ДЕФИЦИТА ВИТАМИН D ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ И ЕГО СООТНОШЕНИЕ С УРОВНЕМ ЦИТОКИНОВ.

Тураева Нафиса Омновна

Самаркандский Государственный Медицинский Университет Ph.D., доцент

Самарканд,Узбекистан

Аннотация. Целью исследования было изучить влияние витамина D на течение бронхообструктивного синдрома у детей и определить его взаимосвязь с цитокиновым статусом. В исследовании приняли участие 86 пациентов в возрасте от 3 до 15 лет с острым обструктивным бронхитом, с обструктивным бронхитом рекуррентного течения и бронхиальной астмой. Пациентам был проведен единый комплекс диагностических исследований: клиническое обследование, иммунологическое исследование, исследование уровня витамина D в сыворотке крови. Результаты исследования показали, что дефицит витамина D сопровождался развитием вторичной иммунной недостаточности.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, витамин D, иммунный статус, дети.

Annotation. The aim of the study was to study the effect of vitamin D on the course of bronchial obstructive syndrome in children and to determine its relationship with cytokine status. The study involved 86 patients aged 3 to 15 years with acute obstructive bronchitis, recurrent obstructive bronchitis and bronchial asthma. The patients underwent a single set of diagnostic studies: clinical examination, immunological examination, and a study of vitamin D levels in blood serum. The results of the study showed that vitamin D deficiency was accompanied by the development of secondary immune deficiency.

Key words: bronchoobstructive syndrome, vitamin D, immune status, children.

Annotatsiya.. Tadqiqotning maqsadi D vitaminining bolalarda bronxo-obstruktiv sindromning rivojlanishiga ta'sirini o'rganish va uning sitokin holati bilan bog'liqligini aniqlash edi. Tadqiqotda 3 yoshdan 15 yoshgacha bo'lgan o'tkir obstruktiv bronxit, takroriy obstruktiv bronxit va bronxial astma bilan og'rigan 86 bemor ishtirok etdi. Bemorlarga diagnostika tadqiqotlarining yagona kompleksi o'tkazildi: klinik tekshiruv, immunologik tekshiruv, qon zardobidagi D vitamini darajasini tekshirish. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, D vitamini etishmovchiligi ikkilamchi immunitet etishmovchiligining rivojlanishi bilan birga kelgan.

Kalit so'zlar: bronxo-obstruktiv sindrom, D vitamini, immunitet holati, bolalar.

Введение.

ISSN 3030-3907

Патология органов дыхания, и в том числе бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста, остается одной из актуальных проблем современной педиатрии. В детской популяции, бронхиальная обструкция встречается почти у 30% детей. Респираторные инфекции являются наиболее частой причиной развития бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста [1,2]. Следует отметить, что частота бронхообструктивного синдрома у детей первого года жизни выросла сегодня до 50% и более, при этом 40% детей до достижения школьного возраста переносят хотя бы один эпизод бронхиальной обструкции [2].

Однотипность клинических симптомов бронхиальной обструкции затрудняет раннюю диагностику и тактику лечения, что может привести к их затяжному и рецидивирующему течению. Сам по себе бронхообструктивный синдром имеет характерную клиническую картину, поэтому трудностей с его диагностикой не возникает. При этом бронхообструктивный синдром может быть следствием аллергического воспаления, обтурационной непроходимости или гемодинамических нарушений, ремоделирования дыхательных путей (бронхолёгочной дисплазии, дистонии бронхиального дерева, врождённых пороков развития дыхательных путей). Наиболее часто бронхообструктивный синдром встречается при остром обструктивном бронхите, обструктивном бронхите с рекуррентным течением и бронхиальной астме. Среди известных факторов риска, повторных эпизодов бронхообструктивного синдрома, таких как семейный аллергоанамнез, проявления атопии, эозинофилия на сегодняшний день активно изучается роль витамина D, и значение его дефицита в склонности к частым эпизодам бронхиальной обструкции [3-9].

Потенциальное влияние витамина D на течение бронхообструктивного синдрома обуславливается его способностью воздействовать на клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым уменьшая процесс воспаления [10-12]. Этот механизм обусловлен экспрессией генов и синтезом цитокинов. Точкой приложения здесь являются рецепторы к витамину D. Молекулярный механизм действия высокоактивного метаболита VD – 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH) 2D), так называемый D-гормон (кальцитриол) заключается во взаимодействии со специфическими рецепторами в тканях – рецепторами витамина D , которые широко представлены в организме и обнаружены во многих тканях: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, включая легочные альвеолоциты и гладкомышечные клетки бронхов [13-16]. Стоит отметить, что молекулярный механизм неклассического действия витамина D до сих пор не изучен. Во многом это обусловлено недостаточным количеством

ISSN 3030-3907

проведенных рандомизированных исследований для оценки влияния витамина D на метаболические процессы и течение бронхообструктивного синдрома.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния уровня витамина D на течение бронхообструктивного синдрома у детей и определение его взаимосвязи с цитокиновым статусом.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 86 пациентов в возрасте от 3 до 15 лет. Из них 38 детей с острым обструктивным бронхитом (I группа), 15 детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения (II группа) и 33 ребенка с бронхиальной астмой (III группа). В качестве контрольной группы было обследовано 20 практически здоровых детей того же возраста. Исследование проводилось в отделении пульмонологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии.

Всем больным был проведен единый комплекс диагностических исследований: клиническое обследование, иммунологическое исследование крови, исследование уровня витамина D в сыворотке крови. Клиническое обследование предусматривало сбор анамнестических данных, включающий перенесенные заболевания, аллергологический анамнез, преморбидный фон ребенка и оценку общего состояния на момент обследования. В иммунологическое исследование входило определение содержания цитокинов: IL-4, IL-8, TNF-α, IFNγ. Их определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербургский НИИ особо Чистых Биопрепаратов). Уровень витамина D (25-(OH) D) в сыворотке крови был проанализирован с помощью иммуноферментного анализа. Согласно рекомендациям Института медицины Соединённых Штатов Америки, уровень витамина D ≥ 20 нг/мл расценивался нами как достаточное потребление витамина D, 11-20 нг/мл – недостаточное потребление, ≤10 нг/мл – дефицит. Полученные результаты обрабатывались в программе Statistics 10, после проверки нормальности распределения методом вариационной статистики применением t-критерия Стьюдента, статистически достоверными считались различия при $P<0,05$.

Результаты и обсуждение. После проведенного клинического обследования было выявлено, что на тяжесть обследованных больных существенное влияние оказывает неблагоприятный преморбидный фон и сопутствующая патология. Во всех трех группах наблюдения наиболее часто встречались такие фоновые состояния, как анемия, рахит и аллергический диатез. В группе больных с острым обструктивным

ISSN 3030-3907

бронхитом вышеуказанные состояния имели большее значение. Задержка физического развития наблюдалась у 24,6% больных с бронхиальной астмой.

При поступлении в стационар, основными жалобами детей с острым обструктивным бронхитом и обструктивным бронхитом рекуррентного течения были кашель 53 (100%), одышка 53 (100%) повышение температуры тела у 32 (61,4%) детей, снижение аппетита 47 (90,3%), слабость 40 (76,3%), нарушение сна 41 (91,8%). Все дети с бронхиальной астмой жаловались на кашель со слизистой мокротой - 33 (100,0%) одышку - 33 (100,0%), снижение аппетита - 30 (90,8%), вялость - 31 (95,4%), приступы удушья - 26 (80,0%), потливость - 16 (49,2%), головную боль - 14 (44,6%). При поступлении в стационар у больных с острым обструктивным бронхитом ведущим клиническим проявлением заболевания была дыхательная недостаточность, слабость отмечалась у 21 (56,0%) больных, аппетит был сниженным у 30 (81,3%) больных. Нарушение сна, бледность кожных покровов и одышка отмечались в 38 (100,0%) случаев. Цианоз носогубного треугольника был у 12 (32,0%) детей. Температура тела была фебрильной у 7 (18,7%), субфебрильной - у 11 (30,6%). Характер кашля был сухим у 30 (81,3%), влажным - у 7 (18,7%) больных. При аускультации легких на фоне жесткого дыхания выслушивались сухие хрипы у 29 (77,3%) больных, у 8 (22,7%) выслушивались влажные хрипы. При перкуссии грудной клетки определялся коробочный оттенок перкуторного звука у 30 (88,0%). У детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения болезнь характеризовалось острым (подострим) началом, кашлем, вначале сухим – у 90,0%, влажным – у 10,0% больных. Кашель при поступлении по характеру был приступообразный, больше в ночное время, на 5-6 сутки лечения трансформировался во влажный. Цианоз носогубного треугольника наблюдался у 25,0%, со стороны кожных покровов - сухость – у 70,0% больных. Аускультативные признаки были разнообразны и в основном зависели от уровня поражения слизистых бронхов. Сухие хрипы определялись у 15,0% детей, влажные проводные хрипы у 85,0% детей.

По результатам изучения цитокинового статуса, было выявлено, что у детей с острым обструктивным бронхитом продукция IL-4 достоверно ($P<0,01$) повышалась до 18,9±0,3 пг/мл по сравнению со здоровыми детьми (таблица 1). У больных с обструктивным бронхитом рекуррентного течения показатель продукции IL-4 был достоверно ($P<0,01$) повышен до 21,3±0,3 пг/мл, что было в 4,6 раза выше по сравнению с нормой. У больных с бронхиальной астмой показатель продукции IL-4 был повышен до 26,7±1,4 пг/мл, что превышало норму в 5,8 раз. При анализе содержания IL-8,

ISSN 3030-3907

выявилось его достоверное повышение у детей всех трёх групп: при остром обструктивном бронхите до 32,5±2,8 пг/мл, при обструктивном бронхите с рекуррентным течением до 89,5±3,9 пг/мл, при бронхиальной астме до 100,9±7,7 пг/мл, (P<0,01), что превышало норму в 5,2 раза. Проведенные нами исследования по изучению уровня IFNγ у обследованных больных показали глубокий дефицит в их содержании. Так, у детей с острым обструктивным бронхитом уровень сывороточного IFNγ в среднем составил - 27,4±1,5 пг/мл (P<0,05), при обструктивном бронхите рекуррентного течения – 21,4±1,7 пг/мл и при бронхиальной астме – 14,3±1,9 пг/мл соответственно, что в 1,2-1,6-1,4 раз ниже значений у практически здоровых детей (P во всех случаях от <0,05 до <0,001), и наиболее значительные изменения определялись у детей с бронхиальной астмой. Нарушение продукции IFNγ, играющего важную роль в поддержании гомеостаза, является характерным для обследованных больных.

Известно, что TNFα основном продуцируется моноцитами и макрофагами и выполняет много важнейших функций. В период запуска воспаления он активирует эндотелий, повышает экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках и способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, активирует лейкоциты (гранулоциты, моноциты, лимфоциты), индуцирует продукцию других провоспалительных цитокинов, обладающих синергидным с TNFα действием. В наших исследованиях уровень TNFα был в 3,5 раза повышен у детей с бронхиальной астмой, по сравнению с детьми контрольной группы (P<0,001), у детей с острым обструктивным бронхитом он составил – 48,7±3,5 пг/мл, обструктивный бронхит рекуррентного течения - 62,7±3,2 пг/мл против 28,4±1,5 пг/мл в контроле (P<0,001), что отражает повышенную активность макрофагов, участвующих в поддержании воспалительного процесса.

Таблица-1.

Содержание цитокинов у детей в исследуемых группах (M±m)

Показатели	Практически здоровые дети n=20 (I)	Острый обструктивный бронхит n=38 (II)	Обструктивный бронхит рекуррентного течения n=15 (III)	Бронхиальная астма n=33 (IV)	P	P_1	P_2

ISSN 3030-3907

TNFα (пг/мл)	28,4±1,5	48,7±3,5	62,7±3,2	98,4±4,5	<0,01	<0,001	<0,01
IL – 4 (пг/мл)	4,6±0,6	18,9±0,31	21,3±0,34	26,7±1,4	<0,05	<0,001	<0,01
IFNγ (пг/мл)	34,3±2,7	27,4±1,5	21,4±1,7	14,3±1,9	<0,05	<0,001	<0,01
ИЛ – 8 (пг/мл)	19,2±2,4	32,5±2,8	89,55±3,87	100,98±7,67	<0,05	<0,001	<0,01

Примечание:

P - достоверность различий показателей между I и II группами больных;

P_1 - достоверность различий показателей между II и III группами больных;

P_2 - достоверность различий показателей между III и IV группами больных.

По результатам показателей содержания витамина D_3 в сыворотке крови, в I группе пациентов с острым обструктивным бронхитом было выявлено 18,5% (12) пациентов с дефицитом витамина D, 40,3% (10) с недостаточностью витамина D и в 42% (16) случаев с достаточным содержанием витамина D. Во II группе пациентов с обструктивным бронхитом рекуррентного течения было выявлено 26,6% (4) пациентов с дефицитом витамина D, 40% (6) с недостаточностью витамина D и в 33,3% (5) случаев с достаточным содержанием витамина D. В III группе пациентов с БА было выявлено 45,4% (15) пациентов с дефицитом витамина D, 36,3% (12) с недостаточностью витамина D и в 18,2% (6) случаев с достаточным содержанием витамина D (таблица 2).

Таблица-2.

Уровень витамина D в исследуемых группах

Группы	уровень витамина D ≥ 20 нг/мл		уровень витамина D 11-20 нг/мл		уровень витамина D ≤10 нг/мл	
	абс	%	абс	%	абс	%
I группа (острый обструктивный бронхит)	16	42	10	40,3	12	18,5
II группа (обструктивный бронхит рекуррентного течения)	5	33,3	6	40	4	26,6
III группа (бронхиальная астма)	6	18,2	12	36,3	15	45,4

ISSN 3030-3907

Группа контроля	10	55	6	30	4	20

Среднее содержание витамина D (25(OH)-D) в сыворотке крови обследованных детей приведено на рисунке 1.

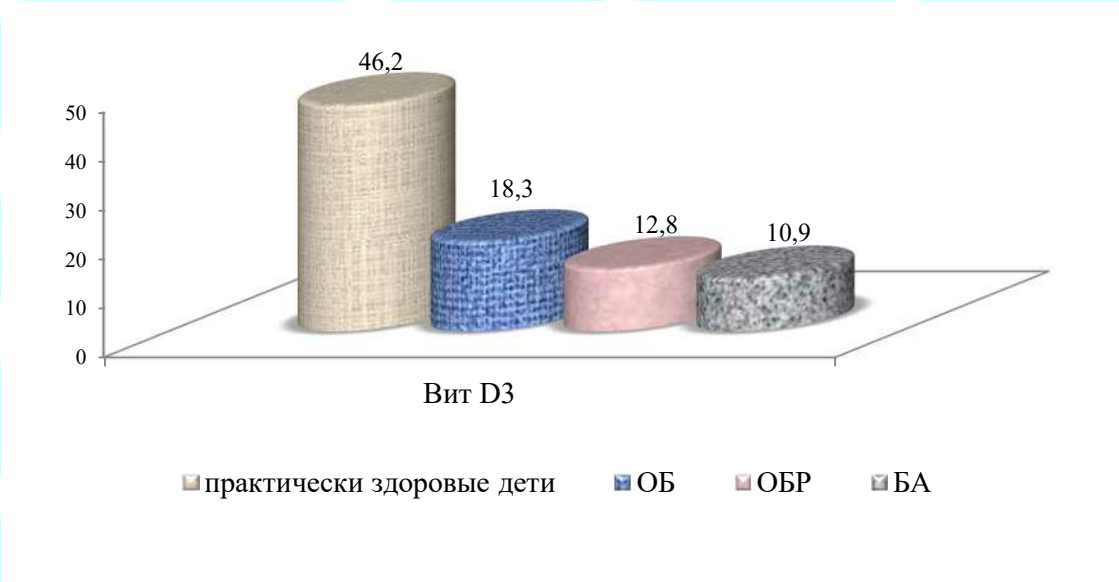


Рисунок 1. Средние показатели Витамин D у обследованных детей, ng/ml

Как видно из рисунка 1, уровень витамина D_3 у детей, больных бронхиальной астмой было достоверно снижено до 10,9±0,6 нг/мл, что более чем в 4,2 раза ниже средних показателей у здоровых детей (46,2±4,2 нг/мл; P<0,001) и было достоверно ниже по сравнению с показателями детей с острым обструктивным бронхитом и обструктивным бронхитом рекуррентного течения (18,3±3,2 нг/мл и 12,8±1,2 нг/мл соответственно, P<0,01).

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать следующие **выводы:**

1. Тяжесть течения бронхообструктивного синдрома связана с отягощенным преморбидным фоном, сопутствующими и перенесенными заболеваниями, утяжеляющими в значительной степени течение основной патологии. При бронхообструктивном синдроме в зависимости от основного заболевания изменяется уровень цитокинов сыворотки крови, который характеризуется значительным повышением таких цитокинов, как IL–4, IL–8, TNFα и понижением IFNγ.

Дефицит витамина D сопровождается развитием вторичной иммунной недостаточности, которая проявляется снижением фагоцитарной активности клеток, уменьшением продукции интерферона. Наибольшие изменения иммунного статуса отмечаются у больных с бронхиальной астмой, которые характеризуется повышением IL–4, IL–8, TNFα и понижением IFNγ.

ISSN 3030-3907

2. Нарастание тяжести бронхообструктивного синдрома прямо пропорционально снижению показателей уровня метаболитов витамина D в сыворотке крови, что отчетливо проявляется у детей с бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Белых Н.А. Современные подходы к диагностике и терапии бронхообструктивного синдрома инфекционного генеза у детей / Н.А. Белых, Л.А. Заливная// Актуальная инфектология. – 2015. – Т.6, №1. – 88-93.
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. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017, ISBN: 978-5-9704-4058-2, 568 с.
4. Schrumpf JA, Amatngalim GD, Veldkamp JB, Verhoosel RM, Ninaber DK, Ordonez SR, van der Does AM, Haagsman HP, Hiemstra PS. Proinflammatory Cytokines Impair Vitamin D-induced Host Defense in Cultured Airway Epithelial Cells. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017 Feb 23. doi: 10.1165/rcmb.2016-0289OC.
5. Aryan Z, Rezaei N, Camargo CA Jr. Vitamin D status, aeroallergen sensitization, and allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. Int Rev Immunol, 2017 Jan 2, 36(1): 41-53. doi: 10.1080/08830185.2016.1272600. Epub 2017 Jan 19.
6. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. Adv Nutr, 2012, 3(4): 517-25. doi: 10.3945/an.112.002162.
7. Lang PO, Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: does the vitamin D status (h)arm the body? J Aging Res, 2012, 2012: 806198.
8. Stagi S, Bertini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2014, 78(6): 964-8.
9. Amaya-Mejia AS, O'Farrill-Romanillos PM, Galindo-Pacheco LV, Vargas-Ortega G, MendozaZubieta V, Del Rivero-Hernandez LG, SeguraMendez NH. [Vitamin D deficiency in patients with common variable immunodeficiency, with autoimmune diseases and bronchiectasis]. Rev Alerg Mex, 2013, 60(3): 110-116.
10. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты / И. Н. Захарова, Л. Я. Климов, А. Н. Касьянова [и др.] // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 171-179.
11. Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One, 2015, 10(8): e0136841 doi.

ISSN 3030-3907

12. Man L, Zhang Z, Zhang M, Zhang Y, Li J, Zheng N, Cao Y, Chi M, Chao Y, Huang Q, Song C, Xu B. Association between vitamin D deficiency and insufficiency and the risk of childhood asthma: evidence from a meta-analysis. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 5699-706 eCollectio.
13. Feng H, Xun P, Pike K, Wills AK, Chawes BL, Bisgaard H, Cai W, Wan Y, He K. In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies. J Allergy Clin Immunol, 2016, J Allergy: S0091-6749(16)3096.
14. Neme A, Nurminen V, Seuter S, Carlberg C. The vitamin D-dependent transcriptome of human monocytes. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016 Nov, 164: 180-187. doi: 10.1016/j. jsbmb.2015.10.018.
15. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования – зима 2013–2014 гг.). Вопросы фармакоэпидемиологии, 2014: 75-80.
16. Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Trop Doct, 2017 Jan, 47(1): 77-84.

ISSN 3030-3907