P.G. // Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6th ed. Philadelphia, 2016. V. 1. P. 713–730.
18. Захарова И.Н., Мальцев С. В., Боровик Т. Э. и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // Педиатрия. 2015. № 1. С. 62–67.
19. Jat KR¹, Khairwa A². Vitamin D and asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Lung India. 2017 Jul-Aug;34(4):355–363
20. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Трофимов В. И. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы // Клиническая медицина. 2012. — Том 90, N4. — С. 4–9
21. Saint-Pierre P., Bourding A. et al. Are overweight asthmatics more difficult to control. Allergy 2006; 61: 79–84
22. Boulet L.P., Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with orwithout salmeterol in moderate asthma. Respir Med. 2007 Nov;101(11):2240–7
23. Минеев, В.Н., Лалаева, А. А. Кузьмина. Ассоциация апелина-12, адипонектина, лептина и резистина при аллергической бронхиальной астме — использование интегральных индексов // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. —Weiss ST. Obesity: insight into the origins of asthma. Nat Immunol 2005;6(6):537–9.
24. Muhammad Zafar Majeed Babar, Mazhar Hussain, Sadia Abdul Majeed. Vitamin D supplementation improves FEV1 in patients of Bronchial Asthma. Pak J Med Sci. 2017 Sep-Oct; 33(5):1144–1147.
25. Arshi S, Fallahpour M, Nabavi M, Bemanian MH, Javad-Mousavi SA, Nojomi M, Esmaeilzadeh H, Molatefi R, Rekabi M, Jalali F, Akbarpour N. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Oct;113(4):404–9. doi: 10.1016/j.ana.2014.07.005. Epub 2014 Aug 3.

© Кулиева Балкыз Пахватдиновна (kulieva.bella@yandex.ru), Витебская Алиса Витальевна, Колосова Наталия Георгиевна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Первый МГМУ имени И.М. Сеченова