

УДК 615.035.4:615.356

Ю.В. Марушко, С.І. Єсіпова, Т.В. Гищак

Вплив забезпечення вітаміном D на перебіг гострих респіраторних інфекцій у дітей

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 7(119): 73-80. doi 10.15574/SP.2021.119.73

For citation: Marushko YuV, Esipova SI, Gishchak TV. (2021). Influence of vitamin D provision on the course of acute respiratory infections in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(119): 73-80. doi 10.15574/SP.2021.119.73.

В оглядовій статті наведено дані сучасних досліджень, що підтверджують багатогранну дію вітаміну D в організмі людини. Доведено, що рецептори до вітаміну D₃(VDR) наявні в більшості органів та тканин організму. Це підтверджує значення вітаміну D не тільки в процесах формування кісткової системи, але й у багатьох його позакісткових ефектах. Кальцитриол впливає на модуляцію клітинного росту, нервово-м'язову провідність, процеси запалення, а також є важливим стимулятором вродженого імунітету завдяки синтезу антимікробних пептидів, які забезпечують захист проти бактерій та вірусів. Останніми роками активно вивчають зв'язок між концентрацією вітаміну D в крові та рівнем захворюваності на респіраторні інфекції в дітей. У багатьох дослідженнях доведено, що низький статус вітаміну D характерний для більшості дітей з респіраторними інфекціями, а адекватний рівень 25(OH)D у сироватці крові має позитивний вплив на частоту виникнення цих інфекцій та тяжкість їх перебігу. Більшість авторів показують переваги додавання вітаміну D у профілактиці респіраторних захворювань у дітей, однак немає одностайної думки щодо частоти призначення та дозування вітаміну D.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вітамін D, діти, дефіцит, респіраторні захворювання, профілактика.

Influence of vitamin D provision on the course of acute respiratory infections in children

Yu.V. Marushko, S.I. Esipova, T.V. Gishchak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The review article provides data from modern studies confirming the multifaceted effect of vitamin D in the human body. Vitamin D₃ receptors (VDRs) have been shown to be present in most organs and tissues of the body. This confirms the importance of vitamin D not only in the formation of the skeletal system, but also in many of its extraosseous effects. Calcitriol affects the modulation of cell growth, neuromuscular conduction, inflammation processes, and is also an important stimulator of innate immunity due to the synthesis of antimicrobial peptides that provide protection against bacteria and viruses.

In recent years, the relationship between the concentration of vitamin D in the blood and the incidence of respiratory infections in children has been actively studied. Many studies have shown that low vitamin D status is characteristic of most children with respiratory infections, and an adequate level of 25(OH)D in serum has a positive effect on the frequency of these infections and the severity of their course. Most authors demonstrate the benefits of vitamin D supplementation in the prevention of respiratory diseases in children, but there is no consensus regarding the frequency and dosage of vitamin D.

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Key words: vitamin D, children, deficiency, respiratory diseases, prevention.

Влияние обеспеченности витамином D на течение острых респираторных инфекций у детей

Ю.В. Марушко, С.И. Есіпова, Т.В. Гищак

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

В обзорной статье приведены данные современных исследований, подтверждающих многогранное действие витамина D в организме человека. Доказано, что рецепторы к витамину D₃(VDR) присутствуют в большинстве органов и тканей организма. Это подтверждает значение витамина D не только в процессах формирования костной системы, но и во многих его внекостных эффектах. Кальцитриол влияет на модуляцию клеточного роста, нервно-мышечную проводимость, процессы воспаления, а также является важным стимулятором врожденного иммунитета благодаря синтезу антимикробных пептидов, обеспечивающих защиту против бактерий и вирусов. В последние годы активно изучается связь между концентрацией витамина D в крови и уровнем заболеваемости респираторными инфекциями у детей. Во многих исследованиях доказано, что низкий статус витамина D характерен для большинства детей с респираторными инфекциями, а адекватный уровень 25(OH)D в сыворотке крови оказывает положительное влияние на частоту этих инфекций и тяжесть их течения. Большинство авторов демонстрируют преимущества добавления витамина D в профилактике респираторных заболеваний у детей, однако нет единого мнения относительно частоты назначения и дозировки витамина D.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: витамин D, дети, дефицит, респираторные заболевания, профилактика.

Вітамін D є найпопулярнішим вітаміном сьогодення завдяки стрімкому зростанню кількості наукових досліджень, які доводять його різноспрямовану активність в організмі. Важлива роль вітаміну D полягає в регуляції кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму. Вітамін D сприяє абсорбції кальцію в кишечнику та підтримує необхідні рівні кальцію та фосфатів у крові для забезпечення

мінералізації кісткової тканини. Достатній рівень вітаміну D забезпечує зростання кісток і процес кісткового ремоделювання та запобігає розвитку рахіту, гіпокальціємічній тетанії в дітей та остеомаліції в дорослих [12,15,22].

Завдяки науковим дослідженням останніх років відбувається еволюція наших поглядів на роль вітаміну D в організмі людини. Кальцитриол (1,25(OH)₂D) є стероїдним гормоном і виконує

свою біологічну дію після зв'язування зі специфічними рецепторами-мішенями. На сьогодні доведено, що мішенями активних метаболітів вітаміну D є рецептори вітаміну D₃ (VDR – vitamin D receptor), наявні в понад 38 органах та тканинах організму (кишечник, нирки, кістки, імунні клітини, шкіра, серце та мозок), що підтверджує наявність у вітаміну D великої кількості біологічних функцій [30,49].

Отже, значення вітаміну D для організму людини полягає не тільки в його впливі на процеси формування кісткової системи, але й у багатьох позакісткових ефектах холекальциферолу. Він також впливає на фізіологічні процеси в організмі, що включають модуляцію клітинного росту, нервово-м'язову провідність, імунітет і запалення [6,8,12,23,31]. Експресія багатьох генів, що беруть участь у проліферації, диференціюванні та апоптозі, регулюється вітаміном D [6,8,12]. Вітамін D є важливим стимулятором вродженого імунітету – кальци-

тріол посилює протимікробну дію макрофагів і моноцитів, підвищує хемотаксис і фагоцитарну функцію імунних клітин [14,49].

Мета дослідження – узагальнити дані літератури щодо забезпечення вітаміном D населення та щодо впливу вмісту вітаміну D на перебіг гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) у дітей.

Проблема дефіциту вітаміну D є однією з актуальних, його недостатність зареєстрована в половини населення світу та за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я має характер пандемії [4,23,36]. У ряді країн питання недостатності вітаміну D розглядають як один із напрямів національної політики у сфері захисту здоров'я громадян [40].

У рамках епідеміологічних досліджень дефіциту та недостатності вітаміну D у населення України, проведених у 2011–2014 рр. [45], обстежено 1575 практично здорових дорослих та 300 дітей віком 10–17 років. За підсумками

Таблиця

Поширеність та фактори ризику дефіциту вітаміну D у педіатричних групах населення у світі*

Дослідження	Популяція	Поширеність дефіциту вітаміну D	Виявлені фактори ризику дефіциту вітаміну D
Gordon et al., 2014 [13]	307 підлітків 11–18 років у Бостоні, Массачусетс, США	<20 нмоль/л: 4,6% <37,5 нмоль/л: 24,1% <50 нмоль/л: 42%	Сезон, національність, недостатнє споживання молока та соку, низький індекс маси тіла, низька фізична активність
Marwaha et al., 2015 [14]	5137 підлітків 10–18 років у Нью-Делі, Індія	<22,5 нмоль/л: 35,7%	Низький соціально-економічний статус, жіноча стать
Kumar et al., 2009 [15]	6275 пацієнтів 1–21 року у США, 2001–2004 рр.	<37,5 нмоль/л: 9% <72,5 нмоль/л: 70%	Жіноча стать, темна шкіра, ожиріння, молоко <1 раз на тиждень
Rabenberg et al., 2018 [16]	10015 дітей 1–17 років у Німеччині, 2003–2006 рр.	<30 нмоль/л: 12,5% в обох групах хлопців і дівчат. Від 30 до <50 нмоль/л: 32,7% у хлопчиків і 33,5% у дівчат	Найбільша поширеність дефіциту в дівчат віком 11–13 років (18,9%) і найменша поширеність дефіциту у хлопчиків віком 1–2 років (4,9%)
Public Health England, Food Standards Agency. National Diet and Nutrition Survey, 2018 [18]	902 дитини у Великій Британії, 2008–2011 рр.	<25 нмоль/л: 8% дітей 1,5–3 роки, 12% хлопчиків 4–10 років, 16% дівчат 4–10 років, 20% хлопчиків 11–18 років, 24% дівчат 11–18 років	Не надається
Maguire et al., 2013 [13]	1898 дітей 1–5 років у Торонто, Канада	<50 нмоль/л: 6% <75 нмоль/л: 35%	Без споживання вітаміну D та коров'ячого молока, зимовий сезон, темна пігментація шкіри
Garg et al., 2014 [13]	1829 підлітків у Нью-Делі, Індія	<12,5 нмоль/л: 28% <25 нмоль/л: 71% <50 нмоль/л: 97%	Не надається
Angurana et al., 2014 [13]	388 дітей 3 міс — 12 років у Чандігарх, Індія	<50 нмоль/л: 40% <75 нмоль/л: 66%	Молодший вік, жіноча, стать, виключно грудне вигодовування, недостатня сонячна експозиція, відсутність добавок вітаміну D
Cairncross et al., 2017 [13]	1329 дітей 2–5 років у Новій Зеландії	<25 нмоль/л: 7% <50 нмоль/л: 48% <75 нмоль/л: 89%	Жіноча стать, темний колір шкіри, відсутність добавки вітаміну D, матері з освітою нижче середньої, райони проживання низького економічного рівня

Примітка: за даними S.N. Taylor, 2020 [50].

дослідження, нормальний рівень вітаміну D визначено лише у 4,6% учасників, а недостатність і дефіцит – у 13,6% і 81,8% відповідно. Ще більш тривожну ситуацію виявлено в дітей віком 10–18 років: нормальний вміст вітаміну D зареєстровано лише в 1,4% обстежених, у 92,2% відмічено виражений його дефіцит.

Результати масштабних популяційних досліджень дефіциту й недостатності вітаміну D у світі наведено в таблиці, що демонструє спільні та відмінні тенденції залежно від країни, вікової групи та часу проведення досліджень.

Особливе значення вітамін D має у виникненні та перебігу ГРІ. Відомо, що вітамін D бере активну участь у синтезі антимікробних пептидів (АМП), які мають прями протимікробні ефекти та є ключовими компонентами вродженого імунітету. АМП виступають як «імунні регулятори» і відкривають значні перспективи для розроблення нових стратегій у боротьбі з інфекційними захворюваннями [14,55].

Антимікробні ефекти вітаміну D вивчено в ряді досліджень. Так, у дітей з дефіцитом вітаміну D встановлено бактеріальну колонізацію верхніх дихальних шляхів бактеріальними патогенами [24]. Відзначено високий рівень поширеності гіповітамінозу D у дітей при сепсисі [9,44]. При гіповітамінозі D у дітей констатовано колонізацію шкіри золотистим стафілококом [53]. Значна кількість наукових праць констатує зв'язок рівнів вітаміну D у дітей із частотою та тяжкістю ГРІ [25,28], пневмонії [11] та отиту [10].

Є дослідження, що доводять зв'язок дефіциту вітаміну D з рецидивним перебігом інфекцій: ГРІ [33], тонзиліту [13] і бронхіту [51]. Лише в поодиноких дослідженнях заперечується зв'язок вітаміну D у дітей з тяжкістю пневмонії [21] та отиту [5]. На особливу увагу заслуговують результати досліджень про високу кореляцію гіповітамінозу D у дітей з туберкульозною інфекцією [7,19,37]. Дослідження серед дітей з інфекціями нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) показують взаємозв'язок між низьким рівнем вітаміну D і вищим ризиком ІНДШ (пневмонії та бронхіоліти) у дітей в Індії [27], Непалі [21] та Індонезії [41].

У метааналізі австралійських учених [43] встановлено, що концентрація 25(ОН)D у сироватці має зворотний пропорційний зв'язок з ризиком розвитку та тяжкістю ГРІ; об'єднані відношення шансів (95% довірчий інтервал) становили 1,83 (1,42–2,37) та 2,46 (1,65–3,66)

відповідно. На кожні 10 нмоль/л зниження концентрації 25(ОН)D ймовірність ГРІ збільшувалася на 1,02 (0,97–1,07), причому найбільш значне підвищення ризику розвитку ГРІ відмічалось при концентрації 25(ОН)D <37,5 нмоль/л.

В одному з досліджень вивчено зв'язки рівнів вітаміну D з наявністю певного вірусу в дітей 12–60 місяців із рекурентними респіраторними захворюваннями. Порівняно з контрольною групою в дітей з рекурентними ГРІ рівень вітаміну D був значно нижчим (<15 ng/mL), і саме в цій групі найчастіше виявлявся риновірус (63,2%). Однак статистично значущої різниці між виявленням вірусу та рівнем вітаміну D не було [16].

Когортне дослідження корейських вчених [48] спрямовано на вивчення зв'язку між концентрацією 25(ОН)D у пуповинній крові та подальшим ризиком розвитку ГРІ у немовлят протягом перших 6 місяців життя. Серед 525 корейських новонароджених 34,3% мали концентрації 25(ОН)D <25,0 нмоль/л. Саме в групі немовлят із дефіцитом 25(ОН)D ймовірність розвитку гострого ринофарингіту виявилася вищою ($p=0,0004$). Не було відмінностей у поширеності середнього отиту або бронхіоліту залежно від концентрації 25(ОН)D пуповинної крові ($p=0,4554$ і $p=0,3718$ відповідно). Однак виявлено, що в немовлят із дефіцитом вітаміну D ймовірність розвитку будь-якої ГРІ (гострий назофарингіт, середній отит і бронхіоліт) протягом перших 6 місяців життя в 3,56 раза була вищою ($p=0,0015$) порівняно з дітьми з нормальним рівнем вітаміну D в організмі [48].

Рандомізоване контрольоване дослідження за участю 960 дітей віком 6–30 місяців виявило значний ефект оптимального статусу вітаміну D у дітей, що полягає в зниженні частоти розвитку ІНДШ [11]. Серед обстежених дітей 34,5% мали дефіцит вітаміну D, який оцінювали за рівнем <10 нг/мл. Автори виявили, що ризик ГРІ був значно вищим у групі дітей з дефіцитом вітаміну D (OR: 1,26; 95% CI: 1,03–1,55) порівняно з дітьми з нормальним рівнем. Але з епізодами клінічної пневмонії статус вітаміну D не був пов'язаний. Тобто, за даними цього дослідження, дефіцит вітаміну D (<10 нг/мл) можна вважати предиктором виникнення ГРІ в дітей.

А. Jolliffe et al. [30] вивчали питання застосування вітаміну D для профілактики респіраторних інфекцій. Автори виявили, що в людей з вихідною концентрацією 25(ОН)D у крові

<25 нмоль/л ризик розвитку респіраторної інфекції був вищим. Крім того, ризик був нижчим у дослідженнях, де вітамін D вводили щодня або щотижня, а не одноразово у великих дозах [30].

До нового систематичного огляду A. Jolliffe et al. (2020) увійшло 1528 статей, з яких 43 дослідження включали дані про розвиток інфекції на тлі застосування вітаміну D [29]. Загальна вибірка становила 48 488 осіб віком від народження до 95 років. Порівняно з учасниками групи плацебо, суб'єкти, які застосовували вітамін D, не показували значного зниження ризику розвитку ГРІ незалежно від вихідної концентрації 25(ОН)D у крові (61,3% проти 62,3%). Однак статистично значущий захисний ефект вітаміну D спостерігався в дітей віком від 1 до 15,9 року (OR: 0,71; 95% CI: від 0,57 до 0), відзначалося зниження ризику розвитку одного або декількох ГРІ при застосуванні вітаміну D.

Щодо частоти дозування, то, за даними вищевказаних авторів, захисний ефект спостерігався в дослідженнях, де вітамін D призначали щодня (OR: 0,75; 95% CI: від 0,61 до 0,93). У разі вживання вітаміну D 1 раз на тиждень, одноразовому введенні великих доз щомісяця або 1 раз на 3 місяці протективних ефектів не спостерігалось. Значні захисні ефекти відмічались в дослідженнях, у яких вітамін D вводили в добовій дозі 400–1000 МО та у дослідженнях, у яких учасники застосовували вітамін D протягом року або менше. Однак аналіз показав, що в людей з астмою та хронічною обструктивною хворобою легень вітамін D не знижував ризиків розвитку захворювання.

У 2017 р. наведено дані масштабного мета-аналізу 25 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 10 933 осіб віком від 0 до 95 років [35]. Метою роботи стала оцінка взаємозв'язку між застосуванням вітаміну D і частотою розвитку ГРІ. Використовували режими дозування — щодня, щотижня або принаймні одну болюсну дозу не менше 30000 МО вітаміну D, розмір дози — добовий еквівалент <800 МО, 800–1999 МО, \geq 2000 МО. Болюсну дозу вводили щомісяця або кожні три місяці в 7 дослідженнях, щотижневу дозу у 3 дослідженнях, добову дозу — у 12. Встановлено, що на тлі додавання нутрієнта до схеми профілактики ризик розвитку хоча б одного випадку ГРІ зменшувався: 40,3% порівняно з 42,2% у групі плацебо (OR: 0,88; 95% CI: 0,81–0,96). При цьому більш виражене зниження спостерігалось

в підгрупах пацієнтів, які отримували вітамін D щодня або щотижня без додаткового болюсного введення. Також відзначено, що більш значуща профілактична дія вітаміну D спостерігалась серед пацієнтів, які мали низький рівень 25-гідроксикальциферолу (<25 нмоль/л): ризик розвитку хоча б одного епізоду ГРІ знижувався — 47,6% проти 43,1% у підгрупі з нормальним рівнем 25-гідроксикальциферолу (OR: 0,8; 95% CI: 0,68–0,94). Серед вікових груп значний ефект виявлено в дітей 1–16 років — ризик захворюваності знизився з 47% (група плацебо) до 34,3% (група з дотацією вітаміном D). У групі дітей до 1 року такий ефект не спостерігався [35].

В іншому дослідженні не було різниці в кількості лабораторно підтверджених вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів у здорових дітей віком від 1 до 5 років, які отримують 2000 одиниць вітаміну D проти 400 міжнародних одиниць вітаміну D щодня [1]. Ці дані не підтверджують використання високих доз вітаміну D для профілактики вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів.

Yakoob et al. (2016) провели Кокранівський огляд 4 досліджень за участю 3198 дітей з Афганістану, Іспанії та США [54]. Оцінювали пероральне застосування вітаміну D та рівень захворюваності на інфекції дихальних шляхів (зокрема, на пневмонію) у дітей віком до 5 років. Цей огляд включав дослідження добавок вітаміну D у різних дозах і з різною частотою порівняно з контрольною групою. Епізоди пневмонії були схожими між групами, які отримували вітамін D, порівняно з контрольною групою (коефіцієнт захворюваності: 1,06; 95% CI: 0,89–1,26). Тобто дослідження не показали переваги добавок вітаміну D щодо захворюваності на пневмонію в дітей віком до 5 років.

Отже, більшість авторів однастайні, що низький статус вітаміну D характерний для більшості дітей з ГРІ. Крім того, показано, що адекватний рівень 25(ОН)D у сироватці крові надає позитивний вплив на частоту виникнення цих інфекцій. Однак дослідження з додаванням вітаміну D мали суперечливі результати щодо частоти призначення та дозування вітаміну D.

У ряді досліджень показано негативну кореляційну залежність між рівнем вітаміну D і тяжкістю ГРІ, яка визначалася тривалістю захворювання, госпіталізацією та ступенем тяжкості [18,26,38,41].

Мак Наллі та його колеги обстежили 105 дітей віком до 5 років з ГРІ (бронхіоліт та пне-

вмонія), які потребували госпіталізації. Середній рівень 25 (ОН) D був значно нижчим у 16 дітей з ГРІ, які потребували госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (15%), ніж у контрольних суб'єктів та дітей у загальному педіатричному відділенні. Автори дійшли висновку, що недостатній статус вітаміну D може впливати на тяжкість ГРІ, але не на ризик госпіталізації [38].

У дослідженні японських авторів [26] вивчено зв'язок між дефіцитом вітаміну D і тяжкістю респіраторної інфекції шляхом визначення сироваткових концентрацій 25(ОН)D у групі госпіталізованих дітей з ІНДШ. Серед 28 дітей, які взяли участь у дослідженні, у 26 дітей діагностували бронхіоліт, а у 2 дітей – пневмонію. Виявилася значна кореляція між дефіцитом вітаміну D (<15 нг/мл) та потребою в додатковому кисні та штучній вентиляції легень.

У недавньому дослідженні ізраїльських вчених [18] оцінено рівень вітаміну D у сироватці крові немовлят і дітей раннього віку з гострим бронхіолітом порівняно з суб'єктами з нереспіраторними фебрильними станами. Обстежено дітей віком до 24 місяців, направлених до відділення невідкладної допомоги з фебрильними захворюваннями (температура >38,5°C, тривалість – >24 год), серед яких виділяли дві групи – діти з бронхіолітом (основна група) та без респіраторних симптомів (контрольна група). У ході дослідження оцінено ступінь тяжкості бронхіоліту за допомогою модифікованої шкали Тала (MTS), а також тривалість перебування у стаціонарі та потребу в штучній вентиляції легень.

Рівень вітаміну D у сироватці крові був значно нижчим у групі з бронхіолітом. Тобто результати показали, що дефіцит вітаміну D був пов'язаний з гострим бронхіолітом порівняно з фебрильними нереспіраторними захворюваннями. У цьому дослідженні не доведено кореляції між рівнем вітаміну D і ступенем тяжкості бронхіоліту [18].

У дослідженні Vicka Oktaria et al. [41] визначено поширеність дефіциту вітаміну D в індонезійських дітей, госпіталізованих із пневмонією, оцінено зв'язок між статусом вітаміну D й тяжкістю пневмонії. Обстежено 133 дітей віком 2–59 місяців із пневмонією, тяжкість якої вивчено за показниками гіпоксемії, тривалості лікування та перебування у відділенні інтенсивної терапії. Середня концентрація вітаміну D становила 67 (± 24 SD) нмоль/л, у 19% дітей виявлено дефіцит вітаміну D. Тобто кожна

п'ята дитина, госпіталізована з пневмонією, мала дефіцит вітаміну D. Однак статус вітаміну D не був пов'язаний з тяжкістю пневмонії [41].

Водночас в інших дослідженнях повідомлялося, що дефіцит вітаміну D був значно пов'язаний з вищою ймовірністю госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, неефективного лікування або тривалішого перебування в лікарні [9,21,39,52].

У дослідженні Johanne Haugen et al. [21] дефіцит вітаміну D (<50 нмоль/л) виявлено у 11,8% дітей з ІНДШ. Причому доведено, що такий дефіцит пов'язаний з підвищеним ризиком неефективного лікування та збільшенням часу для одужання. Саме цей рівень вітаміну D корелював з відсутністю клінічного поліпшення в пацієнтів протягом 96 год. За даними дослідження, низький статус вітаміну D (25(ОН)D<50 нмоль/л) є незалежним фактором ризику неефективності лікування та уповільнення темпів одужання після тяжких інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей [21].

Проспективне когортне дослідження проведено в 17 центрах (1016 немовлят), серед дітей з бронхіолітом показало, що в дітей із загальним рівнем 25(ОН)D <20 нг/мл був підвищений ризик госпіталізації до відділення інтенсивної терапії та довша тривалість перебування у стаціонарі [52].

Зв'язок статусу вітаміну D зі смертністю серед дітей з тяжким перебігом ІНДШ вивчено в метааналізі 7434 педіатричних пацієнтів [9]. У дослідженні виявлено високі рівні дефіциту вітаміну D у групі загалом і вищі рівні (64%) у дітей із сепсисом. Більш того, дефіцит вітаміну D був пов'язаний із підвищеною смертністю. Ці результати узгоджуються з даними метааналізу, проведеного групою канадських вчених [39] для оцінки поширеності дефіциту вітаміну D у педіатричному відділенні інтенсивної терапії та його зв'язку з клінічними наслідками критичних станів. У ході метааналізу виявлено, що більш ніж у половини дітей з критичними станами на момент госпіталізації до відділення інтенсивної терапії спостерігався дефіцит вітаміну D, який визначався як загальна концентрація 25(ОН)D у крові <50 нмоль/л. Також визначено, що дефіцит вітаміну D корелював із більш вираженою тяжкістю перебігу захворювання, високим ризиком розвитку поліорганної дисфункції та смертності в умовах інтенсивної терапії [39].

Систематичний огляд і метааналіз 12 досліджень показав, що діти з ІНДШ мали значно

нижчі середні рівні вітаміну D, ніж здорові діти. А рівень вітаміну D в крові прямо корелював із частотою рецидивів і тяжкістю перебігу ІНДШ [28].

Отже, переважна більшість досліджень підтверджують, що дефіцит вітаміну D поширений серед пацієнтів із тяжким перебігом ГРІ і може бути фактором ризику більшої тяжкості перебігу та несприятливих наслідків при критичних станах. Водночас необхідні подальші клінічні дослідження, щоб визначити, чи покращує оптимізація статусу вітаміну D результат лікування пацієнтів.

Існує чимало клінічних звітів, у яких наведено докази зв'язку між статусом вітаміну D та COVID-19, але всі вони засновані на ретроспективних даних. Більшість цих досліджень припускають зв'язок між дефіцитом вітаміну D і підвищеною сприйнятливістю до інфекції SARS-CoV-2, при цьому наголошуючи на важливість відновлення нормального рівня вітаміну D [2,17,20].

Також проаналізовано зв'язок між дефіцитом вітаміну D і тяжкістю інфекції COVID-19. У ретроспективному багатоцентровому дослідженні виявлено, що дефіцит вітаміну D (<20 ng/ml) відмічався у 36,3% дорослих пацієнтів із тяжким клінічним перебігом інфекції COVID-19 [3].

У метааналізі Marcos Pereira (2020) визначено, що в пацієнтів із тяжкими випадками COVID-19 на 64% частіше зустрічається дефіцит вітаміну D порівняно з легкими випадками (OR: 1,64; 95% CI: 1,30–2,09). Недостатність вітаміну D збільшує госпіталізацію (OR: 1,81, 95% CI: 1,41–2,21) і смертність від COVID-19 (OR: 1,82, 95% CI: 1,06–2,58). Дефіцит вітаміну D не пов'язаний з більш високою ймовірністю зараження COVID-19 (OR: 1,35; 95% CI: 0,80–1,88) [42].

В огляді Роудса та його колег підтверджено позитивний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і тяжкістю захворювання [46]. Іншими дослідниками виявлено дефіцит вітаміну D у 84,6% пацієнтів з інфекцією COVID-19 у відділеннях інтенсивної терапії закладу третинної медичної допомоги в Новому Орлеані, США [32]. Смертність від COVID-19 значною мірою пов'язана зі статусом вітаміну D

у різних популяціях Європейських країн [47,34].

Отже, можна констатувати суттєву поширеність недостатності та дефіциту вітаміну D у педіатричній популяції у всьому світі. Водночас актуальним залишається питання вивчення причин формування когорти дітей з частими епізодами ГРІ та їх профілактики. Серед причин частих ГРІ багато авторів звертають увагу на дефіцит вітаміну D.

Хоча механізм впливу вітаміну D на імунітет досить складний, існуючі дані підтверджують, що адекватний рівень 25(OH)D у крові сприяє оптимізації захисних функцій імунних клітин під впливом бактеріальних і вірусних інфекцій. Більшість досліджень доводять, що знижені концентрації 25(OH)D у сироватці переважають серед дітей з ГРІ, а дефіцит вітаміну D пов'язаний з підвищеним ризиком їх розвитку.

Серед зареєстрованих в Україні різних форм випуску вітаміну D, що використовується в клінічній практиці, є препарат Відеїн по 500 і 1000 МО у м'яких капсулах. В якості допоміжних речовин до препарату входять α -токоферолу ацетат і тригліцериди середнього ланцюга, що поліпшують засвоєння вітаміну D та знижують вірогідність токсичних ефектів. Оригінальна форма капсул (у вигляді «рибки» і «пляшечки») і можливість розкриття капсули з додаванням її вмісту до їжі робить препарат зручним для застосування в дітей.

Дані більшості авторів свідчать про позитивний протективний вплив адекватного статусу вітаміну D на частоту й тяжкість інфекцій, що може бути ефективним і невисоковартісним способом профілактики цих інфекцій. Водночас дослідження застосування добавок вітаміну D у дітей дають суперечливі результати, оскільки немає одностайної думки щодо дозування й частоти застосування вітаміну D.

Отже, вітамін D залишається невід'ємною ланкою процесів, що впливають на імунну відповідь, тому підтримання його оптимального рівня в сироватці крові слід розглядати одним із пріоритетів поліпшення стану здоров'я населення, у тому числі в аспекті профілактики ГРІ в дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aglipay M, Birken CS, Parkin PC et al. (2017). Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. *JAMA*. 318: 245.
2. Ali N. (2020). Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. 13 (10): 1373–1380.
3. Alipio M. (2020). Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). SSRN 3571484. URL: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3571484>.
4. Antypkin YH, Kvashnina LV, Omelchenko LI. (2017). Obgruntuvannya doz vitaminu D3 dlia profilaktyky D-vitaminnoi nedostatnosti ta vitamin D-defitsytnykh staniv u zdorovykh ditei riznoho viku. *Informatsiyni lyst*. Kyiv: 63. [Антипкін ЮГ, Квашніна ЛВ, Омельченко ЛІ. (2017). Обґрунтування доз вітаміну D3 для профілактики D-вітамінної недостатності та вітаміну D-дефіцитних станів у здорових дітей різного віку. Інформаційний лист. Київ: 63].
5. Asghari A, Bagheri Z, Jalessi M, Salem MM, Amini E, GhalehBaghi S, Bakhti S. (2017). Vitamin D Levels in Children with Adenotonsillar Hypertrophy and Otitis Media with Effusion. *Iran J Otorhinolaryngol*. 29 (90): 29–33.
6. Bikle D, Christakos S. (2020). New aspects of vitamin D metabolism and action — addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol*. 16 (4): 234–252.
7. Buonsenso DE, Masiello RC, Valentini P. (2017). Vitamin D and Tuberculosis in Children: A Review Vitamin D and Tuberculosis. *J Vaccines Immunol*: 108.
8. Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. (2017). Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord*. 22 (1): 27–41.
9. Cariolou M, Cupp MA, Evangelou E, Tzoulaki I, Berlanga-Taylor AJ. (2019). Importance of vitamin D in acute and critically ill children with subgroup analyses of sepsis and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 22; 9 (5): e027666.
10. Cayir A, Turan MI, Ozkan O, Cayir Y. (2014). Vitamin D levels in children diagnosed with acute otitis media. *J Pak Med Assoc*. 64 (11): 1274–1277.
11. Chowdhury R, Taneja S, Bhandari N, Sinha B, Upadhyay RP, Bhan MK, Strand TA. (2017). Vitamin-D deficiency predicts infections in young north Indian children: A secondary data analysis. *PLoS One*. 12 (3): e0170509.
12. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. (2016). Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *PhysiolRev*. 96 (1): 365–408.
13. Collak A, Bozaykut A, Demirel B, Sezer RG, Seren LP, Dogru M. (2014). Serum vitamin D levels in children with recurrent tonsillopharyngitis. *North Clin Istanb*. 1 (1): 13–18.
14. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. (2017). Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*. 7: 697.
15. Demer LL, Hsu JJ, Tintut Y. (2018). Steroid Hormone Vitamin D: Implications for Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 122 (11): 1576–1585.
16. Eroglu C, Demir F, Erge D, Uysal P, Kirdar S, Yilmaz M et al. (2019). The relation between serum vitamin D levels, viral infections and severity of attacks in children with recurrent wheezing. *Allergol Immunopathol*. 47: 591–597.
17. Glicio EJ. (2020). Vitamin D Level of Mild and Severe Elderly Cases of COVID-19: A Preliminary Report. Rochester, NY: Social Science Research Network. URL: <https://papers.ssrn.com/abstract=3593258>.
18. Golan-Tripto I, Loewenthal N, Tal A, Dizitzer Y, Baumfeld Y, Goldbart A. (2021). Vitamin D deficiency in children with acute bronchiolitis: a prospective cross-sectional case— control study. *BMC Pediatr*. 21 (1): 211.
19. Gou X, Pan L, Tang F, Gao H, Xiao D. (2018). The association between vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 97 (35): e12179.
20. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. (2020, Apr 2). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 12 (4): 988.
21. Haugen J, Basnet S, Hardang IM, Sharma A, Mathisen M, Shrestha P et al. (2017). Vitamin D status is associated with treatment failure and duration of illness in Nepalese children with severe pneumonia. *Pediatr Res*. 82 (6): 986–993.
22. Holick MF. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 357: 266–281.
23. Holick MF. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 18: 153–165.
24. Hollams EM, Teo SM, Kusel M, Holt BJ, Holt KE, Inouye M, De Klerk NH, Zhang G, Sly PD, Hart PH, Holt PG. (2017). Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 139 (2): 472–481.
25. Hurwitz JL, Jones BG, Penkert RR, Gansebom S, Sun Y, Tang L et al. (2017). Low Retinol Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection. *J Pediatr*. 187: 323–327.
26. Inamo Y, Hasegawa M, Saito K, Hayashi R, Ishikawa T, Yoshino Y et al. (2011). Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatr Int*. 53 (2): 199–201.
27. Jadhav S, Khanwelkar C, Jadhav A, Seshla S. (2021). Vitamin D supplementation in the prevention of recurrent acute respiratory tract infections in children aged <5 years. *J Med Sci*. 41: 129–133.
28. Jat KR. (2017). Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct*. 47 (1): 77–84.
29. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M et al. (2020). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.07.14.20152728.
30. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. (2013). Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 136: 321–329.
31. Kvashnina LV, Majdan IS. (2020). Vpliv vitaminu D na stan imunnoyi sistemi v period pandemiyi COVID 19 (novitni dani). *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 7 (128): 22–30. [Квашніна ЛВ, Майдан ІС. (2020). Вплив вітаміну D на стан імунної системи в період пандемії COVID 19 (новітні дані). *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 7 (128): 22–30].
32. Lau FH, Torabi MR, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, Greiffenstein P. (2020). Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *medRxiv*. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838>.
33. Mandal A, Sahi PK. (2017). Serum Vitamin D Levels in Children with Recurrent Respiratory Infections and Chronic Cough: Correspondence. *Indian J Pediatr*. 84 (2): 172–173.

34. Marik PE, Kory P, Varon J. (2020). Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov*: 100041.
35. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P et al. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 356: i6583.
36. Marushko YuV, Hyshchak TV. (2021). Prevention of vitamin D deficiency in children. The state of the problem in the world and in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 4 (116): 36–45. doi 10.15574/SP.2021.116.36. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ. (2021). Профілактика дефіциту вітаміну D в дітей. Стан проблеми у світі та Україні. *Сучасна педіатрія. Україна*. 4 (116): 36–45].
37. McArdle AJ et al. (2020). Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis disease in British children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 24: 782–788.
38. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. (2009). Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol*. 44 (10): 981–988.
39. McNally JD, Nama N, O’Hearn K, Sampson M, Amrein K, Iliriani K et al. (2017). Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 23; 21 (1): 287.
40. NICE. (2021). National policy and strategy for preventing National policy and strategy for preventing vitamin D deficiency. URL: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/vitamin-d-supplement-use-in-specific-population-groups/national-policy-and-strategy-for-preventing-vitamin-d-deficiency>.
41. Oktaria V, Danchin M, Triasih R, Soenarto Y, Bines JE, Ponsonby AL et al. (2021). The incidence of acute respiratory infection in Indonesian infants and association with vitamin D deficiency. *PLoS One*. 16 (3): e0248722.
42. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvao Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. (2020). Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 4: 1–9.
43. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. (2019). Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 16 (17): 3020. Published 2019 Aug 21.
44. Ponnarmeni S, Kumar Angurana S, Singhi S, Bansal A, Dayal D, Kaur R, Patial A, Verma Attri S. (2016). Vitamin D deficiency in critically ill children with sepsis. *Paediatr Int Child Health*. 36 (1): 15–21.
45. Povoroznyuk VV, Balacka NI. (2013). Deficit vitaminu D u naselennya Ukrainy ta chinniki riziku jogo rozvutku. *Reprodukt endokrinol*. 5 (13): 7–13. [Поворознюк ВВ, Балацька Ні. (2013). Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку. *Репродукт. ендокринолог.* 5 (13): 7–13].
46. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. (2021). Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med*. 289 (1): 97–115.
47. Sengupta T, Majumder R, Majumder S. (2021). Role of vitamin D in treating COVID-19-associated coagulopathy: problems and perspectives. *Mol Cell Biochem*. 476 (6): 2421–2427.
48. Shin YH, Yu J, Kim KW, Ahn K, Hong SA. (2013). Association between cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations and respiratory tract infections in the first 6 months of age in a Korean population: a birth cohort study (COCOA). *Korean J Pediatr*. 56 (10): 439–445.
49. Song L, Papaioannou G, Zhao H, Luderer HF, Miller C, Dall’Osso C, Nazarian RM, Wagers AJ, Demay MB. (2016). The vitamin D receptor regulates tissue resident macrophage response to injury. *Endocrinology*. 157: 4066–4075.
50. Taylor SN. (2020). Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. *Ann Nutr Metab*. 76 (2): 30–40.
51. Vertegel AA, Ovcharenko LS. (2014). The vitamin D sufficiency in children with recurrent bronchitis. *GeorgianMedNews*. 231: 55-59.
52. Vo P, Koppel C, Espinola JA, Mansbach JM, Celed?n JC, Hasegawa K, Bair-Merritt M, Camargo CA Jr. (2018). Vitamin D Status at the Time of Hospitalization for Bronchiolitis and Its Association with Disease Severity. *J Pediatr*. 203: 416–422.e1.
53. Wang JW, Hogan PG, Hunstad DA, Fritz SA. (2015). Vitamin D sufficiency and Staphylococcus aureus infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 34 (5): 544–545.
54. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. (2016). Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 (11): CD008824.
55. Zhang QY, Yan ZB, Meng YM et al. (2021). Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. *Military Med Res*. 8: 48. URL: <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00343-2>.

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н, проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <http://orcid.org/0000000180669369>.

Єсіпова Світлана Іванівна — к.мед.н, доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-8872-936X>.

Гишчак Тетяна Віталіївна — д.мед.н, проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <http://orcid.org/0000000279207914>.

Стаття надійшла до редакції 20.09.2021 р., прийнята до друку 08.12.2021 р.