

Вплив саплементації вітаміну D на частоту і перебіг рекурентних респіраторних захворювань у дітей

For citation: *Child`s Health*. 2023;18(5):345-351 doi: 10.22141/2224-0551.18.5.2023.1612

Резюме. *Актуальність.* Рецидивний і тривалий перебіг респіраторних інфекцій призводить до формування хронічних вогнищ запалення, персистенції вірусів, порушення фізичного і психомоторного розвитку, зниження імунітету дитини. З огляду на участь вітаміну D (VD) у регуляції імунної відповіді організму вивчення його ролі в розвитку й перебігу рекурентних респіраторних захворювань у дітей залишається актуальним. **Мета:** дослідження впливу саплементації вітаміну D на частоту і перебіг рекурентних респіраторних захворювань у дітей. **Матеріали та методи.** Обстежено 52 дитини з рекурентними респіраторними захворюваннями віком від 4 до 10 років. Провели обстеження дітей до і після саплементації вітаміну D за критеріями дослідження — середня частота епізодів гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) за рік, вираженість клінічних проявів епізоду ГРІ, середня тривалість, частота призначень антибіотиків та амбулаторних відвідувань лікаря. **Результати.** Встановлено, що на початку обстеження рівень 25(ОН)D у сироватці крові коливався від 11,1 до 29,9 нг/мл, серед них у 22 (42,3 %) дітей спостерігали дефіцит VD. Аналіз частоти епізодів ГРІ на рік показав, що саме діти з дефіцитом VD хворіли частіше, ніж діти з достатнім рівнем VD ($p < 0,001$). За результатами дослідження встановлено, що саплементція VD сприяє зниженню частоти епізодів ГРІ з $8,7 \pm 1,7$ раз на рік до $6,8 \pm 1,2$ раз на рік ($p < 0,001$), зменшенню середньої кількості симптомів епізоду ГРІ за рік з $5,5 \pm 0,5$ до $4,5 \pm 0,5$ їх проявів з 9,2 до 7,41 бала ($p < 0,001$), зменшенню тривалості епізоду ГРІ з $6,0 \pm 1,7$ дня до $5,7 \pm 1,5$ дня ($p = 0,003$), а також зменшенню кількості відвідувань амбулаторного лікаря з 5 до 4 ($p = 0,004$) і призначень антибіотиків з 61 до 38 ($p < 0,001$). **Висновки.** Саплементція VD покращує перебіг респіраторних захворювань у дітей. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Ключові слова: вітамін D; діти; дефіцит; рекурентні респіраторні захворювання

Вступ

Інфекції дихальних шляхів залишаються однією з найважливіших причин захворюваності та смертності дітей, і на них припадає значна частка звернень до лікаря. Щороку на цю групу захворювань припадає 60–90 % усієї зареєстрованої дитячої інфекційної патології [30], 40–60 % звернень по амбулаторну допомогу і 20–30 % випадків госпіталізації [2, 7]. За даними нещодавнього аналізу, інфекції нижніх дихальних шляхів стали причиною приблизно 16,4 млн випадків госпіталізації та

0,65 млн смертей серед дітей, молодших за 5 років, серед яких більше ніж половину становили немовлята [32, 41]. Особливою проблемою є рецидивуючі респіраторні інфекції (РРІ), які спостерігаються у 20–65 % дитячої популяції — у 40 % дітей дошкільного віку і 15 % школярів. Відомо, що рецидиви респіраторних інфекцій можуть стати причиною формування хронічних вогнищ запалення, сприяти персистенції вірусів, спричинити порушення фізичного і психомоторного розвитку і зниження імунорезистентності організму [24]. Інфекції

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Марушко Юрій Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна; e-mail: iurii.marushko@gmail.com
For correspondence: Yurii Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

верхніх дихальних шляхів підвищують ризик інфекцій нижніх дихальних шляхів (наприклад, бронхіту, пневмонії), бактеріальних інфекцій середнього вуха і пазух носа [13, 41]. Як наслідок, респіраторні інфекції можуть бути пов'язані зі збільшенням кількості неадекватних призначень антибіотиків дітям [33]. На сьогодні немає єдиної думки щодо визначення рекурентних респіраторних захворювань. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у країнах, що розвиваються, і в економічно розвинених державах у перші 3 роки життя діти в середньому хворіють на гострі респіраторні інфекції (ГРІ) 6–8 разів на рік, при цьому у великих містах — до 7–10 разів. Понад шість серйозних захворювань на рік визначаються деякими авторами як рецидивуючі інфекції дихальних шляхів [36]. Іншою групою вчених (Gruppo di Studio di Immunologia della Società Italiana di Pediatria, 1988) було запропоновано діагностувати рецидивуючі респіраторні інфекції за наявності принаймні одного з таких критеріїв: ≥ 6 респіраторних інфекцій на рік, ≥ 1 респіраторна інфекція на місяць із залученням верхніх дихальних шляхів з вересня по квітень, ≥ 3 респіраторні інфекції на рік із залученням нижніх дихальних шляхів [19].

З огляду на негативний вплив рекурентного перебігу респіраторних інфекцій на здоров'я дітей у майбутньому виникає необхідність у пошуку нових факторів, що можуть впливати на частоту і перебіг респіраторних інфекцій у дітей. Останнім часом особливу увагу вчених привертає вітамін D (BD) завдяки його участі в регуляції імунної відповіді організму [8]. Доведено, що рецептори до вітаміну D₃ (VDR) присутні в більшості органів і тканин організму, у тому числі в органах імунної системи. Це є передумовою вивчення ролі вітаміну D у розвитку низки захворювань, у тому числі інфекційних, оскільки його дефіцит є імовірним фактором ризику їх виникнення. *In vitro* було показано, що вітамін D регулює аспекти вродженої імунної функції, такі як вивільнення антимікробних пептидів [39, 40]. Активна форма вітаміну D (холекальциферол) також має протизапальну дію і впливає на набуту імунну відповідь шляхом нормалізації співвідношення T-хелперів-1/T-хелперів-2 [9, 23]. Отже, холекальциферол модулює як набуту, так і вроджену ланку імунної відповіді [10, 29].

Говорячи про клінічне значення вітаміну D, необхідно відзначити його роль у зниженні частоти розвитку низки інфекційних захворювань, у тому числі респіраторних [31]. Дослідження серед дорослого населення показали залежність між недостатністю вітаміну D і збільшенням частоти інфекцій верхніх дихальних шляхів [6, 38]. Низка досліджень у дітей продемонстрували взаємозв'язок між низьким рівнем кальцидіолу сироватки і вищим ризиком інфекцій нижніх дихальних шляхів (підтверджені пневмонії та бронхіоліти) у дітей в Індії [44], Бангладеш [37] і Туреччині [22]. Є роботи, що доводять зв'язок дефіциту вітаміну D з рецидивуючим перебігом інфекцій: ГРІ [27], тонзиліту [12] і бронхіту [42]. У метааналізі австралійських учених [35] встановлено обернений пропорційний зв'язок рівня 25(OH)D у сироватці крові з ризиком розвитку і тяжкістю ГРІ. Хоча інші автори заперечують зв'язок вітаміну D у дітей

з тяжкістю пневмонії [15], отиту [4] і розвитком тяжких гострих інфекцій дихальних шляхів [5].

Отже, вивчення рівня забезпеченості вітаміном D у дітей з частими ГРІ та його профілактичної ролі в розвитку цих захворювань залишається актуальним.

Мета: дослідження впливу саплементації вітаміну D на частоту і перебіг рекурентних респіраторних захворювань у дітей.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 52 дитини, які були зареєстровані як стаціонарні або амбулаторні пацієнти з рецидивуючими респіраторними інфекціями віком від 4 до 10 років. Досліджувана група складалася з 28 хлопчиків і 24 дівчаток. Середній вік хворих становив $7,6 \pm 2,2$ року.

Критеріями включення в дослідження вважали кількість перенесених ГРІ ≥ 6 епізодів на рік; вік дітей від 4 до 10 років (дошкільний і ранній шкільний вік), згоду батьків на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: діти з респіраторною алергією (включно з астмою), муковісцидозом, пневмонією, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, імунодефіцитними станами і вродженими аномаліями дихальних шляхів, а також випадки COVID-19.

Для вимірювання рівня 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові використовувався аналізатор Alinity (Abbott, США) із застосуванням методу хемілюмінесцентного (СМІА) імунного аналізу (акредитація згідно з ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT)). Враховуючи рекомендації Американської академії педіатрії (American Academy of Pediatrics, Wagner C.L. et al., Pediatrics, 2008), дефіцит вітаміну D діагностували при значеннях 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) $< 20,0$ нг/мл, оптимальний рівень — при значеннях $\geq 20,0$ нг/мл [43].

У цьому дослідженні дотримано плану «до/після», включаючи період ретроспективного аналізу (12 місяців до включення) і проспективний період спостереження тривалістю 12 місяців після двомісячного вживання вітаміну D. Первинне ретроспективне спостереження (частота й особливості перебігу ГРІ) тривало з вересня 2020 року по серпень 2021 року і включало дослідження таких критеріїв: середня частота епізодів ГРІ за рік, вираженість клінічних проявів епізоду ГРІ, середня тривалість, частота призначень антибіотиків і амбулаторних відвідувань лікаря. Наступним кроком нашого дослідження було призначення вітаміну D тривалістю 2 місяці (вересень і жовтень 2021 року), після чого провели вторинне спостереження з листопада 2021 року по жовтень 2022 року даної групи дітей за вищевказаними критеріями. Дозування вітаміну D залежало від рівня 25(OH)D у сироватці крові: 500 МО на добу призначали дітям з оптимальним рівнем BD, 1000 МО на добу — дітям з дефіцитом BD.

Дослідження виконано з дотриманням основних положень Гельсінської декларації про етичні принципи проведення біомедичних досліджень за участю людини (1964–2000), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (1997).

Епізод ГРІ визначався як наявність 2 або більше симптомів застуди відповідно до Канадської шкали гострих респіраторних захворювань і грипу (CARIFS) для вимірювання тяжкості захворювання в дітей з гострою респіраторною інфекцією [17]. Для одного випадку застуди чи грипу може бути зареєстровано 18 симптомів (поганий апетит, порушення сну, дратівливість, втома, плач, вередливість, потреба в додатковому догляді, головний біль, біль у горлі, м'язові болі, кашель, лихоманка, закладеність носа/нежить, блювання, відсутність інтересу, небажання гратися і вставати з ліжка). Щоденник містив 18 пунктів — симптомів ГРІ, кожен з яких оцінювався від 0 до 3 балів. Батьки кожного пацієнта заповнювали щоденник, у якому реєстрували динаміку симптомів до 14-го дня захворювання. Загальна кількість балів у цій шкалі варіює від 0 до 54, причому чим більше сума балів, тим більш виражена клінічна картина епізоду ГРІ. Вважалося, що діти одужали, якщо набрали ≤ 5 балів.

Отже, вираженість клінічної картини епізоду ГРІ оцінювали за підрахунком кількості симптомів на кожен епізод у дитини та кількості балів за шкалою CARIFS. Середній показник вираженості клінічної картини всіх перенесених за рік ГРІ до і після саплементції вітаміну D розраховували за відношенням загальної кількості симптомів (балів) за рік до кількості епізодів ГРІ.

Респіраторні захворювання в обстежених дітей діагностували у вигляді таких нозологічних форм, як риніт, ринофарингіт, фаринготонзиліт, ларинготрахеїт і бронхіт.

Статистична обробка результатів

Опрацювання результатів виконали за допомогою програми EZR v.1.61 (Graphical user interface for R statistical software version 4.2.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [16, 21]. Перевірку розподілу показників на нормальність здійснили за допомогою критерію Шапіро — Вілка. Результати дослідження подали у випадку нормального закону розподілу як середнє значення (M) і середньоквадратичне відхилення (SD), у випадку закону розподілу, відмінного від нормального, — як медіанне значення (Me) і міжквартильний інтервал (Q1-Q3). Для порівняння середніх значень у двох незалежних групах використовували t-критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу) або критерій Манна — Вітні (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального). Для порівняння двох пов'язаних вибірок використовували парний критерій Стьюдента або T-критерій Вілкоксона відповідно. Для порівняння якісних ознак у двох групах використано критерій χ^2 -квадрат (з урахуванням поправки Єйтса). У випадку необхідності розраховано 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Для виявлення кореляційного зв'язку між

кількісними ознаками розраховувався показник рангової кореляції Спірмена. Критичний рівень значущості (p) для перевірки статистичних гіпотез під час порівняння груп — $p < 0,05$.

Результати

Проведене дослідження забезпеченості вітаміном D виявило, що в обстежених дітей рівень 25(OH)D у сироватці крові коливався від 11,1 до 29,9 нг/мл із середнім показником 23,3 (17,8–26,9) нг/мл (табл. 1). Серед них у 30 (57,7 %) дітей рівень вітаміну D становив $\geq 20,0$ нг/мл із середнім значенням 26,6 (24,2–28,3) нг/мл, а у 22 (42,3 %) дітей спостерігали дефіцит вітаміну D із середнім значенням 16,8 (15,9–18,4) нг/мл.

Ми проаналізували частоту епізодів ГРІ на рік в обстежених дітей залежно від початкового рівня BD. Виявлено середнього ступеня вираженості кореляційний зв'язок за показником рангової кореляції Спірмена між частотою епізодів ГРІ та рівнем вітаміну D ($r = -0,646$; $p < 0,05$) (рис. 1).

Як видно з діаграми на рис. 1, діти з достатнім рівнем вітаміну D (понад 20 нг/мл) хворіли на ГРІ не більше за 10 разів на рік. У той же час діти з меншим рівнем вітаміну D у сироватці крові мали від 7 до 12 епізодів ГРІ за рік ($p < 0,001$, W-критерій Вілкоксона).

У подальшому нами був проведений аналіз за критеріями дослідження серед дітей з ГРІ до і після саплементції вітаміну D.

Частота епізодів ГРІ до прийому вітаміну D коливалася від 6 до 12 випадків на рік. У більшості пацієнтів відзначали 8–9 епізодів на рік — 13 дітей (25 %) хворіли на ГРІ з частотою 8 разів на рік, 11 дітей (24,7 %) — 9 разів на рік. 3 пацієнти перенесли 12 епізодів ГРІ за рік, 6 разів за рік хворіли 6 дітей (табл. 2).

Протягом однорічного періоду спостереження після вживання BD переважна більшість дітей стала хворіти з частотою 6–7 разів на рік. У той же час знизилась частка дітей, які хворіли по 8 і 9 разів на рік: з 25

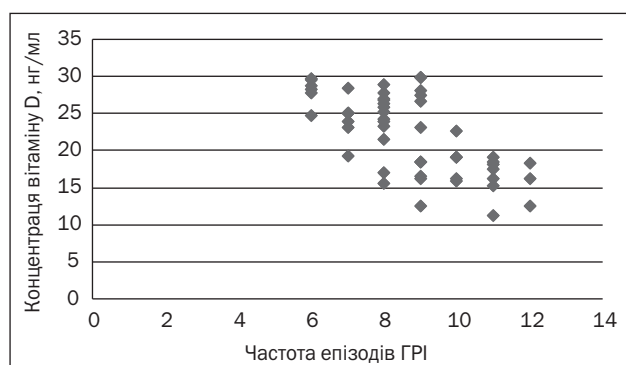


Рисунок 1. Частота епізодів ГРІ залежно від концентрації вітаміну D у сироватці крові

Таблиця 1. Показники забезпеченості 25(OH)D у дітей з рецидивуючими респіраторними інфекціями

Концентрація 25(OH)D у сироватці крові, нг/мл	Загальна група (n = 52)	
	n (%)	Me (Q1-Q3), нг/мл
$\geq 20,0$	30 (57,7)	26,55 (24,2–28,3)
$< 20,0$	22 (42,3)	16,8 (15,9–18,4)

і 24,7 % до 13,7 і 11,5 % випадків відповідно (критерій Стьюдента, $p < 0,001$) (табл. 2).

Як показує аналіз табл. 2, після саплементації вітаміну D жоден пацієнт не хворів на ГРІ з частотою 10–12 разів на рік.

Середня кількість епізодів ГРІ протягом року до і після прийому вітаміну D становила $8,7 \pm 1,7$ і $6,8 \pm 1,2$ відповідно ($p < 0,001$ за критерієм Стьюдента). Тобто саплементация BD у дітей з рекурентним перебігом респіраторних захворювань сприяла статистично вірогідному зменшенню частоти епізодів ГРІ на рік (графік на рис. 2).

При аналізі клінічної картини епізодів ГРІ у більшості дітей як до, так і після вживання вітаміну D переважали такі симптоми, як лихоманка, поганий апетит; закладеність носа/нежить; кашель; біль у горлі (рис. 3).

Середній показник вираженості клінічної картини ГРІ за кількістю симптомів до вживання вітаміну D становив $5,5 \pm 0,5$ симптому на дитину за рік, а за кількістю балів за шкалою CARIFS — $9,2$ ($8,11-10,67$) бала.

У той же час після отримання вітаміну D середня кількість симптомів ГРІ становила $4,5 \pm 0,5$ на дитину на рік, а за шкалою CARIFS — $7,4$ ($6,86-7,66$) бала. Тобто вираженість клінічної картини ГРІ зменшилась у дітей після вживання вітаміну D як за кількістю симптомів ($p < 0,001$ за критерієм Стьюдента), так і за кількістю балів ($p < 0,001$ за Т-критерієм Вілкоксона).

Середня тривалість епізодів ГРІ у дітей до і після вживання добавок вітаміну D також зменшилась — $6,0 \pm 1,7$ дня проти $5,7 \pm 1,5$ дня відповідно (на рівні значимості $p = 0,003$ за критерієм Стьюдента).

Аналіз за критеріями дослідження серед дітей з ГРІ до і після саплементації вітаміну D подано в табл. 3.

Паралельно частоті епізодів ГРІ у результаті прийому вітаміну D зменшувались частота амбулаторних відвідувань лікаря — з 242 до 214 відвідувань ($p = 0,004$)

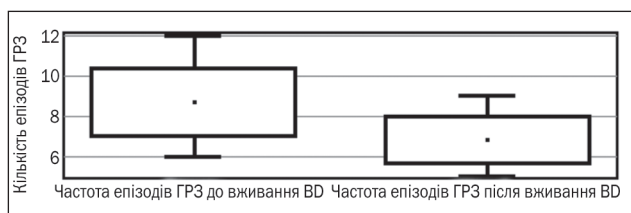


Рисунок 2. Середні значення частоти епізодів ГРІ до і після вживання вітаміну D (указано середнє значення, стандартну похибку і 95% ДІ)

Таблиця 2. Частота респіраторних інфекцій дихальних шляхів до і після саплементації вітаміну D (n = 52)

Число епізодів на рік	Частота респіраторних інфекцій дихальних шляхів, n (%)		p
	До вживання вітаміну D	Після вживання вітаміну D	
5	0	6 (11,5)	< 0,001
6	6 (11,5)	18 (34,6)	
7	7 (13,7)	15 (28,8)	
8	13 (25)	7 (13,7)	
9	11 (24,7)	6 (11,5)	
10	5 (9,6)	0	
11	7 (13,7)	0	
12	3 (5,8)	0	

і частота призначень антибіотиків при ГРІ — з 61 до 38 призначень ($p < 0,001$) (табл. 3).

Отже, на підставі наведених результатів можна стверджувати, що саплементация вітаміну D сприятливо впливає на перебіг ГРІ, зменшуючи частоту і тривалість епізодів ГРІ і вираженість клінічних проявів ГРІ.

Обговорення

Результати нашого дослідження демонструють, що серед дітей з рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів 42,3 % мають дефіцит BD ($< 20,0$ нг/мл) із середнім показником $16,8$ ($15,9-18,4$) нг/мл, у 57,7 % дітей виявлено оптимальні рівні BD ($\geq 20,0$ нг/мл) із середнім показником $26,6$ ($24,2-28,3$) нг/мл, але не вище від $30,0$ нг/мл. Подібно до даних наших спостережень, Оздемір та ін. (2016) показали, що середній рівень вітаміну D у дітей з рецидивуючими респіраторними інфекціями становив $11,97 \pm 4,04$ нг/мл, у дітей із хронічним кашлем — $13,76 \pm 4,81$ нг/мл, а в контрольній групі — $31,91 \pm 18,79$ нг/мл зі статистично вірогідною різницею між групами дослідження. Тобто дефіцит вітаміну D у дітей асоціювався з підвищенням частоти повторних респіраторних інфекцій і хронічного кашлю [34]. Однак автори вивчали рецидивуючі інфекції

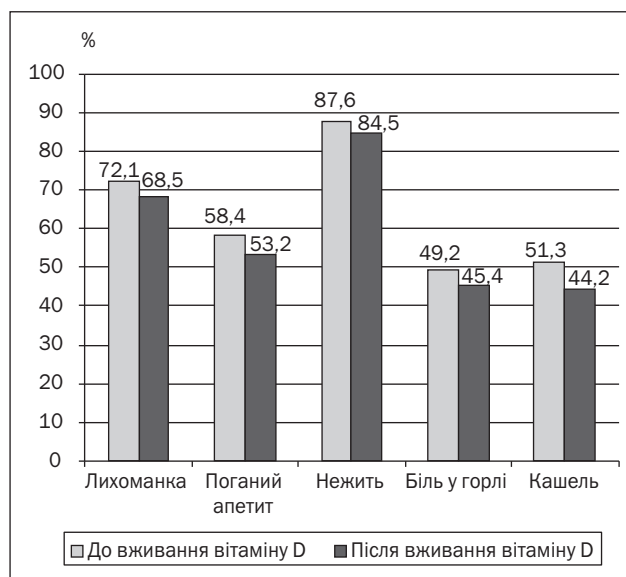


Рисунок 3. Характеристика клінічних симптомів ГРІ

Таблиця 3. Порівняльна характеристика групи до і після вживання вітаміну D за критеріями дослідження

Критерій дослідження	До вживання добавок VD	Після вживання добавок VD	p
Середня частота епізодів ГРІ за період дослідження, M ± SD	8,7 ± 1,7	6,8 ± 1,2	< 0,001
Вираженість клінічної картини епізоду ГРІ за кількістю симптомів, M ± SD	5,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	< 0,001
Вираженість клінічної картини епізоду ГРІ за кількістю балів, Me (Q1-Q3)	9,2 (8,11–10,67)	7,4 (6,86–7,66)	< 0,001
Середня тривалість епізоду ГРІ, M ± SD	6,0 ± 1,7	5,7 ± 1,5	0,003
Кількість амбулаторних відвідувань за рік, Me (Q1-Q3)	5 (4–5)	4 (3,5–4)	0,004
Кількість призначень антибіотиків за рік, n (%)	0	4 (7,7)	< 0,001
	1	36 (69,2)	
	2	11 (21,2)	
	3	1 (1,9)	

як верхніх, так і нижніх шляхів (пневмонія), тоді як у нашому дослідженні випадки пневмонії виключали, а рівень вітаміну D був дещо вищий.

Подібно до результатів наших досліджень зменшення частоти й тривалості епізодів ГРІ після прийому вітаміну D отримали індійські вчені [18]. За даними цих досліджень, до прийому вітаміну D діти хворіли 5–6 разів на рік, а після отримання добавок VD — 3–4 рази за період спостереження. У нашому дослідженні частота ГРІ у дітей до початку лікування була майже в два рази вищою (8–9 разів на рік), хоча так само вірогідно зменшилася після призначення вітаміну D. Така різниця може бути обумовлена різницею контингенту дітей: індійські автори досліджували дітей віком 1–5 років, які хворіли на ГРІ з частотою понад 3 рази на рік, що вважали рекурентним перебігом ГРІ.

Також, як і в нашій роботі, J. Xiao, W. He (2021) продемонстрували, що вітамін D знижує захворюваність на інфекції дихальних шляхів у дітей. Кількість інфекцій дихальних шляхів вірогідно знизилась після вживання VD з $6,58 \pm 0,12$ до $2,25 \pm 0,11$ епізоду на рік ($p < 0,05$). Однак терапевтичний ефект був отриманий в іншій віковій групі (до 6 років) і внаслідок більш тривалого курсу лікування (800 МО вітаміну D, три курси по 20 днів) [46].

Профілактичний ефект дотації вітаміну D щодо розвитку інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей, особливо на фоні дефіциту 25(OH)D, також був показаний в інших роботах [1, 3, 20, 29].

У той же час на перебіг рецидивуючих інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей (пневмонії), як показують дані літератури [11, 14, 26, 47, 48], призначення вітаміну D не впливає, за винятком застосування одноразових мегадоз вітаміну D, що здатні зменшити тривалість пневмонії і ризик смерті від пневмонії [25].

Отже, попередні РКД і метааналізи повідомляли про суперечливі висновки щодо впливу добавок вітаміну D на перебіг ГРІ.

У нашому дослідженні основні відмінності від результатів інших робіт були пов'язані з різним контингентом досліджених дітей, відсутністю чітких критеріїв

визначення рекурентних респіраторних інфекцій у дітей і відокремленням інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів при вивченні частоти рецидивів ГРІ.

Наше дослідження підтверджує висновки робіт інших авторів, які вказують на значну роль саплементації вітаміну D у зменшенні частоти респіраторних захворювань і зниженні тривалості й вираженості клінічної картини епізоду ГРІ.

Здатність вітаміну D корегувати імунну відповідь, що активно вивчається в усьому світі в останні десятиліття, є найважливішим аргументом на користь саплементації цього мікронутрієнта в раціон дітей і дорослих в осінньо-зимовий період і навіть протягом усього життя.

Висновки

1. У дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями рівень 25(OH)D у сироватці крові коливався від 11,1 до 29,9 нг/мл (з медіанними значеннями 23,3 (17,8–26,9) нг/мл). Причому в 42,3 % дітей спостерігали дефіцит вітаміну D із середніми значеннями 16,8 (15,9–18,4) нг/мл.

2. Діти з дефіцитом вітаміну D хворіли вірогідно частіше, ніж діти з достатнім рівнем 25(OH)D у сироватці крові ($p < 0,001$).

3. Призначення вітаміну D у дозі 500–1000 МО протягом 2 місяців призвело до зниження частоти епізодів ГРІ у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями з $8,7 \pm 1,7$ разів перед вживанням VD до $6,8 \pm 1,2$ разів на рік після вживання вітаміну D.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2021 Jan;6(1):e003176. doi:10.1136/bmjgh-2020-003176.
2. Antypkin YuG, Chumachenko NG, Umanets TR, Lapshin VF. The aspects of respiratory organs pathological conditions dynamics among child population. *Sovremennaya pediatriya*. 2016;(74):73–77. (in Ukrainian).

3. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 May 4;25(6):1088-1095. doi:10.1093/ibd/izy346.
4. Asghari A, Bagheri Z, Jalessi M, et al. Vitamin D Levels in Children with Adenotonsillar Hypertrophy and Otitis Media with Effusion. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2017 Jan;29(90):29-33.
5. Atrushi AM. The association of subclinical Vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in children under 5 years in Duhok. *Med J Babylon*. 2019;16(4):271-275. doi:10.4103/MJBL.MJBL_112_18.
6. Berry DJ, Hesketh K, Power C. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr*. 2011;106(9):1433-1440. doi:10.1017/S0007114511001991.
7. Brealey JC, Sly PD, Young PR, Chappell KJ. Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood. *FEMS Microbiol Lett*. 2015 May;362(10):fnv062. doi:10.1093/femsle/fnv062.
8. Bouillon R, Antonio L. Nutritional rickets: Historic overview and plan for worldwide eradication. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Apr;198:105563. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105563.
9. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015 Apr 22;7(4):3011-3021. doi:10.3390/nu7043011.
10. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020 Jul 15;12(7):2097. doi:10.3390/nu12072097.
11. Chowdhury F, Shahid ASMSB, Tabassum M, et al. Vitamin D supplementation among Bangladeshi children under-five years of age hospitalised for severe pneumonia: A randomised placebo controlled trial. *PLoS One*. 2021 Feb 19;16(2):e0246460. doi:10.1371/journal.pone.0246460.
12. Collak A, Bozaykut A, Demirel B, Sezer RG, Seren LP, Dogru M. Serum vitamin D levels in children with recurrent tonsillopharyngitis. *North Clin Istanbul*. 2014 Aug 3;1(1):13-18. doi:10.14744/nci.2014.76486.
13. Dehn Lunn A. Reducing inappropriate antibiotic prescribing in upper respiratory tract infection in a primary care setting in Kolkata, India. *BMJ Open Qual*. 2018 Nov 20;7(4):e000217. doi:10.1136/bmj-2017-000217.
14. Gupta P, Dewan P, Shah D, et al. Vitamin D Supplementation for Treatment and Prevention of Pneumonia in Under-five Children: A Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial. *Indian Pediatr*. 2016 Nov 15;53(11):967-976. doi:10.1007/s13312-016-0970-5.
15. Haugen J, Basnet S, Hardang IM, et al. Vitamin D status is associated with treatment failure and duration of illness in Nepalese children with severe pneumonia. *Pediatr Res*. 2017 Dec;82(6):986-993. doi:10.1038/pr.2017.71.
16. Gurianov VG, Lyakh YuYe, Parij VD, et al. Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezul'tativ medychnyh doslidzhen' u paketi EZR (R-statistics): navchal'nyj posibnyk. [Handbook to biostatistics. Analysis of medical research results in the EZR package (R-statistics): a guide]. Kyiv: Vistka; 2018. 206 p. (in Ukrainian).
17. Jacobs B, Young NL, Dick PT, et al. Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale (CARIFS): development of a valid measure for childhood respiratory infections. *J Clin Epidemiol*. 2000 Aug;53(8):793-799. doi:10.1016/s0895-4356(99)00238-3.
18. Jadhav SA, Khanwelkar CC, Jadhav A, Seshla S. Vitamin D supplementation in the prevention of recurrent acute respiratory tract infections in children aged <5 years. *J Med Sci*. 2021;41(3):129-133. doi:10.4103/jmedsci.jmedsci_101_20.
19. Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, Babusikova E, Banovci P. Recurrent Respiratory Infections in Children - Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. In: Martin-Loeches I, editor. *Bronchitis*. London, UK: IntechOpen; 2011 Aug 23. 220 p. doi:10.5772/19422.
20. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 May;9(5):276-292. doi:10.1016/S2213-8587(21)00051-6.
21. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):452-458. doi:10.1038/bmt.2012.244.
22. Karatekin G, Kaya A, Saliho lu O, Balci H, Nuho lu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Apr;63(4):473-477. doi:10.1038/sj.ejcn.1602960.
23. Kongsbak M, von Essen MR, Levring TB, et al. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. *BMC Immunol*. 2014 Sep 18;15:35. doi:10.1186/s12865-014-0035-2.
24. Livandovska A. Recurrent respiratory infections in children: features of medical support. Available from: <https://www.vz.kiev.ua/rekurentni-respiratorni-infektsiyi-u-ditej-osoblyvosti-medychnogo-suprovodu/>. (in Ukrainian).
25. Labib JR, Ibrahim SK, Ismail MM, et al. Vitamin D supplementation and improvement of pneumonic children at a tertiary pediatric hospital in Egypt: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 2;100(13):e25011. doi:10.1097/MD.00000000000025011.
26. Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, et al. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2012 Apr 14;379(9824):1419-1427. doi:10.1016/S0140-6736(11)61650-4.
27. Mandal A, Sahi PK. Serum Vitamin D Levels in Children with Recurrent Respiratory Infections and Chronic Cough: Correspondence. *Indian J Pediatr*. 2017 Feb;84(2):172-173. doi:10.1007/s12098-016-2224-x.
28. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019 Jan;23(2):1-44. doi:10.3310/hta23020.
29. Marushko YuV, Yesipova SI, Hyshchak TV, Boyko NS. Vitamin D sufficiency and the effect of its deficiency on the course of allergic diseases in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022;(126):101-108. doi:10.15574/SP.2022.126.101. (in Ukrainian).
30. Marushko YuV, Hyshchak TV. Prevention of vitamin D deficiency in children. The state of the problem in the world and in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021;(116):36-45. doi:10.15574/SP.2021.116.36. (in Ukrainian).
31. Marushko YuV, Esipova SI, Hyshchak TV. Influence of vitamin D provision on the course of acute respiratory infections in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021;(119):73-80. doi:10.15574/SP.2021.119.73. (in Ukrainian).
32. McAllister DA, Liu L, Shi T, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019 Jan;7(1):e47-e57. doi:10.1016/S2214-109X(18)30408-X.
33. O'Connor R, O'Doherty J, O'Regan A, Dunne C. Antibiotic use for acute respiratory tract infections (ARTI) in primary care; what factors affect prescribing and why is it important? A narrative review. *Ir J Med Sci*. 2018 Nov;187(4):969-986. doi:10.1007/s11845-018-1774-5.
34. zdemir B, Kksal BT, Karaka NM, Tekindal MA, zbek Y. Serum Vitamin D Levels in Children with Recurrent Respiratory Infections and

Chronic Cough. *Indian J Pediatr.* 2016 Aug;83(8):777-782. doi:10.1007/s12098-015-2010-1.

35. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Aug 21;16(17):3020. doi:10.3390/ijerph16173020.

36. Ransiszewska A, Grska E, Kotu A, Stelmaszczyk-Emmel A, Popko K, Ciepiela O. Recurrent respiratory tract infections in children - analysis of immunological examinations. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(2):167-173. doi:10.5114/ceji.2015.52830.

37. Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AH. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr.* 2010 Mar;99(3):389-393. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01594.x.

38. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One.* 2010 Jun 14;5(6):e11088. doi:10.1371/journal.pone.0011088.

39. Shahmiri M, Enciso M, Adda CG, Smith BJ, Perugini MA, Mechler A. Membrane Core-Specific Antimicrobial Action of Cathelicidin LL-37 Peptide Switches Between Pore and Nanofibre Formation. *Sci Rep.* 2016 Nov 30;6:38184. doi:10.1038/srep38184.

40. Sousa FH, Casanova V, Findlay F, et al. Cathelicidins display conserved direct antiviral activity towards rhinovirus. *Peptides.* 2017 Sep;95:76-83. doi:10.1016/j.peptides.2017.07.013.

41. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018 Nov;18(11):1191-1210. doi:10.1016/S1473-3099(18)30310-4.

42. Vertegel AA, Ovcharenko LS. The vitamin D sufficiency in children with recurrent bronchitis. *Georgian Med News.* 2014 Jun;(231):55-59. (in Russian).

43. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):1142-1152. doi:10.1542/peds.2008-1862.

44. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of sub-clinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Apr;58(4):563-567. doi:10.1038/sj.ejcn.1601845.

45. Williams MR, Greene G, Naik G, Hughes K, Butler CC, Hay AD. Antibiotic prescribing quality for children in primary care: an observational study. *Br J Gen Pract.* 2018 Feb;68(667):e90-e96. doi:10.3399/bjgp18X694409.

46. Xiao J, He W. The immunomodulatory effects of vitamin D drops in children with recurrent respiratory tract infections. *Am J Transl Res.* 2021 Mar 15;13(3):1750-1756.

47. Xiao L, Xing C, Yang Z, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2015 Oct 14;114(7):1026-1034. doi:10.1017/S000711451500207X.

48. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 9;11(11):CD008824. doi:10.1002/14651858.CD008824.pub2.

Отримано/Received 01.08.2023

Рецензовано/Revised 14.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 17.08.2023 ■

Information about authors

Yu. Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com; http://orcid.org/0000000180669369

S. Yesipova, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-8872-936X

T. Hyshchak, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; http://orcid.org/0000000279207914.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Yu. V. Marushko, S. I. Yesipova, T. V. Hyshchak
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The effect of vitamin D supplementation on the frequency and course of recurrent respiratory diseases in children

Abstract. Background. Recurrent and prolonged course of respiratory infections leads to the formation of chronic foci of inflammation, the persistence of viruses, impaired physical and psychomotor development, and a decrease in the child's immunity. Given the participation of vitamin D (VD) in the regulation of the body's immune response, the study of its role in the development and course of recurrent respiratory diseases in children remains relevant. The purpose is to study the effect of vitamin D supplementation on the frequency and course of recurrent respiratory diseases in children. **Materials and methods.** We examined 52 children with recurrent respiratory infections aged 4 to 10 years. Children were examined before and after VD supplementation according to the study criteria: the average frequency of acute respiratory infection (ARI) episodes per year, the severity of the clinical manifestations of ARI episode, its average duration, the frequency of antibiotic prescriptions and outpatient visits to the doctor. **Results.** It was found that at the beginning of the examination, the level of 25(OH)D in the blood serum ranged from 11.1 to 29.9 ng/ml, 22 (42.3 %) children had VD deficiency. An analysis

of the frequency of ARI episodes per year showed that children with VD deficiency were ill more often than children with a sufficient level of VD ($p < 0.001$). According to the results of the study, it was found that VD supplementation contributes to a decrease in the frequency of ARI episodes from 8.7 ± 1.7 to 6.8 ± 1.2 times a year ($p < 0.001$), a decrease in the average number of symptoms of an episode of acute respiratory infections per year from 5.5 ± 0.5 to 4.5 ± 0.5 and their manifestations from 9.2 to 7.41 points ($p < 0.001$), a decrease in the duration of ARI episode from 6.0 ± 1.7 to 5.7 ± 1.5 days ($p = 0.003$), as well as a decrease in the number of outpatient visits from 5 to 4 ($p = 0.004$) and antibiotic prescriptions from 61 to 38 ($p < 0.001$). **Conclusions.** VD supplementation improves the course of respiratory diseases in children. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki principles. The study protocol was adopted by the ethics committee of the institution indicated in the work. The informed consent of the children's parents was obtained.

Keywords: vitamin D; children; deficiency; recurrent respiratory diseases