

О.А. ГРОМОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, И.Ю. ТОРШИН², к. ф.-м. н., И.Н. ЗАХАРОВА³, д.м.н. профессор, С.И. МАЛЯВСКАЯ⁴, д.м.н. профессор

¹ Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России

² ФИЦ «Информатика и Управление» РАН (Институт современных информационных технологий в медицине), Москва

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

⁴ Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск

РОЛЬ ВИТАМИНА D

В РЕГУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Дети, недостаточно обеспеченные витамином D, характеризуются снижением противовирусного и антибактериального иммунитета. И наоборот, дотации витамина D оказывают иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, а также защищают организм ребенка от инфекции. Данные доказательной медицины указывают на важность использования препаратов витамина D для профилактики и лечения туберкулеза, хронического бронхита, профилактики инфекций дыхательных путей, в т. ч. вызванных респираторно-синцитиальным вирусом RSV и вирусом гриппа А.

Ключевые слова: дети, инфекционная заболеваемость, туберкулез, вирусный гепатит, ринит, грипп, ОРЗ, витамин D, Д-Сан детский.

O.A. GROMOVA^{1,2}, MD, Prof., I.Y. TORSHIN², PhD in Pharmacy and Medicine, I.N. ZAKHAROVA³, MD, Prof., S.I. MALYAVSKAYA⁴, MD, Prof.

ROLE OF VITAMIN D IN REGULATION OF IMMUNITY, PREVENTION AND THERAPY OF INFECTIOUS PEDIATRIC DISEASES

¹ Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

² Federal Research Center IT Studies and Management of RAS (Institute of Modern Information Technologies in Medicine), Moscow

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

⁴ North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk

Children with vitamin D insufficiency are characterized by antiviral and antibacterial immunity. And, contrariwise, supplements of vitamin D have immunomodulating and anti-inflammatory action, and protect the child body from infection. The data of the evidence-based medicine testify the importance of the use of vitamin D to prevent and to treat tuberculosis, chronic bronchitis, prevention of respiratory tracts infections, including those caused by RSV (respiratory and syncytial virus) and Group A virus.

Keywords: children, infection incidence, tuberculosis, viral hepatitis, rhinitis, flu, ARD, vitamin D, pediatric D-San.

ВВЕДЕНИЕ

Уже более полувека врачам хорошо известна роль витамина D в регуляции метаболизма кальция и поддержании структуры кости, обуславливающих использование препаратов витамина D при рахите и переломах костей у детей. Однако в течение последних 15 лет стали очевидны такие свойства витамина D, как профилактика ожирения, инсулинрезистентности, диабета; нейростероидные, нейро-регенераторный и иммуномодуляторный эффекты и др. [1].

В частности, витамин D поддерживает антибактериальный и противовирусный иммунитет. На фоне дефицита витамина D повышаются уровни провоспалительных цитокинов, что существенно снижает эффективность иммунного ответа организма на инфекцию [2–4]. Снижение иммунитета у детей утяжеляет течение туберкулеза, хронического ринита, риносинусита, гриппа, вирусного гепатита и других инфекционных заболеваний [5, 6].

В настоящее время в базах данных научных публикаций по биомедицине (таких как PUBMED и ELIBRARY) имеется более 7200 публикаций, в которых представлены результаты фундаментальных и клинических исследований ролей витамина D в поддержке антиинфекционного иммунитета. Этот массив публикаций был проанализирован с использованием современных методов интеллекту-

ального анализа данных [7–9] для выборки репрезентативных публикаций и выделения перспективных направлений клинического применения витамина D для повышения антиинфекционного иммунитета. На диаграмме на рисунке 1 выделены клетки иммунной системы и их молекулярные компоненты, участвующие в осуществлении иммуномодулирующих и противоинфекционных эффектов витамина D: дендритные клетки, макрофаги и др. [10, 11].

Фундаментальные исследования иммуномодулирующих эффектов витамина D подтверждаются результатами клинических исследований. Например, уровни витамина D снижены у детей 2–5 лет с синдромом периодической лихорадки – аутоиммунным заболеванием, характеризующимся регулярными эпизодами лихорадки, не спровоцированной очевидными внешними причинами, в сочетании с афтозным стоматитом, фарингитом, и аденитом шейных лимфоузлов. Курс лечения витамином (400 МЕ/сут в течение всего зимнего периода) значительно сокращал число приступов лихорадки в год ($p < 0,005$) и снижал среднюю продолжительность эпизодов ($p < 0,05$) [12–14].

Далее последовательно рассматриваются результаты фундаментальных и клинических исследований витамина D регуляции процессов воспаления, противотуберкулезных эффектов витамина D и другие антиинфекционные эффекты витамина D у детей.

Рисунок 1. Эффекты витамина D на врожденный и приобретенный иммунный ответ

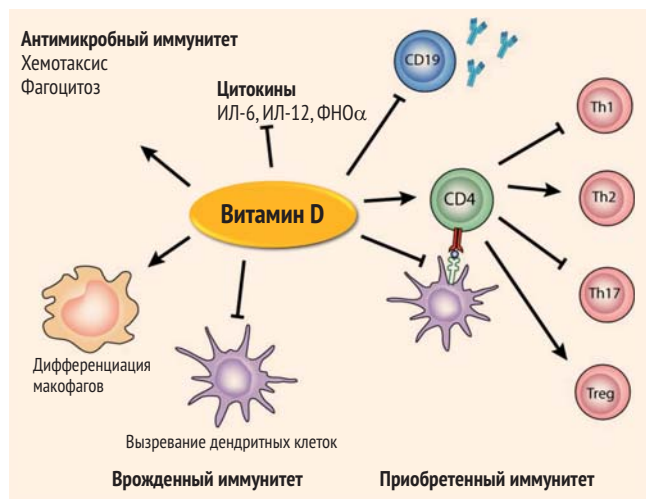
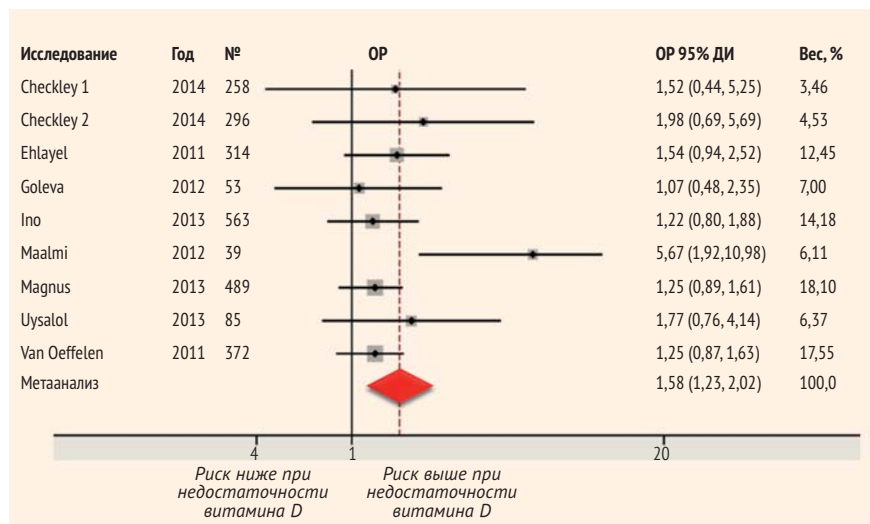


Рисунок 2. Метаанализ недостаточности витамина D и риска бронхиальной астмы у детей



ВИТАМИН D В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ВОСПАЛЕНИЯ И АЛЛЕРГИИ

Результаты фундаментальных исследований позволяют утверждать, что витамин D принципиально необходим для поддержания нормофизиологического функционирования иммунной системы: активации антибактериальной и противовирусной защиты, снижения избыточного воспаления и др. [1].

Клинические исследования и мета-анализы показали, что сниженные уровни 25(ОН)D в крови способствуют нарушениям иммунитета и стимулируют избыточное воспаление, неблагоприятно сказывающееся на состоянии здоровья детей: повышается риск развития бронхиальной астмы (БА), обструктивного бронхита, аллергического ринита.

Мета-анализ 8 исследований детей 3–18 лет ($n = 573$) подтвердил, что дотации витамина D могут быть исполь-

зованы для снижения обострений бронхиальной астмы связанных с инфекцией (ОР 0,41, 95% ДИ 0,27...0,63, $p = 378$) [15]. Метаанализ 10 исследований ($n = 2756$) показал, что недостаточность витамина D увеличивает риск БА у детей (ОР 1,68, 95% ДИ 1,32 ... 2,15). Значительная взаимосвязь между БА и недостаточностью витамина D обнаружена и в отдельных подгруппах из стран Америки, Европы и Азии [16] (рис. 2).

Важно отметить, что на риск перечисленных заболеваний у детей может влиять не только «текущая» обеспеченность ребенка витамином D, но внутриутробная обеспеченность витамином D. Например, мета-анализ 5 исследований показал, что повышенные уровни 25(ОН)D обратно пропорциональны риску развития БА и обструктивного бронхита у детей. Сравнение квартилей пациентов с наивысшим и с наименьшим уровнями 25(ОН)D было показано, что относительный риск астмы снижался на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,70–1,00, $P = 0,054$), а обструктивного бронхита – на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ, 0,58...1,03, тренд – $P = 0,063$) [17].

Метаанализ 15 проспективных исследований ($n = 12\,758$) подтвердил взаимосвязь между уровнями 25(ОН)D в материнской крови и риском развития БА у детей старше 3 лет. Относительный риск БА при сравнении наивысшего и самого низкого квартиля уровней 25(ОН)D в крови матери составил 0,87 (95% ДИ 0,75–1,02). Анализ дозозависимых эффектов указал на U-образную связь между уровнями материнской 25(ОН)D и риском БА у детей с наименьшим риском БА при уровнях 25(ОН)D порядка 70 нмоль/л ($P = 0,02$) [18] (рис. 3).

Метаанализ 19 исследований связи между уровнями витамина D и аллергическим ринитом (АР) у детей показал, что уровень 25(ОН)D у пациентов с АР был ниже, чем в кон-

Рисунок 3. Метаанализ взаимосвязи между уровнями 25(ОН)D у матери во время беременности и риском бронхиальной астмы у ребенка

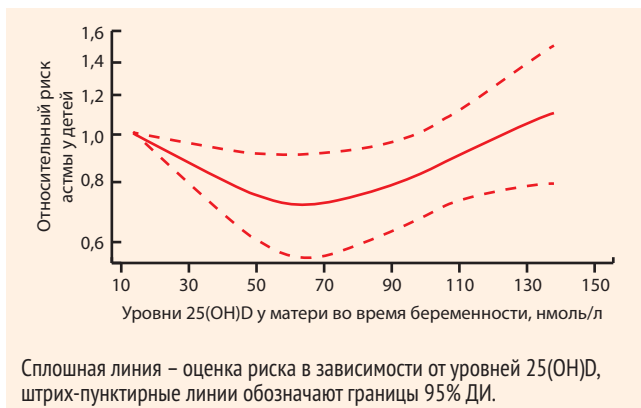
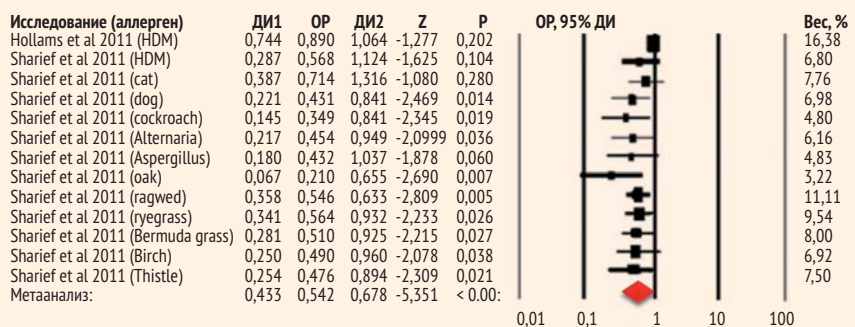


Рисунок 4. Уровни 25(OH)D и риск IgE-специфичной сенсibilизации к аэроаллергенам



троле (-7,6, 95% ДИ -13,1 ... -2,2) [19]. Метаанализ 21 исследования подтвердил взаимосвязь между низкими уровнями витамина D и более высоким риском сенсibilизации при АР у детей. Уровни 25(OH)D ≥ 75 нмоль/л в сыворотке крови значительно снижали риск IgE-специфичной сенсibilизации к аэроаллергенам [20] (рис. 4).

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди антиинфекционных эффектов витамина D наиболее изучена взаимосвязь между обеспеченностью витамином и развитием туберкулеза. Туберкулез (ТБ) является одной из основных причин смертности (например, 1,68 млн смертей в год, данные ВОЗ на 2009–2011 гг.). Глобальная распространенность латентной инфекции (положительная реакция Манту) по земному шару оценивается в 32%, причем 5–20% из этой значительной подгруппы населения находится при повышенном риске активации заболевания в течение всей жизни.

Фундаментальные исследования показали на важную роль активного метаболита витамина (1,25-дигидрокси-

витамина D, кальцитриола) для усиления иммунного ответа на микобактерии [21]. Кальцитриол в дозах 10^{-9} ... 10^{-7} моль/л существенно ограничивал внутриклеточный рост микобактерий в моноцитах человека, в то время как γ -интерферон, колониестимулирующий фактор-1, интерлейкины-1, -3, -6 и вовсе утрачивали антимикобактериальный эффект без витамина D [22].

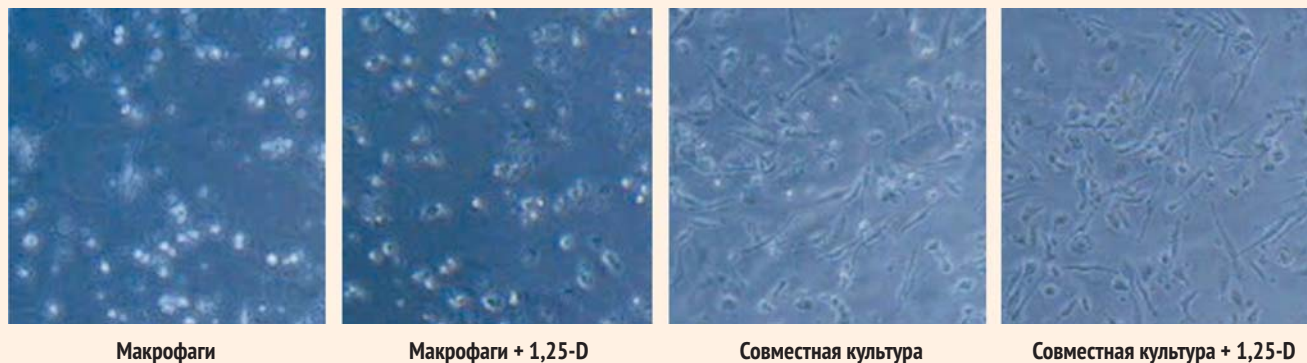
Макрофаги – основной тип клеток, подвергающихся заражению *Mycobacterium tuberculosis*. Макрофаги регулируются витамином D

при участии интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 β), который значительно увеличивает выживаемость инфицированных макрофагов и снижает нагрузку микобактериями [23]. Эффекты ИЛ-1 β осуществляются при участии эпителиальных клеток дыхательных путей – именно совместное культивирование макрофагов и клеток эпителия при достаточных уровнях витамина D повышает выживание макрофагов. Защитный эффект витамина D на клетки макрофагов, «работающих» совместно с клетками эпителия дыхательных путей, проявляется в увеличении

Витамин D поддерживает антибактериальный и противовирусный иммунитет. На фоне дефицита витамина D повышаются уровни провоспалительных цитокинов, что существенно снижает эффективность иммунного ответа организма на инфекцию

относительного количества макрофагов, прикрепленных к клеткам эпителия легких (рис. 5). При отсутствии витамина D макрофаги значительно слабее удерживаются на эпителии дыхательных путей.

Рисунок 5. Культура макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis*, и эпителиальных клеток дыхательных путей при добавлении витамина D (активная форма 1,25-дигидроксивитамина D)



Клетки эпителия и витамин D повышают выживаемость инфицированных макрофагов. Фазово-контрастная микроскопия показала, что в среде макрофагов без эпителиальных клеток большинство клеток появляются в и вне фокуса (так как они свободно плавают в среде). При добавлении в культуру 1,25-дигидроксивитамина D и клеток эпителия происходило закрепление макрофагов на клетках эпителия и эти макрофаги имеют нормальную форму.

Молекулярно-физиологические механизмы воздействия витамина D на противотуберкулезный иммунитет обусловлены, прежде всего, воздействием на процессы воспаления и биосинтез противомикробных пептидов. В летнее время дети больше гуляют на улице и, под воздействие УФО-В солнечного света, происходит усиление биосинтеза 7-дегидрохолестерина (7DHC) в кожном покрове. 7DHC является предшественником холекальциферола – основной формы витамина D, которая поступает также и с пищей. Холекальциферол, синтезируемый в организме и поступающий с пищей и препаратами, используется для биосинтеза активной формы витамина, 1,25-дигидроксивитамина D3 (1,25 (OH)D3), в почках.

Уровни витамина D снижены у детей 2–5 лет с синдромом периодической лихорадки – аутоиммунным заболеванием, характеризующимся регулярными эпизодами лихорадки, не спровоцированной очевидными внешними причинами, в сочетании с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом шейных лимфоузлов

Альвеолярные макрофаги распознают молекулы, связанные с *M.tuberculosis* (например, микобактериальный липопrotein LpqH) посредством Toll-подобных рецепторов TLR2/1 и ко-рецептора CD14 (рис. 6). Взаимодействие этих рецепторов активирует сигнальный путь AMPK/p38MAPK, что приводит к усилению экспрессии CYP27B1 гидроксилазы и усилению биотрансформации 25OH D в активную форму витамина, 1,25(OH)D3. 1,25(OH)D3 связывается с VDR рецепторами (возможно, при участии ретиноидных X-рецепторов RXR) и в составе витамин-рецепторного комплекса переносится в ядро, где активирует гены иммунной защиты, содержащие фрагменты ДНК, названные «элементами ответа VD» (VDRE). В результате, происходит усиление биосинтеза антимикробных пептидов LL-37 (кателицидин) и бета-дефенсин-2 (BD2).

Противомикробный пептид кателицидин стимулирует элиминацию микобактерий, способствуя слиянию аутофагосом, содержащих микобактерии, с лизосомами. Сочетании инфекции *M.tuberculosis* и высоких уровней 1,25(OH)D3 стимулирует экспрессию гена IL-1 β , в результате чего усиливается биосинтез интерлейкина-1 β , что стимулирует экспрессию бета-дефенсина BD2 в эпителиальных альвеолярных клетках. Высво-

бождение BD2 способствует ускоренному уничтожению микобактерий в макрофагах (рис. 6) [15].

ПРОТИВТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D: КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

До наступления т.н. «эры антибиотиков», витамин D (содержащий в экстрактах рыбьего жира) уже использовался для лечения туберкулеза. Современные клинические исследования показали, что, действительно, дефицит витамина D сопровождается активной формой туберкулеза. Ряд клинических испытаний и мета-анализов оценили положительную роль витамина D в профилактике и терапии туберкулеза, влияние на т. н. вираж пробы Манту у детей.

У пациентов с туберкулезом установлено снижение концентрации витамина D в плазме крови. Исследование 105 амбулаторных пациентов с туберкулезом и 255 контролей. Средние уровни витамина D составили 23 ± 7 нг/мл в группе случаев, 29 ± 9 нг/мл в контрольной группе ($p < 0,0001$, при норме 30..50 нг/мл). Дефицит витамина D был найден у 57% случаев и только у 33% участников контрольной группы ($p < 0,0001$). Средние уровни витамина D у пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной резистентностью были еще ниже – 15 ± 5 нг/мл

Рисунок 6. Витамин D и иммунный ответ против микобактерий

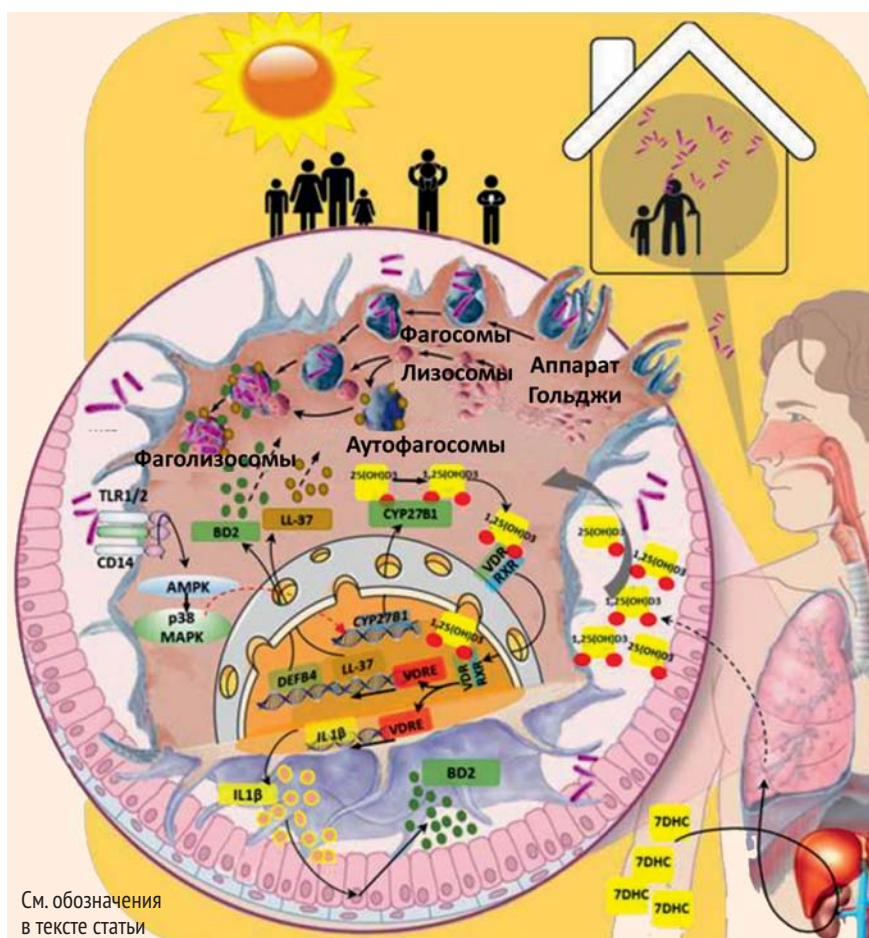
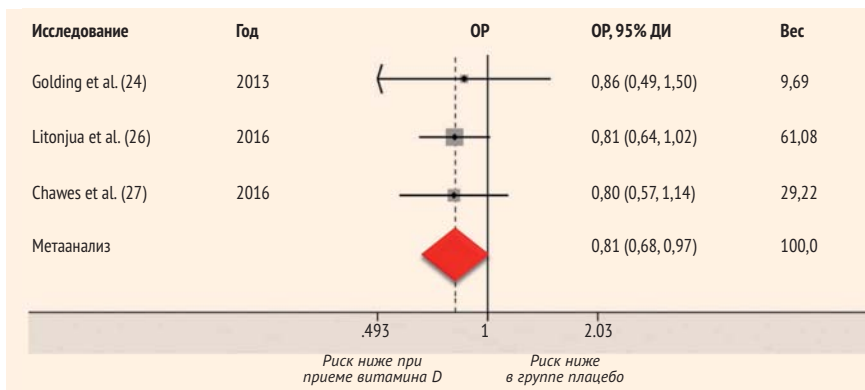


Рисунок 7. Метаанализ дотаций витамина D во время беременности и риска развития обструктивного бронхита у детей



($p < 0,0001$) [24]. В перекрестном исследовании 260 госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом туберкулез, распространенность средней степени недостаточности витамина D (уровни 25 (ОН) D в сыворотке менее 20 нг/мл) составила 44%, авитаминоза (<10 нг/мл) – 18% [25]. Важно подчеркнуть, что данное исследование было проведено в г. Кампала, столице Уганды (00°20'North), т. е. городе, расположенном на экваторе и, следовательно, имеющем весьма высокую инсоляцию.

Заметим, что в настоящее время пересматривается догматическая точка зрения, что «туберкулез – болезнь подземелий». Солнечные регионы, в которых не проводится плановое профилактическое применение витамина D, весьма уязвимы для туберкулезной агрессии. Например, при обследовании группы детей и взрослых с туберкулезом в таком солнечном регионе, как Грузия, уровни 25 (ОН) D в плазме крови составили 14 ± 7 нг/мл, причем недостаточность витамина D (<30 нг/мл) отмечена у 97% обследованных. При этом, ежедневное потребление витамина с пищей (основные источники – рыба, яйца и масло) составило всего 172 ± 196 МЕ/сут, т. е. было значительно ниже рекомендованных суточных норм потребления (400...600 МЕ/сут) [26].

Метаанализ 21 исследования подтвердил взаимосвязь между низкими уровнями витамина D и более высоким риском сенсibilизации при АР у детей. Уровни 25(ОН)D ≥ 75 нмоль/л в сыворотке крови значительно снижали риск IgE-специфичной сенсibilизации к аэроаллергенам

Взаимосвязь между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и риском активного туберкулеза была подтверждена в метаанализе 7 исследований. Было установлено, что при туберкулезе уровни витамина D были ниже на 70% от стандартного отклонения (95% ДИ 0,43–0,93). Иначе говоря, установлена 70%-ая вероятность того, что у любого здорового человека уровни витамина D в сыворотке будут выше, чем у пациента с туберкулезом, независимо от пола, этнической принадлежности, диеты

и географического расположения [27, 28] (рис. 7).

Ставшая очевидной взаимосвязь между обеспеченностью организма витамином D и противотуберкулезным иммунитетом позволяет предположить важность использования препаратов витамина D для профилактики и терапии туберкулеза у детей.

Модулируя иммунную функцию, витамин D увеличивает врожденный антимикробный иммунитет и снижает инвазию микобактерий *M.tuberculosis*. Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в группе школьников (Монголия, $n = 120$) показало чрезвычайно низкие уровни 25(ОН)D в сыворотке составили на момент начала исследования (7 ± 4 нг/мл), причем у всех участников уровни активной формы витамина были ниже 20 нг/мл (выраженная недостаточность витамина D). Курсовая терапия витамином D (800 МЕ/сут, 6 мес) повышала уровни 25(ОН)D в сыворотке на 13 нг/мл по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Через 6 мес. терапии, положительный результат пробы Манту был установлен только у 11% детей, получающих витамин D и у 27% в группе плацебо (ОР 0,41, 95% ДИ 0,16–1,09, $p = 0,057$). При уровнях 25(ОН)D > 20 нг/мл в сыворотке только у одного ребенка установлен положительный результат пробы Манту, а при <10 нг/мл – у 8 детей ($p = 0,05$) [29].

ДРУГИЕ АНТИИНФЕКЦИОННЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ

На способность витамина D снижать общую инфекционную заболеваемость одними из первых обратили внимание врачи-педиатры [30–36]. Например, еще в 1960-х советскими исследователями было отмечено, что назначение витамина D детям, страдающим рахитом, снижало риск заболеваемости и смертности от бронхопневмонии [34].

В многоцентровом всероссийском исследовании «РОДНИЧОК» отмечено, что низкие уровни гидроксивитамина D в плазме крови достоверно чаще встречаются у часто и длительно болеющих детей. Примечательно, что в северных регионах с очевидно низкой инсоляцией (например, Архангельск) дети 1–6 мес. были лучше обеспечены витамином D (средние уровни витамина D $35,7 \pm 6,1$ нг/мл), чем в таком солнечном городе, как Ставрополь (уровни витамина D $22 \pm 1,7$ нг/мл) [37]. Столь значительная разница определяется исключительно тем, что в Архангельске прием препаратов витамина D («Аквадетрим») более широко распространен именно вследствие низкой инсоляции.

Метаанализ 5 рандомизированных клинических испытаний подтвердил целесообразность использования витамина D для профилактики инфекций дыхательных путей (грипп, пневмония, ОРЗ). Число случаев инфекции

дыхательных путей было на 42% ниже в группах пациентов, принимавших витамин по сравнению с контролем (ОР 0,58, 95% ДИ 0,42–0,81, $P = 0,001$). Анализ данных клинических исследований по подгруппам детей и взрослых по отдельности также подтвердил положительный эффект приема витамина D на заболеваемость (взрослые – ОР 0,58, 95% ДИ 0,42–0,81, $P = 0,001$; дети – 0,65, 95% ДИ 0,47–0,90, $P = 0,01$) [38].

Заметим, что именно прием препаратов витамина D является основным компонентом терапии инфекционных заболеваний. Солнечные «ванны», несмотря на полезные эффекты (улучшение микроциркуляции крови в коже, синтез мелатонина, закаливающий эффект и др.) не оказывают существенного влияния на компенсацию дефицита витамина.

Эффекты воздействия солнечного света в различные времена года и в разное время суток на конверсию витамина D были изучены в южном регионе (Грузия), где, казалось бы, «много солнца». Исследование влияния солнечного света на конверсию 7-дегидрохолестерола в витамин D показало, что конверсия вообще не происходит с октября по март. Самый высокий уровень конверсии отмечен в июне и июле – но только с 11:00 до 14:00. Чрезвычайно ограниченные уровни синтеза витамина D под воздействием солнечного света в течение большей части года и низкое диетарное потребление витамина объясняют высокую распространенность недостаточности витамина D у пациентов с туберкулезом даже в южных регионах [26].

Защитный эффект витамина D на клетки макрофагов, «работающих» совместно с клетками эпителия дыхательных путей, проявляется в увеличении относительного количества макрофагов, прикрепленных к клеткам эпителия легких

Эксперименты на культуре эпителия легких человека показали, что активная форма витамина D, кальцитриол, подавляет избыточную воспалительную реакцию на вирус гриппа А (H1N1). Обработка клеток кальцитриолом как до, так и после инфицирования, значительно снижает уровни H1N1-индуцированного ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 [39]. Повышенные уровни этих цитокинов приводят к избыточной гибели макрофагов, тем самым снижая иммунитет против инфекции.

Витамин D снижает активацию NF- κ B-связанных провоспалительных цитокинов при инфекции респираторно-синцитиальным вирусом (RSV). Витамин D стимулирует экспрессию белка I κ B α (ингибитор NF- κ B) в эпителии дыхательных путей и снижает вызываемую RSV индукцию NF- κ B-зависимых провоспалительных цитокинов ИФН- β и CXCL10. Витамин D

предупреждает избыточную воспалительную реакцию и поддерживает антивирусный иммунитет. Таким образом, адекватные уровни витамина D будут способствовать снижению воспаления и менее тяжелому течению RSV-инфекции [40].

Установлена 70%-ая вероятность того, что у любого здорового человека уровни витамина D в сыворотке будут выше, чем у пациента с туберкулезом, независимо от пола, этнической принадлежности, диеты и географического расположения

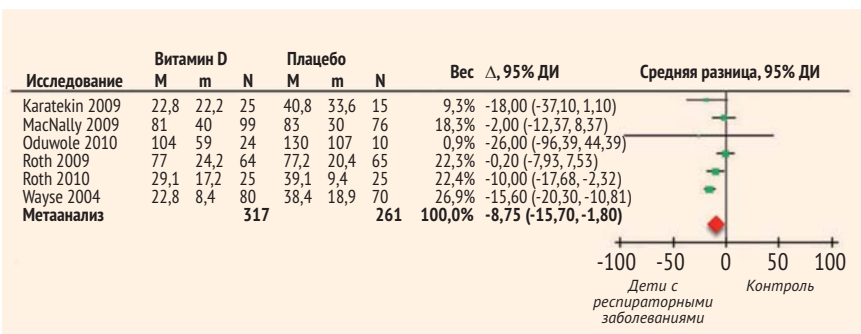
Мета-анализ 11 плацебо-контролируемых исследований включил 5660 пациентов (возраст с 6 мес.) еще раз подтвердил защитный эффект приема препаратов витамина D против инфекций дыхательных путей (ОР 0,64, 95% ДИ 0,49–0,84). Защитный эффект против инфекций дыхательных путей был достоверно выше в исследованиях с использованием ежедневного приема витамина (1600 МЕ/сут, 3 мес.) по сравнению с «ударной» болюсной дозировкой (100000 МЕ, однократно за 3 мес.). Так, при ежедневном приеме риск инфекций снижался на 49% (ОР 0,51), а при использовании болюсной дозировки – всего на 14% (ОР 0,86, $p = 0,01$) [41].

Метаанализ 12 исследований ($n = 2279$) показал, что недостаточная обеспеченность витамином D ассоциирована с большим риском инфекций нижнего респираторного тракта у детей: у детей с инфекциями уровни 25(OH) D в сыворотке крови были, в среднем, на 8.75 нмоль/л (95% ДИ 1.8...15.7) ниже, чем у здоровых сверстников (рис. 8). Также была установлена корреляция между степенью дефицита витамина D и тяжестью протекания заболевания [42].

Метаанализ 3 рандомизированных исследований приема витамина D показал, что дотации витамина D во время беременности (800...2000 МЕ/сут) достоверно снижал риск развития обструктивного бронхита с инфекционными компонентом у детей в возрасте до 5 лет (ОР 0,81, 95% ДИ 0,68...0,97, $P = 0,025$, рис. 7) [43].

Перспективно использование препаратов витамина D в качестве антимикробной и противовоспалительной

Рисунок 8. Метаанализ взаимосвязи уровней 25(OH)D в сыворотке крови и инфекций нижнего респираторного тракта у детей



терапии при муковисцидозе – генетическом заболевании, возникающем в результате нуклеотидных дефектов гена хлоридного канала CFTR. Муковисцидоз характеризуется воспалением в дыхательных путях, хроническими инфекционными заболеваниями легких и зачастую приводит к ранней смерти. Клинические исследования показали, что у большинства детей с муковисцидозом отмечен выраженный дефицит витамина D; более высокие уровни витамина D в сыворотке крови коррелируют с улучшением функции легких, а более низкие уровни – с более тяжелым течением муковисцидоза, сопровождающегося воспалением и инфекционным осложнением со стороны дыхательных путей [44].

О ДОЗИРОВАНИИ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ

Актуальность противoinфекционной защиты организма ребенка существенно возрастает после 3-х лет, когда ребенок начинает посещать в дошкольные учреждения, где вероятность инфицирования резко возрастает. К сожалению, к трем годам (зачастую, и ранее) профилактический прием витамина D почти полностью прекращается. В результате, ребенок начинает гораздо чаще входить в контакт с разнообразными инфекционными агентами на фоне иммунитета, ослабленного недостаточностью витамина D.

Таким образом, прием препаратов и добавок витамина D является важным ресурсом здоровье-сохраняющих технологий. Возможным вариантом широкой профилактической коррекции дефицита и восполнения суточной потребности в витамине D является использование зарегистрированной в России добавки к пище «Д-Сан», разрешенной к применению начиная с 1,5 лет. Д-Сан отличают хорошие органолептические свойства (лимонный вкус за счет натурального масла лимона) и удобство дозирования (1 кап. Д-Сан содержит 200 МЕ (5 мкг) витамина D в форме холекальциферола). Производитель рекомендует прием по 1 капле в сутки Д-Сан детьми 1,5–3 лет, по 2 капли в сутки детьми с 3 лет.

Данные современных фундаментальных и клинических исследований показывают, что повсеместно используемые нормы рекомендованного суточного потребления витамина D для детей дошкольного возраста (200...400 МЕ/сут) являются существенно заниженными

Данные современных фундаментальных и клинических исследований показывают, что повсеместно используемые нормы рекомендованного суточного потребления витамина D для детей дошкольного возраста (200...400 МЕ/сут) являются существенно заниженными. В частности, подобные дозы (особенно назначаемые короткими курсами по 1...2 мес., с исключением приема препаратов витамина D с мая по октябрь) не позволяют поддерживать концентрацию 25(OH)D даже на уровне умеренной недостаточности витамина D (20...30 нг/мл), не говоря уже о

достижении нижней границы нормы (30 нг/мл). Более того, в группах риска (вираж Манту, контакт с больным туберкулезом, у детей и подростков часто и длительно болеющими простудными заболеваниями, респираторно-синцициальными инфекциями и др.) имеющаяся доказательная база указывает на эффективность более высоких доз витамина D длительными курсами (не менее 800 МЕ/сут постоянно в течение года без перерыва на летний период).

Анализ результативных исследований по применению витамина D в терапии различных патологий (бронхиальная астма, бронхообструкция, ОРВИ, отит, туберкулез и атопический дерматит) у детей показал, что реально эффективные и безопасные дозы витамина D лежат в диапазоне 800...4000 МЕ/сут

Например, анализ результативных исследований по применению витамина D в терапии различных патологий (бронхиальная астма, бронхообструкция, ОРВИ, отит, туберкулез и атопический дерматит) у детей показал, что реально эффективные и безопасные дозы витамина D лежат в диапазоне 800...4000 МЕ/сут (в среднем, 1670 ± 295 МЕ/сут) [45]. Данный анализ позволил сформулировать следующую схему назначения витамина D: дети 3...4 лет нуждаются в ежедневном приеме 1000 МЕ/сут витамина D (5 кап. Д-Сан); от 4 до 10 лет – 1500 МЕ/сут (7...8 кап. Д-Сан), а старше 10 лет – 2000 МЕ/сут (10 кап. Д-Сан) в течение всего года, без перерыва на летние месяцы. При использовании такого рода режимов приема витамина D не наблюдается побочных эффектов, а инфекционная заболеваемость у детей снижается [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Часто и длительно болеющие дети – огромная проблема в педиатрии. Использование иммуномодуляторов у детей на фоне низкой обеспеченности витамином D и другими витаминами может быть малоэффективным. Снижение противoinфекционного иммунитета повышает риск развития хронических инфекционных заболеваний дыхательных путей и такой опасной патологии, как туберкулез.

В клинической практике было отмечено, что при назначении витамина D с целью лечения рахита дети, часто болевшие респираторными заболеваниями, становились устойчивее к респираторно-вирусной инфекции, быстрее выздоравливали и впоследствии болели реже. Такой результат совершенно невозможно объяснить только остеогенными эффектами витамина D. На самом деле, витамин D является многофункциональным гормоном, контролирующим, в частности, врожденный и приобретенный иммунитет.

Результаты фундаментальных и клинических исследований витамина D указывают на взаимосвязь между дефицитом витамина D и возрастанием рисков различных инфекционных заболеваний у детей и подростков.



Д-САН

ВИТАМИН D3

Сила солнца для вашего иммунитета!



- ✓ Для иммунной системы
- ✓ Для нормальной работы мышц
- ✓ Для роста и развития костей

SARU.VITD.17.08.1278

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция) 125009, Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-14-00 факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
На правах рекламы

SANOFI

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Имеющиеся доказательные данные указывают на перспективность использования препаратов и добавок витамина D для лечения туберкулеза, хронического бронхита, бронхиальной астмы, аллергического ринита, муковисцидоза, профилактики инфекций дыхательных путей, в т.ч. вызванных респираторно-синцитиальным

вирусом RSV и вирусом гриппа А. И дети, и подростки, имеющие положительную пробу Манту, обязательно должны получать витамин D (800...2000 МЕ/сут) длительными курсами (6 мес. и более); желателен под контролем определения концентрации витамина 25(OH)D в сыворотке крови 1–2 раза в год.



ЛИТЕРАТУРА

- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017, ISBN: 978-5-9704-4058-2, 568 с.
- Balcells ME, Garcia P, Tiznado C, Villarreal L, Scioscia N, Carvajal C, Zegna-Ratá F, Hernández M, Meza P, González LF, Peña C, Naves R. Association of vitamin D deficiency, season of the year, and latent tuberculosis infection among household contacts. *PLoS One*, 2017 Apr 12, 12(4): e0175400. doi: 10.1371/journal.pone.0175400.
- Agrawal N, Bhattacharyya C, Mukherjee A, Ullah U, Pandit B, Rao KV, Majumder PP. Dissecting host factors that regulate the early stages of tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb)*, 2016 Sep, 100: 102-13. doi: 10.1016/j.tube.2016.07.009.
- Schrumpf JA, Amatngalim GD, Veldkamp JB, Verhoosel RM, Ninaber DK, Ordonez SR, van der Does AM, Haagsman HP, Hiemstra PS. Pro-inflammatory 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.
- 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.
- Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr*, 2012, 3(4): 517-25. doi: 10.3945/an.112.002162.
- Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*, 2013, 6(259): 115-129.
- Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2017, 27(1): 16–28. DOI: 10.1134/S1054661817010151.
- Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2016, 26(3): 483-496. DOI: 10.1134/S1054661816030202.
- Khoo AL, Chai LY. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to Mycobacterium tuberculosis through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine*, 2011, 55(2): 294-300.
- Lang PO, Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: does the vitamin D status (h)arm the body? *J Aging Res*, 2012, 2012: 806198.
- Korucu E, Pur Ozyigit L, Ortakoylu MG, Bahadir A, Akalin ES, Kara A, Uzun H, Onal B, Caglar E. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2015 Sep 14, 32(3): 222-7.
- 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.
- Amaya-Mejia AS, O'Farrell-Romanillos PM, Galindo-Pacheco LV, Vargas-Ortega G, Mendoza-Zubieta V, Del Rivero-Hernandez LG, Segura-Mendez NH. [Vitamin D deficiency in patients with common variable immunodeficiency, with autoimmune diseases and bronchiectasis]. *Rev Alerg Mex*, 2013, 60(3): 110-116.
- 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: 10.1371/journal.pone.0136841.
- 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. eCollection.
- 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, 137(5): S0091-6749(16)3096.
- Kim YH, Kim KW, Kim MJ, Sol IS, Yoon SH, Ahn HS, Kim HJ, Sohn MH, Kim KE. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(6): 580-90. doi: 10.1111/pai.12600.
- Song H, Yang L, Jia C. Maternal vitamin D status during pregnancy and risk of childhood asthma: A meta-analysis of prospective studies. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 10(10): 101002/nmfr20160065.
- 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, 36(1): 41-53.
- Selvaraj P. Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis. *Vitam Horm*, 2011, 86: 307-25.
- 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.
- Verway M. Vitamin D induces interleukin-1beta expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls M. tuberculosis infection. *PLoS Pathog*, 2013, 9(6): e1003407.
- Iftikhar R, Kamran SM. Vitamin D deficiency in patients with tuberculosis. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2013, 23(10): 780-3.
- Kibirige D, Mutebi E. Vitamin D deficiency among adult patients with tuberculosis: a cross sectional study from a national referral hospital in Uganda. *BMC Res Notes*, 2013, 6(1): 293.
- Desai NS, Tukvadze N. Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary tuberculosis patients in Tbilisi, Georgia. *Nutrition*, 2012, 28(4): 362-6.
- Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 2008, 37(1): 113-9.
- Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, Nikolayevskiy V, Elkington PT, Islam K, Timms PM, Venton TR. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(38): 15449-54.
- Ganmaa D, Giovannucci E, Bloom BR, Fawzi W, Burr W, Batbaatar D, Sumberzul N, Holick MF, Willett WC. Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(2): 391-6.
- Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alpha based therapy. *J Hepatol*, 2011, 54(5): 887-9.
- Villar LM. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(35): 5917-24.
- Petta S, Camma C. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2010, 51(4): 1158-67.
- Bitetto D, Fabris C. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. *Transp Int*, 2011, 24(1): 43-50.
- Zhuravskaya EL. Effect of rickets prevention on bronchopneumonia morbidity and mortality in children during the 1st year of life in rural areas. *Pediatr Akus Ginekol*, 1962, 5: 32-3.
- Salimpour R. Rickets in Tehran. Study of 200 cases. *Arch Dis Child*, 1975 Jan, 50(1): 63-6.
- Muhe L, Lulseged S. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet*, 1997 Jun 21, 349(9068): 1801-4.
- 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.
- Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother*, 2012, 3(4): 300-3.
- Khare D, Godbole NM, Pawar SD [1, 25(OH)2 D3] pre- and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. *Eur J Nutr*, 2013, 52(4): 1405-15.
- Santini F. Human respiratory syncytial virus and Th1 chemokines. *Clin Ter*, 2015, 166(3): e203-8. doi: 10.7417/T.2015.1855.
- Bergman P, Lindh AU. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65835.
- 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.
- Christensen HT, Søndergaard J, Fisker N, Christensen HT. Infant Respiratory Tract Infections or Wheeze and Maternal Vitamin D in Pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*, 2017 Apr, 36(4): 384-391. doi: 10.1097/INF.0000000000001452.
- Herscovitch K, Dauletbaev N, Lands LC. Vitamin D as an anti-microbial and anti-inflammatory therapy for Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev*, 2014, 15(2): 154-62.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Спиричев В.Б., Лиманова О.А., Боровик Т.Э., Яцык Г.В. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*, 2015, 14(1): 38-47. DOI: 10.15690/vsp.v14i1.1261