ОСОБЕННОСТИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D ПРИ РАЗЛИЧНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

С.С. Масальский[1,2], А.С. Калмыкова[1], О.П. Уханова[1]

[1] *Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, Россия*
[2] *НККЦ Аллергологии и иммунологии, г. Москва, Россия*

В статье представлены данные сравнения содержания витамина D у пациентов с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой (27,16±9,75 нг/мл и 19,65±7,25 нг/мл, соответственно, p<0,05). Проведен анализ взаимосвязи между сывороточной концентрацией 25-гидроксикальциферола, степенью тяжести заболевания и количеством обострений. Выявлено, что низкие концентрации витамина D повышают риски тяжелого течения БА (ОШ=0,895, 95% ДИ 0,830–0,965) и частых обострений заболевания (ОШ=0,927, 95% ДИ 0,869–0,928). При исследовании влияния инсоляции на концентрацию витамина D у детей и подростков получены различия между сезонными концентрациями (p<0,05). Так, пациенты, у которых забор сыворотки крови осуществлялся летом, имели более высокие показатели обеспеченности D. У детей со среднетяжелой астмой дефицит и недостаточность встречались достоверно чаще, независимо от сезона, и без терапии холекальциферолом эти пациенты не достигали нормальных концентраций 25(OH)D в крови.

Ключевые слова: астма, витамин D_3, подростки, обострение, степень тяжести.

Vitamin D deficiency in different clinical featuresoff bronchial asthma in children and adolescents

S.S. Masalskiy[1,2], A.S. Kalmykova[1], O.P. Ukhanova[1]

[1] *Stavropol state medical university, Stavropol, Russia*
[2] *SCCC Allergology and Immunology, Moscow, Russia*

The article presents materials comparing the blood concentrations vitamin D in patients with mild and moderate bronchial asthma (27.16±9.75 ng / ml and 19.65±7.25 ng / ml, respectively, p <0.05). Serum concentration of vitamin D impact on severity allergic asthma and the number of exacerbations per year.
Low concentrations of vitamin D increase the risk of severe asthma (OR =0.895, 95% CI 0.830–0.965) and frequent exacerbations (OR=0.927, 95% CI 0.869–0.928).
When studying the effect of insolation on the concentration of vitamin D in children and adolescents, Degree of calciferol was deferent between seasons (p<0.05). The patients examined in the summer had higher levels of serum 25(OH)D, then who observed in the winter. Deficiency and insufficiency of vitamin D in children with moderate asthma, were observed more often mild asthma regardless of the season. In summer, patients with moderate asthma did not reach normal 25(OH)D concentrations in the blood without vitamin D_3 therapy.

Keywords: asthma, vitamin D_3, children, teenager, exacerbation, severity.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) остается значимой проблемой здравоохранения в XXI веке. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) позволило в значительной части мира добиться существенного снижения смертности больных с БА и улучшить качество жизни пациентов. Однако необходимо отметить, что большинство пациентов не достигают должного уровня контроля БА несмотря на эволюцию средств и появление современных высокоаффинных липофильных иГКС. Существует проблема неполного купирования хронического воспаления при БА, что приводит к ремоделированию стенки бронхов при длительном течении заболевания несмотря на применение глюкокортикостероидов [1]. Это диктует необходимость уделять больше внимания фенотипированию хронического воспаления с целью разработки новых методов терапии, воздействующих на ключевые цитокины для профилактики прогрессирования аллергических заболеваний. Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, но в детском возрасте преимущественно представлена аллергической БА, поэтому одной из целей работы было изучение влияния $1,25(OH)_2D$ на аллергическое воспаление [2].

Интерес к витамину D при БА обусловлен его некальцимическими эффектами, реализуемыми через VDR-рецепторы, располагающиеся на поверхности иммунных клеток, в частности макрофагов и фибробластов. Макрофаги при хроническом воспалении являются антигенпрезентирующими клетками при I типе иммунологических реакций по Кумбсу и эффекторными клетками, непосредственно участвующими в воспалении при IV типе воспаления [3]. Открытие на поверхности эпителиоцитов Toll-подобных рецепторов и способность к синтезу провоспалительных цитокинов расширило представление о роли этих клеток в воспалении [4].

На уровне костных эффектов $1,25(OH)_2D$ взаимодействует с остеобластами и повышает экспрессию лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-B (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), который в свою очередь способствует дифференцировке макрофагов в зрелые остеокласты [5].

Геномные эффекты витамина D связаны почти с 5000 локусами генов, рецепторы VDR на уровне ядра влияют на ключевые механизмы функционирования клетки, что объясняет разноплановые эффекты витамина D, в том числе и при иммунных взаимодействиях [5, 7, 9].

Роль витамина D в патогенезе хронического воспаления при бронхиальной астме служит объектом изучения многих авторов. Существующие обзоры мета-анализов говорят о связи низкого содержания витамина D в сыворотке с повышением риска развития БА, атопического дерматита и высоким уровнем общего IgE и предполагают возможные пути коррекции его уровня у детей [6, 7]. Имеются данные о полиморфизме рецептора VDR, ответственного за распознавание витамина D на клетках организма. Недавнее исследование Т.Б. Сенцовой показало увеличение частоты встречаемости аллеля A в сайте BsmI гена и увеличение его гомозиготных (A/A) и гетерозиготных (A/G) генотипов у пациентов с аллергическими болезнями, что клинически проявлялось снижением концентрации витамина D, особенно при наличии генотипа G/G & A/G [8].

Предполагается, что одним из механизмов влияния витамина D на аллергическое воспаление служит повышение уровня Т-регуляторных клеток и замедление трансформации В-клеток в плазматические, что, вероятно, может регулировать синтез IgE. Одновременно метаболиты кальциферола подавляют избыточную активацию макрофагов и натуральных киллеров, что повышает их выживаемость, тем самым снижая риск осложнений [9, 10].

Действие витамина D_3 на ожирение происходит посредством активации генов, ответственных за активацию синтеза белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста. При недостатке $1,25(OH)_2D$ нарушается толерантность к глюкозе и усиливается адипогенез, с другой стороны кальцитриол способен стимулировать синтез активированного рецептора пролифератора пероксисом-δ, который усиливает утилизацию холестерина, реализуя антиатеросклеротические эффекты [10, 11].

Второй возможный механизм действия витамина D, направленный на улучшение контроля БА, заключается в снижении количества приступов, индуцируемых инфекциями. Анализ распространенности дефицита витамина D и заболеваемости свидетельствует о более частой встречаемости низкого содержания кальциферола у часто болеющих детей. Существуют данные о снижении заболеваемости ОРВИ, хроническими тонзиллитами и аденоидитами после терапии витамином D_3 за счет активации Th1-ответа и повышения уровня кателицидинов нейтрофилов. Уменьшение бремени вирусных инфекций напрямую снижает количество обострений за год, особенно в детском возрасте [12].

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено поперечное исследование 70 детей 6–17 лет с БА, поступивших в отделение многопрофильного стационара г. Ставрополя по поводу неконтролируемой аллергической бронхиальной астмы легкого и среднетяжелого персистирующего течения. Группу контроля составили 15 детей без аллергических заболеваний, обратившихся с целью обследования перед поступлением в учебные заведения. Описание групп пациентов представлено в таблице 1.

Критериями включения в исследование были установленный диагноз бронхиальной астмы не менее 1 года, неконтролируемое на момент осмотра течение, информированное согласие на исследование. Критериями исключения служило наличие переломов костей в течение года, прием витамина D_3 и поливитаминных комплексов в течение

Таблица 1. ***Клинико-лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование***

ПОКАЗАТЕЛИ	ПАЦИЕНТЫ С БА	КОНТРОЛЬ
Количество пациентов	70	15
Возраст, лет	12,99±2,9	14,07±2,2
Длительность БА, лет	5,72±3,6	Неприменимо
Количество мальчиков	49 (70,0%)	10 (66,7%)
Количество девочек	21 (30,0%)	5 (33,3%)
IgE общий, МЕ/мл	479,4 (168,5; 1268,0)	60,0 (19,8; 76,1)
Сенсибилизация пыльцевая	21 (28,0%)	Неприменимо
Сенсибилизация бытовая	11 (14,7%)	Неприменимо
Полисенсибилизация (бытовая + пыльца)	43 (57,3%)	Неприменимо
Эозинофилы, *10^9/л	0,20 (0,0; 0,4)	0,21 (0,10; 0,30)
$ОФВ_1$, % от нормы	89,9±17,9	93 ± 9,9
ОФВ1/ЖЕЛ, % от нормы	80,8±8,1	88 ± 7,1
Количество пациентов, получающих иГКС	23	Неприменимо

последних 6 месяцев перед обследованием, хронические заболевания в стадии обострения, курение.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам было выполнено обследование, включавшее в себя общеклинические анализы мочи и крови, рентгенографию легких, компьютерную спирометрию, риноцитограмму, определение общего и специфического IgE, консультации узких специалистов при необходимости. Дополнительно в сыворотке определен уровень витамина D крови методом иммуноферментного анализа с помощью реактива EUROIMMUN 25-OH Vitamin D ELISA E150519BY [13].

Критериями обеспеченности витамином D считали сывороточные концентрации 25(OH)D согласно проекту Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской федерации: современные подходы к коррекции». За адекватный уровень принимали концентрацию 25(OH)D = 30–100 нг/мл; за недостаточность – диапазон 21–30 нг/мл; дефицит – менее 20 нг/мл. Тяжесть БА определяли в соответствии с критериями и клиническими рекомендациями по терапии БА РААКИ (2015) и национальной программе «Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактики» (2017) [14, 15].

Для уточнения зависимости уровня витамина D от инсоляции календарный год, согласно климатическим условиям юга России, условно поделен на месяцы с низкой инсоляцией (с ноября по март – менее 300 МДж/$м^2$) и месяцы с высокой инсоляцией (апрель–октябрь, >300 МДж/$м^2$) с поправкой на то, что дети, поступившие в аллергологическое отделение в марте, имели дефицит солнечного излучения после зимних месяцев, а дети, поступившие в октябре, получали УФ-радиацию все лето.

Сведения об авторах:

Масальский Сергей Сергеевич *– ассистент кафедры иммунологии Ставропольского ГМУ, врач аллерголог-иммунолог НККЦ аллергологии и иммунологии, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, e-mail: masalsky@live.com.*

Калмыкова Ангелина Станиславовна *– д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней Ставропольского ГМУ, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, e-mail: kangeline@mail.ru.*

Уханова Ольга Петровна *– д.м.н., профессор кафедры иммунологии Ставропольского ГМУ, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, e-mail: uhanova_1976@mail.ru.*

Таблица 2. ***Уровни обеспеченности витамином D_3 пациентов с бронхиальной астмой***

ГРУППА	ДЕФИЦИТ <20 нг/мл	НЕДОСТАТОК 20–30 нг/мл	НОРМА >30 нг/мл
Контрольная*	3 (20%)	5 (33,3%)	7 (46,7%)
БА легкая$^{+}$	10 (27,7%)	19 (41,3%)	17 (37,0%)
БА среднетяжелая*$^{+}$	11 (45,8%)	11 (45,8%)	2 (8,3%)

Примечание: * *различия между контролем и группой;* $^{+}$ *различия между группами; p<0,05.*

Важно отметить, что фактором, снижающим время пребывания на солнце у пациентов с БА, является пыльцевая аллергия. Для юга России максимальный период цветения растений и месяцы с максимальной инсоляцией примерно совпадают [16].

В качестве интегрального показателя, объединяющего соотношение роста и массы, использовался индекс массы тела (ИМТ) Кетле 2. Индекс массы тела высчитывался по формуле ИМТ = m/h^2, где m – масса в кг; h – рост в метрах. Отклонения от нормальных значений определено по номограммам ВОЗ 2007 с использованием метода стандартных отклонений (SDS) применительно к возрасту и полу ребенка. Ожирение фиксировалось, если ИМТ более +2 SDS, избыточный вес – от +1 до +2 SDS, нормальный вес – от +1 до -1 SDS, один ребенок имел недостаточный вес – менее -2 SDS [17].

Статистический анализ полученных значений проводился с помощью пакета IBM SPSS 23.0. Все данные перед сравнением проверялись на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка и графически с помощью QQ-plot. При нормальном распределении подсчитывалось среднее и стандартное отклонение (M±sd), использовался критерий t или U для независимых выборок, при множественных сравнениях применяли однофакторный дисперсионный анализ. Для оценки силы связи между признаками при линейной зависимости выполнялся корреляционный анализ по Спирмену (r_S). Отношение шансов с доверительными интервалами вычислялось с помощью логистического регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе общей группы выявлено нормальное распределение 25-гидроксикальциферола в популяции в диапазоне 5,28–53,54 нг/мл со средними значениями 25,58±9,73 (95% ДИ 23,49–27,67) нг/мл. Пациентов с БА в группе было 84,4%, в контрольной группе 15,6% детей. При анализе данных по факторам пола, возраста, стажа, возраста выставления диагноза астмы не получено достоверных различий по уровню концентрации 25(OH)D (p>0,05).

У детей с БА в общей группе без разделения по тяжести течения заболевания концентрация витамина D в среднем составила 24,76±9,46 (95% ДИ 22,50–27,02) нг/мл; в группе контроля 29,37±10,32 (95% ДИ 23,66–35,09) нг/мл без достоверных различий между группами (t=-1,69, p=0,1). Аналогичные результаты получены и при использовании критерия U, нечувствительного к выбросам (p=0,153).

Интерес представляет то, что во всех группах средние значения витамина D относятся к недостаточности (20–30 нг/мл) несмотря на популяцию детей старшего возраста, получающих разнообразное питание и постоянно пребывающих в южных регионах России (таблица 2). Данный факт требует пересмотреть представление о достаточной обеспеченности витамином D в подростковом возрасте и ставит вопрос о необходимости лечебно-профилактического приема витамина D_3 у детей школьного возраста.

Проведен анализ частоты выявления дефицита витамина D_3 у пациентов в зависимости от степени тяжести и количества обострений. Данные по обеспеченности витамином представлены в таблице 2.

Между группой контроля и легкой БА не получено значимых различий (χ^2, p=0,927).

Данный факт может свидетельствовать о невысоком уровне воспаления и небольших изменениях в метаболизме витамина D_3, что приводит к незначительному влиянию на качество жизни у пациентов с редкими симптомами. Этот вывод косвенно подтверждается при попарном сравнении

групп, когда начинают обнаруживаться значимые различия (p <0,05). При среднетяжелой БА недостаточность и дефицит витамина D_3 встречались достоверно чаще, чем в группе контроля и при легкой астме (p=0,034 и p=0,017 соответственно). Корреляционная связь между обеспеченностью витамином D_3 и степенью тяжести рассматривается как достоверная слабая отрицательная (r_s=-0,33, p=0,007).

В абсолютных цифрах дети с легкой степенью бронхиальной астмы имели концентрацию 25(OH)D в крови достоверно выше, чем при среднетяжелой астме (t=3,62, p=0,001). Таким образом, концентрация при легкой степени БА составила 27,16±9,75 (95% ДИ 24,23–30,09) нг/мл; при астме средней тяжести – 19,65±7,25 (95% ДИ 16,44– 22,87) нг/мл.

В качестве предиктора витамин D может использоваться в логистическом регрессионном анализе для предсказания степени тяжести и количества обострений в год, где показывает статистически достоверные результаты. Низкий уровень витамина D встречается достоверно чаще при персистирующем среднетяжелом течении астмы, и логистический регрессионный анализ позволяет предсказать, что снижение уровня витамина D на 1 нг/мл увеличивает шансы попасть в группу среднетяжелой БА на 10 % (ОШ= 0,895, 95% ДИ 0,830–0,965), p= 0,004).

Таким образом, дефицит витамина D служит неблагоприятным фактором риска более тяжелого течения бронхиальной астмы независимо от других факторов.

Степень тяжести заболевания в РФ является комплексной оценкой состояния пациента с БА. Для практического здравоохранения и врача – неспециалиста в аллергологии, подобная классификация представляет определенные трудности, кроме того многие руководства напрямую советуют пользоваться понятиями «уровень контроля» и «количество обострений в год».

АСТ-тест использовался в двух вариантах. До 12 лет – АСТ детский (АСТд) – максимум 27 баллов, после 12 лет – АСТ25, максимум 25 баллов. В тесте до 12 лет – 2 ранга: контролируемая и неконтролируемая БА, а после 12 лет добавляется еще частично контролируемая астма. Учитывая, что группы смешанные (от 6 до 17 лет), выборка разделена на две части: неконтролируемая астма – АСТ≤19 баллов; частично контролируемая и хорошо контролируемая астма – АСТ>20 баллов.

При определении уровня контроля авторы столкнулись с фактом: госпитализированные по поводу респираторных жалоб в приступный период заболевания пациенты с БА 6–17 лет при определении уровня контроля с помощью анкет АСТ25 и АСТд давали парадоксальные результаты: неконтролируемое течение имели только 24 (32%) ребенка, а частично и контролируемая БА диагностирована у 51 (68%) пациента. При анализе средних значений концентраций 25-гидроксикальциферола в группах, разделенных по уровню контроля с помощью анкетирования, обеспеченность витамином D значимо не отличалась.

По частоте обострений пациентов разделили на группы с частыми и редкими обострениями, не учитывая степень тяжести и объем получаемой терапии. Были выделены две группы: 44 пациента, имели ≤2 обострений в год и 26 детей ≥3 в год. Концентрации витамина D у пациентов с частыми обострениями были значимо ниже, чем у сверстников, имеющих редкие обострения: 21,21±8,15 (95% ДИ 23,9–29,80) нг/мл и 26,86±9,66 (95% ДИ 17,92–24,50) нг/мл соответственно при t=2,62, p=0,011. Сила связи между количеством обострений и концентрацией витамина D рассматривается как слабая отрицательная (r_S=-0,320, p=0,007).

Подводя итог, можно сделать вывод, что пациенты с низкими концентрациями витамина D имеют более частые обострения БА. Понижение сывороточного содержания витамина D на 1 нг/мл увеличивает шансы попасть в группу с частыми обострениями на 8% независимо от степени тяжести и объема получаемой терапии (ОШ=0,927, 95% ДИ 0,869–0,928).

Учитывая, что при рутинном обследовании при астме определяют ряд показателей (общий и специфический IgE, эозинофилы крови, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ), проведен анализ связей их концентраций и витамина D.

В группах пациентов с высокой концентрацией эозинофилов (>0,4 *10^9/л) концентрация витамина D не отличалась (t=-1,47, p=0,15). Причем корреляционная связь была неожиданно слабо положительной, что может быть обусловлено сезонными различиями концентрации 25(OH)D и синхронным возрастанием эозинофилов при пыльцевой астме летом (r_S=0,35, p=0,003). Вопрос требует

дальнейшего изучения, так как феномен может оказывать влияние на прогностическую ценность определения витамина D при астме.

Связь между концентрацией общего иммуноглобулина Е, спирографическими показателями и обеспеченностью витамином D статистически проследить не удалось.

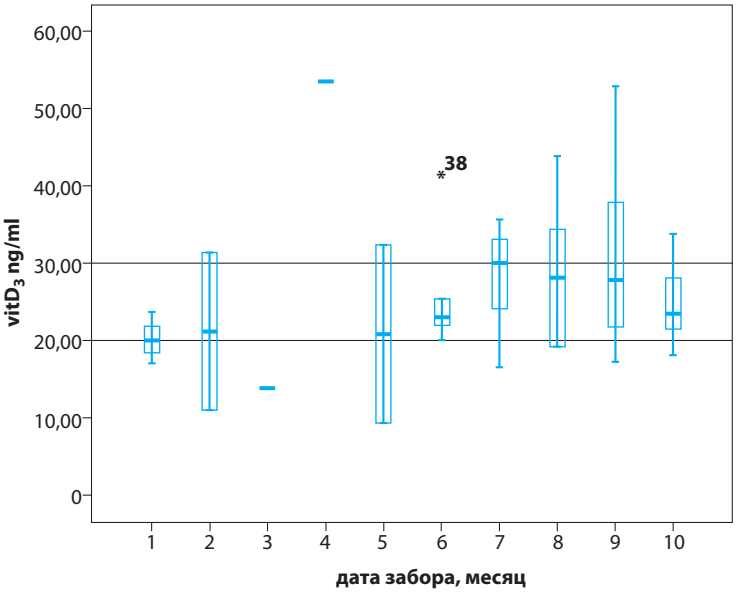
Принимая во внимание, что витамин D поступает экзогенно из продуктов питания и большая часть метаболизируется в коже под действием УФ-излучения, проведен анализ влияния инсоляции и времени года на концентрацию витамина D и проведена оценка внешних факторов (сезонности и нутритивного статуса), которые могли оказать влияние на концентрацию 25(OH)D.

При анализе различий средних концентраций по двум группам «зима – лето» получены следующие значения. В зимние месяцы средняя концентрация витамина в группе детей с БА составила 17,91±6,14 (95% ДИ 14,36–21,45) нг/мл, в летние месяцы – 26,48±9,42 (95% ДИ 23,95–29,00) нг/мл, со значимыми различиями высокой достоверности (t=-3,23, p=0,02, при использовании критерия U, p=0,003). Подобная тенденция явно прослеживается среди пациентов с легкой степенью БА. У этих детей в зимние месяцы уровень витамина D был равен 19,51±7,34 нг/мл, в летние месяцы концентрация витамина D закономерно возрастает до 28,44±9,52 (t=-2,20, p=0,03). При среднетяжелой БА отличий в концентрации 25-гидроксикальциферола в течение года не получено, что может быть обусловлено нарушением метаболизма D и снижением качества жизни у этих пациентов, хотя тренд к возрастанию концентрации летом очевиден (16,70±5,26 и 21,57±7,37; t=-1,67, p=0,11).

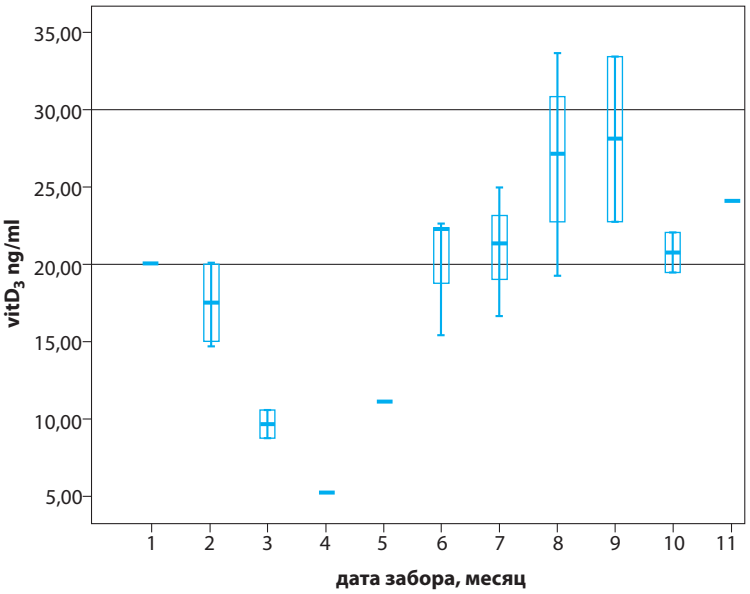
Если проанализировать приросты средних значений, то при легкой степени БА наблюдается увеличение сывороточной концентрации 25(OH)D на 31,4%, при среднетяжелой астме эти значения составляют 22,3% с явным указанием на замедление синтеза у более тяжелых пациентов. Результаты представлены на графике (рисунок 1), из которого видно, что получены результаты с четкой динамикой на снижение концентрации средних значений 25-гидроксикальциферола в зимние месяцы с планомерным повышением от марта к сентябрю. Причем для легкой степени астмы в течение года средние значения 25(OH)D лежат в области недостаточности и достигают нормы в летние месяцы в отличие от среднетяжелой степени заболевания, когда медианы 25OH(D) зимой устойчиво находятся в зоне дефицита и только к июлю достигают концентрации выше 20 нг/мл. Средние значе-

Рисунок 1. ***Средние значения концентрации витамина D_3 в зависимости от месяца обследования детей:***

для лёгкой БА



для среднетяжелой БА



Примечание: *горизонтальные линии отмечают уровни дефицита, недостаточности и нормальных значений витамина D_3.*

Таблица 3. ***Недостаточность витамина D_3 и нутритивный статус пациентов с БА***

ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА	ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D_3		
	ДЕФИЦИТ, <20 нг/мл	НЕДОСТАТОК, 20–30 нг/мл	НОРМА, >30 нг/мл
Число пациентов с нормальной массой тела	7 (17,9%)	16 (41,0%)	16 (41,0%)
Число пациентов с избыточной массой тела	3 (25,05%)	7 (58,3%)	2 (16,7%)
Число пациентов с ожирением	10 (62,5%)	6 (37,5%)	0 (0,0%)

ния витамина D у пациентов со среднетяжелой БА не достигли нормы даже на пике инсоляции в июле (рисунок 1).

Данный факт может говорить о нарушении метаболизма витамина D по эндогенным причинам, в том числе на фоне полиморфизма VDR рецептора. Экзогенные причины нарушения синтеза витамина D – это ограничение прогулок и времени инсоляции пациентов в сезон поллинации растений.

Нутритивный статус пациентов с астмой отличался большей частотой встречаемости ожирения и избыточного веса, чем в популяции, где удельный вес подростков с ожирением составляет 6–9% [18]. В нашем исследовании мы получили, к сожалению, более высокие результаты. Среди пациентов с БА, включенных в исследование, выделено три группы без учета пола и возраста:

1-я группа – пациенты с нормальной массой тела 41 (59,4%) ребенок;

2-я группа – пациенты с избыточной массой тела 12 (17,4%) детей;

3-я группа – дети с ожирением – 16 (23,2%) детей, распределение в группах достоверно отлично от случайного равномерного (χ^2=21,48, df=2, p<0,05).

При анализе зависимости ожирения, степени тяжести бронхиальной астмы и количества обострений значимых различий получено не было. Наблюдался высокий процент (40,6%) детей с ожирением и избыточной массой тела во всех группах, что может быть связано с нарушением физической активности из-за образа жизни и течения БА и потенциально – с влиянием жировой ткани на активность воспаления через систему лептинов и формирование порочного круга даже в случае изначально аллергической астмы.

Уровень витамина D был четко связан с массой тела пациентов (таблица 3). В группе с ожирением преобладали дети с дефицитом D и не было ни одного пациента с нормальной сывороточной концентрацией витамина. Дети с нормальной массой тела имели концентрацию 25(OH)D, равную 28,05±9,47 (95% ДИ 24,98–31,12) нг/мл; с избыточной массой – 23,21±8,80 (95% ДИ 17,61–28,80) нг/мл; с ожирением – 17,96±6,65 (95% ДИ 14,42–21,50) нг/мл. При попарных сравнениях достоверные различия получены между концентрацией витамина D у детей с нормальной массой тела и ожирением (p=0,001); при сравнении пациентов с нормальной и избыточной массой и избыточной массой и ожирением достаточный уровень достоверности достигнут не был (p=0,30 и p=0,38 соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты представленной работы показывают широкое распространение недостаточности D у пациентов с БА, причем ситуация ухудшается пропорционально тяжести заболевания и количеству обострений. Геномное политопное влияние витамина D на метаболизм клетки увеличивает долю пациентов с коморбидной патологией, особенно с ожирением.

Дизайн одномоментного клинического исследования выявляет различия между группами, но не позволяет глубоко изучить механизм формирования нарушения обеспеченности витамином D. Вероятно, имеет место сочетание нарушения метаболизма 25(OH)D у пациентов с астмой при одновременном ограничении физической активности и дефицита инсоляции в летнее время. Как видно из таблицы 1, популяция пациентов, включенная в исследование, на 85,3% имеет пыльцевую аллергию, эти дети из-за возможного ограничения прогулок в дневное время на свежем воздухе в сезон цветения могут не дополучать естественную дозу солнечного облучения.

Инсоляция оказывает значительное положительное влияние на концентрацию 25(OH)D, что

следует учитывать при прогнозировании обострений и требует внесения поправок и динамического исследования обеспеченности витамином D в течение года.

Из результатов исследования можно констатировать, что инсоляция при легкой степени БА позволяет получить значительный прирост сывороточной концентрации витамина D и перейти от дефицита к недостатку кальциферола, но не достигнуть его оптимального уровня.

Среднетяжелая БА обладает стабильно низкими показателями витамина D в течение всего года и хуже поддается естественной сезонной коррекции, что может быть связано с особенностями обмена 25-гидроксикальциферола при хроническом воспалении. Авторы принимают во внимание, что GINA не включает в алгоритм лечения БА витамин D_3, но, учитывая тотальную нехватку этого важного компонента, считают целесообразным выделять пациентов с низкими концентрациями витамина D в группу риска по частым обострениям и назначать препарат холекальциферола для коррекции дефицитного состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Оценка влияния различных факторов на прогрессирование хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы : результаты долгосрочного когортного исследования / К.И. Теблоев, К.А. Фомина, Е.В. Жиляев и др. // Терапия. 2016. № 5 (9). С. 62 – 69.*
2. *Mechanisms of allergic disease–environmental and genetic determinants for the development of allergy / D.E. Campbell, R.J. Boyle, C.A. Thornton et al. // Clinical & Experimental Allergy. 2015. Vol. 45, № 5. P. 844–858.*
3. *Болотская Л.А. Типы аллергических реакций, механизмы их развития. 1 тип аллергических реакций // Вестник Сургута. Медицина. 2015. № 3 (25). С. 16–25.*
4. *Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме // Пульмонология. 2014. №. 5. С. 85–91.*
5. *Mun S.H., D. Oh, Lee S.K. Macrophage Migration Inhibitory Factor Down-Regulates the RANKL–RANK Signaling Pathway by Activating Lyn Tyrosine Kinase in Mouse Models //Arthritis & Rheumatology. 2014. Vol. 66, № 9. P. 2482– 2493.*
6. *Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials / Autier P., Mullie P., Macacu A. et al. // The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017. Vol. 5, № 12. P. 986–1004.*
7. *Vitamin D levels and susceptibility to asthma, elevated immunoglobulin E levels, and atopic dermatitis: A Mendelian randomization study / Manousaki D., Paternoster L., Standl M. et al. // PLoS medicine. 2017. Vol. 14, № 5: e1002294. ISSN 1549-1676 10.1371/journal.pmed.1002294*
8. *Полиморфизм гена VDR у детей с аллергическими заболеваниями / Т.Б. Сенцова, И.В. Ворожко, О.О. Черняк и др. // Российский аллергологический журнал. 2016. № 2. С. 32–35.*
9. *Влияние витамина D на иммунную систему / Е.А. Пигарова, А. В. Плещеев, Л.К. Дзеранова // Иммунология. 2015. Т. 36. № 1. С. 62–66.*
10. *Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 2. Некальциемические эффекты витамина D / С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, Л.М. Абрамская и др. // Вестник молодого ученого. 2015. Т. 11, №. 4. С. 24–34.*
11. *Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. Под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. М.: ТОРУС ПРЕСС, 2015. 464 с.*
12. *Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты / И.Н. Захарова, Л Я. Климов, А.Н. Касьянова и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96, № 4. С. 171–179.*
13. *Об утверждении стандарта медицинской помощи больным астмой: приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17.09. 2007 г. № 600.*
14. *Федеральные клинические рекомендации по лечению атопической бронхиальной астмы. М.: РААКИ. 2015. 39 с.*
15. *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с. ISBN 978-5-9909505-3-5*
16. *http://www.solbat.su/meteorology/insolation/ (дата обращения 19.01.2018)*
17. *http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html (дата обращения 19.01.2018)*
18. *Гурова М.М. Ожирение у детей: эпидемиологические аспекты // Практика педиатра. 2014. № 2. С. 7–13.*