

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Методичні рекомендації:**

**«ОБГРУНТУВАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНУ D ДЛЯ  
ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ»**

**КИЇВ-2017**

**Автори:** д.мед.н., професор Тяжка О. В.

д.мед.н., професор Березенко В. С.

к.мед.н. Сельська З. В.

Контактний телефон: (044) 465-17-89

## ЗМІСТ

1. Перелік умовних скорочень
2. Вступ
3. Сучасні дані про значення вітаміну D для організму
  - 3.1 Гіповітаміноз D – фактор розвитку соматичних захворювань у дітей
  - 3.2 Методи визначення забезпеченості організму вітаміном D
  - 3.3 Вітамін D-статус в дітей з алергічними захворюваннями
  - 3.4 Корекція гіповітамінозу D в дітей з алергічними хворобами
  - 3.5 Клінічний ефект при застосуванні препарату вітаміну D<sub>3</sub> в дітей з алергічними хворобами
4. Висновки
5. Перелік рекомендованої літератури
6. Додатки

## Перелік умовних скорочень

АД – атопічний дерматит

АЗ – алергічні захворювання

АР – алергічний риніт

БА – бронхіальна астма

ГРІ – гострі респіраторні інфекції

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ІЛ – інтерлейкіни (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13)

ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за 1 секунду

ОФВ1/ЖЕЛ – співвідношення об'єму повітря, видихуваного за першу секунду форсованого видиху, до життєвої ємності легень – коефіцієнт Тіффно

УФ – ультрафіолет

Са – кальцій

Ig – імуноглобулін

Mg – магній

P – фосфор

25(OH)D – 25-гідроксिवітамін D; 25-гідроксикальциферол

1,25(OH)<sub>2</sub>D – 1,25-дигідроксикальциферол

## 1. Вступ

На теперішній час алергічна патологія займає провідне місце в структурі захворюваності дітей і дорослих людей, незважаючи на застосування різнобічних профілактичних заходів, спрямованих на запобігання виникнення цих хвороб. Розвиток алергічної патології у дітей спостерігається, починаючи з раннього віку, при цьому помірні клінічні прояви алергії із збільшенням віку дітей трансформуються у такі найбільш поширені алергічні хвороби, як бронхіальна астма, атопічний дерматит, алергічний риніт, лікування яких на сьогодні не завжди є ефективним, не дивлячись на впровадження в практику сучасних протоколів по лікуванню цих захворювань. З огляду на це потрібні подальші пошуки заходів для підвищення ефективності терапії алергічної патології.

За останні роки увагу в медицині привертає тема ролі вітаміну D в організмі людини. Вважається, що вітамін D виступає не тільки, як регулятор мінерального обміну, він також володіє різними позаскелетними ефектами. Виявлено, що недостатній рівень вітаміну D в організмі людини призводить до розвитку багатьох захворювань, таких як серцево – судинні, ендокринні, автоімунні, інфекційні, онкологічні, психічні та алергічні. Доведено, що такий вплив здійснюється за рахунок того, що цей вітамін приймає участь у процесах регуляції імунної системи, що бере свій початок від впливу вітаміну D на формування вродженої імунної відповіді і в подальшому модулює адаптивну активність клітинної та гуморальної ланки імунітету.

В даних методичних рекомендаціях відображено значення вітаміну D для організму дітей в цілому та ризик розвитку різних соматичних захворювань у них при гіповітамінозі D. Також наводяться дані рівня забезпеченості вітаміном D дітей з бронхіальною астмою, атопічним дерматитом та алергічним ринітом в різні пори року, періоди захворювання (загострення, ремісія) та при різних ступенях важкості хвороби. Окрім того, описано необхідність та ефективність застосування препарату вітаміну D<sub>3</sub> для дітей з алергічними хворобами. Також висвітлюється тактика ведення дітей з алергічними хворобами відносно

призначення препарату вітаміну D<sub>3</sub> протягом усього року за різних режимів дозування.

Проведені авторами дослідження виконані згідно із планом науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №1 медичного факультету №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Вивчення патогенетичних механізмів реалізації інфекційно-респіраторної, алергічної та метаболічної патології у дітей з урахуванням генетичних особливостей конституції та несприятливих чинників (тютюнопаління)», № держреєстрації 0113000059.

Методичні рекомендації пропонуються для лікарів: загальної практики, сімейних лікарів, педіатрів, алергологів, імунологів.

Подібні методичні рекомендації видаються в Україні вперше. До цього в Україні не проводились дослідження щодо рівня забезпеченості вітаміном D дітей з алергічними захворюваннями та включення препарату вітаміну D<sub>3</sub> до комплексної терапії алергічних хвороб у таких пацієнтів з метою полегшення перебігу їх основного захворювання.

## 2. ЗНАЧЕННЯ ВІТАМІНУ D ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ

### 2.1 Гіповітаміноз D – фактор розвитку соматичних захворювань у дітей

У 1928 році відкрито формулу вітаміну D, здійснив це німецький професор, лауреат Нобелівської премії з медицини Адольф Віндаус, який отримав дану нагороду за вивчення вітамінів. З тих пір вітамін D віднесений до життєвоважливих речовин в організмі людини.

На сьогодні із вітамінів групи D відомі: D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>, які відносяться до жиророзчинних вітамінів. Серед вітамінів групи D найбільш поширеними є вітаміни D<sub>2</sub> та D<sub>3</sub>. Вітамін D<sub>2</sub> – продукт ергостерину, стерину рослинного походження, а вітамін D<sub>3</sub> – продукт холестерину, стерину тваринного походження. Вітамін D<sub>3</sub> синтезується в організмі тварин та людини і міститься в тканинах і продуктах тваринного походження, в той час, як вітамін D<sub>2</sub> в організмі не утворюється. Існують два природних джерела надходження вітаміну D<sub>3</sub> в кров: ендогенне та екзогенне. Ендогенне утворення вітаміну D<sub>3</sub> відбувається в мальпігієвому та базальному шарах шкіри, де із провітаміну 7-дегідрохолестерину під дією УФ-опромінювання з довжиною хвилі 280 – 315 нм утворюється превітамін. В подальшому внаслідок термічної ізомеризації превітамін перетворюється у вітамін D<sub>3</sub>. Екзогенне надходження вітаміну D відбувається шляхом асиміляції вітаміну із їжі або при прийомі його препаратів.

За сучасними уявленнями метаболіти вітаміну D проявляють свій фізіологічний 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 з певними ділянками ДНК. Наслідком цього стає синтез нових молекул РНК, які є кодом для синтезу в рибосомах специфічних білків посередників біологічної відповіді.

Традиційно вважається, що вітамін D є регулятором мінерального обміну, відіграючи роль в кальцій-фосфорному обміні. Це обґрунтовується його впливом на проліферацію та диференціацію клітин кісткової тканини і активність ферментів, синтез ліпідів, білків у кістках, що запобігає їхньому

руйнуванню, а також впливом на абсорбцію Ca, P, Mg у шлунково-кишковому тракті. Вважається, що дефіцит вітаміну D у ранньому дитячому віці призводить до розвитку рахіту, а в людей старшого віку при недостатності вітаміну D розвивається остеопороз. Хоча згідно деяких досліджень між проявами рахітичного процесу і вмістом вітаміну D відсутній кореляційний зв'язок, що дозволяє розцінювати рахіт, як багатофакторне захворювання.

На сьогодні 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, зокрема рецепторні білки ідентифіковані в клітинах шкіри, серця, легень, головного мозку, мозочка, скелетних м'язів, товстої кишки, шлунку, плаценти, молочної, підшлункової та ендокринних залоз. Також встановлений факт синтезу гормонально активних форм вітаміну D в нетрадиційних тканинах, 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, а також стало приводом для детального дослідження впливу його метаболітів на процеси, що відбуваються в різних органах та системах організму людини.

Вагома роль вітаміну D здійснюється на внутрішньоутробному етапі становлення імунної системи у плода і в подальшому після народження дитини вітамін D бере участь в формуванні гуморальної і клітинної імунних реакцій. Рецептори для гормонально активних форм вітаміну D ідентифіковані в активних, здатних до проліферації T- і B-лімфоцитах, моноцитах, макрофагах, також знайдені в клітинах тимусу, моноцитарно-макрофагальної лінії легень та кісткового мозку. Важливий той факт, що доведено наявність в багатьох імунокомпетентних клітинах вітамін D<sub>3</sub>-гідроксилазної активності, що підтверджує можливість синтезу гормональної активної форми вітаміну D цими клітинами. Враховуючи роль вітаміну D в імунних процесах, логічним є вплив його на патогенез захворювань інфекційного генезу. Ще у 1930 році риб'ячий жир використовували для лікування туберкульозу. Епідеміологічні дослідження



показують зв'язок між коливаннями рівня вітаміну D в сироватці крові і частотою захворювання на ГРВІ та грип. Вважають, що вітамін D-дефіцит серед населення у зимовий час може бути однією із основних причин спалахів епідемії респіраторних вірусних інфекцій саме у цю пору.

Доведений позитивний ефект вітаміну D на функціональний стан серцево-судинної системи, який проявляється через нормалізацію ліпідного обміну у хворих, регуляцією внутрішньоклітинного рівня кальцію та скоротливої функції міокарду. Гіпокальціємія з поєднаним гіповітамінозом D являється важливим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань у дитячому віці та у дорослих людей.

З огляду на результати досліджень, вважають, що, впливаючи на утворення, розвиток, активність імунокомпетентних клітин і регулюючи продукцію монокіназ та лімфокіназ, вітамін D відіграє патогенетичну роль в автоімунних захворюваннях сполучної тканини та інших імунокомплексних захворюваннях, таких як цукровий діабет першого типу, ювенільний ревматоїдний артрит, розсіяний склероз та хвороба Крона.

Науковцями досліджено, що у хворих на муковісцидоз, в яких відсутні клінічні прояви панкреатичної недостатності, зафіксовано зниження вітаміну D в крові, що потребує постійної щорічної дотації цього вітаміну.

Існують дані про нейропротекторну дію вітаміну D, що обумовлюється здатністю 1,25 дигідрохолестеролу зменшувати рівень іонізованого кальцію в головному мозку за рахунок утворення кальцій зв'язуючих білків, а також шляхом інгібування експресії кальцієвих каналів в гіпокампі. Внутрішньоутробний дефіцит вітаміну D порушує формування поведінкових реакцій у мишей; є припущення відносно аналогічного негативного впливу внутрішньоутробного дефіциту вітаміну D на процеси психічного розвитку дитини. В низці публікацій наведено дані про те, що дефіцит вітаміну D у вагітних жінок впливає на розвиток аутизму у їх майбутніх дітей.

За результатами досліджень, які проводилися в експерименті, виявлено протипухлинні властивості вітаміну D, стосовно прогресії та метастазування онкопроцесу. Епідеміологічні дослідження показали зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і збільшеним ризиком захворювання на рак товстої кишки, молочної залози, яйників, нирок, щитовидної залози, підшлункової залози, передміхурової залози та легень, а також збільшеним ризиком смертності від цих захворювань. Антипроліферативний ефект високих доз вітаміну D на лейкемічні клітини показаний в досліджах *in vitro*.

В літературі є публікації, в яких вказується на значення дефіциту вітаміну D для розвитку алергічних захворювань. Вченими відзначено, що у пацієнтів з бронхіальною астмою, які мають низькі показники рівня вітаміну D у крові, частіше трапляються випадки інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів. При дослідженні дітей астматиків у Коста-Риці дійшли висновку, що чим вищий рівень вітаміну D у сироватці крові тим менша потреба у проведенні протизапальної терапії при лікуванні бронхіальної астми та спостерігається зменшення частоти госпіталізації з приводу цього захворювання. У Китаї в дорослих хворих з бронхіальною астмою продемонстровано позитивну кореляцію між рівнем вітаміну D у сироватці крові та показниками спірометрії - чим вищий рівень 25ОНD тим вищі показники ОФВ1 та ОФВ1/ЖЕЛ. Такі ж результати показали італійські вчені відносно показників рівня вітаміну D у крові та показників спірометрії у дітей астматиків. Деякі дослідження довели, що вітамін D сприяє зниженню гіперчутливості дихальних шляхів і посилює ефект глюкокортикостероїдів при лікуванні бронхіальної астми, що збільшує можливість контролю за протіканням даного захворювання. Відмічено, що комбіноване лікування дексаметазоном та вітаміном D ефективніше зменшує запальну реакцію при алергічному процесі ніж лікування тільки дексаметазоном. Дефіцит вітаміну D у хворих на астму впливає на підвищення виникнення ризику загострень важкого ступеня протікання з госпіталізацією у відділення інтенсивної терапії. Відмічено, що у дітей з бронхіальною астмою, при недостатності вітаміну D бронхоспазм виникає частіше на фоні фізичного навантаження. Дослідження

проведені на мишах показують, що вітамін D впливає на співвідношення Th-1 та Th-2 типу. У Великобританії в результаті проведених досліджень виявлено U-подібну залежність між рівнем IgE та рівнем вітаміну D в крові при бронхіальній астмі.

Усі багаточисельні дослідження свідчать про значиму роль вітаміну D у функціонуванні людського організму та те, що гіповітаміноз D виступає одним із факторів розвитку багатьох захворювань в дітей, в тому числі і алергічних.

### **3.2 Методи визначення забезпеченості організму вітаміном D.**

При вивченні рівня вітаміну D у пацієнтів нами визначався 25(OH)D в сироватці крові, який вважається на сьогодні єдиним індикатором зі всіх метаболітів вітаміну D, що свідчить про рівень забезпеченості цим вітаміном організму людини. Період напіввиведення 1,25(OH)<sub>2</sub>D із кровотоку складає близько 4 годин, а його концентрація в 1000 разів нижча за рівень 25(OH)D. Отже, показник 1,25(OH)<sub>2</sub>D не відображає рівня вітаміну D в організмі людини і не є ефективним для моніторингу цього показника в крові пацієнтів. Вимірювання 1,25(OH)<sub>2</sub>D може застосовуватись при вроджених та набутих порушеннях метаболізму фосфору та 25(OH)D, в тому числі при хронічних хворобах нирок, спадкових захворюваннях, які супроводжуються підвищенням виведенням фосфору, остеомаліції, вітамін D-резистентному рахіті, а також при хронічних захворюваннях, які супроводжуються утворенням гранульом.

Рівень 25(OH)D в сироватці крові вивчали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на апараті Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) за допомогою тест систем Cobas. Даний метод, на сьогодні є найбільш чутливим методом дослідження, що дозволяє вимірювати концентрацію досліджуваної речовини в широкому діапазоні із високою точністю. Він дозволяє досліджувати невеликий об'єм проби (лише 5-50 мкл сироватки) за короткий відлік часу (18-27 хв.), має широкий діапазон

вимірювання (від 4 до 175 нмоль/л для 25(OH)D), високу точність (CV до 10 %), чутливість та специфічність (99,6 %).

Оцінка вітаміну D-статусу проводилась відповідно до сучасної класифікації (M. F. Holick, 2011), згідно якої рівень 25(OH)D в сироватці крові від 75–200 нмоль/л або 30–85 нг/мл, відповідає показнику норми, рівень 25-гідроксикальциферолу від 75 нмоль/л до 50 нмоль/л або 29–20 нг/мл у крові вважається недостатністю вітаміну D, а показник нижчий 50 нмоль/л або менше 20 нг/мл відповідає дефіциту вітаміну D.

З огляду на відомий зв'язок концентрації вітаміну D з рівнем кальцію в організмі людини ми паралельно з визначенням рівня 25(OH)D вивчали рівень іонізованого кальцію в крові обстежуваних дітей з алергічними захворюваннями. Водночас концентрація іонізованого кальцію в крові дітей з алергічними захворюваннями визначалась з метою лабораторного підтвердження відсутності у пацієнтів гіпервітамінозу D після застосування в них холекальциферолу у підвищених терапевтичних дозах (4000-5000 МО щодня протягом 2 місяців). Відомо, що біля 50% кальцію плазми знаходиться в іонізованому вигляді, 45% представлено зв'язаному з альбуміном стані і біля 5% - з комплексуючими іонами (фосфат, цитрат). Таким чином, при інтерпретації результатів визначення вмісту загального Са потрібно враховувати концентрацію загального альбуміну, рН крові, концентрацію фосфатів, цитрату та інших Са зв'язуючих іонів. Фізіологічно активним вважається іонізований кальцій, який постійно визначається в плазмі крові, отже є найбільш точним для визначення рівня Са в організмі. Визначення концентрації іонізованого кальцію у цільній крові пацієнтів проводилося іонселективним аналізатором електролітів за допомогою апарату "EasyLyte"(Medica, США). Даний електроліт визначався за допомогою методу прямої потенціометрії.

За існуючими на сьогодні даними в основі механізму розвитку алергічних реакцій лежить взаємодія антигену з антитілами (реакція гіперчутливості). У 90% випадків основним механізмом розвитку atopічного дерматиту,

бронхіальної астми та алергічного риніту є реакція гіперчутливості негайного типу, що на даний час є найкраще вивченим. Популяція клітин пам'яті при стимуляції антигеном може направляти Т-клітинну відповідь організму по Th1 або Th2 шляху. Другий шлях імунної відповіді спостерігається при наявності atopії. Клітини Th2 типу виробляють інтерлейкіни – ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13, які відіграють ключову роль у розвитку алергічного запалення, забезпечуючи перемикання синтезу В-лімфоцитів на ІgЕ, в свою чергу цей імуноглобулін зв'язується з алергенами на поверхні базофілів та тучних клітин, що призводить до вивільнення ними медіаторів і, як результат виникнення гострих проявів алергічних реакцій із залученням клітин запалення. За висновками наукових досліджень ІЛ-4 – це основний цитокін, який забезпечує перемикання В-лімфоцитів на синтез ІgЕ, а ІЛ-10 є його антагоністом. Для лабораторного підтвердження клінічного ефекту застосування вітаміну D в комплексній терапії в дітей з алергічними захворюваннями нами визначались ІЛ-4 та ІЛ-10 в крові за різних режимів дозування даного вітаміну. Визначення цих цитокінів проводили за допомогою наборів реактивів для імуноферментного аналізу.

### **3.3 Вітамін D-статус в дітей з алергічними захворюваннями**

Глобальною проблемою на сьогодні є те, що дефіцит вітаміну D є поширеним станом серед населення усього світу. З метою вивчення частоти дефіциту вітаміну D серед населення різних регіонів України та його впливу на стан мінеральної щільності кісткової тканини у відділі клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» було проведене обстеження 1575 жителів України віком 20-95 років, які проживали в різних регіонах України (2012 р.). З'ясувалося, що лише 4,6%, обстежених мали 25(ОН)D у межах норми, в 13,6% виявлено недостатність, а у 81,8% - дефіцит вітаміну, важка форма дефіциту вітаміну D (нижче 25 нмоль/л) реєструвалась в 37,3% обстежуваних. Існує припущення, що причиною гіповітамінозу D є відсутня або недостатня проінформованість людей про значення цього вітаміну для організму.

В США, Канаді та країнах Європи 80% жінок та чоловіків похилого віку, які живуть вдома та не піддаються УФ-опромінюванню мають дефіцит вітаміну D. За даними американських досліджень більшість працюючого населення проводить свій робочий час в офісах, що складає 90% денного часу, крім того 30% часу, який вони проводять при денному світлі, вони перебувають у тіні. Таке ж дослідження провели серед американських дітей та підлітків, в результаті чого стало зрозумілим, що ситуація аналогічна. Крім того доведено, що використання сонцезахисного крему з фактором захисту «8» зменшує продукцію ендогенного вітаміну D на 97,5%. В 2005 році проводилося дослідження у Новій Зеландії, що знаходиться на тій же самій географічній широті, як і Україна; в результаті було показано, що влітку 28-58% жінок мали субоптимальний статус щодо вітаміну D, а в зимові місяці ці величини зростали до 56-74%.

Існують дані, які підтверджують, що 20-и хвилинне перебування на відкритому повітрі у сонячний день з мінімумом одягу на тілі дає від 3000 МО до 20000 МО вітаміну D у вигляді власного синтезу. Отже вважається, що рівень 25(OH)D в сироватці крові на пряму залежить від пори року та часу перебування на відкритому просторі під дією сонячного світла. Однак в останні роки за висновками вчених швидкість синтезу вітаміну D в шкірі значно знизилась. Причиною цього являються зміни фізико-хімічних властивостей атмосфери Землі під дією різних антропогенних факторів (промислові фактори, вище норми хімізація сільського господарства, озонові дири і т.д.), що призводить до зміни спектру УФ-радіації в сторону підвищення більш жорсткої короткохвильової її частини. Зміни УФ-спектру, з одної сторони, призводять до ізомеризації превітаміну в біологічно інертні речовини, а з другої сторони під дією жорсткої короткохвильової їх частини (менше 280 нм) руйнує вже синтезований вітамін D, що викликає порушення оптимального режиму біосинтезу вітаміну D у шкірі. Підтвердженням цьому є проведене обстеження жителів України у різні пори року з визначенням 25(OH)D в сироватці крові, аналіз результатів показав, що частота дефіциту та недостатності вітаміну D взимку була несуттєво вищою ніж влітку і склала 85,8% та 11,1% відповідно,

влітку – 79,5% та 15,1% відповідно. На синтез вітаміну D в організмі також суттєво впливають рекомендації про необхідність обмеження перебування на сонці у зв'язку з негативним впливом УФ- опромінювання на організм шляхом порушення захисних функцій шкіри і можливим розвитком злоякісних утворень.

Екзогенне надходження вітаміну D відбувається шляхом асиміляції вітаміну із їжі. Відомо, що вітамін D<sub>3</sub> міститься в продуктах тваринного походження, вітамін D<sub>2</sub> – в продуктах рослинного походження. За даними A.Norman (2005 р.), найбільше вітаміну D<sub>3</sub> міститься в таких продуктах, як риба жирних сортів роду лососевих, тріска, жир печінки тріски, яловичина, печінка (яловича, теляча, свинна, бараняча, куряча), вершкове масло, жовток яйця, коров'яче молоко, сир, а вітамін D<sub>2</sub> поступає в організм з таких продуктів, як олія, капуста та буряк. Однак, навіть регулярне споживання цих продуктів також не може забезпечити надходження цього вітаміну у достатній кількості для організму. Це пов'язано з тим, що у сільському господарстві проблемі гіповітамінозу D сприяють особливості агропромислових комплексів, тварини, що утримуються в цих комплексах, не отримують достатнього УФ- опромінювання, необхідного для синтезу вітаміну D, оскільки вирощуються в неприродному середовищі. Все це призводить до зниження вмісту вітаміну D в продуктах харчування тваринного походження.

Отже, надходження вітаміну D з природних джерел поступлення є недостатнім для підтримки нормального рівня цього вітаміну в організмі. Окрім цього, вважається, що при окремих захворюваннях в дітей та дорослих, організм ще більш схильний до розвитку дефіциту вітаміну D. До таких захворювань відносяться: рахіт, остеомаліяція, первинний або вторинний остеопороз, порушення кальцій-фосфорного обміну, гіперпаратиреоз. Дефіциту вітаміну D в організмі сприяє також тривале застосування глюкокортикостероїдів в дозі 7 мг преднізолону на добу та вище, прийом протисудомної терапії, лікування кетоконазолом (протигрибковий засіб), захворюваність на ВІЛ інфекцію, синдром мальабсорбції, лактазна

недостатність, хронічна ниркова недостатність, трансплантована нирка, печінкова недостатність, холестааз, туберкульоз, саркоїдоз, різні види пухлин, рак, серцевосудинні захворювання з гіпертензією, автоімунні хвороби, гепатит С, часті респіраторні захворювання дихальних шляхів, бронхіальна астма та atopічний дерматит. Вважається, що для цих пацієнтів необхідно визначати рівень 25(OH)D в крові та додатково призначати препарати вітаміну D.

На першому етапі нашого дослідження визначення вітаміну D-статусу за рівнем 25(OH)D в сироватці крові проводилось дітям з алергічними хворобами та здоровим дітям у зимову пору року (грудень-лютий), що виключало вплив сезонного фактора на рівень 25(OH)D в крові. Встановлено, що серед дітей з алергічними захворюваннями дефіцит вітаміну D був у 26 (48,15±5,8%) дітей, серед здорових у 11 (18,3±5,0%) дітей, недостатність 25(OH)D в сироватці крові встановлено у 17 (31,5±6,3%) дітей з алергічними хворобами та у 25 (41,7±6,4%) здорових дітей, нормальний рівень вітаміну D був у 11 (20,4±5,5%) дітей з алергічними захворюваннями та у 24 (40,0±6,3%) дітей контрольної групи. Згідно вказаних даних видно, що у групі дітей з алергічними захворюваннями переважав показник дефіциту вітаміну D в крові у порівнянні з дітьми контрольної групи, майже однакова кількість дітей мали показник недостатності транспортної форми вітаміну D в сироватці крові, а нормальний показник рівня 25(OH)D у здорових дітей виявлено частіше, ніж у дітей з алергічними захворюваннями (додаток 1). Середній показник 25-гідроксикальциферолу у дітей з алергічними захворюваннями становив 21,43 нг/мл (Me=21,43; Q<sub>1</sub>=17,00; Q<sub>3</sub>=28,16), а у дітей контрольної групи - 27,79 нг/мл (Me=27,79; Q<sub>1</sub>=20,94; Q<sub>3</sub>=39,86). При порівнянні даних групи дітей з алергічними захворюваннями та дітей контрольної групи встановлено, що рівень 25(OH)D в сироватці крові у дітей з алергічними хворобами був достовірно нижчий ніж у здорових дітей (U=1043,0; p<0,05) (додаток 2). При порівнянні груп дітей з алергічними захворюваннями з різними формами захворювань відносно рівня 25(OH)D в сироватці крові, встановлено, що існує достовірна різниця між показниками. Найнижчі показники фіксувались у дітей



з АД та у хворих, які мали поєднані форми алергічних хвороб, тобто одночасно пацієнт мав АД та БА або АР та БА (додаток 3).

Нами був зроблений аналіз забезпеченості вітаміном D дітей з алергічними захворюваннями відносно важкості захворювання. У дітей з персистою бронхіальною астмою важкого ступеня середній показник 25(ОН)D в крові становив 16,09 нг/мл (Me=16,09; Q<sub>1</sub>=12,81; Q<sub>3</sub>=17,57), у дітей з персистою бронхіальною астмою середнього ступеня важкості – 22,77 нг/мл (Me=22,77; Q<sub>1</sub>=17,92; Q<sub>3</sub>=26,79) та у дітей з діагнозом персистою бронхіальною астмою легкого ступеня важкості середній показник 25(ОН)D дорівнював 32,92 нг/мл (Me=32,92; Q<sub>1</sub>=29,41; Q<sub>3</sub>=37,31), тобто чим важчий ступінь бронхіальної астми у пацієнта тим нижчий був рівень 25(ОН)D в сироватці крові (додаток 4). При проведенні аналізу рівня 25-гідроксикальциферолу у дітей з сезонним алергічним ринітом та у дітей з алергічними ринітом, який проявляється цілорічно встановлено, що у першій групі середній показник 25(ОН)D становив 24,41 нг/мл (Me=24,41; Q<sub>1</sub>=17,57; Q<sub>3</sub>=26,91), у другій групі 16,27 нг/мл (Me=16,27; Q<sub>1</sub>=13,81; Q<sub>3</sub>=26,91). При порівнянні даних у груп дітей з різними формами АР встановлено достовірну різницю між показниками (додаток 5). Нами був проведений аналіз рівня 25(ОН)D в сироватці крові у дітей з різними ступенями важкості АД. У дітей з важким ступенем важкості АД середній показник 25(ОН)D становив 15,22 нг/мл (Me=15,22; Q<sub>1</sub>=11,96; Q<sub>3</sub>=20,66), з середнім ступенем важкості АД – 19,63 нг/мл (Me=19,63; Q<sub>1</sub>=12,49; Q<sub>3</sub>=24,49) та середній показник у дітей з легким ступенем АД дорівнював 21,22 нг/мл (Me=21,22; Q<sub>1</sub>=18,75; Q<sub>3</sub>=25,37). Як видно з отриманих результатів, чим важчий ступінь важкості АД був у дітей, тим нижчий рівень 25(ОН)D в сироватці крові у них визначався (додаток 6).

Отримані результати дослідження свідчать, що при більш важкому та тривалішому перебігу алергічного захворювання у пацієнта виявляється більш нижчий рівень 25(ОН)D в сироватці крові. Імовірно це пов'язано із включенням даного вітаміну в імунні процеси організму хворого, що спрямовані на зменшення алергічного запалення.

Середній показник 25(OH)D в період загострення захворювання становив 20,65 нг/мл (Me=20,65;Q<sub>1</sub>=16,96;Q<sub>3</sub>=28,87), а в період ремісії – 22,75 нг/мл (Me=22,75;Q<sub>1</sub>=16,59;Q<sub>3</sub>=28,72). Отримані дані показують більш нижчий показник рівня 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові у дітей, які перебували в період загострення хвороби (додаток 7). Імовірно, що рівень 25(OH)D в сироватці крові у дітей був дещо нижчий в період загострення захворювання тому, що у цей час вітамін D бере участь в активних імунних механізмах направлених на зменшення алергічного запалення в організмі пацієнта.

### **3.4 Корекція гіповітамінозу D в дітей з алергічними хворобами**

В Україні, в теперішній час вітамін D застосовують для антенатальної та постнатальної профілактики і лікування рахіту у дітей, відповідно до наказу №9 від 10.01.2005р. «Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей».

На сьогодні затверджені та опубліковані рекомендовані профілактичні та лікувальні дози вітаміну D для мешканців Центральної Європи. Відповідно цих рекомендацій вказані профілактичні дози вітаміну D, ті які застосовуються при нормальних показниках 25(OH)D в сироватці крові, виключаючи літні місяці (для дітей 1-18 років – 600-1000 МО щодня); гранично допустимі, ті які не призведуть до побічних дій при прийомі препаратів вітаміну D і не потребують контролю 25(OH)D в сироватці крові (для дітей 2000-4000 МО щодня, окрім літа) та лікувальні дози, що використовуються при встановленому дефіциті вітаміну D та при захворюваннях і станах, що схильні до виникнення вітамін D-дефіциту (для дітей 1-18 років – 3000-5000 МО протягом 1-3 місяців).

В нашому дослідженні застосовувався водний розчин холекальциферолу в гранично допустимій дозі для дітей – 2000 МО щодня протягом 2 місяців. Середній показник вітаміну D в сироватці крові у дітей з алергічними захворюваннями до прийому препарату вітаміну D становив 21,43нг/мл (Me=21,43;Q<sub>1</sub>=17,00;Q<sub>3</sub>=28,16), а після прийому холекальциферолу - 36,17 нг/мл (Me=36,17; Q<sub>1</sub>=26,79; Q<sub>3</sub>=41,14), встановлено достовірну різницю між показниками. При співставленні рівня транспортної форми вітаміну D в крові до

та після застосування холекальциферолу у дітей з алергічними захворюваннями відмічено, що приріст 25(OH)D був нижчий у дітей, які мали епізоди загострення хвороби під час прийому препарату вітаміну D<sub>3</sub>. У дітей, які були у ремісії захворювання або у тих, у кого спостерігались легкі прояви алергічного захворювання приріст 25(OH)D в сироватці крові був вищим, загальний приріст 25(OH)D в сироватці крові у дітей цих груп відповідно становив 6,86 нг/мл та 21,37 нг/мл (додаток 8). Згідно отриманих результатів можна припустити, що якщо у дітей, які мали епізоди загострення захворювання приріст вітаміну D був достовірно нижчим ніж у дітей, які були у ремісії хвороби або мали легкі прояви захворювання, то у першої групи дітей підвищуються потреби у надходженні вітаміну D, який, очевидно, використовується організмом на участь в алергічному запаленні.

З початком сонячної пори прийом препарату вітаміну D<sub>3</sub> було припинено. Після завершення літа у дітей з алергічними захворюваннями було проведено визначення рівня транспортної форми вітаміну D. При опитуванні батьків цих дітей з'ясовано, що діти під час літньої пори багато часу проводили на свіжому повітрі, засмагали із мінімумом одягу, а свій літній відпочинок проводили у теплих країнах (Туреччина, Єгипет) та на Півдні України. За час літньої пори у дітей не було зафіксовано важких загострень хвороби, відзначались лише легкі прояви захворювання. До початку літа середній показник вітаміну 25(OH)D в сироватці крові у дітей з алергічними хворобами становив 36,17нг/мл (Me=36,17; Q<sub>1</sub>=26,79; Q<sub>3</sub>=41,14), а після літньої пори – 36,12нг/мл (Me=36,12; Q<sub>1</sub>=33,34; Q<sub>3</sub>=43,88), тобто практично змін не відбулося відносно рівня 25(OH)D в сироватці крові у спостережуваних дітей після літа. Аналізуючи процес обміну вітаміну D в організмі, можна вважати, що той вітамін D, який поступав з препарату за період 3-ох місяців мав би виводитись з організму і не впливати на рівень 25(OH)D в крові після літа. Це може свідчити про те, що після прийому препарату вітаміну D у зазначених вище дозах, в літню пору під дією сонячних променів рівень 25-гідроксикальциферолу може утримуватись на попередньому рівні, що не потребує додаткового прийому холекальциферолу влітку.

З метою досягнення терапевтичного ефекту від прийому препарату вітаміну D дітям з алергічними захворюваннями було призначено підвищені дози холекальциферолу – 4000 МО щодня під час ремісії захворювання та 5000 МО щодня під час загострення хвороби курсом 2 місяці в комплексі терапевтичних заходів, що застосовують в період ремісії та загострення захворювання. До лікування холекальциферолом дітей з алергічними захворюваннями після літньої пори 6% дітей мали дефіцит 25(OH)D в сироватці крові, у 15% дітей зафіксовано недостатність 25(OH)D та нормальний рівень 25(OH)D в крові виявлено у 79% дітей. Після прийому вітаміну D у підвищених терапевтичних дозах (4000 та 5000 МО) протягом двох місяців у всіх 100% дітей було досягнуто нормальний рівень транспортної форми вітаміну D в сироватці крові. Середній показник 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові до лікування вітаміном D становив 36,12нг/мл (Me=36,12; Q<sub>1</sub>=33,34; Q<sub>3</sub>=43,88) а після лікування 45,04нг/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).

Серед дітей з алергічними захворюваннями, які приймали препарат вітаміну D<sub>3</sub> у підвищених дозах протягом двох місяців не спостерігалось збільшення або появи симптомів, що свідчать про передозування вітаміну D (відсутність апетиту, нудота, блювання, закрепи, пронос, кишкова коліка, неспокій, спрага, поліурія, потіння, запаморочення, серцева аритмія, біль у м'язах і суглобах, депресія, порушення психіки, атаксія, ступор, прогресуюча втрата маси тіла). Найважчим ускладненням гіпервітамінозу, як відомо, є кальциноз у нирках, м'яких тканинах, серці, легенях, шкірі та судинах. З огляду на це, даній групі хворих після пройденого курсу лікування із застосуванням препарату вітаміну D<sub>3</sub> у підвищених дозах, визначався рівень іонізованого кальцію в крові. У всіх хворих цієї групи дітей з алергічними захворюваннями рівень іонізованого кальцію був на низьких показниках норми та у 4 дітей виявлено показник нижче норми; рівень іонізованого кальцію коливався в межах 1,10 ммоль/л – 1,22 ммоль/л при нормі 1,13 ммоль/л – 1,32 ммоль/л. При співставленні результатів рівня 25(OH)D та іонізованого кальцію зв'язку між

показниками не встановлено, тобто підвищення рівня 25(OH)D в сироватці крові не супроводжувалось підвищенням іонізованого кальцію в крові. З огляду на ці дані можна вважати, що прийом холекальциферолу в дозі 4000-5000 МО протягом 2 місяців для дітей з алергічними захворюваннями є безпечним та може використовуватись у лікуванні даної категорії хворих у зазначеній дозі та зазначеним курсом.

В результаті отриманих даних встановлено, що середній показник 25-гідроксикальциферолу у цих дітей в сироватці крові у осінньо-зимову пору становив 18,99нг/мл (Me=18,99; Q<sub>1</sub>=14,55; Q<sub>3</sub>=27,47), після прийому 2000 МО – 36,42нг/мл (Me=36,42; Q<sub>1</sub>=30,85; Q<sub>3</sub>=43,41), після літа – 36,12нг/мл (Me=36,12; Q<sub>1</sub>=33,64; Q<sub>3</sub>=44,72), а після прийому 4000–5000МО – 45,04нг/мл (Me=45,04; Q<sub>1</sub>=42,44; Q<sub>3</sub>=60,79). При порівнянні груп між собою встановлена достовірна різниця між показниками (додаток 9).

При вивченні рівня імунологічних показників в дітей з АЗ, для виключення впливу на рівень в крові цитокінів алергічного запалення періоду хвороби (загострення, ремісія), пацієнти були розподілені на дві групи: ті, які обстежувались в період загострення хвороби та ті, які мали ремісію захворювання. Нижче наведено результати визначення імунологічних показників в крові дітей з алергічними хворобами, які перебували в період загострення захворювання. Вихідний рівень ІЛ-4 становив 192,5 пг/мл (Me=192,5; Q<sub>1</sub>=81,6; Q<sub>3</sub>=257,6), після застосування холекальциферолу дозою 2000 МО протягом 2 місяців – 131,8 пг/мл (Me=131,8; Q<sub>1</sub>=82,1; Q<sub>3</sub>=205,5); після літньої пори – 130,0 пг/мл (Me=130,0; Q<sub>1</sub>=79,1; Q<sub>3</sub>=175,6), після застосування препарату вітаміну D<sub>3</sub> дозою 4000-5000 МО протягом 2 місяців – 121,9 пг/мл (Me=121,9; Q<sub>1</sub>=70,0; Q<sub>3</sub>=143,9). При співставленні показників ІЛ-4 встановлено достовірну різницю між ними (p<0,05) (додаток 10). Вихідний рівень ІЛ-10 у дітей з алергічними хворобами у період загострення становив 61,6 пг/мл (Me=61,6; Q<sub>1</sub>=53,4; Q<sub>3</sub>=77,9), після прийому препарату вітаміну D<sub>3</sub> дозою 2000 МО щодня протягом 2 місяців – 47,7 пг/мл (Me=47,7; Q<sub>1</sub>=40,4; Q<sub>3</sub>=54,9), після літа – 45,7 пг/мл (Me=45,7; Q<sub>1</sub>=38,2; Q<sub>3</sub>=53,8), після застосування

холекальциферолу дозою 4000–5000 МО – 35,4 пг/мл (Me=35,4; Q<sub>1</sub>=30,2; Q<sub>3</sub>=44,5). При співставленні показників ІЛ-10 встановлено достовірну різницю між ними (p<0,05) (додаток 11).

Далі наведено результати визначення імунологічних показників в крові дітей з алергічними захворюваннями, які перебували в періоді ремісії хвороби. Вихідний рівень ІЛ-4 у період ремісії захворювання у дітей з алергічними захворюваннями становив 42,8 пг/мл (Me=42,8; Q<sub>1</sub>=25,6; Q<sub>3</sub>=111,2), після застосування холекальциферолу дозою 2000 МО щодня протягом двох місяців – 42,2 пг/мл (Me=42,2; Q<sub>1</sub>=28,0; Q<sub>3</sub>=93,0), після літньої пори – 31,3 пг/мл (Me=31,3; Q<sub>1</sub>=24,5; Q<sub>3</sub>=86,3), а після прийому препарату вітаміну D<sub>3</sub> дозою 4000–5000 МО щодня протягом двох місяців – 32,9 пг/мл (Me=32,9; Q<sub>1</sub>=20,1; Q<sub>3</sub>=68,0), спостерігалась тенденція до зниження рівня ІЛ-4 в крові дітей в період ремісії захворювання (додаток 12). Вихідний рівень ІЛ-10 у дітей з алергічними захворюваннями становив 47,3 пг/мл (Me=47,3; Q<sub>1</sub>=24,9; Q<sub>3</sub>=62,2), після застосування препарату вітаміну D<sub>3</sub> дозою 2000 МО щодня протягом 2 місяців – 37,0 пг/мл (Me=37,0; Q<sub>1</sub>=24,4; Q<sub>3</sub>=59,9), після літньої пори – 33,8 пг/мл (Me=33,8; Q<sub>1</sub>=16,1; Q<sub>3</sub>=54,7), після застосування 4000–5000 МО холекальциферолу щодня курсом два місяці – 31,1 пг/мл (Me=31,1; Q<sub>1</sub>=10,9; Q<sub>3</sub>=50,0). При співставленні показників ІЛ-10 встановлено достовірну різницю між ними (p<0,05) (додаток 13). Виходячи з отриманих результатів, можна вважати, що вітамін D бере участь в зменшенні алергічного запалення в період загострення бронхіальної астми, алергічного риніту та атопічного дерматиту, оскільки спостерігалось достовірне зниження ІЛ-4, ІЛ-10 в крові дітей в період загострення хвороби при застосуванні вітаміну D<sub>3</sub> за різних режимів дозування. Також можна вважати, що вітамін D зменшує сенсibiliзацію організму в період ремісії алергічної хвороби, що підтверджується тенденцією до зниження ІЛ-4, достовірним зниженням ІЛ-10 в крові дітей в ремісії хвороби при застосуванні холекальциферолу в різних дозах.

При індивідуальному співставленні у кожної дитини динаміки рівня 25(ОН)D та динаміки ІЛ-4, ІЛ-10 в крові на фоні поступлення

холекальциферолу в організм з ендогенного та екзогенного джерел поступлення у різні періоди захворювання, виявлено, що при зростанні рівня 25(OH)D в сироватці крові відбувається зниження ІЛ-4 та ІЛ-10 в крові. Оскільки для кожної дитини коливання рівня ІЛ-4, ІЛ-10 та 25(OH)D відбувалось у своєму індивідуальному діапазоні, то розрахунок коефіцієнта кореляції було проведено відповідно показників кожної дитини зокрема, коефіцієнт кореляції рангу Спірмена коливався ( $0,7 \leq \rho \leq 1,0$ ), що свідчить про сильний зворотній кореляційний зв'язок, що також є підтвердженням участі вітаміну D в зменшенні алергічного запалення в різні періоди захворювання (загострення, ремісія).

### **3.5 Клінічний ефект при застосуванні препарату вітаміну D<sub>3</sub> в дітей з алергічними хворобами**

Нами в динаміці спостерігались діти з алергічними захворюваннями, яким холекальциферол застосовувався за різних режимів дозування. Після досягнення у всіх пацієнтів нормального рівня 25(OH)D в сироватці крові ми рекомендували прийом препарату вітаміну D у підтримуючій дозі 1000 МО щодня протягом 1 року, окрім літа, а у період загострення захворювання 2000 МО щодня. Дана група хворих перебувала під нашим спостереженням протягом 1–1,5 роки. За весь час спостереження ми могли порівняти перебіг алергічного захворювання до застосування препарату вітаміну D<sub>3</sub> і під час тривалого застосування холекальциферолу в комплексі відповідних лікувально-реабілітаційних заходів. У більшості пацієнтів позитивний терапевтичний ефект відзначався після застосування холекальциферолу дозою 4000-5000 МО протягом 2 місяців.

У дітей з бронхіальною астмою було зменшення епізодів загострення захворювання протягом року, в тому числі таких, які потребували госпіталізації протягом року, зменшувалась тривалість загострення захворювання, більшість дітей перейшли на менші дози інгаляційних глюкокортикостероїдів, що використовуються в якості базової терапії при бронхіальній астмі. Окрім, полегшення перебігу основного захворювання також відмічалось покращення

загального стану хворих, що проявлялось у підвищенні фізичної та розумової активності, зменшенні проявів швидкої втомлюваності та слабкості, зменшенні епізодів болю голови та головокружіння, покращенні апетиту та сну (додаток 14).

У дітей з АД також відмічалось полегшення перебігу алергічного захворювання, що проявлялось у зменшенні епізодів загострень хвороби протягом року, скороченості тривалості загострення захворювання, зменшенні ділянок пошкодженої шкіри під час загострення АД, швидшому відновленні шкірних покривів у період реконвалесценції, також зменшувалась сухість шкіри у період ремісії захворювання, шкірні покриви ставали більш еластичними. При оцінці динаміки клінічних проявів за індексом SCORAD встановлено, що середнє значення цього індексу до застосування препарату вітаміну D<sub>3</sub> у комплексній терапії відповідало 68 балам, а після – 46 балам.

У хворих з АР спостерігалось також полегшення перебігу захворювання, що проявлялось у зменшенні епізодів загострення захворювання, скороченні тривалості загострення, а також у зменшенні використання інгаляційних глюкокортикостероїдів, як базисної терапії при АР.

У всіх спостережуваних дітей з алергічними захворюваннями, які отримували вітамін D<sub>3</sub> відзначалось зменшення епізодів ГРІ протягом року, а як відомо ГРІ виступає тригером розвитку загострення бронхіальної астми та алергічного риніту. До лікування вітаміном D епізодів ГРІ протягом року в середньому у дітей було 5–6 на рік, а після застосування холекальциферолу 2–4 протягом року.



## 4. ВИСНОВКИ

1. В даних методичних рекомендаціях викладений матеріал про значення вітаміну D для здоров'я дітей і дорослих дюдей, наведено останні дані про показники дефіциту, недостатності та норми вітаміну D в організмі, наслідки гіповітамінозу D, та рекомендовані дози прийому препарату вітаміну D для жителів Центральної Європи. За рахунок того, що вітамін D бере участь у процесах регуляції імунної системи, вважається, що недостатній його рівень в організмі людини призводить до розвитку багатьох захворювань у тому числі і алергічних. Алергічні захворювання для дітей є однією з провідних причин погіршення показників здоров'я, якості життя, зниження та втрати працездатності, що вимагає удосконалення лікувально-реабілітаційних і профілактичних заходів для даної категорії хворих.

2. За даними проведеного дослідження у дітей з бронхіальною астмою, atopічним дерматитом та алергічним ринітом в осінньо-зимовий період року встановлено дефіцит 25(OH)D в сироватці крові у  $48,1 \pm 6,8\%$  хворих, недостатність – у  $31,5 \pm 6,3\%$  дітей, нормальний рівень 25(OH)D був у  $20,4 \pm 5,5\%$  пацієнтів. У дітей контрольної групи дефіцит виявлено у  $18,3 \pm 5,0\%$ , недостатність – у  $41,0 \pm 6,4\%$ , а його нормальний рівень – у  $40,0 \pm 6,3\%$  дітей. Рівень транспортної форми вітаміну D в сироватці крові достовірно нижчий у дітей з алергічними захворюваннями (21,43 нг/мл) в порівнянні з його рівнем у здорових дітей (27,79 нг/мл).

3. У дітей з алергічними захворюваннями незалежно від пори року рівень 25(OH)D в сироватці крові корелює з важкістю хвороби: важкий ступінь захворювання асоціювався з нижчим рівнем 25(OH)D у сироватці крові.

4. Включення холекальциферолу до комплексного лікування дітей з бронхіальною астмою, atopічним дерматитом та алергічним ринітом сприяло достовірному підвищенню 25(OH)D в сироватці крові та достовірному зниженню цитокінів алергічного запалення ІЛ-4 та ІЛ-10. При індивідуальному співставленні у дітей з алергічними захворюваннями рівнів цитокінів алергічного запалення ІЛ-4, ІЛ-10 в крові з рівнем 25(OH)D в сироватці крові в

динаміці при поступленні вітаміну D з ендogenous та екзогенного джерел надходження в організм виявлено сильний зворотній кореляційний зв'язок між показниками.

5. Для досягнення виразного терапевтичного ефекту стартову терапію при застосуванні препарату вітаміну D<sub>3</sub> для дітей з алергічними захворюваннями, такими як бронхіальна астма, atopічний дерматит та алергічний риніт під час ремісії хвороби слід розпочинати з підвищених терапевтичних доз – 4000 МО щоденно, а з початком загострення захворювання – 5000 МО щоденно тривалістю 2 місяці. У подальшому рекомендовано перейти на підтримуючу дозу 1000–2000 МО щоденно цілорічно, окрім літніх місяців.

6. Ефективність застосування препарату вітаміну D<sub>3</sub> у дітей з алергічними захворюваннями необхідно оцінювати за такими ознаками, як зменшення епізодів загострення алергічного захворювання та їх важкості протягом року, можливість переходу на більш низькі дози препаратів базової терапії – інгаляційних глюкокортикостероїдів у дітей з бронхіальною астмою та алергічним ринітом та зменшення випадків захворювання на ГРІ протягом року, що переважно є тригером розвитку загострення алергічного захворювання. У дітей з atopічним дерматитом при застосуванні холекальциферолу індикатором клінічного терапевтичного ефекту є зменшення ділянок пошкодженої шкіри під час загострення хвороби, швидке відновлення шкірних покривів у період реконвалесценції, зменшення кількості вторинних елементів та сухості шкіри.

## ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Герасимова О. В. Загальна якість життя дітей хворих на бронхіальну астму / О. В. Герасимова // Український медичний альманах. – 2013. – Т. 16, № 2 (додаток). – С. 103–106.
2. Тяжка О. В. Особливості гуморального імунітету у дітей з 27о нозологічною алергічно обтяженою спадковістю та при атопічному дерматиті / О. В. Тяжка, Л. О. Левадна, С. Є. Денисова, Л. В. Балко // Современная педиатрия. – 2013. – Т. 56. – № 8. – С. 128–132.
3. Тяжка О. В. Значення вітаміну Д для здоров'я дітей та профілактики різних захворювань у них / О. В. Тяжка, З. В. Сельська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – № 1 (76). – С. 37–45.
4. Тяжка О. В. Динаміка рівня вітаміну Д у дітей з алергічними захворюваннями внаслідок ендогенного та екзогенного джерел його надходження в організм / О. В. Тяжка, З. В. Сельська, С. М. Зініч // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2013. – № 5 (76). – С. 40–43.
5. Тяжка О. В. Застосування вітаміну Д у комплексній терапії дітей з алергічними захворюваннями та його кількісна динаміка у крові в різні періоди хвороби / О. В. Тяжка, З. В. Сельська // Здоров'я ребенка. – 2013. – № 8 (51). – С. 62–65.
6. Сельська З. В. Досвід застосування вітаміну D<sub>3</sub> у комплексній терапії атопічного дерматиту у дітей / З. В. Сельська // Современная педиатрия – 2016. – № 3 (75). – С. 94–96.
7. Arshi S. Vitamin D serum levels in allergic rhinitis and difference from normal population? / S. Arshi, B. Ghalehbaghi, SK. Kamarva [et al.] // Asia. Pac. Allergy. – 2012. – Vol. 1(2). – P. 45–48.
8. Brehm JM. The level of vitamin D levels and severe asthma management curriculum / JM. Brehm, B. Schuemann, AL. Fuhlbrigge [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126. – P. 52–58.

9. Holick M. F. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M. F. Holick, Bischoff – Ferrari [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96 (7). – P. 1911–1923.
10. Kocovska E. Vitamin D and autism: clinical review / E. Kocovska, E. Fernel, E. Billstendt [et al.] // *Res. Dev. Disabil.* – 2012. – Vol. 33, №5. – P. 1541–50.
11. Pludovski P. 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. Pludovski, E. Karczmarewicz, M. Bayer[et al] // *Endokrynologia Polska.* – 2013. – Vol. 64 (4). – P. 319–327.
12. Povoroznyk V. V. Vitamin D deficiency and insufficiency among Ukrainian population / V. V. Povoroznyk, N. I. Balatska, V. Y. Muts [et al] // *Standardy medychny. Pediatria.* – 2012. – Vol. 5 (9). – P. 584–589.
13. Prietl B., Treiber G., Piebr T. R., Amrein K Vitamin D and immune function / B. Prietl, G Treiber, T. R. Piebr, K. Amrein / *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5 (7). – P. 2502–2521.

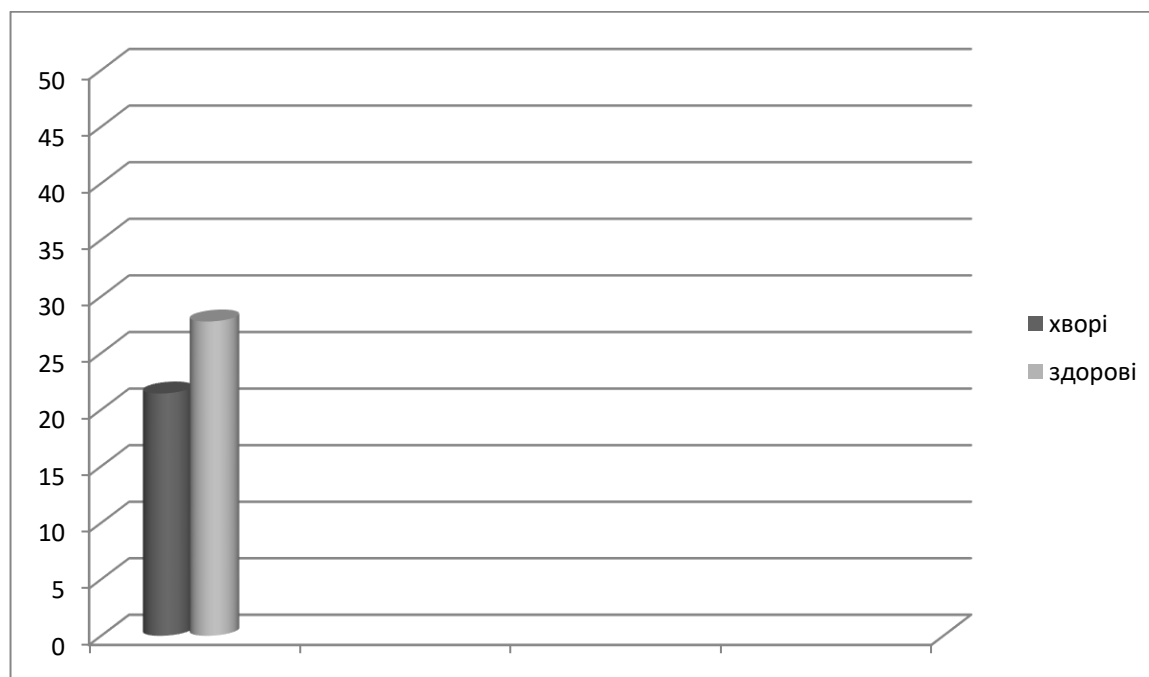
## ДОДАТКИ

### Додаток 1

Вітамін-D статус	Групи дітей	
	Діти з алергічними захворюваннями	Контрольна група
Дефіцит	n=26 (48,1±6,8%)	n=11 (18,3±5,0%)
Недостатність	n=17 (31,5±6,3%)	n=25 (41,7±6,4%)
Норма	n=11 (20,4±5,5%)	n=24 (40,0±6,3%)

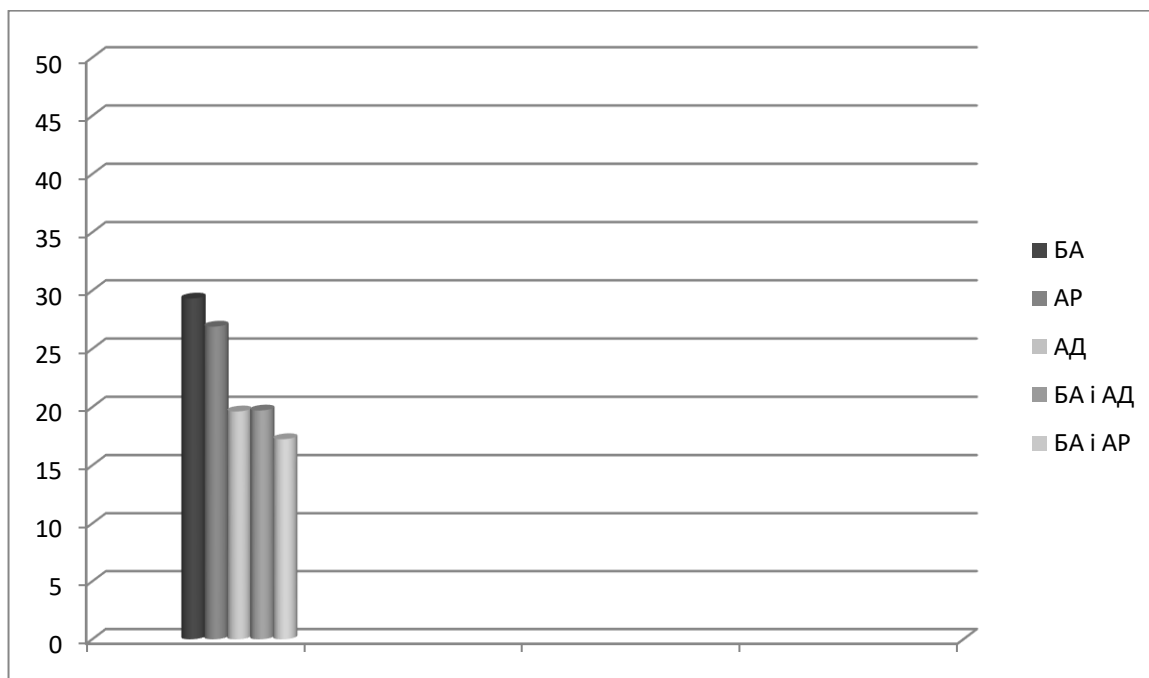
Розподіл дітей з алергічними хворобами та здорових дітей відносно їх вітамін D-статусу.

### Додаток 2



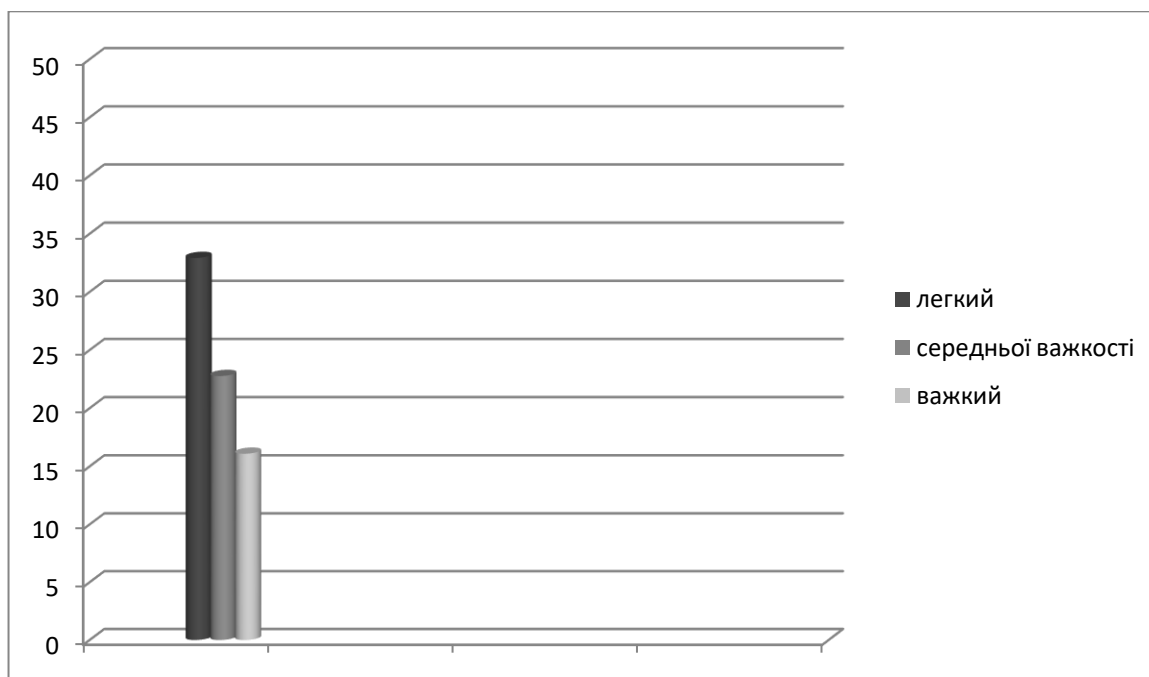
Рівень 25(OH)D в сироватці крові у дітей з АЗ та здорових

### Додаток 3



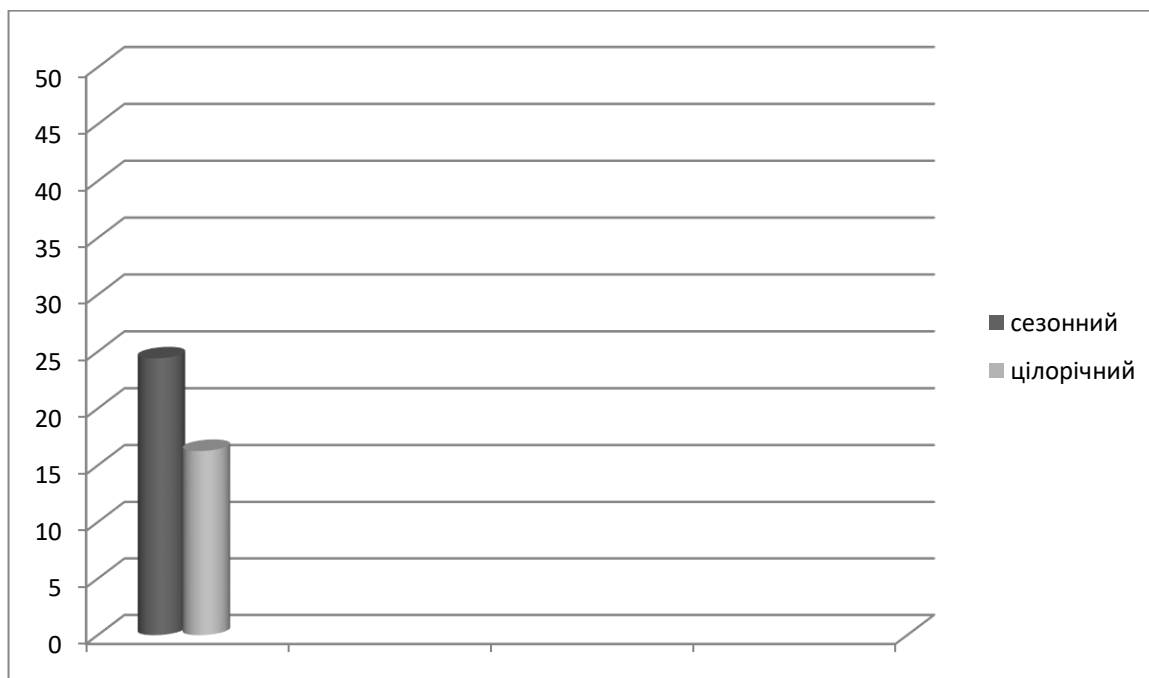
Рівень 25(OH)D в сироватці крові дітей з різними клінічними формами АЗ

### Додаток 4



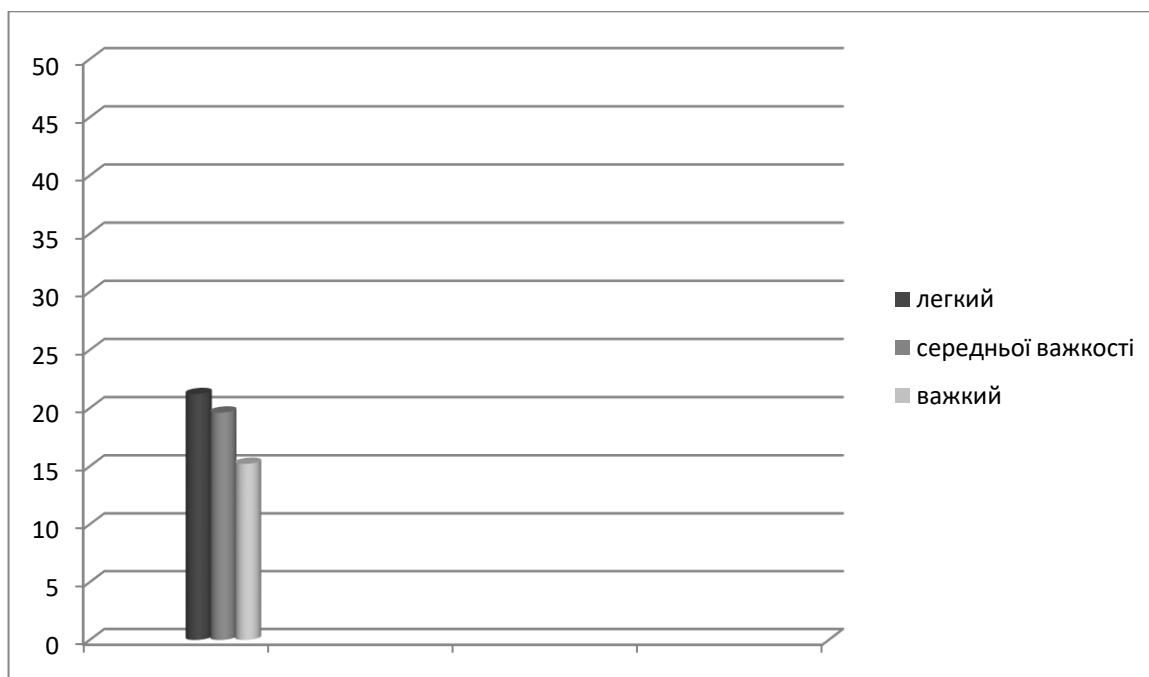
Рівень 25(OH)D в сироватці крові дітей з персистуючою БА різного ступеня важкості

## Додаток 5



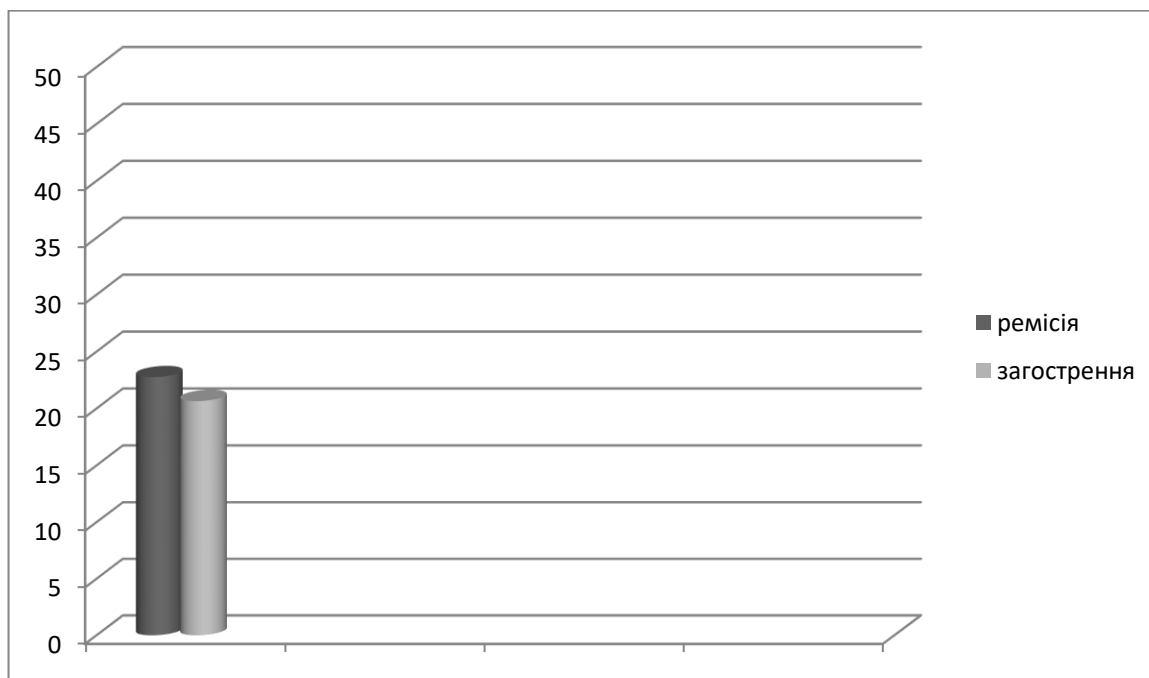
Рівень 25(OH)D в сироватці крові дітей з різними клінічними формами АР

## Додаток 6



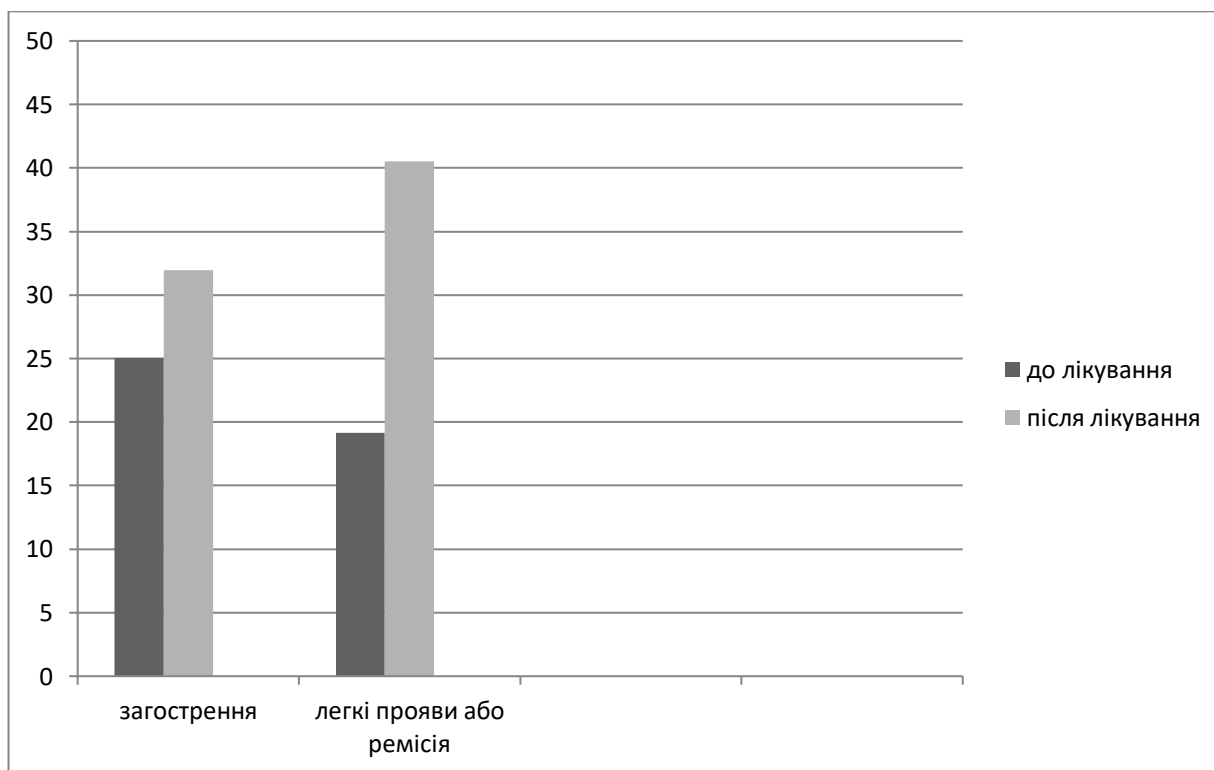
Рівень 25(OH)D в сироватці крові дітей з різними ступенями важкості АД

## Додаток 7



Рівень 25(OH)D в сироватці крові дітей в різні періоди АЗ

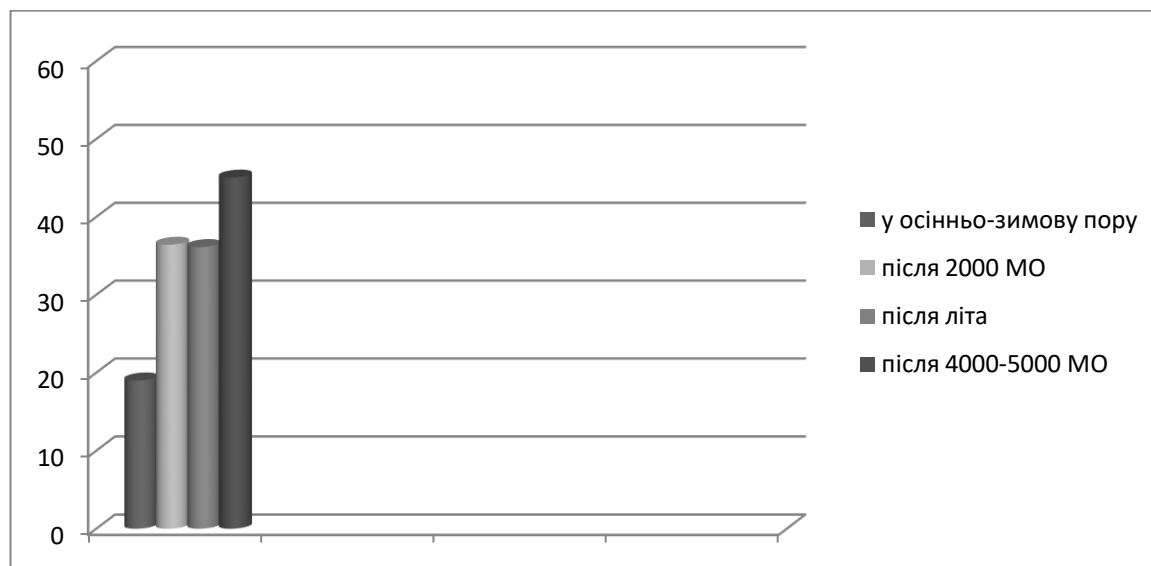
## Додаток 8



Динаміка приросту 25(OH)D у дітей з алергічними захворюваннями відносно важкості епізодів загострення під час прийому препарату вітаміну D<sub>3</sub>.

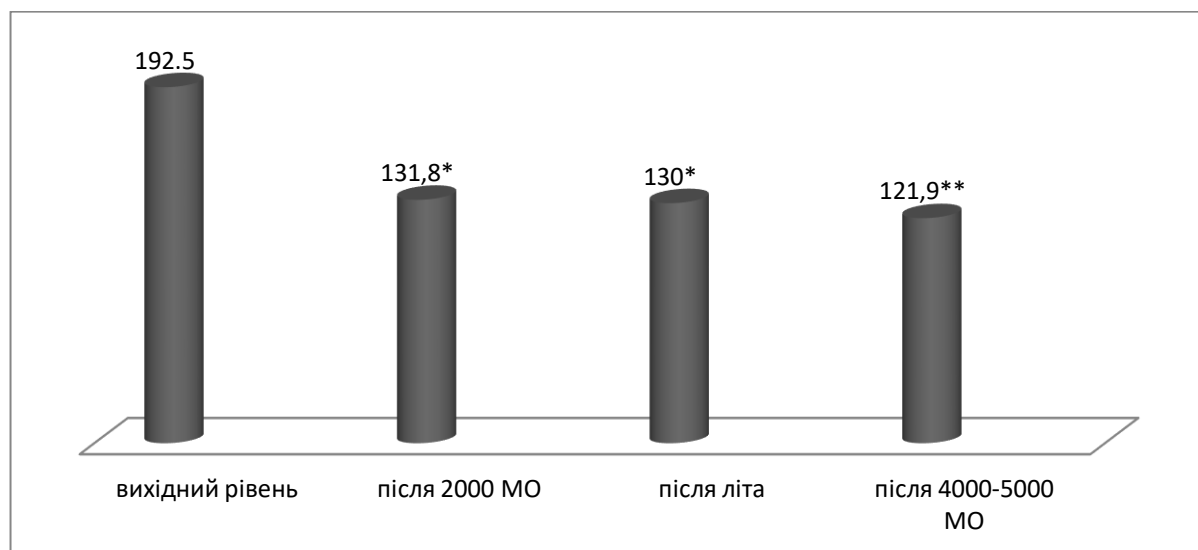


## Додаток 9



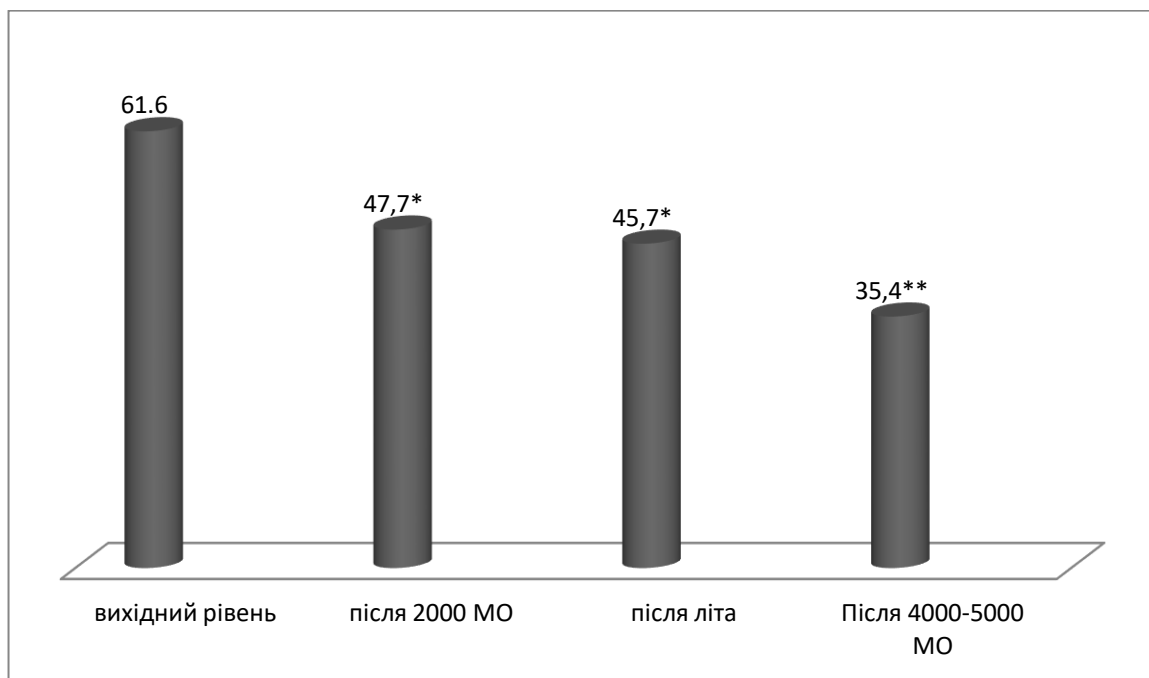
Динаміка рівня 25(OH)D в сироватці крові у дітей з алергічними захворюваннями відносно застосування препарату вітаміну D<sub>3</sub> та пори року.

## Додаток 10



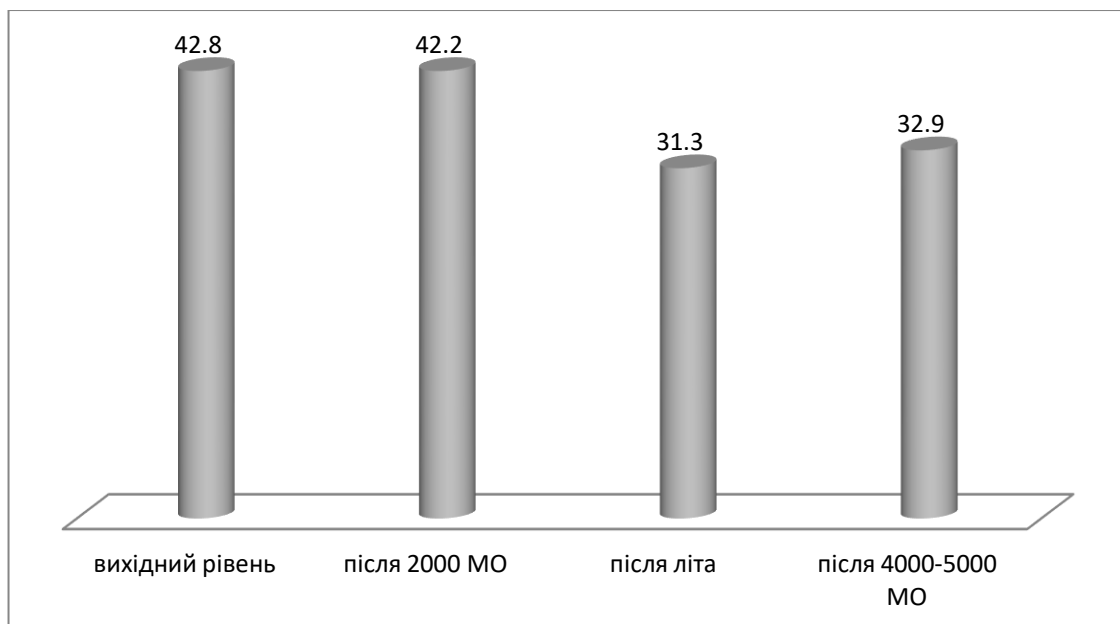
Динаміка ІЛ-4 у дітей з алергічними захворюваннями у період загострення

## Додаток 11



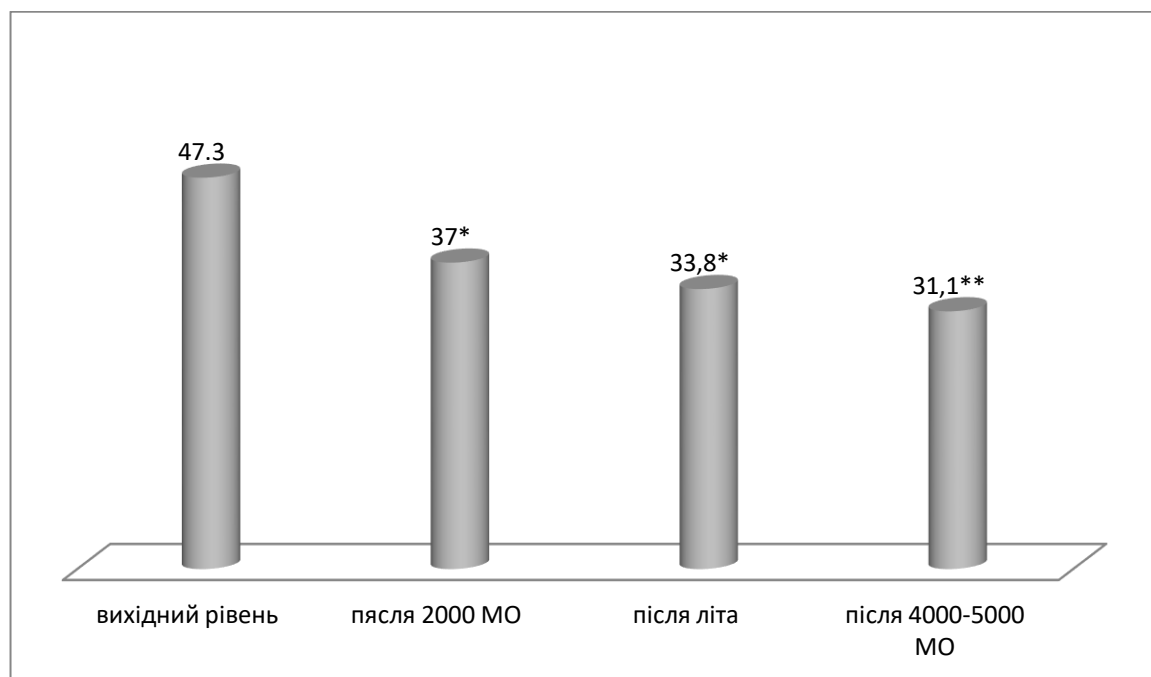
Динаміка ІЛ-10 у дітей з алергічними захворюваннями у період загострення, \* - достовірна різниця ніж показники вихідного рівня, після 2000 МО та після літа,  $p < 0,05$

## Додаток 12



Динаміка рівня ІЛ-4 у дітей з алергічними захворюваннями у період ремісії.

### Додаток 13



Динаміка ІЛ-10 у дітей з алергічними захворюваннями в період ремісії захворювання.

### Додаток 14

Ознака	До застосування вітаміну D <sub>3</sub>	Після застосування вітаміну D <sub>3</sub>
Частота загострень протягом року	10–12 разів	5–7 разів
Частота загострень протягом року з госпіталізацією	5–10 разів	3–7 разів
Нічні приступи протягом місяця	3–4 разів	1–2 разів
Тривалість загострень	10–14 днів	8–6 днів
Базова терапія	флутиказон	Флутиказон

	500–750 мкг/добу	250–500 мкг/добу
Інтоксикація	Присутня	практично відсутня

Перебіг БА до та після застосування вітаміну D<sub>3</sub> в комплексі лікувально-реабілітаційних заходів у дітей.