

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О. М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

РОМАНЬКО МАРІЯ РОМАНІВНА

УДК: 616.22-002-007.271-036.11-053.36/.37-06:616.391-084-085.356:577.161.22

**ВПЛИВ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ ВІТАМІНОМ D НА ПЕРЕБІГ І
ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЛАРИНГІТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ**

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
МОЗ України (м. Київ)

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Маменко Марина Євгеніївна, Національний університет
охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України
(м. Київ), декан педіатричного факультету

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Шадрін Олег Геннадійович, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»
(м. Київ), завідувач відділення проблем харчування та
соматичних захворювань дітей раннього віку

доктор медичних наук, старший науковий співробітник

Речкіна Олена Олександрівна, ДУ «Національний інститут
фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН
України» (м. Київ), завідувачка відділення дитячої пульмонології
та алергології

Захист дисертації відбудеться « 28 » вересня 2021 року о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за адресою: 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» за адресою: 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8

Автореферат розісланий « 06 » серпня 2021 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01



Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогоднішній день одним із пріоритетних завдань системи охорони здоров'я є зниження захворюваності на гострі респіраторні інфекції (ГРІ), що продовжують домінувати в інфекційній патології та становлять медико-соціальну проблему в багатьох країнах світу. Особливо актуальною дана нозологія є в педіатрії, оскільки 85 % ГРІ реєструється саме серед дитячого населення [Л. В. Квашніна, Л. І. Чернишова, 2018]. Відомо, що ГРІ є причиною близько 25 % випадків госпіталізації у дітей раннього віку та до 65 % відвідувань лікарів загальної практики [С. О. Крамарьов, 2019; С. М. Цвіренко та співавт., 2019]. Від ГРІ та їх ускладнень у світі щорічно помирає кілька мільйонів дітей віком до 5 років [Ai Chen et al., 2019]. У окремих дітей протягом року реєструються рекурентні респіраторні інфекції (РРІ), а у 10-15 % дітей може бути до 12 епізодів РРІ на рік [Г. В. Бекетова, 2017; J. Yin et al., 2018].

Однією із тяжких форм перебігу ГРІ у дітей є гострий обструктивний ларингіт (ГОЛ), що належить до невідкладних станів. Дане захворювання є достатньо поширеним серед дітей раннього віку, має ризик розвитку ускладнень та тенденцію до виникнення повторних епізодів. Вважається, що частота ГОЛ серед дітей віком до шести років сягає 6 % [D. K. Smith et al., 2018]. У Канаді та в США ГОЛ середнього ступеня тяжкості займає 5 % екстрених госпіталізацій у стаціонар, а 1-3 % госпіталізованих дітей із даним захворюванням потребують інтубації трахеї [K. Kwong et al., 2007]. Частота рекурентних епізодів ГОЛ, за даними різних джерел, складає від 5 % [A. Petrocheilou et al., 2014] до 30-40 % [Л. А. Сафроненко і співавт., 2017]. На сьогодні залишається актуальним вивчення причин виникнення повторних епізодів ГОЛ у дітей. Розглядається роль таких тригерів, як респіраторні віруси та гіперчутливість верхніх дихальних шляхів до алергенів як інфекційної, так і неінфекційної природи [О. М. Охотнікова, 2016; Н. Г. Абаєва та співавт., 2018; А. Г. Чувирова та співавт., 2018 та ін.].

Виникнення РРІ може бути пов'язане із особливостями нутритивного статусу в асоціації з його впливом на стан імунної функції у дітей [В. Г. Майданник, 2017; Л. В. Квашніна, 2020; A. R. Martineau, 2017; O. Breuer et al., 2020 та ін.]. Зокрема, дослідження останніх років показали, що роль вітаміну D (VitD) в організмі людини не обмежується регуляцією фосфорно-кальцієвого обміну, але й, через вплив на спеціальні рецептори (VDR), проявляється в різних органах і системах. Участь VitD в імунних процесах пов'язана із регуляцією функції Т-лімфоцитів, тимусу, пригніченням продукції прозапальних та стимуляції синтезу протизапальних цитокінів, індукцією синтезу β -дефензину та кателіцидину [Л. В. Квашніна, 2013; О. Є. Абатуров, 2017; Ю. Г. Антипкін, 2017; В. Г. Майданник, 2017; В. М. Дудник, 2017; G. Davies et al., 2020 та ін.]. Продемонстровано, що саплементация даного мікронутрієнту є корисною для формування і адекватного функціонування системи вродженого та адаптивного імунітету [С. П. Кривоустов, 2018; Л. В. Квашніна, 2019; S. M. Teo et al., 2018 та ін.]; підвищує ефективність профілактики РРІ [А. О. Вертегел, 2015; Ю. К. Більбот і співавт., 2017; О. А. Ошлянська, 2018; A. R. Martineau et al., 2017; M. F. Holick et al., 2020 та ін.]. Крім того, використання саплементів VitD може дозволити профілакувати розвиток та позитивно впливати

на перебіг алергічних захворювань, зокрема шляхом зниження продукції загального IgE, модифікування функції Т-лімфоцитів [О. О. Тяжка, 2015; R. X. Foong et al., 2017; J. Molloy et al., 2017 та ін.].

Поряд з цим, бракує відомостей щодо частоти та виразності дефіциту вітаміну D (VDD) у дітей раннього віку із ГОЛ; залишається невивченим його взаємозв'язок із тяжкістю перебігу та тенденцією до розвитку повторних епізодів захворювання; не існує єдиної точки зору щодо оптимального вибору дози та тривалості призначення саплементів холекальциферолу дітям раннього віку; недостатньо вивчені чинники, що впливають на варіабельність індивідуальних рівнів 25(OH)D у сироватці крові; відсутні дані щодо ефективності використання саплементу VitD для запобігання розвитку нових епізодів ГОЛ. Саме цим питанням присвячене дане наукове дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є окремою НДР кафедри педіатрії № 2 НУОЗ України імені П. Л. Шупика «Особливості перебігу та профілактика рецидивів гострого стенозуючого ларинготрахеїту у дітей раннього віку з недостатністю вітаміну D». Державний реєстраційний номер НДР 0115U005732.

Мета дослідження: підвищити ефективність профілактики розвитку повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту шляхом оптимізації використання саплементів холекальциферолу на підставі вивчення впливу забезпеченості організму вітаміном D на перебіг даного захворювання у дітей раннього віку.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати чинники, що можуть впливати на тяжкість перебігу гострого обструктивного ларингіту у дітей раннього віку та розвиток його повторних епізодів.
2. Визначити частоту та виразність недостатності вітаміну D у дітей раннього віку із гострим обструктивним ларингітом; вивчити вплив статусу вітаміну D на клінічний перебіг гострого обструктивного ларингіту та розвиток повторних епізодів захворювання.
3. Вивчити показники фосфорно-кальцієвого обміну у дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом.
4. Проаналізувати особливості алергічного статусу у дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом.
5. Визначити частоту алельних варіантів гена VDBP та їх зв'язок зі статусом вітаміну D у дітей раннього віку.
6. Вивчити вплив застосування комбінації *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 із холекальциферолом на стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку.

Об'єкт дослідження: стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку із гострим обструктивним ларингітом.

Предмет дослідження: клінічні прояви гострого обструктивного ларингіту та дефіциту вітаміну D; алергічний статус; функціональний стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ); концентрація 25(OH)D у сироватці крові; показники фосфорно-кальцієвого обміну; поліморфізм гена вітамін D-зв'язуючого білка (VDBP).

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, молекулярно-генетичні, аналітико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані про фактори, які впливають на тяжкість перебігу та виникнення рекурентних епізодів гострого обструктивного ларингіту. Зокрема доведено, що рівень 25(OH)D у сироватці крові менше 30 нг/мл підвищує шанси на більш тяжкий перебіг гострого обструктивного ларингіту (OR=11,4) та виникнення його рекурентних епізодів (OR=9,0).

Отримано нові наукові дані про взаємозв'язок між поліморфізмом гена VDBP і забезпеченістю вітаміном D дітей раннього віку. Зокрема продемонстрована наявність поліморфних варіантів гена VDBP у дітей, що може впливати на ефективність профілактики дефіциту вітаміну D шляхом саплементації. Встановлено, що низькі концентрації 25(OH)D мали переважно обстежені діти з генотипами CA rs 7041 та GT rs 4588 гена VDBP. Найвищі рівні 25(OH)D були зафіксовані у дітей з генотипами AA rs 7041 та TT rs 4588 гена VDBP, які демонстрували високу абсорбцію при прийомі саплементів вітаміну D у дозі 500 МО та навіть надмірні концентрації 25(OH)D при тривалому прийомі саплементів у більш високій дозі.

Вперше продемонстровано ефективність застосування комбінації 10^8 КУО життєздатних бактерій *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 та 400 МО холекальциферолу у дітей раннього віку із гострим обструктивним ларингітом для підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові, зниження частоти функціональних порушень з боку шлунково-кишкового тракту та зменшення частоти рекурентних епізодів захворювання.

Практичне значення одержаних результатів. Показано доцільність визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові дітей раннього віку з рекурентними епізодами гострого обструктивного ларингіту та проведення саплементації у разі виявлення недостатності або дефіциту вітаміну D.

Запропоновано проведення генотипування на поліморфізм гена VDBP у дітей при відсутності очікуваної клінічної відповіді на застосування саплементів у стандартних рекомендованих дозуваннях та/або при наявності низьких/надмірно високих показників 25(OH)D на тлі проведення саплементації. У разі виявлення генотипів CA rs 7041 та GT rs 4588 рекомендовано підвищити дозу холекальциферолу, а при наявності генотипів AA rs 7041 та TT rs 4588 гена VDBP – знизити дозу саплементів.

Продемонстровано ефективність та безпечність використання комбінації 10^8 КУО життєздатних бактерій *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 та 400 МО холекальциферолу у дітей раннього віку. Запропоновано впровадження даного профілактичного методу у загальну практику, що дозволить підвищити ефективність профілактики дефіциту вітаміну D, буде сприяти зниженню частоти повторних епізодів та тяжкості перебігу гострого обструктивного ларингіту, позитивно впливатиме на функціональну активність ШКТ та буде сприяти покращенню алергічного статусу дітей раннього віку.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати досліджень впроваджено у практику в інфекційному відділенні для лікування ГРВІ та їх ускладнень КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1»; у педіатричному відділенні дітей раннього віку КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради; у консультативній поліклініці КНП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради; у навчальний процес кафедри педіатрії № 2 Дніпропетровського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто здобувачем. Автором здійснено літературний та патентний пошук з подальшим аналізом, узагальненням результатів та визначенням напрямків дослідження; визначено мету і завдання; розроблено дизайн дослідження; виконано збір клінічного матеріалу; призначено лікувально-профілактичні заходи та проведено динамічне спостереження за пацієнтами в катамнезі. Автором проведені систематизація, статистичний аналіз та обробка даних клінічного та лабораторного обстеження. Здобувачем представлено результати досліджень на конгресах та конференціях міжнародного, національного рівня. За результатами дисертаційної роботи автором опубліковано наукові праці, написано усі розділи дисертаційної роботи. Дисертантом обґрунтовано та розроблено лікувально-профілактичні заходи щодо профілактики повторних епізодів ГОЛ у дітей раннього віку.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень обговорювалися на наступних конгресах і конференціях міжнародного та національного рівня: Науково-практичний симпозіум з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної, соціальної педіатрії та дитячої неврології» (м. Київ, 17-18 березня 2016); XIII З'їзд педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 11-13 жовтня 2016); 6th Congress of the European academy of paediatrics societies (Geneva, 2016 October 21-25); Науково-практичний симпозіум «Актуальні питання клінічної, соціальної педіатрії та дитячої неврології» (м. Київ, 23-24 березня 2017); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвяченій пам'яті акад. Б. Я. Резніка «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (м. Одеса, 6-7 квітня 2017); Ювілейна науково-практична конференція молодих вчених «Інновації в медицині: досягнення молодих вчених» (м. Київ, 18-19 травня 2017); EAP 2017 European Academy of Pediatrics Congress and MasterCourse (Ljubljana, 2017 October 12-15).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць: 5 статей у фахових виданнях (з них 1 – у міжнародному виданні); у матеріалах тез і конференцій – 5; інформаційний лист – 1 (№ 187 від 2020 р.).

Структура та обсяг дисертації. Обсяг дисертації складає 180 сторінок друкованого тексту. Рукопис складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 20 рисунками та 22 таблицями, загальним обсягом 6 сторінок. Список використаних джерел містить 176 літературних джерел загальним обсягом 23 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. На I етапі у дослідженні було запропоновано прийняти участь батькам 150 дітей (суцільна безперервна вибірка) віком від 4-х місяців до 3-х років, що були госпіталізовані до інфекційного відділення для лікування ГРВІ та їх ускладнень КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1» із діагнозом «гострий обструктивний ларингіт». Включення пацієнтів у дослідження проводилося протягом осінне-зимового періоду 2015-2018 років. Дослідження було проведено після одержання висновку етичної комісії при Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика та інформованої згоди від батьків дітей, які брали участь у дослідженні.

Постановка діагнозу «гострий обструктивний ларингіт» проводилась згідно діючого на момент дослідження клінічного протоколу «Надання медичної допомоги при невідкладних станах у дітей на шпитальному та дошпитальному етапах». Тяжкість перебігу ГОЛ оцінювали за шкалою Westley [Westley CR. et al. 1979].

Для оцінки можливості залучення дітей до дослідження проводилось анкетування батьків за спеціально розробленим опитувальником. За результатами проведеного опитування та оцінки на відповідність критеріям включення/виключення із дослідження було вилучено 22 пацієнти. Загалом до подальшого дослідження було залучено 128 дітей.

До стандартного переліку діагностичних процедур було додане визначення рівнів 25(OH)D, кальцію загального та іонізованого, неорганічного фосфору, лужної фосфатази (ЛФ), рівня загального Ig E (лабораторія ТОВ «Нова діагностика»).

Визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові здійснювали методом імуноелектрохемілюмінесцентного аналізу на аналізаторі Elecsys 2010 за допомогою тест-систем «Cobas». Рівень загального кальцію визначали фотометричним методом за допомогою тест-системи CA2. Концентрацію іонізованого кальцію та неорганічного фосфору визначали за допомогою спектрофотометричного методу з використанням тест-системи PHOS2. Рівень ЛФ визначали колориметричним методом і тест-системами ALP2 RocheDiagnostics. Визначення рівня загального IgE проводили електрохемілюмінесцентним методом на аналізаторі Cobas e 411 з використанням тест-систем IgE RocheDiagnostics.

Залежно від базового рівня 25(OH)D, дітям було рекомендовано прийом саплементів VitD у наступних дозуваннях: при рівні даного метаболіту понад 20 нг/мл – у дозі 400-500 МО/добу, при рівні 25(OH)D менше 20 нг/мл – 1000 МО/добу. Діти з ознаками рахіту, що потребували терапевтичного втручання, з подальшого дослідження виключалися.

На II етапі дослідження з метою виявлення інших факторів, які можуть впливати на абсорбцію VitD, діти були оцінені на предмет наявності ознак дисфункції ШКТ. Верифікація окремих симптомів дисфункції ШКТ у дітей проводилась відповідно до Римських критеріїв IV перегляду [Drossman DA., 2016].

Частині дітей (n=30) було проведено молекулярно-генетичне дослідження з визначенням поліморфних варіантів rs 4588 та rs 7041 гена VDBP (ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України») із використанням модифікованих протоколів методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом

поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ампліфікатор «FlexCyclerBU»; праймери «Metabion»; комерційний набір для ПЛР Master Mix PCR). Розподіл частоти алелів та генотипів rs 7041, rs 4588 гена VDBP у обстежених дітей порівнювали з даними, які представлені у всесвітній базі даних SNPedia (1000 genomes) [Cariaso M., 2012].

На III етапі дослідження з метою порівняння і оцінки ефективності різних методів профілактики VDD були відібрані 45 дітей із рівнем 25(OH)D понад 20 нг/мл, що були рандомізовані на 2 групи. Протягом періоду спостереження діти основної групи (n=24) щодня отримували 400 МО холекальциферолу у сполученні з 10^8 КУО *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Діти групи порівняння (n=21) отримували олійний розчин холекальциферолу у дозі 500 МО.

Контрольні дослідження проводилися через 3 місяці від первинного обстеження і початку прийому призначених препаратів холекальциферолу та включали: огляд дитини, реєстрацію частоти епізодів ГРІ та ГОЛ, оцінку рівня 25(OH)D у сироватці крові, оцінку показників фосфорно-кальцієвого обміну (ФКО) та окремих показників імунного статусу.

На IV етапі дослідження проводилось спостереження за дітьми в катамнезі. Батьки дітей вели щоденник, у якому протягом 3-х років спостереження реєстрували епізоди ГРІ та ГОЛ і, якщо такі були, їхню частоту виникнення за даний період.

Статистична обробка отриманих результатів проведена з використанням Microsoft Excel 2010 та пакету прикладних програм Statistica 10.0. Характер розподілу визначали за критерієм Shapiro-Wilk. Враховуючи те, що розподіл мав асиметричний характер, описова статистика для кількісних показників представлена у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху – Me (Q_1 - Q_3). Порівняння якісних показників проводили за допомогою критерію χ^2 Пірсона, порівняння кількісних показників оцінювали за критерієм Mann-Whitney U – для незалежних груп та за критерієм Wilcoxon – для залежних груп. Для оцінки шансів (OR) розвитку захворювання використовували критерій χ^2 для чотирипільної таблиці спряженості з корекцією на безперервність по Йетсу.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Серед обстеженого контингенту хлопчиків було статистично більше, ніж дівчаток (67,2 %, $p=0,000$). Віковий розподіл був рівномірним: 28,9 % дітей віком 4-12 міс., 32,8 % – віком 12-24 міс., 38,3 % – віком 24-36 міс. На момент первинного обстеження у 43,0 % дітей діагностовано ГОЛ легкого ступеня тяжкості, у 57,0 % – середнього ступеня тяжкості, у 28,1 % пацієнтів в анамнезі зареєстровано 2 і більше епізодів ГОЛ, 32,8 % дітей мали РРІ, частота яких зростала із віком. У дітей 3-го року життя, частіше було зареєстровано більш тяжкий перебіг ГОЛ (79,6 %) проти пацієнтів 1-го (35,1 %, $p=0,000$) та 2-го року життя (50,0 %, $p=0,006$). Серед дітей, що госпіталізувалися до відділення на 3-му році життя, 44,9 % мали 2 і більше епізодів ГОЛ.

Медіана рівнів 25(OH)D у сироватці крові обстежених дітей із ГОЛ становила 32,1 нг/мл (min=3,7 нг/мл, max=233,8 нг/мл). У 15,6 % обстежених дітей рівень 25(OH)D був нижчим 15 нг/мл, у 28,1 % – менше 20 нг/мл, а 46,1 % – нижче 30 нг/мл. Найкращу забезпеченість VitD мали діти віком 4-12 міс.

(*Me* 25(OH)D=45,5 нг/мл) у порівнянні із пацієнтами віком 12-24 міс. (*Me* 25(OH)D=34,8 нг/мл, $p=0,012$) та дітьми віком 24-36 міс. (*Me* 25(OH)D=19,6 нг/мл, $p=0,000$), що корелювало з частотою саплементації.

Діти 1-го року життя, що перебували на грудному вигодовуванні (ГВ) (51,4 %), частіше отримували саплементи VitD порівняно з дітьми такого ж віку на штучному вигодовуванні (48,6 %) – у 77,8 % ($p=0,002$). Проведення саплементації VitD дітям 1-го року життя, що перебували на грудному вигодовуванні виявилось більш ефективним (*Me* 25(OH)D=98,2 нг/мл), ніж надходження даного мікронутрієнту у складі адаптованої суміші за умови зіставних доз холекальциферолу (*Me* 25(OH)D=35,1 нг/мл), ($p=0,038$).

На рівень 25(OH)D у сироватці крові обстежених дітей суттєво впливали регулярність і тривалість прийому саплементів. Медіана концентрацій 25(OH)D у дітей, які до включення у дослідження регулярно отримували VitD, складала 56,5 нг/мл проти 29,0 нг/мл у тих, що отримували VitD нерегулярно ($p=0,000$) або лише з вересня по травень – 31,4 нг/мл ($p=0,001$). У пацієнтів, яким до початку первинного обстеження саплементація VitD не проводилась, медіана концентрацій 25(OH)D складала 26,2 нг/мл проти 58,1 нг/мл у тих, що отримували саплементи VitD із перших місяців життя до моменту госпіталізації ($p=0,000$). Рівень 25(OH)D у пацієнтів, які отримували саплементи VitD раніше, але на момент включення у дослідження їх вже не приймали, був вищим (*Me* 25(OH)D=38,3 нг/мл) за тих, які ніколи в житті не отримували VitD (*Me* 25(OH)D=18,9 нг/мл, $p=0,000$).

Доза саплементів VitD також впливала на концентрацію 25(OH)D. У дітей, які до первинного обстеження тривало стабільно отримували VitD у дозі 500 МО/д, медіана рівнів 25(OH)D була 42,8 нг/мл. Але серед них були дві дитини, у яких концентрація 25(OH)D становила < 20 нг/мл. У жодному випадку такий прийом не призводив до токсичних рівнів даного метаболіту. Діти, які отримували тривалий час холекальциферол у дозі 1000 МО/д, мали вищий рівень 25(OH)D із медіаною 60,7 нг/мл ($p=0,002$). Усі ці діти мали концентрацію 25(OH)D у крові вище 50 нг/мл, а у трьох пацієнтів (27,3 %) вона перевищувала 100 нг/мл, при цьому у двох дітей (18,2 %) вона була вищою 150 нг/мл. Медіана концентрацій 25(OH)D у дітей, які на момент первинного обстеження отримували саплементи холекальциферолу у дозі понад 1000 МО/д, становила 96,0 нг/мл. У двох з п'яти таких дітей вона була вищою 150 нг/мл.

Батьки пацієнтів, які у ході проведеного дослідження демонстрували нижчі концентрації 25(OH)D, частіше вказували на наявність РРІ у своїх дітей. У обстежених, які мали в анамнезі РРІ, медіана концентрацій 25(OH)D була на рівні 24,1 нг/мл проти 38,4 нг/мл у дітей без таких епізодів ($p=0,000$). У пацієнтів із рівнем 25(OH)D < 20 нг/мл РРІ мали місце у половині випадків, у той час при рівні 25(OH)D > 20 нг/мл їх мала кожна четверта дитина ($p=0,017$), а при концентрації даного метаболіту 30-100 нг/мл – лише кожна п'ята дитина ($p=0,000$).

Зниження концентрації 25(OH)D супроводжувалось ризиком розвитку повторних епізодів ГОЛ. У дітей, що мали повторні епізоди хвороби, медіана концентрацій 25(OH)D становила 23,0 нг/мл проти 39,0 нг/мл у дітей, що захворіли на ГОЛ вперше ($p=0,000$) (рис. 1).

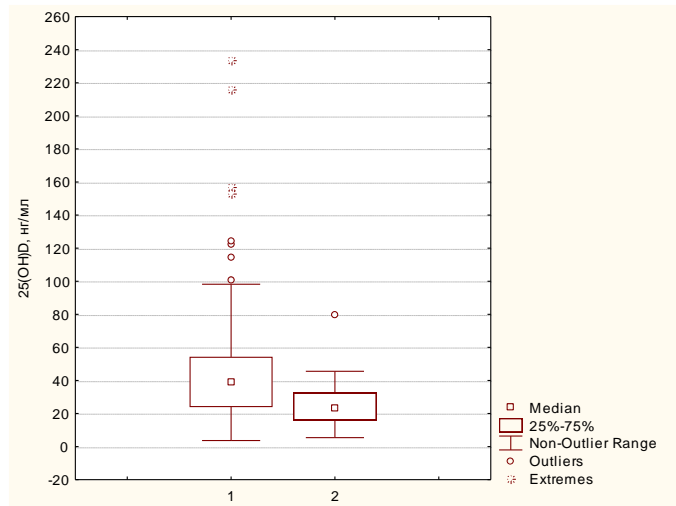


Рис. 1. Рівень 25(OH)D у сироватці крові у дітей раннього віку залежно від кількості епізодів гострого обструктивного ларингіту.

Примітки:

1. 1 – перший епізод ГОЛ
2. 2 – ≥ 2 епізодів ГОЛ

Також у госпіталізованих дітей із середньою тяжкістю перебігу ГОЛ медіана концентрацій 25(OH)D була нижчою (24,3 нг/мл) порівняно з пацієнтами, які мали легкий перебіг захворювання (42,8 нг/мл), ($p=0,000$) (рис. 2). Досягнення рівня 25(OH)D > 40 нг/мл у сироватці крові дітей раннього віку дозволяло знизити шанси на розвиток повторних епізодів ГОЛ (OR=9,65; 95 % CI: 2,76-33,72), а у разі його виникнення – підвищити шанси на більш легкий перебіг (OR=6,92; 95 % CI: 3,09-15,51).

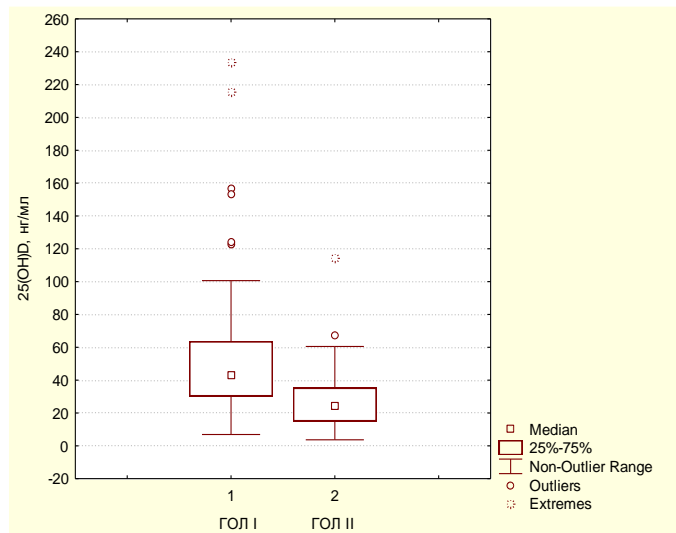


Рис. 2. Рівень 25(OH)D у сироватці крові у дітей раннього віку залежно від ступеня тяжкості гострого обструктивного ларингіту.

У ході дослідження було встановлено, що 57,0 % обстежених мали клінічні прояви дисфункції ШКТ. Найчастішими скаргами у дітей були наявність болісних дефекацій та затримка стільця до 2 р/тиждень. У дітей зі скаргами з боку ШКТ,

медіана рівнів 25(OH)D була нижчою (28,1 нг/мл), порівняно з обстеженими без вищезгаданих симптомів (42,4 нг/мл, $p=0,000$). Також аналіз анкетування показав, що діти із клінічними проявами дисфункції ШКТ частіше мали РРІ в анамнезі (41,1 %) порівняно з пацієнтами без скарг на порушення функції ШКТ (21,8 %, $p=0,035$).

Інші показники ФКО у дітей із ГОЛ знаходились у тісній залежності від рівня 25(OH)D у сироватці крові та віку. Зниження концентрації 25(OH)D у дітей віком 24-36 міс. супроводжувалося зниженням концентрації іонізованого кальцію з 1,1 ммоль/л (1,0-1,3) до 1,0 ммоль/л (1,0-1,1), ($p=0,002$); загального кальцію з 2,5 ммоль/л (2,5-2,6) до 2,4 ммоль/л (2,4-2,5), ($p=0,029$); неорганічного фосфору з 1,9 ммоль/л (1,7-2,0) до 1,6 ммоль/л (1,4-1,8), ($p=0,000$). Встановлено існування достовірного середньої сили щільного прямого кореляційного зв'язку між рівнем 25(OH)D і рівнем іонізованого ($r=0,450$, $p=0,027$) та загального кальцію ($r=0,552$, $p=0,005$). Пацієнти з рекурентними епізодами ГОЛ мали достовірно нижчі рівні загального кальцію (2,4 ммоль/л, $p=0,011$) та фосфору (1,6 ммоль/л, $p=0,024$). Також діти раннього віку з середньотяжким перебігом ГОЛ мали достовірно нижчі рівні загального (2,5 ммоль/л, $p=0,029$) та іонізованого (1,1 ммоль/л, $p=0,005$) кальцію, фосфору (1,7 ммоль/л, $p=0,013$), порівняно з дітьми, що мали легкий перебіг ГОЛ.

Аналіз анкетування батьків показав, що у 48,4 % обстежених дітей був обтяжений алергологічний анамнез. У 21,0 % цих випадків діти мали особисту історію алергії, а у 79,0 % – алергія спостерігалася у членів родини. Медіана рівнів 25(OH)D у дітей із обтяженим особистим алергоанамнезом була нижчою (21,3 нг/мл) порівняно з обстеженими без випадків алергії (38,4 нг/мл, $p=0,000$). Навіть якщо у дитини ще не було випадків алергії, але мав місце обтяжений сімейний алергоанамнез, медіана концентрацій 25(OH)D була нижчою порівняно з обстеженими без обтяженого алергоанамнезу – 28,1 нг/мл проти 39,0 нг/мл ($p=0,011$).

У ході проведеного дослідження підтверджена гіпотеза щодо зв'язку між змінами у алергостатусі дітей та зростанням частоти рекурентних епізодів ГОЛ: 46,4 % у дітей, які мали випадки алергії в анамнезі, порівняно з 23,0 % у пацієнтів, у яких алергоанамнез не був обтяженим ($p=0,028$). При цьому у дітей, що мали особисту історію алергії, мав місце більш тяжкий перебіг ГОЛ (89,3 %), порівняно з пацієнтами без обтяженого алергоанамнезу (48,0 %, $p=0,000$).

Медіана концентрацій загального IgE у сироватці крові обстежених дітей становила 19,3 МО/мл (min=0,108 МО/мл, max=1213 МО/мл). Сенсibiliзація зростала з віком і на 3-му році життя медіана концентрацій загального IgE становила 36,7 МО/мл порівняно 7,5 МО/мл у обстежених першого року життя ($p=0,000$). Достовірно вищим був рівень IgE у дітей, які не отримували саплементи VitD на момент первинного обстеження ($Me=23,6$ МО/мл) порівняно з дітьми, які їх отримували ($Me=7,0$ МО/мл, $p=0,001$). Між концентрацією 25(OH)D та рівнем загального IgE встановлено статистично достовірний щільний зворотній зв'язок середньої сили ($r=-0,299$, $p=0,000$).

У результаті молекулярно-генетичного дослідження встановлено наявність поліморфних варіантів гена VDBP, які можуть впливати на рівень 25(OH)D (табл.1).

Таблиця 1

Розподіл частоти алелів та генотипів rs 4588, rs 7041 гена VDBP у дітей раннього віку у порівнянні з міжнародною базою даних

Поліморфізм	Генотипи	Група обстежених дітей		1000 genomes		p
		n=30	%	n=503	%	
rs 4588	CC	15	50,0	165	32,8	0,083
	CA	10	33,3	257	51,1	0,089
	AA	5	16,7	81	16,1	0,862
	C allele	40	66,7	587	58,3	0,256
	A allele	20	33,3	419	41,7	0,256
rs 7041	GG	8	26,7	281	55,9	0,003
	GT	16	53,3	195	38,8	0,164
	TT	6	20,0	27	5,4	0,005
	G allele	32	53,3	757	75,2	0,000
	T allele	28	46,7	249	24,8	0,000

Найнижчу концентрацію 25(OH)D мали діти з генотипами CA rs 4588 (Me 25(OH)D=23,7 нг/мл) та GT rs 7041 (Me 25(OH)D=28,1 нг/мл). Рівень 25(OH)D у межах 20-100 нг/мл мали усі носії генотипу GG rs 7041 гена VDBP, що було статистично частіше ніж у дітей з генотипом AA rs 4588 ($p=0,015$), генотипом GT rs 7041 ($p=0,047$) та генотипом TT rs 7041 ($p=0,033$).

Носії генотипу AA rs 4588 частіше, ніж пацієнти, що мали GG генотип rs 7041, демонстрували небезпечно високі рівні 25(OH)D ($p=0,069$). У дітей із генотипами AA rs 4588 та TT rs 7041 були зафіксовані найвищі рівні 25(OH)D у крові із медіанами 122,6 нг/мл та 78,6 нг/мл відповідно (рис. 3).

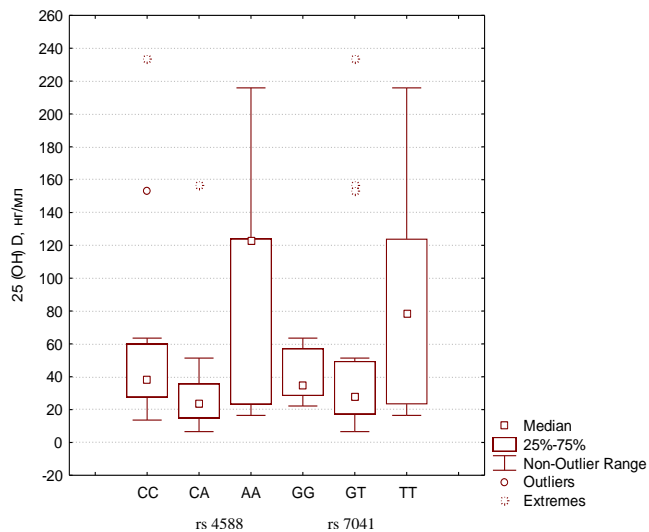


Рис. 3. Концентрація 25(OH)D у дітей раннього віку залежно від поліморфізмів rs 4588 та rs 7041 гена VDBP.

Враховуючи високу частоту симптомів дисфункції ШКТ та варіабельність концентрацій холекальциферолу у обстежених дітей, а також отримані дані про ризики тривалого використання високих доз холекальциферолу, для профілактики VDD та рекурентних епізодів ГОЛ, порівняли профілактичну ефективність саплементів VitD із вмістом 500 МО холекальциферолу в одній дозі та комбінації 400 МО холекальциферолу із *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

Результати контрольного дослідження через 12 тижнів продемонстрували зростання медіани концентрацій 25(OH)D у сироватці крові дітей основної групи на 32,2 % ($Me\ 25(OH)D=37,4\ \text{нг/мл}$, $p=0,000$), у той час як рівень 25(OH)D у пацієнтів групи порівняння знизився на 11,1 % ($Me\ 25(OH)D=31,3\ \text{нг/мл}$, $p=0,566$).

На момент проведення контрольного дослідження усі пацієнти основної групи мали рівень 25(OH)D у сироватці крові, що перевищував 20 нг/мл, а у 75,0 % дітей цієї групи він був вищим за 30 нг/мл. У пацієнтів групи порівняння, які на момент первинного обстеження отримували саплементи VitD і мали достатній вихідний рівень 25(OH)D у сироватці крові, добавка олійного розчину холекальциферолу протягом 12 тижнів забезпечила підтримання концентрації 25(OH)D на рівні понад 20 нг/мл (рис. 4).

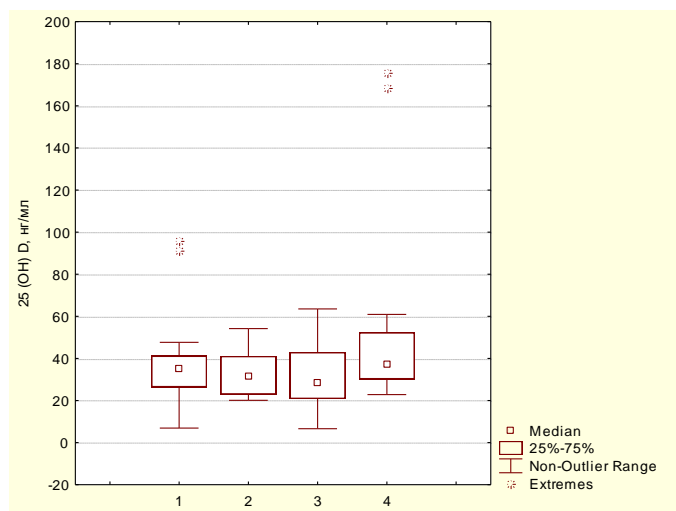


Рис. 4. Рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей раннього віку залежно від методу саплементації.

Примітки:

1. 1 – VitD 500 МО, 0 тиждень
2. 2 – VitD 500 МО, 12 тиждень
3. 3 – VitD 400 МО + *L.reuteri*, 0 тиждень
4. 4 – VitD 400 МО + *L.reuteri*, 12 тиждень

Прийом саплементів холекальциферолу у поєднанні з *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 позитивно впливав на функцію ШКТ у обстежених дітей. Найбільш суттєва динаміка відзначалася з боку частоти та характеристик випорожнень, за рахунок чого зникали скарги у батьків на ознаки болісних дефекацій у дітей. Зокрема, батьки, які на початку дослідження скаржились на частоту дефекацій у дітей до 3-х р/тиждень, вказували на те, що з 8 тижня спостереження їхні діти мали випорожнення щоденно, не було ознак занепокоєння та плачу під час акту

дефекації ($p=0,029$). У той же час, у пацієнтів групи порівняння, які отримували холекальциферол у дозі 500 МО, достовірної динаміки клінічних проявів дисфункції ШКТ не відмічалось.

У пацієнтів, що приймали саплемента холекальциферолу у дозі 400 МО у поєднанні з *Lactobacillus reuteri DSM 17938* протягом 12 тижнів, мало місце зниження медіани концентрацій загального IgE в 2 рази – з 64,1 МО/мл (9,2-120,0) до 31,9 МО/мл (6,4-143,6), але достовірної різниці досягнуто не було завдяки значному розкиду даних. Виразна позитивна динаміка даного показника була досягнута у 45,8 % пацієнтів. Однак у 16,7 % дітей даної групи, у яких напередодні контрольного дослідження було загострення алергічного захворювання, рівень загального IgE зріс у порівнянні з базовим показником. Пацієнти, які мали високі рівні загального IgE, повільніше реагували на саплементацию монопрепаратом холекальциферолу у дозі 500 МО.

Контрольні дослідження продемонстрували недостатній рівень лікувального комплаєнсу. Незважаючи на рекомендації щодо прийому саплементів усім дітям, що увійшли у дослідження, під час контрольного опитування батьки 34,4 % дітей вказали, що давали своїм дітям саплемента VitD нерегулярно.

Протягом 1-го року спостереження в катамнезі саплемента VitD продовжували отримувати регулярно 65,8 % дітей, протягом 2-го року – 52,0 %, протягом 3-х років – 39,7 % дітей. Ті пацієнти, яким саплементация проводилася регулярно, достовірно рідше мали РРІ порівняно з тими, що нерегулярно отримували холекальциферол в катамнезі: 6,2 % проти 28,0 % ($p=0,027$). Поряд з цим, у дітей, яким саплементация VitD проводилася регулярно, достовірно рідше у катамнезі виникали рекурентні епізоди ГОЛ: 4,2 % проти 24,0 % у пацієнтів із нерегулярним прийомом препаратів холекальциферолу ($p=0,029$).

Обстежені діти, які мали на момент проведення контрольного дослідження рівень 25(OH)D у сироватці крові 20-30 нг/мл, достовірно частіше хворіли РРІ (25,0 %) протягом 3-х років спостереження порівняно з пацієнтами, що мали рівень 25(OH)D > 30 нг/мл ($p=0,023$). Діти із рівнем 25(OH)D у сироватці крові < 30 нг/мл мали вищі шанси на виникнення повторних епізодів ГОЛ у майбутньому (OR=9,00; 95 % CI: 1,55-52,27), а у разі виникнення захворювання – більш високі шанси на його тяжчий перебіг (OR=11,40; 95 % CI: 1,20-108,29).

ВИСНОВКИ

1. Гострий обструктивний ларингіт вражає щорічно до 6 % дітей раннього віку та залишається поширеною причиною екстрених госпіталізацій і надання невідкладної допомоги, а в 1-3 % госпіталізованих із даною нозологією призводить до інтубації трахеї. Частота виникнення повторних епізодів захворювання сягає 30-40 %, що зумовлює необхідність пошуку ефективних підходів до їх профілактики.

2. Рекурентні епізоди гострого обструктивного ларингіту спостерігалися у більш ніж чверті обстежених дітей раннього віку із зростанням частоти таких випадків до 46,4 % у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом, до 41,1 % – у дітей із дисфункцією шлунково-кишкового тракту та до 46,1 % – у дітей із дефіцитом/недостатністю вітаміну D.

3. Стан забезпеченості вітаміном D у половини обстежених дітей раннього віку із гострим обструктивним ларингітом був недостатнім зі статистично нижчими показниками медіани концентрацій 25(OH)D у пацієнтів із повторними епізодами гострого обструктивного ларингіту (23,0 нг/мл). Досягнення рівня 25(OH)D у сироватці крові вище 30 нг/мл сприяло зниженню частоти рекурентних респіраторних інфекцій ($p=0,023$), зменшувало шанси на виникнення повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту ($OR=9,00$), а у разі розвитку захворювання – створювало умови для його більш легкого перебігу ($OR=11,40$).

4. Усі показники фосфорно-кальцієвого обміну пацієнтів із гострим обструктивним ларингітом знаходились у тісній залежності від рівня 25(OH)D у сироватці крові та віку дітей, що підтверджувала наявність достовірного середньої сили щільного прямого кореляційного зв'язку між рівнем 25(OH)D і рівнем загального ($r=0,552$) та іонізованого кальцію ($r=0,450$). Пацієнти з рекурентними епізодами гострого обструктивного ларингіту мали достовірно нижчі рівні загального кальцію та фосфору, порівняно з дітьми, у яких на момент первинного обстеження був перший епізод гострого обструктивного ларингіту.

5. Частота більш тяжкого перебігу гострого обструктивного ларингіту та повторних епізодів захворювання зростала вдвічі у дітей із підвищеними рівнями загального IgE. Останні знаходилися у статистично значимому щільному зворотному кореляційному зв'язку середньої сили ($r=-0,299$, $p=0,000$) із концентрацією 25(OH)D у сироватці крові.

6. У обстежених дітей з гострим обструктивним ларингітом встановлено наявність поліморфних варіантів гена VDBP, які можуть впливати на концентрацію 25(OH)D. Оптимальні рівні 25(OH)D у сироватці крові, незалежно від дози саплементів, демонстрували всі обстежені діти раннього віку із генотипом GG rs 7041 гена VDBP; низькі концентрації 25(OH)D мали переважно обстежені діти з генотипами CA rs 4588 та GT 7041; найвищі рівні 25(OH)D були зафіксовані у дітей з генотипами AA rs 4588 та TT rs 7041 гена VDBP, які демонстрували високу абсорбцію при прийомі саплементів вітаміну D у дозі 500 МО та навіть надмірні концентрації 25(OH)D при тривалому прийомі саплементів у більш високій дозі.

7. Застосування комбінації вітаміну D₃ у поєднанні з пробіотичним штамом *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 протягом 12 тижнів дозволило підвищити медіану концентрації 25(OH)D у сироватці крові на 32,2 %, досягти його рівня понад 30 нг/мл у понад 75,0 % обстежених. Зміни у статусі вітаміну D позитивно впливали на функціональну активність шлунково-кишкового тракту та частоту рекурентних епізодів гострого обструктивного ларингіту. Ефекти застосування вітаміну D₃ у комбінації із *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом та підвищеними рівнями IgE були неоднорідними та потребують подальшого вивчення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дітей раннього віку з тяжким перебігом та рекурентними епізодами гострого обструктивного ларингіту доцільно визначати рівень 25(OH)D та, у разі виявлення дефіциту/недостатності вітаміну D, проводити відповідні заходи корекції.

2. При відсутності очікуваної клінічної відповіді від застосування саплементів у стандартних рекомендованих дозуваннях та/або при наявності низьких/надмірно високих показників 25(OH)D на тлі проведення саплементації, слід провести генотипування на поліморфізми rs 4588 та rs 7041 гена VDBP. У разі виявлення генотипів СА rs 4588 та GT rs 7041 – підвищити дозу холекальциферолу, а при наявності генотипів АА rs 4588 та ТТ rs 7041 гена VDBP – рекомендувати зниження дози саплементів або тимчасову відміну їх прийому.

3. Для профілактики дефіциту вітаміну D у дітей раннього віку, починаючи з першого дня народження і старше, рекомендовано використовувати комбінацію 10^8 КУО життєздатних бактерій *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*L. reuteri* Protectis™) та 400 МО холекальциферолу у крапельній формі – по 5 крапель 1 раз на добу під час їжі, додавши до молока/молочної суміші або кип'яченої води кімнатної температури протягом трьох місяців.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чекман ІС, Горчакова НО, Бережний ВВ, Давидюк АВ, Романько МР. Фармакологія вітаміну D. Современная педиатрия. 2017; (2): 28-36. *(Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).*

2. Романько МР. Стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом. Укр. журн. перинатол. і педіатр., 2020;1(81):88-93. *(Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).*

3. Маменко МЄ, Романько МР. Вплив застосування комбінації *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 із вітаміном D на рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей раннього віку. Сучасна педіатр. Україна. 2020;5(109):59-69. *(Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).*

4. Romanko M, Rossokha Z, Maydan I, Mamenko M, Kvashnina L. Association between vitamin D-binding protein (VDBP) gene polymorphism and vitamin D status in young children. Sci. Rise. 2020;(6):51-8. *(Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).*

5. Романько МР. Рекурентні епізоди гострого обструктивного ларингіту у дітей: можливі причини та підходи до профілактики. Сучасна педіатр. Україна. 2021;3(115):15-22. *(Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті).*

6. Маменко МЄ, Романько МР. Спосіб оптимізації профілактики дефіциту вітаміну D у дітей раннього віку. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика, Укрмедпатентінформ; 2020. 4 с. № 187. *(Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення інформаційного листа).*

7. Маменко МЄ, Романько МР, Лобода РМ, Головатюк ІВ. Забезпеченість вітаміном D дітей раннього віку з гострим стенозуючим ларинготрахеїтом. В: XIII з'їзд педіатрів України Актуальні питання педіатрії; 2016 Жовт 11-13; Київ. Дод до

журн. Міжнар. журн. педіатр., акушерства та гінекол. 2016;10(1):64. *(Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез).*

8. Romankevych I, Berezhny V, Mamenko M, Romanko M, Glyadelova N. Vitamin D deficiency as a risk factor of acute constrictive laryngotracheitis in young children. In: 6th Congress of the European academy of paediatrics societies; 2016 Octob 21-25; Geneva. Eur. J. Pediatr. 2016;175:1869. *(Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез).*

9. Романько МР. Оцінка рівня вітаміну D у сироватці крові дітей раннього віку з гострим стенозуючим ларинготрахеїтом. Здоров'я суспільства. 2017;(1-2):116-7. *(Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез).*

10. Романько МР, Маменко МЄ. Вплив забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку на важкість перебігу гострого обструктивного ларингіту. В: Матеріалах ювілейна наук. - практ. конф. молодих вчених Інновації в медицині: досягнення молодих вчених; 2017 Трав 18-19; Київ. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2017. с. 55-6. *(Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез).*

11. Romanko M, Mamenko M, Berezhny V. Vitamin D status in young children with viral croup. In: EAP 2017 European Academy of Pediatrics Congress and MasterCourse; 2017 October 12-15; Ljubljana. Eur. J. Pediatr. 2017;176:1554. *(Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення тез).*

АНОТАЦІЯ

Романько М. Р. Вплив забезпеченості організму вітаміном D на перебіг і ефективність профілактики гострого обструктивного ларингіту у дітей раннього віку.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – «Педіатрія» – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» – Київ, 2021.

Дисертація присвячена питанню підвищення ефективності профілактики розвитку повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту. Обстежено 128 дітей віком від 4-х місяців до 3-х років із діагнозом «гострий обструктивний ларингіт».

Встановлено, що частота рекурентних епізодів гострого обструктивного ларингіту зростає у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом (до 46,4 %), із дисфункцією шлунково-кишкового тракту (до 41,1 %) та із дефіцитом/недостатністю вітаміну D (до 46,1 %).

У обстежених дітей виявлені поліморфні варіанти гену VDBP, які можуть впливати рівень метаболітів вітаміну D у сироватці крові. Низькі концентрації 25(OH)D мали переважно діти з генотипами CA rs 4588 та GT rs 7041, найвищі рівні 25(OH)D – носії генотипів AA rs 4588 та TT rs 7041 гена VDBP.

Застосування комбінації вітаміну D₃ з пробіотичним штамом *Lactobacillus reuteri DSM 17938* протягом 12 тижнів дозволило підвищити медіану концентрацій 25(OH)D у сироватці крові на 32,2 %, досягти його рівня понад 30 нг/мл у 75,0 % обстежених.

Досягнення рівня 25(OH)D > 30 нг/мл сприяло зниженню частоти рекурентних респіраторних вірусних інфекцій (p=0,023), зменшувало шанси на виникнення повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту (OR=9,00), а у разі розвитку захворювання – створювало умови для його більш легкого перебігу (OR=11,40).

Ключові слова: діти раннього віку, гострий обструктивний ларингіт, вітамін D, саплементация.

АННОТАЦИЯ

Романько М. Р. Влияние обеспеченности организма витамином D на течение и эффективность профилактики острого обструктивного ларингита у детей раннего возраста.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – «Педиатрия» – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О. М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины» – Киев, 2021.

Диссертация посвящена вопросу повышения эффективности профилактики развития повторных эпизодов острого обструктивного ларингита. Обследовано 128 детей в возрасте от 4-х месяцев до 3-х лет с диагнозом «острый обструктивный ларингит».

Установлено, что частота рекуррентных эпизодов острого обструктивного ларингита увеличивалась у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом (до 46,4 %), с дисфункцией желудочно-кишечного тракта (41,1%) и с дефицитом/недостаточностью витамина D (46,1 %).

У обследованных детей выявлены полиморфные варианты гена VDBP, которые могут влиять уровень метаболитов витамина D в сыворотке крови. Низкие концентрации 25(OH)D имели преимущественно дети с генотипами CA rs 4588 и GT rs 7041, высокие уровни 25(OH)D – носители генотипов AA rs 4588 и TT rs 7041 гена VDBP.

Применение комбинации витамина D₃ с пробиотическим штаммом *Lactobacillus reuteri DSM 17938* в течение 12 недель позволило повысить медиану концентраций 25(OH)D в сыворотке крови на 32,2 %, достичь его уровня более 30 нг/мл у 75,0 % обследованных.

Достижение уровня 25(OH)D > 30 нг/мл способствовало снижению частоты рекуррентных респіраторних вірусних інфекцій (p=0,023), уменьшало шансы на возникновение повторных эпизодов острого обструктивного ларингита (OR=9,00), а в случае развития заболевания – создавало условия для его более легкого течения (OR=11,40).

Ключевые слова: дети раннего возраста, острый обструктивный ларингит, витамин D, саплементация.

SUMMARY

Romanko M. R. Vitamin D status effects on the course and effectiveness of viral croup prevention in young children.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences in the specialty. 14.01.10 – «Pediatrics» – State institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. M. Lukyanova of National academy of medical sciences of Ukraine» – Kiev, 2021.

The dissertation dedicated to the problems of improving efficiency of recurrent croup prevention. It was demonstrated that the rate of recurrent croup increases in children with a history of allergies, with dysfunction of the gastrointestinal tract and with a vitamin D insufficiency/deficiency. Insufficient levels of vitamin D were recorded in 46.1% of children with viral croup.

Performed tests indicate the presence of polymorphic variants of the VDBP gene in children in Ukraine, which may affect the effectiveness of prevention of rickets by supplementation of vitamin D. Compared with the international database, the TT genotype rs 7041 and T allele rs 7041 were significantly more common in the examined children and the GG genotype rs 7041 and G allele rs 7041 were significantly less common. Optimal levels of 25(OH)D in serum, regardless of the dose of supplements, were demonstrated in all examined young children with genotype GG rs 7041 gene VDBP. Low concentrations of 25(OH)D were determined mainly in the examined children with genotypes CA rs 4588 and GT rs 7041 of the VDBP gene. The highest levels of 25(OH)D were recorded in children with genotypes AA rs 4588 and TT rs 7041 of the VDBP gene, which showed high absorption when taking vitamin D supplements at a dose of 500 IU and even excessive concentrations of 25(OH)D with long-term use supplements in a higher dose. For final conclusions on the potential impact of VDBP gene polymorphism on the effectiveness of prevention of vitamin D deficiency, it is necessary to conduct research on large cohorts of children and adults in Ukraine.

The follow-up examinations showed that the use of a combination of vitamin D₃ at a dose of 400 IU with the probiotic strain *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in children of the treatment group made it possible to reach a statistical difference in the median concentration of 25 (OH) D after 12 weeks of use compared to the same indicator at baseline: 37.4 ng/mL (30.2–52.3) versus 28.3 ng/mL (20.8–42.9), respectively ($p = 0.000$). The level of 25(OH)D in all these children exceeded 20 ng/mL; the concentration level of 25(OH)D exceeded 30 ng/mL in 75.0% of these.

The use of vitamin D supplements in combination with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 had a positive effect on the functional activity of the gastrointestinal tract in young children and significantly reduced the frequency of parents' complaints of stool retention and anxiety during defecation in their children.

There was a certain correlation between IgE levels, vitamin D status and intake of supplements containing *L. reuteri* DSM 17938. The use of 400 IU of vitamin D supplements in combination with *L. reuteri* for 12 weeks made it possible to reduce the median concentration of total IgE by almost half — from 64.1 IU/mL (9.2–120.0) to 31.9 IU/mL (6.4–143.6), but no significant difference was reached due to the substantial variability of data. The level of IgE increased significantly in 16.7 % of patients who had

exacerbations of an allergic disease just before the follow-up examination. At the same time, 45.8 % of children had a clear positive dynamics. Given the small sample size, the comparison with the control group made it impossible to draw final conclusions. But children with high IgE levels responded more slowly to supplementation with pure vitamin D. Moreover, none of these patients reached the level of 25 (OH) D more than 30 ng/mL during the 12-week follow-up.

When the concentration of 25(OH)D in serum increased to > 30 ng/mL, the frequency of recurrent ARIs decreased ($p=0.023$); the risks for recurrent episodes of viral croup decreased (OR=9.00), as well as the risks of more mild viral croup course (OR=11.40).

Key words: young children, viral croup, vitamin D, supplements.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГВ	–	грудне вигодовування
ГОЛ	–	гострий обструктивний ларингіт
ГРІ	–	гострі респіраторні інфекції
ЛФ	–	лужна фосфатаза
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
РРІ	–	рекурентні респіраторні інфекції
ФКО	–	фосфорно-кальцієвий обмін
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
VDBP	–	vitamin D-binding protein, вітамін D-зв'язуючий протеїн
VDD	–	vitamin D deficiency, дефіцит вітаміну D
VitD	–	вітамін D