

О.В. Тяжка, З.В. Сельська

## Оцінка ефективності застосування холекальциферолу у лікуванні бронхіальної астми у дітей

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.5(77):72-74; doi10.15574/SP.2016.77.72

**Мета** — оцінити ефективність застосування препарату вітаміну D<sub>3</sub> у комплексній терапії бронхіальної астми у дітей.

**Пацієнти і методи.** Під спостереженням знаходилися 47 дітей із персистуючою бронхіальною астмою, з них у 11 дітей був важкий ступінь захворювання, у 26 дітей — середній, у 10 дітей — легкий. Визначення гідроксикальциферолу проводили за допомогою електрохемілюмінесцентного методу.

**Результати.** Середній показник 25(OH)D у сироватці крові дітей з бронхіальною астмою до прийому препарату вітаміну D становив 25,48 нг/мл (Me=25,48; Q<sub>1</sub>=18,32; Q<sub>3</sub>=32,29), а після прийому холекальциферолу дозою 2000 МО протягом двох місяців — 36,14 нг/мл (Me=36,14; Q<sub>1</sub>=26,79; Q<sub>3</sub>=41,14). Для підвищення терапевтичного ефекту пацієнтам з бронхіальною астмою було призначено підвищені дози холекальциферолу — 4000 МО щодня під час ремісії захворювання та 5000 МО щодня під час загострення хвороби курсом два місяці в комплексі терапевтичних заходів, що застосовують в період ремісії та загострення захворювання. Після прийому вітаміну D показник 25(OH)D становив 45,04 нг/мл (Me=45,04; Q<sub>1</sub>=42,44; Q<sub>3</sub>=60,79). У жодної дитини не визначався рівень 25(OH)D в сироватці крові, що перевищував нормальні величини (>80 нг/мл), клінічних ознак гіпервітамінозу в дітей не відмічалось. Після тривалого застосування холекальциферолу у дітей з бронхіальною астмою спостерігалось полегшення перебігу захворювання, що дозволило зменшити дози інгальційних глюкокортикостероїдів.

**Висновки.** Тривале застосування вітаміну D<sub>3</sub> у комплексній терапії бронхіальної астми у дітей сприяє полегшенню перебігу захворювання. Препарати вітаміну D при бронхіальній астмі у дітей доцільно призначати цілорічно, окрім літніх місяців.

**Ключові слова.** діти, бронхіальна астма, вітамін D, лікування.

### Вступ

На сьогодні препарати вітаміну D широко використовуються у профілактиці та лікуванні не тільки патології опорно-рухового апарату, але й інших багатьох захворювань у дорослих та дітей [1,7]. Результати наукових досліджень доводять, що рецептори до вітаміну D знайдені не тільки у кишечнику, нирках, печінці, а майже у всіх тканинах організму, які не беруть участі в регуляції мінерального обміну [3,4,6], зокрема рецепторні білки ідентифіковані в клітинах шкіри, серця, легень, головного мозку, мозочка, скелетних м'язів, товстого кишечника, шлунка, плаценти, молочної, підшлункової та ендокринних залоз. Також встановлений факт синтезу гормонально активних форм вітаміну D у нетрадиційних тканинах [2,5], таких як плацента у вагітних, кератиноцитах, волосяних фолікулах, мозку, м'язах, b-клітинах підшлункової залози, макрофагах, лімфоцитах та інших тканинах. Це дозволило змінити погляд на фізіологічне значення вітаміну D для організму людини.

За сучасними уявленнями, метаболіти вітаміну D проявляють свій терапевтичний ефект шляхом, близьким до дії класичних стероїдних гормонів. У клітинах вони зв'язуються з цитоплазматичним рецепторним білком і в такому вигляді трансформуються в ядро клітин, де взаємодіють із певними ділянками ДНК. Наслідком цього стає синтез нових молекул РНК, які є кодом для синтезу в рибосомах специфічних білків — посередників біологічної відповіді [8,9].

Світова статистика свідчить, що на сьогодні зберігається тенденція до зростання захворюваності на бронхіальну астму серед населення більшості країн світу, у тому числі й України. Для лікування дітей з бронхіальною астмою в період загострення хвороби та у ремісії застосовують різні групи препаратів. Найбільш дієвими у терапії алергічних захворювань виступають глюкокортикостероїди системної або топічної дії. Беручи до уваги багатосторонню активність вітаміну D, логічним є застосування

його для лікування алергічної патології, зокрема бронхіальної астми.

**Мета** — оцінити ефективність застосування препарату вітаміну D<sub>3</sub> у комплексній терапії бронхіальної астми у дітей.

### Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням було 47 дітей з бронхіальною астмою. Серед них у 11 (23,4±6,2%) дітей була персистуюча бронхіальна астма важкого ступеня, у 26 (55,3±7,3%) — середнього ступеня важкості, у 10 (21,3±6,0%) дітей був персистуючий перебіг легкого ступеня важкості. У групі контролю було 60 здорових дітей, які на момент огляду та анамнестично не мали алергічних хвороб. Діти з бронхіальною астмою та здорові діти були віком від 3 до 16 років.

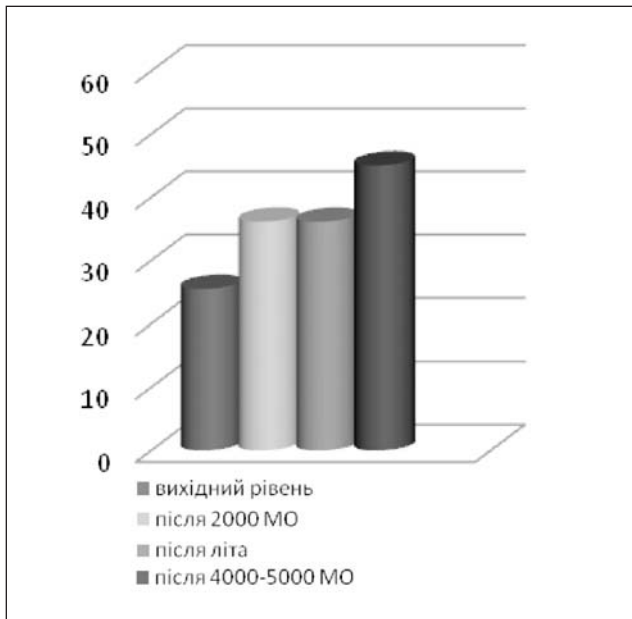
Для дослідження рівня забезпеченості вітаміном D у сироватці крові дітей визначався рівень метаболіту 25(OH)D. Захворювань, за яких може порушуватись синтез проміжної (транспортної) форми вітаміну D, у досліджуваних нами дітей не було.

Визначення 25(OH)D проводили за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на аналізаторі Eleksys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) тест-системи Cobas в ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Оцінка вітамін D-статусу здійснювалась відповідно до класифікації M.F. Holick, згідно з якою дефіцит вітаміну D встановлюється при рівні 25(OH)D у сироватці крові нижче 50 нмоль/л або нижче 20 нг/мл, недостатність вітаміну D діагностується при рівнях 25(OH)D між 50–75 нмоль/л або 21–30 нг/мл; концентрація 25(OH)D від 75 до 150 нмоль/л або 31–85 нг/мл вважається в межах норми (M.F. Holick, 2011).

### Результати дослідження та їх обговорення

У дітей із персистуючою бронхіальною астмою важкого ступеня середній показник 25(OH)D становив 16,09 нг/мл



**Рис.** Динаміка 25(OH)D у сироватці крові дітей із бронхіальною астмою на тлі застосування холекальциферолу та полегшення перебігу хвороби, нг/мл

( $Me=16,09$ ;  $Q_1=12,81$ ;  $Q_3=17,57$ ), у дітей з персистою бронхіальною астмою середнього ступеня важкості —  $22,77$  нг/мл ( $Me=22,77$ ;  $Q_1=17,92$ ;  $Q_3=26,79$ ), у дітей із персистою бронхіальною астмою легкого ступеня важкості середній показник 25(OH)D дорівнював  $32,92$  нг/мл ( $Me=32,92$ ;  $Q_1=29,41$ ;  $Q_3=37,31$ ).

У дітей контрольної групи середній показник 25(OH)D у сироватці крові становив  $27,79$  нг/мл ( $Me=27,79$ ;  $Q_1=20,94$ ;  $Q_3=39,86$ ). При порівнянні показників рівня 25(OH)D дітей із персистою бронхіальною астмою важкого та середнього ступеня з даними дітей контрольної групи за критерієм Мана—Вітні було встановлено достовірну різницю ( $p<0,05$ ) між показниками. При порівнянні груп дітей із бронхіальною астмою з різними ступенями важкості між собою встановлено достовірну різницю між показниками за критерієм Фрідмана ( $\chi^2=27,298$ ;  $p<0,05$ ).

Беручи до уваги рекомендації із застосування препаратів вітаміну D для жителів Центральної Європи (2013 р.), дітям із бронхіальною астмою було призначено препарат вітаміну D<sub>3</sub> в дозі 2000 щодня протягом двох місяців. Дітям, які перебували у періоді ремісії захворювання, призначалася монотерапія препаратом вітаміну D<sub>3</sub> або у комплексі з базовою терапією топічними глюкокортикоїдними препаратами при бронхіальній астмі.

Середній показник вітаміну D у сироватці крові у дітей із бронхіальною астмою до прийому препарату вітаміну D становив  $25,48$  нг/мл ( $Me=25,48$ ;  $Q_1=18,32$ ;  $Q_3=32,29$ ), а після прийому холекальциферолу —  $36,14$  нг/мл ( $Me=36,14$ ;  $Q_1=26,79$ ;  $Q_3=41,14$ ) (рис.).

З початком сонячної пори прийом препарату вітаміну D<sub>3</sub> було припинено. Після літньої пори рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей становив  $36,12$  нг/мл ( $Me=36,12$ ;  $Q_1=33,34$ ;  $Q_3=43,88$ ) (рис.).

Для підвищення терапевтичного ефекту 19 пацієнтам із бронхіальною астмою було призначено підвищені дози холекальциферолу — 4000 МО щодня під час ремісії захворювання та 5000 МО щодня під час загострення хвороби курсом два місяці в комплексі терапевтичних заходів, що застосовують у період ремісії та загострення захворювання. Після прийому вітаміну D<sub>3</sub> у підвищених терапевтичних дозах (4000 та 5000 МО) протягом двох місяців середній показник 25-гідроксикальциферолу становив  $45,04$  нг/мл ( $Me=45,04$ ;  $Q_1=42,44$ ;  $Q_3=60,79$ ) (рис.). У жодної дитини не визначався рівень 25(OH)D у сироватці крові, що перевищував нормальні величини ( $>80$  нг/мл), та не було клінічних ознак гіпервітамінозу.

Дітям із бронхіальною астмою після застосування підвищених доз препарату вітаміну D<sub>3</sub> було рекомендовано прийом холекальциферолу цілорічно, окрім літніх місяців, у підтримуючій дозі — 1000 МО щодня, а при загостренні захворювання рекомендовано підвищувати добову дозу до 2000 МО щодня.

Хворі під нашим спостереженням перебували протягом 1–1,5 року. При проведенні оцінки клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей відмічено зменшення епізодів загострення захворювання протягом року (до лікування — 10–12 разів, після лікування — 5–7 разів); спостерігалось зменшення загострень, які потребували госпіталізації протягом року (до лікування — 5–10 разів, після лікування — 3–7 разів), а також зменшення кількості нічних нападів протягом місяця (до лікування — 3–4 рази, після лікування — 1–2 рази); зменшувалась тривалість загострення захворювання (до лікування — 10–14 днів, після лікування — 6–8 днів); більшість дітей перейшли на менші дози інгаляційних глюкокортикостероїдів (до лікування — флутиказон дозою 500–750 мкг/добу, після лікування — 250–500 мкг/добу), що використовуються в якості базової терапії бронхіальної астми. Одночасно із полегшенням перебігу основного захворювання також відмічалось покращання загального стану хворих, що проявлялось у підвищенні фізичної та розумової активності, зменшенні проявів швидкої втомлюваності та слабкості, зменшенні епізодів головного болю та запаморочення, покращенні апетиту та сну.

### Висновки

Дослідження показало, що тривале застосування вітаміну D<sub>3</sub> у комплексній терапії бронхіальної астми у дітей сприяє полегшенню перебігу захворювання. З огляду на різнобічні механізми дії вітаміну D, під його впливом в організмі, імовірно, відбувається певна корекція імунних процесів, зменшення запального процесу, що дає можливість при лікуванні бронхіальної астми знижувати дозу інгаляційних глюкокортикостероїдів, а в окремих випадках — і відмінити їх. Препарати вітаміну D при бронхіальній астмі у дітей доцільно призначати цілорічно, окрім літніх місяців.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи, що у хворих із важчим ступенем бронхіальної астми рівень 25(OH)D у сироватці крові був нижчим, ніж у дітей із середнім ступенем важкості та легким перебігом хвороби, в подальшому доцільним є вивчення питання різного дозування вітаміну D у лікуванні дітей із бронхіальною астмою залежно від ступеня важкості захворювання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Тяжка О. В. Значення вітаміну Д для здоров'я дітей та профілактики різних захворювань у них / О. В. Тяжка, З. В. Сельська // ПАГ. — 2013. — № 1 (76). — С. 37—45.
2. Cell isolated from embryonic intestinal synthesizes 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in culture / J. E. Pizas, R. T. Turner, G. A. Howard, D. J. Baylink // *Endocrinology*. — 1983. — Vol. 112 (1). — P. 378—380.
3. Dabek J. An emerging view of vitamin D / J. Dabek // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* — 1990. — Vol. 201. — P. 127—133.
4. Homologous up — regulation of vitamin D receptor is tissue specific in the rat / R. C. Gensure, S. D. Antrobus, J. Fox [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 1998. — Vol. 13 (3). — P. 454—463.
5. In vitro synthesis of 1α-25 dihydroxycholecalciferol by isolated calvarial cell / R. T. Turner, J. E. Puzas, M. Forte [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1980. — Vol. 77 (10). — P. 5720—5724.
6. Mammary gland 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor content during pregnancy and lactation / K. W. Colston, U. Berger, P. Wilson [et al.] // *Mol. And Cell. Endocrinol.* — 1988. — Vol. 60 (1). — P. 15—22.
7. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Pludowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer [et al.] // *Endokrynologia Polska*. — 2013. — Vol. 64 (4). — P. 319—327.
8. Regulation by vitamin D metabolites of parathirion hormone gene transcription in vivo in the rat / J. Silver, T. Nveh-Many, H. Mayer [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1986. — Vol. 78 (5). — P. 1298—1301.
9. Shults Terry D. Effect of cortisol on [3H]-1,25-dihydroxyvitamin D3 uptake and 1,25-dihydroxyvitamin D3- induced DNA-dependent RNA polymerase activity in chick intestinal cell / D. Shults Terry, R. Kumar // *Calcified Tissue Int.* — 1987. — Vol. 40 (4). — P. 224—230.

### Оценка эффективности применения холекальциферола в лечении бронхиальной астмы у детей

**А.В. Тяжкая, З.В. Сельская**

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Цель** — оценить эффективность применения препарата витамина D3 в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 47 детей с персистирующей бронхиальной астмой, из них у 11 детей была тяжелая степень заболевания, у 26 детей — средняя, у 10 детей — легкая. Определение гидроксикальциферола проводили с помощью электрохемилюминисцентного метода.

**Результаты.** Средний показатель 25(OH)D в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой до приема препарата витамина D составил 25,48 нг/мл (Me=25,48; Q1=18,32; Q3=32,29), а после приема холекальциферола дозой 2000 МЕ в течение двух месяцев — 36,14 нг/мл (Me=36,14; Q1=26,79; Q3=41,14). Для повышения терапевтического эффекта пациентам с бронхиальной астмой были назначены повышенные дозы холекальциферола — 4000 МЕ ежедневно в период ремиссии заболевания и 5000 МЕ ежедневно во время обострения болезни курсом два месяца в комплексе терапевтических мероприятий. После приема витамина D3 показатель 25(OH)D составлял 45,04 нг/мл (Me=45,04; Q1=42,44; Q3=60,79). Ни у одного ребенка не определялся уровень 25(OH)D в сыворотке крови, превышающий нормальные величины (>80 нг/мл), клинических признаков гипervитаминоза у детей не отмечалось. После длительного применения холекальциферола у детей с бронхиальной астмой отмечалось облегчение течения заболевания, что позволило уменьшить дозы ингаляционных глюкокортикостероидов.

**Выводы.** Длительное применение витамина D3 в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей способствует облегчению течения заболевания. Препараты витамина D при бронхиальной астме у детей целесообразно назначать круглогодично, кроме летних месяцев.

**Ключевые слова.** дети, бронхиальная астма, витамин D, лечение.

### Evaluation of efficacy in treatment cholecalciferol asthma in children

**A.V. Tyazhka, Z.V. Selska**

A.A. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Purpose.** Evaluate effectiveness of vitamin D in the treatment of asthma in children.

**Materials and methods.** Under our supervision there were 47 children with asthma. Among them, 11 children had persistent asthma severe, persistent asthma course of moderate severity were 26 children and persistent course of severity was mild in 10 children. Definition hydroxycalciferol performed using elektrochemiluminescensi method.

**Results.** Average indicator of 25(OH)D in the blood serum of children with asthma to ingestion of vitamin D was 25.48 ng/ml (Me=25.48; Q1=18.32; Q3=32.29), and after taking a dose of cholecalciferol 2000 MO over 2 months — 36.14 ng/ml (Me=36.14; Q1=26.79; Q3=41.14).

To enhance the therapeutic effect in patients with asthma was appointed higher doses of cholecalciferol — 4000 IU daily during remission and 5,000 IU daily during exacerbation rate of 2 months in the complex therapeutic measures applied in remission and exacerbation. After receiving vitamin D indicator 25(OH)D was 45.04 ng/ml (Me=45.04; Q1=42.44; Q3=60.79). In no child is determined by the level of 25(OH)D in the serum that exceeded normal values (>80 ng/ml) and clinical signs of hypervitaminosis children are not observed. After prolonged use of cholecalciferol in children with asthma was noted relief of the disease and reducing the dose of inhaled corticosteroids, used in the treatment of patients.

**Conclusions.** Thus this study showed that long-term use of vitamin D3 in the treatment of asthma in children contributes to the relief of the disease. Vitamin D in asthma in children is expedient to appoint all year except for the summer months.

**Keywords:** children, bronchial asthma, vitamin D, treatment.

### Сведения об авторах:

**Тяжкая Александра Васильевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8-а; тел. (044) 621-17-88.

**Сельская Зоряна Владимировна** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М.Коцюбинского, 8а; тел. (044) 621-17-89.

Статья поступила в редакцию 11.05.2016 г.