

---

© Федчишен О.П.

УДК: 616.248-053.2:577.161.2-008.64

**Федчишен О.П.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## **ВМІСТ 25-ГІДРОКСИХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**

---

**Резюме.** У даному дослідженні було встановлено вміст 25-гідроксихолекальциферолу ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) в сироватці крові дітей, хворих на різні форми бронхіальної астми. Для досягнення поставленої мети нами обстежено 200 дітей, хворих на БА, віком

від 6 до 18 років. При обстеженні встановлено, що загальний вміст 25(OH)D<sub>3</sub> в сироватці крові дітей, хворих на БА, відрізняється від значень у здорових дітей та характеризується достовірним зменшенням його рівня ( $p \geq 0,01$ ). Відмічено, що вміст 25(OH)D<sub>3</sub> різнився в залежності від варіантів БА: при atopічному перебігу захворювання вміст наведеної речовини становив  $21,12 \pm 0,51$  нг/мл та був достовірно вищим, аніж при неатопічному та змішаному ( $19,42 \pm 0,37$  та  $20,15 \pm 0,29$  нг/мл відповідно) її варіантах ( $p \leq 0,001$ ). Встановлено негативний середньої сили взаємозв'язок між вмістом інтерлейкінів 1 ( $r_{xy} = -0,560$  ( $p = 0,041$ )) та 6 ( $r_{xy} = -0,351$  ( $p = 0,044$ )) і рівнем 25(OH)D<sub>3</sub> у дітей із БА. Необхідним є подальше вивчення належного рівня циркулюючого 25(OH)D<sub>3</sub> для підтримки оптимальної імунної функції, особливо у пацієнтів із БА.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, 25-гідроксиколекальциферол.

## Вступ

Бронхіальна астма (БА) - захворювання, основу якого становить хронічне запалення дихальних шляхів, що супроводжується змінами чутливості та реактивності бронхів і проявляється нападами ядухи, нападоподібним кашлем, дистанційними хрипами та задишкою; характерна зворотня обструкція без легеневиких ознак алергії, може супроводжуватись еозинофілією крові та/або еозинофілією в харкотинні [1]. Таким чином, сучасне визначення БА містить основні положення, які відображають запальну природу захворювання, основний патофізіологічний механізм - гіперреактивність бронхів та основні клінічні прояви - симптоми обструкції дихальних шляхів.

Дослідження останніх років приділяють значну увагу встановленню ролі 25-гідроксиколекальциферолу (25(OH)D<sub>3</sub>) у розвитку БА та покращенні її контролю. Наприклад, у Центрі прикладних досліджень БА при Лондонському університеті Королеви Марії, Великобританія, професор Адріан Мартіно і його колеги на Міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства в 2016 р представили висновки проведеного дослідження, у яке було включено 435 дітей із підтвердженою недостатністю 25(OH)D<sub>3</sub>. Ризик госпіталізації або відвідування відділення невідкладної допомоги через важкі напади був знижений з 6 до 3% при пероральному прийомі 25(OH)D<sub>3</sub>. Більш того, вчені встановили, що його прийом скоротив потреби у стероїдному лікуванні БА [3].

Встановлено, що дефіцит 25(OH)D<sub>3</sub> асоціюється з підвищеним рівнем медіаторів запалення, збільшенням синтезу цитокінів та гамма-інтерферону, що призводить до включення процес макрофагів. Заповнення дефіциту 25(OH)D<sub>3</sub> призводить до зниження рівнів цих маркерів, а також має антипроліферативну та мембраностабілізуючу дію [2].

Наголошується на необхідності проведення додаткових досліджень щодо визначення ефективності прийому 25(OH)D<sub>3</sub> як одного із методів запобігання розвитку БА, а також яким чином його застосування впливає на хворих з важкою формою захворювання.

Метою нашого дослідження було встановлення вмісту 25-гідроксиколекальциферолу в сироватці крові дітей, хворих на різні форми бронхіальної астми.

## Матеріали та методи

Нами було комплексно обстежено 200 дітей, хворих на бронхіальну астму віком від 6 до 17 років. Верифікацію діагнозу БА проводили згідно наказу МОЗ України № 868 від 08.10.13р. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Бронхіальна астма у дітей" із урахуванням рекомендацій "Глобальної ініціативи по бронхіальній астмі" (Global Initiative for Asthma, GINA, 2016) та рекомендацій, затверджених на XII з'їзді педіатрів України (2010 р., м. Київ). Всі дослідження та лікувальні заходи проводились за згодою хворих дітей та їх батьків. Для верифікації діагнозу БА був застосований клініко-анамнестичний метод дослідження: вивчення скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, даних об'єктивно-го обстеження.

У якості маркерів наявності запального процесу нами були визначені вміст в сироватці крові прозапальних цитокінів (інтерлейкін 1 та інтерлейкін 6), який визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних наборів фірми IMMUNOTECH (Франція) за загально визнаною методикою.

В якості контрольної групи було обстежено 40 здорових дітей, яким було виконано весь спектр клінічного, біохімічного та інструментального дослідження. Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 20 (2013 р.), із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

## Результати. Обговорення

При обстеженні встановлено, що загальний вміст 25(OH)D<sub>3</sub> в сироватці крові дітей, хворих на БА ( $20,09 \pm 0,21$  нг/мл), відрізняється від значень у здорових дітей ( $34,22 \pm 0,29$  нг/мл) та характеризується достовірним зменшенням його рівня ( $p \geq 0,01$ ).

Проаналізувавши вміст 25(OH)D<sub>3</sub> в залежності від варіантів БА встановлено, що при atopічному перебігу захворювання вміст наведеної речовини становив  $21,12 \pm 0,51$  нг/мл та був достовірно вищим, аніж при неатопічному та змішаному ( $19,42 \pm 0,37$  та  $20,15 \pm 0,29$  нг/мл відповідно) її варіантах ( $p \leq 0,001$ ). Найнижчий показник 25(OH)D<sub>3</sub> спостерігається при неатопічній формі БА ( $19,42 \pm 0,37$  нг/мл), при якій патогенним чинником виступають переважно інфекційні агенти (табл. 1).

Достовірна різниця між вмістом 25(OH)D<sub>3</sub> у пацієнтів із БА та здорових дітей відмічається лише при персистуючому перебігу захворювання усіх ступенів важкості. Інтермітуючий перебіг БА не супроводжується достовірною різницею рівня 25(OH)D<sub>3</sub> ( $23,01 \pm 2,81$  нг/мл)

**Таблиця 1.** Вміст 25(OH)D<sub>3</sub> в сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від форми захворювання (M ± m).

Форма БА		Вміст 25(OH)D <sub>3</sub> , нг/мл
Алергічна	Атопічна	21,12±0,51**
	Неатопічна	19,42±0,37*
Змішана		20,15±0,29*
Здорові діти		34,22±0,29

**Примітки:** \* - p ≤ 0,001 - різниця вірогідна показників здорових дітей; \*\* - p ≤ 0,05 - різниця вірогідна відносно показників пацієнтів із неатопічною БА.

**Таблиця 2.** Вміст 25(OH)D<sub>3</sub> в сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від перебігу захворювання (M ± m).

Перебіг БА	Вміст 25(OH)D <sub>3</sub> , нг/мл
Інтермітуюча	23,01±2,81
Персистуючий легкий	19,97±0,83*
Персистуючий середньоважкий	19,77±0,93*
Персистуючий важкий	16,19±5,67*
Здорові діти	34,22±0,29

**Примітка.** \* - p ≤ 0,01 - різниця вірогідна показників здорових дітей.

**Таблиця 3.** Вміст 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від рівня контролю захворювання (M ± m).

Рівень контролю БА	Вміст 25(OH)D <sub>3</sub> , нг/мл
Контрольована	23,98±3,86
Частково-контрольована	20,22±1,04*
Неконтрольована	18,73±1,08*
Вперше встановлена	20,60±3,01*
Здорові діти	34,22±0,29

**Примітка.** \* - p ≤ 0,01 - різниця вірогідна показників здорових дітей.

**Таблиця 4.** Вміст прозапальних інтерлейкінів 1 та 6 в сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від перебігу захворювання (M ± m).

Перебіг БА	Інтерлейкін 1	Інтерлейкін 6
Інтермітуюча	16,28± 1,47	8,07±1,83
Персистуючий легкий	28,17±0,66	22,01±0,91
Персистуючий середньоважкий	27,70±0,87	21,71±1,24
Персистуючий важкий	34,63±4,7	27,09± 2,73
Здорові діти	10,93 ± 0,19	2,49 ± 0,14

із значеннями дітей контрольної групи (34,22 ± 0,29 нг/мл), що можна пояснити лише початковими або незначними патогенетичними змінами дихальних шляхів та рідкими загостреннями захворювання. Найнижчий вміст 25(OH)D<sub>3</sub> відзначався у дітей із важким персистуючим перебігом БА (табл. 2).

У пацієнтів, яким вперше встановили діагноз БА і які ще не отримували базисної терапії відмічається недостатність 25(OH)D<sub>3</sub> на рівні із тими, у яких не вдається досягти необхідного контролю, а саме діти із частково-контрольованим та неконтрольованим перебігом (табл. 3).

У якості маркерів запального процесу нами були

визначені вміст прозапальних цитокінів: інтерлейкіну 1 та 6. Вміст наведених речовин в сироватці крові дітей, хворих на БА, становив 27,95 ± 0,19 пг/мл та 22,27 ± 0,22 пг/мл відповідно, що має достовірну (p ≤ 0,001) різницю із значеннями здорових дітей (10,93 ± 0,19 та 2,49 ± 0,14 відповідно).

Прослідкувавши вміст прозапальних цитокінів залежно від форми захворювання не встановлено достовірної різниці між різними її варіантами. Що стосується важкості БА, то у дітей із інтермітуючим перебігом вміст інтерлейкіну 1 та 6 становив 16,28 ± 1,47 пг/мл та 8,07 ± 1,83 пг/мл відповідно, що достовірно більше, ніж у здорових дітей та менше, ніж у пацієнтів із персистуючим легким перебігом БА (28,17 ± 0,66 пг/мл та 22,01 ± 0,91 пг/мл відповідно). У дітей, хворих на БА із персистуючим важким перебігом вміст прозапальних цитокінів (34,63 ± 4,70 та 27,09 ± 2,73 пг/мл) достовірно вище, ніж при усіх інших ступенях важкості захворювання (табл. 4).

Достовірної різниці між різними видами контролюваності захворювання та вмістом прозапальних цитокінів інтерлейкіну 1 та 6 встановлено не було, в усіх випадках їх значення відрізнялись від групи здорових дітей. Це підкреслює необхідність постійного та тривалого контролю захворювання, враховуючи те, що навіть при контрольованому перебігу зберігається активність прозапальних цитокінів, а отже підтримується хронічний запальний процес (табл. 5).

Вміст інтерлейкінів 1 та 6 достовірно відрізнявся у пацієнтів із оптимальним рівнем 25(OH)D<sub>3</sub> та його деф-

**Таблиця 5.** Вміст прозапальних інтерлейкінів 1 та 6 в сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від рівня контролю захворювання (M ± m).

Рівень контролю БА	Інтерлейкін 1	Інтерлейкін 6
Контрольована	25,82 ± 3,33*	20,35 ± 3,22*
Частково-контрольована	29,57 ± 0,97*	21,24 ± 1,31*
Неконтрольована	26,99 ± 0,89*	21,34 ± 1,21*
Вперше встановлена	28,24 ± 0,86*	23,66 ± 2,97*
Здорові діти	10,93 ± 0,19	2,49 ± 0,14

**Примітка.** \* - p ≤ 0,001 - різниця вірогідна показників здорових дітей.

**Таблиця 6.** Вміст прозапальних цитокінів в сироватці крові дітей, хворих на БА залежно від рівня 25(OH)D<sub>3</sub> (M ± m).

Рівень 25(OH)D <sub>3</sub>	Прозапальні цитокіни	
	Інтерлейкін 1	Інтерлейкін 6
Оптимальний (30-50 нг/мл)	27,05 ± 2,72*	15,14 ± 3,21*
Субоптимальний (20-30 нг/мл)	27,94 ± 2,67*	22,66 ± 3,17*
Недостатність (10-20 нг/мл)	29,44 ± 2,71*	23,15 ± 3,15*
Дефіцит (менше 10 нг/мл)	39,29 ± 2,59**	23,15 ± 3,15**
<b>Здорові діти</b>	<b>10,93 ± 0,19</b>	<b>2,49 ± 0,14</b>

**Примітки:** \* - p ≤ 0,001 - різниця вірогідна показників здорових дітей; \*\* - p ≤ 0,05 - різниця вірогідна показників дітей із оптимальним рівнем 25(OH)D<sub>3</sub>.

іцитом. У дітей, хворих на БА, у яких відзначався дефіцит наведеного вітаміну вміст прозапальних цитокінів був достовірно вищим, ніж у дітей із оптимальним його вмістом, що лише підтверджує його активність та значення при БА (табл. 6).

Встановлено негативний середньої сили взаємозв'язок між вмістом інтерлейкінів 1 ( $r_{xy} = -0,560$  ( $p = 0,041$ )) та 6 ( $r_{xy} = -0,351$  ( $p = 0,044$ )) і рівнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$  у дітей із БА.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У обстежених нами дітей, хворих на бронхіальну астму, має місце недостатність  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , що залежить

від форми захворювання, а саме спостерігається при неатопічній формі її виразність на 8,75 % більша у порівнянні із атопічною, що пов'язано із здатністю інгібувати антиген-специфічну активацію Т-клітин, сприяти індукції регуляторних Т-клітин та експресією інтерлейкінів 1,8 та 10.

2. Окрім того, існує зворотній взаємозв'язок між маркерами запальної відповіді, а саме вмістом інтерлейкінів 1,6 та вмістом  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сироватці крові (відповідно,  $r_{xy} = -0,560$  ( $p = 0,041$ ),  $r_{xy} = -0,351$  ( $p = 0,044$ )).

Перспективи подальших досліджень полягають у поглибленому вивченні належного рівня циркулюючого  $25(\text{OH})\text{D}_3$  для підтримки оптимальної імунної функції, особливо у пацієнтів із БА.

### Список літератури

1. Беш Л. В. Нове в діагностиці і терапії бронхіальної астми у дітей: практичний підхід до трактування найсучасніших вітчизняних та міжнародних узгоджувальних документів / Л.В. Беш // Здоров'я України. Тематичний номер. - лютий 2014р. - С. 16-17.
2. Nanzer A. M. Enhanced production of IL-17A in patients with severe asthma is inhibited by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in a glucocorticoid-independent fashion / A.M. Nanzer // The Journal of allergy and clinical immunology. - 2013. - 132:297-304. e293.10.1016/j.jaci.2013.03.037 [PubMed: 23683514]
3. Zhang Y. Anti-inflammatory and corticosteroid-enhancing actions of vitamin D in monocytes of patients with steroid-resistant and those with steroid-sensitive asthma / Y. Zhang, D.Y. Leung, E. Goleva // The Journal of allergy and clinical immunology. - 2014; 133:1744-1752. e1741.10.1016/j.jaci.2013.12.004 [PubMed: 24418482]

**Федчишен А.П.**

### СОДЕРЖАНИЕ 25-ГИДРОКСИХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**Резюме.** В данном исследовании было установлено содержание 25-гидроксиголекальциферола ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) в сыворотке крови детей, больных различными формами бронхиальной астмы. Для достижения поставленной цели нами обследовано 200 детей, больных БА, в возрасте от 6 до 18 лет. При обследовании установлено, что общее содержание  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови детей, больных БА, отличается от значений у здоровых детей и характеризуется достоверным уменьшением его уровня ( $p \geq 0,01$ ). Отмечено, что содержание  $25(\text{OH})\text{D}_3$  отличался в зависимости от вариантов БА: при атопическом течении заболевания содержание данного вещества составил  $21,12 \pm 0,51$  нг/мл и был достоверно выше, чем при неатопическом и смешанном ( $19,42 \pm 0,37$  и  $20,15 \pm 0,29$  нг/мл соответственно) ее вариантах ( $p \leq 0,001$ ). Установлено негативную средней силы взаимосвязь между содержанием интерлейкинов 1 ( $r_{xy} = -0,560$  ( $p = 0,041$ )) и 6 ( $r_{xy} = -0,351$  ( $p = 0,044$ )) и уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$  у детей с БА. Необходимо дальнейшее изучение надлежащего уровня циркулирующего  $25(\text{OH})\text{D}_3$  для поддержания оптимальной иммунной функции, особенно у пациентов с БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, 25-гидроксиголекальциферол.

**Fedchishen A.P.**

### 25-HYDROXYCHOLECALCIFEROL CONTENT IN CHILDREN WITH DIFFERENT FORM OF ASTHMA

**Summary.** This study found the content of 25-hydroxycholecalciferol ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) in the serum of children with various forms of asthma. To achieve this goal we examined 200 children with asthma, aged 6 to 18 years. The examination revealed that the total content of  $25(\text{OH})\text{D}_3$  in the serum of children with asthma is different from the values in healthy children and is characterized by a significant decrease in its level ( $p \geq 0,01$ ). It is noted that the contents of  $25(\text{OH})\text{D}_3$  differs depending on the variants of asthma, in atopic disease content of the substances was  $21,12 \pm 0,51$  ng/ml was significantly higher than in nonatopic and mixed ( $19,42 \pm 0,37$  and  $20,15 \pm 0,29$  ng/ml, respectively) its variants ( $p \leq 0,001$ ). Established negative relationship between average force containing interleukin 1 ( $r_{xy} = -0,560$  ( $p = 0,041$ )) and 6 ( $r_{xy} = -0,351$  ( $p = 0,044$ )) and the level of  $25(\text{OH})\text{D}_3$  in children with asthma. It is necessary to further study the appropriate level of circulating  $25(\text{OH})\text{D}_3$  to maintain optimal immune function, especially in patients with asthma.

**Key words:** bronchial asthma, children, 25-hydroxycholecalciferol.

**Рецензент - д.мед.н., проф. Дуднік В.М.**

Стаття надійшла до редакції 01.12.2016р.

Федчишен Олександр Петрович - асистент кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(067)7089092; hamster1377@gmail.com