

Влияние экзогенных и генетических факторов на уровень витамина D у детей с бронхиальной астмой в трех регионах Российской Федерации

Е.В.Лошкова^{1,2}, Е.И.Кондратьева^{1,2}, Л.Я.Климов³, Н.А.Ильенкова^{2,4}, Л.В.Степанова⁴, Ю.Л.Мельяновская^{1,2}, С.В.Долбня³, Е.К.Жекайте^{1,2}, Ю.Л.Мизерницкий⁵, С.Э.Дьякова^{1,5}, Е.С.Никонова¹

¹Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Российская Федерация;

²Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова, Москва, Российская Федерация;

³Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация;

⁴Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф.Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация;

⁵Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация

Высокая распространенность и социально-экономическое бремя бронхиальной астмы (БА) побуждают ученых продолжать активное изучение как экзогенных, так и генетических факторов, влияющих на течение БА. Связь между дефицитом витамина D и БА у детей показана во многих исследованиях. Работы по анализу содержания витамина D у пациентов с БА часто проводятся без учета географического положения и уровня инсоляции, а также нередко выполнены на небольших выборках пациентов, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Исследования, посвященные связи генетических полиморфизмов гена *VDR* и БА с комплексным анализом влияния экзогенных и эндогенных факторов, единичны и дают разноречивые результаты.

Цель. Изучить содержание 25(OH)D у детей с бронхиальной астмой в зависимости от экзогенных (регион проживания, объем базисной терапии, поступление витамина D с пищей, саплементация рациона холекальциферолом) и эндогенных (пол, возраст, особенности течения БА, генотипы полиморфизмов гена *VDR*) факторов.

Пациенты и методы. В исследование включены 160 детей с БА (медиана возраста 8,55 года), группу сравнения составили 333 ребенка (медиана возраста – 6,4 года). Всем обследованным было проведено определение содержания кальцидиола в различные сезоны года. Тестирование полиморфных вариантов гена *VDR* (с.1206T>C, с.1175-9G>T, с.152T>C, с.1174+283G>A) проведено методом полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. Средний уровень 25(OH)D у пациентов с БА и здоровых детей достоверно отличался и составил 21,3 и 29,6 нг/мл соответственно ($p < 0,01$). Выявлено, что 89,62% пациентов с БА и 60,8% здоровых детей имели низкую обеспеченность витамином D ($p < 0,05$). Частота выраженного дефицита у детей с БА составила 23,7%, среди здоровых выраженного дефицита не зарегистрировано. Концентрация 25(OH)D 10–20 нг/мл чаще наблюдалась при БА (46,66%) по сравнению со здоровыми детьми (26,5%). Установлено, что недостаточность 25(OH)D (21–29 нг/мл) чаще регистрировалась у здоровых детей (34,3%) по сравнению с детьми с БА (19,25%, $p < 0,05$). Низкая обеспеченность 25(OH)D наблюдается у 92,6% пациентов с БА из Красноярска, у всех пациентов с БА из Ставрополя и у 70,6% пациентов с БА из Москвы. Не выявлено влияния содержания витамина D в пище на концентрацию 25(OH)D в крови. Прием витамина D в дозах 500–1500 МЕ в сутки не позволяет значимо увеличить содержание 25(OH)D и достигнуть оптимального статуса витамина D. Пациенты с минорным генотипом AA полиморфизма *BsmI* гена *VDR* не реагируют повышением содержания 25(OH)D в ответ на саплементацию.

Заключение. Таким образом, статус витамина D при БА в России не зависит от климато-географических особенностей региона проживания, поступления витамина D с пищей и продолжительности солнечного сияния при проведении профилактики стандартными дозами холекальциферола, а определяется полом, возрастом, сезоном года, отсутствием приема или приемом низкой профилактической дозы холекальциферола (<1000 МЕ), а также влиянием полиморфизма *BsmI* гена *VDR*.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, витамин D, саплементация, ген *VDR*

Для цитирования: Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Климов Л.Я., Ильенкова Н.А., Степанова Л.В., Мельяновская Ю.Л., Долбня С.В., Жекайте Е.К., Мизерницкий Ю.Л., Дьякова С.Э., Никонова Е.С. Влияние экзогенных и генетических факторов на уровень витамина D у детей с бронхиальной астмой в трех регионах Российской Федерации. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(2): 104–114. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-2-104-114

Для корреспонденции:

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Медико-генетического научного центра им. академика Н.П.Бочкова; заместитель директора Научно-исследовательского клинического института детства

Адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

Телефон: (495) 111-0303

ORCID: 0000-0001-6395-0407

Статья поступила 12.02.2024, принята к печати 27.04.2024

For correspondence:

Elena I. Kondratyeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases of the Bochkov Research Centre for Medical Genetics; Deputy Director of the Research Clinical Institute of Childhood

Address: 1 Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation

Phone: (495) 111-0303

ORCID: 0000-0001-6395-0407

The article was received 12.02.2024, accepted for publication 27.04.2024

The influence of exogenous and genetic factors on the level of vitamin D in children with bronchial asthma in three regions of the Russian Federation

E.V.Loshkova^{1,2}, E.I.Kondratyeva^{1,2}, L.Ya.Klimov³, N.A.Ilenkova^{1,4}, Yu.L.Melyanovskaya^{1,2}, L.V.Stepanova⁴, S.V.Dolbnya³, E.K.Zhekaite^{1,2}, Yu.L.Mizernitsky⁵, S.E.Diakova^{1,5}, E.S.Nikonova¹

¹Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation;

²Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation;

³Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation;

⁴V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation;

⁵Yu.E.Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The high prevalence and socioeconomic burden of bronchial asthma (BA) encourage scientists to continue active study of both exogenous and genetic factors influencing the course of BA. The connection between vitamin D deficiency and asthma in children has been shown in many studies. Work on the analysis of vitamin D content in patients with asthma is often carried out without taking into account the geographical location and level of insolation, and is also often performed on small samples of patients, which makes it difficult to interpret the results obtained. Studies devoted to the connection between genetic polymorphisms of the *VDR* gene and AD with a comprehensive analysis of the influence of exogenous and endogenous factors are rare and provide contradictory results. That is why the present study compared the supply of vitamin D with clinical phenotypes of asthma, the response to cholecalciferol supplementation and genetic markers that influence 25(OH)D metabolism among children of three equidistant regions of the Russian Federation.

Objective. To study the 25(OH)D content of children with bronchial asthma (BA) depending on exogenous factors (region of residence, volume of basic therapy, intake of vitamin D from food, dietary supplementation with cholecalciferol) and endogenous factors (gender, age, course characteristics AD, *VDR* gene polymorphism genotypes).

Patients and methods. The study included 160 children with asthma (median age 8.55 years), the comparison group consisted of 333 children (median age 6.4 years). All subjects were assessed for calcidiol levels in different seasons of the year. Testing of polymorphic variants of the *VDR* gene (c.1206T>C, c.1175-9G>T, c.152T>C, c.1174+283G>A) was carried out using PCR and RFLP analysis.

Results. The average level of 25(OH)D in patients with BA and healthy children was significantly different and was 21.3 ng/ml in patients with BA and 29.6 ng/ml in healthy children ($p < 0.01$). It was revealed that 89.62% of patients with asthma and 60.8% of healthy children had a low supply of vitamin D ($p < 0.05$). The frequency of severe deficiency in children with asthma was 23.7%; no pronounced deficiency was recorded among healthy children. A 25(OH)D concentration of 10–20 ng/ml was more often observed in asthma (46.66%) compared to healthy children (26.5%). It was found that 25(OH)D deficiency 21–29 ng/ml was more often recorded in healthy children (34.3%) compared to BA (19.25%, $p < 0.05$). Low 25(OH)D levels are observed among 92.6% of patients with BA from Krasnoyarsk, among all patients with BA from Stavropol and 70.6% of patients with BA from Moscow. There was no effect of vitamin D content in food on the concentration of 25(OH)D in the blood. Taking vitamin D in doses from 500 IU to 1500 IU per day does not significantly increase the level of 25(OH)D and achieve optimal vitamin D status. Patients with the minor genotype AA of the BsmII *VDR* gene polymorphism do not respond by increasing the level of 25(OH)D in response for supplementation.

Conclusion. The status of vitamin D in asthma in the Russian Federation does not depend on the climatic and geographical characteristics of the region of residence, the intake of vitamin D from food and PSS during prophylaxis with standard doses of cholecalciferol, but is determined by gender, age, season of the year, lack of intake or intake of a low preventive dose cholecalciferol (less than 1000 IU), as well as the influence of BsmII polymorphism of the *VDR* gene.

Key words: bronchial asthma, children, vitamin D, supplementation, *VDR* gene

For citation: Loshkova E.V., Kondratyeva E.I., Klimov L.Ya., Ilenkova N.A., Melyanovskaya Yu.L., Stepanova L.V., Dolbnya S.V., Zhekaite E.K., Mizernitsky Yu.L., Diakova S.E., Nikonova E.S. The influence of exogenous and genetic factors on the level of vitamin D in children with bronchial asthma in three regions of the Russian Federation. *Vopr. prakt. pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2024; 19(2): 104–114. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2024-2-104-114

Высокая распространенность и социально-экономическое бремя бронхиальной астмы (БА) побуждают ученых продолжать активное изучение как экзогенных, так и генетических факторов, влияющих на течение БА [1, 2]. Связь между дефицитом витамина D и БА у детей показана во многих исследованиях [3–10]. Активные метаболиты витамина D при соединении с геном рецептора витамина D (*VDR*) регулируют транскрипцию генов, участвующих в воспалении и иммуномодуляции на уровне эпителия дыхательных путей [5, 11]. Витамин D подавляет провоспалительные цитокины – интерлейкин-2 (IL-2), IL-17 и IL-13, а также интерферон- γ (IFN- γ), ингибирует провоспалительный IL-4 и стимулирует противовоспалительный IL-10 [5, 11, 12].

Кроме того, холекальциферол сдвигает баланс иммунного ответа от Th1- к Th2-фенотипу [11, 12].

Влияние витамина D на активность воспалительного процесса в респираторном тракте существенным образом ассоциировано с клинической эффективностью использования ингаляционных глюкокортикостероидов, ключевого способа пролонгированной терапии астмы [14]. Благодаря своим иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствам витамин D может оказывать влияние на тяжесть и уровень контроля симптомов при БА у детей [15–17].

Сегодня понятна абсолютная необходимость изучения генетического контроля со стороны полиморфизмов гена *VDR* за течением БА, функцией легких, влиянием на обеспе-

ченность витамином D [6–10, 18]. Однако становится все очевиднее, что прием витамина D с пищей далеко не всегда сопровождается увеличением его концентрации в крови [19]. Также очевиден и тот факт, что часто пациенты демонстрируют различный ответ на саплементацию препаратами холекальциферола вплоть до его полного отсутствия [20, 21]. Возникает вопрос: такая невосприимчивость к саплементации и отсутствие ответа на обогащение рациона питания генетически детерминирована, т.е. существуют лица, т.н. «non-responder», или же для ответа на саплементацию достаточно приема высоких доз витамина D по сравнению с общепринятыми. Параллельно появлению работ, демонстрирующих наличие ассоциации дефицита витамина D с тяжестью симптомов и снижением контроля БА, публикуются результаты исследований, демонстрирующих обратную корреляцию [6–10, 20, 23]. Работы по анализу содержания витамина D у пациентов с БА зачастую проводятся без учета географического положения и уровня инсоляции, а также нередко выполнены на небольших выборках пациентов, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Исследования, посвященные связи генетических полиморфизмов гена *VDR* и БА с комплексным анализом влияния экзогенных и эндогенных факторов, единичны и не дают ответа на этот вопрос. Именно поэтому в настоящем исследовании сопоставлены обеспеченность витамином D с клиническими фенотипами БА, ответом на саплементацию холекальциферолом и генетическими маркерами, оказывающими влияние на метаболизм 25(OH)D среди детей трех равноудаленных регионов Российской Федерации.

Цель: изучить содержание 25(OH)D детей с бронхиальной астмой в зависимости от экзогенных (регион проживания, объем базисной терапии, поступление витамина D с пищей, саплементация рациона холекальциферолом) и эндогенных (пол, возраст, особенности течения БА, генотипы полиморфизма гена *VDR*) факторов.

Пациенты и методы

В исследование включены 160 детей (119 (74,22%) мальчиков и 41 (25,78%) девочка) из трех регионов России (Московская область – 58 детей, Красноярский край – 56, Ставропольский край – 46), возраст включения составил $9,21 \pm 3,85$; $8,55$ (5,76–12,27) года, а возраст установления диагноза БА – $5,67 \pm 3,42$; $5,00$ (3,00–8,00) лет. Критериями включения были: диагноз БА, возраст до 18 лет, подписание информированного согласия. Критерии исключения: наличие сопутствующих хронических микробно-воспалительных, аутоиммунных, наследственных заболеваний. Исследование «Алгоритм диагностики и коррекции дефицита витамина D у детей РФ» было одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ», протокол №9 от 8 декабря 2017 г.

Пациенты с БА Московского региона наблюдались в НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Минздрава Московской области. Пациенты Красноярского края наблюдались на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского

отделения РАН», КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С.Берзона», Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. Пациенты Ставропольского края наблюдались на базе Краевой детской клинической больницы г. Ставрополя. Диагноз БА устанавливался согласно критериям, утвержденным в международных и отечественных клинических рекомендациях [1, 2].

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие хронических и аутоиммунных заболеваний, синдрома мальабсорбции, подписание информированного согласия. Контрольную группу детей Московского региона, Красноярского и Ставропольского края в возрасте от 0 до 18 лет составили 333 ребенка (Московская область – 145 детей, Красноярский край – 137, Ставропольский край – 51). Среди обследованных здоровых детей ($n = 333$) было 147 (44,1%) мальчиков и 186 (55,9%) девочек, средний возраст составил $7,1 \pm 4,7$ года, медиана возраста – 6,4 года. В Московском регионе средний возраст детей контрольной группы составил $7,1 \pm 4,7$ года, медиана 5,9 года, в Красноярском крае – $7,0 \pm 5,2$ года, медиана возраста – 6,7 года, в Ставропольском крае – $8,1 \pm 4,8$ года, медиана возраста – 9,0 лет. В группе здоровых детей достоверных различий по возрасту и полу не отмечено.

Дозу холекальциферола фиксировали при каждом заборе крови, при условии ее приема не менее 1 мес. Здоровые дети использовали рекомендации по приему профилактических доз для детей для России, разработанные и представленные в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [24].

Дизайн исследования: сравнительное, открытое, проспективное, многоцентровое, когортное. Стратегия исследования предполагала комплексное изучение факторов, влияющих на развитие дефицита и недостаточности витамина D у детей: возраст, сезон года, регион проживания, продолжительность солнечного сияния (ПСС), пищевой рацион, фактический прием препаратов холекальциферола, генетические факторы. Исследования проводились во время каждого сезона года, т.е. четырежды в течение календарного года. Всего исследовано 433 образцов крови пациентов с БА и 445 образцов крови здоровых детей.

Данные о поступлении витамина D с пищей у пациентов с БА были получены с помощью анализа 3-дневного меню анкетно-опросным методом. На основании анкет с использованием программы ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии». (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ ФИПС №2016 660762 от 21.09.2016) рассчитано содержание витамина D в рационе.

Дети и подростки с БА использовали рекомендации по приему профилактических доз витамина D, разработанные и представленные в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [24].

Материалом исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови стандартным методом.

Количество исследований уровня 25(OH)D, выполненных при БА и в группе здоровых детей, представлено в табл. 1.

Таблица 1. Количество образцов крови здоровых детей и пациентов с бронхиальной астмой, получающих саплементацию холекальциферолом, n (%)

Table 1. Number of blood samples from healthy children and patients with bronchial asthma treated with cholecalciferol supplementation, n (%)

Доза холекальциферола, ME / Dose of cholecalciferol, MU	Дети 0–3 лет / Children 0–3 years old	Дети 4–10 лет / Children 4–10 years old	Дети 11–18 лет / Children 11–18 years old
Здоровые дети / Healthy children			
0	26 (24,3)	87 (44,8)	93 (64,8)
1–1000	54 (50,5)	60 (30,9)	35 (24,1)
1001–1500	18 (16,8)	34 (17,5)	9 (6,2)
≥1500	9 (8,4)	13 (6,7)	7 (4,8)
Всего / Total	107 (100,0)	194 (100,0)	144 (100,0)
Пациенты с бронхиальной астмой / Patients with bronchial asthma			
0	12 (54,5)	90 (75,0)	240 (82,5)
1–1000	3 (13,6)	10 (8,3)	15 (5,2)
1001–1500	2 (9,0)	14 (11,7)	19 (6,5)
≥1500	5 (22,9)	6 (5,0)	17 (5,8)
Всего / Total	22 (100,0)	120 (100,0)	291 (100,0)

Данные о ПСС в регионах проживания детей (количество солнечных часов в месяц в изучаемые годы) были получены из архива метеорологической службы для каждого региона (<http://meteoweb.ru.>) (рис. 1).

Оценка обеспеченности детей витамином D осуществлялась на основании определения концентрации 25(OH)D в сыворотке, которое проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Euroimmune AG (Германия) с применением планшетного спектрофлуориметра EnSpire (PerK iN Elmer, Финляндия). Диапазон измерения этого анализа составляет от 4 нг/мл (10 нмоль/л) до 150 нг/мл (375 нмоль/л).

Интерпретацию результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов: за нормальное содержание 25(OH)D принимали концентрацию >30 нг/мл, недостаточностью витамина D считали концентрацию 25(OH)D

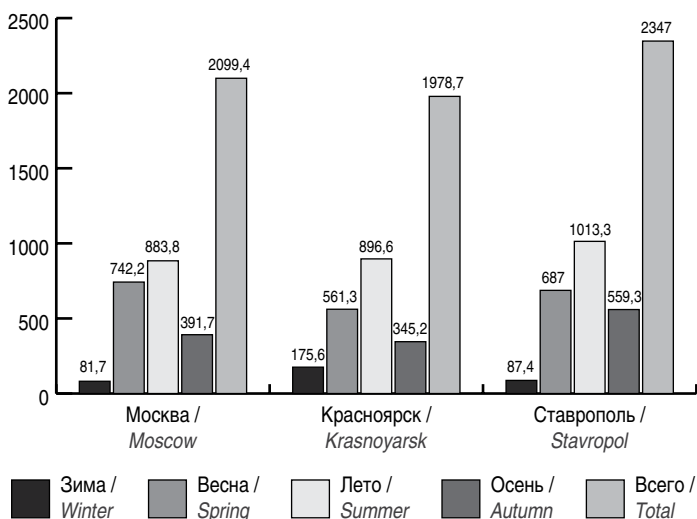


Рис. 1. Характеристика продолжительности солнечного сияния в трех регионах России, ч.

Fig. 1. Characteristics of the duration of sunshine in three regions of Russia, h.

Таблица 2. Характеристика исследованных полиморфизмов гена VDR

Table 2. Characteristics of the studied polymorphisms of the VDR gene

Ген / Gene	Локус / Locus	Праймер / Primer
VDR	c.2T>C (FokI)	F 5' GCCAGCTATGTAGGGCGAAT R 5' AGGAGGGCTCACCTGAAGAA
VDR	c.1056T>C (TaqI)	F 5' CTGAGAGCTCCTGTGCCTTC R 5' ACAAGGGGCGTTAGCTTCAT
VDR	c.1024+283G>A (BsmI)	F 5' CCTGAAGGGAGACGTAGCAA R 5' CACTGCACATTGCCTCCAAA

в плазме крови 20–29 нг/мл, дефицитом – 10–19 нг/мл, выраженным дефицитом – <10 нг/мл [25]. Низкая обеспеченность регистрировалась при объединении всех пациентов с концентрацией 25(OH)D <30 нг/мл.

Образцы сыворотки были взяты в рамках рутинного лабораторного обследования в региональных центрах, заморожены и сохранены при температуре -20°C, лабораторные исследования для всех образцов выполнялись одновременно в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова» в научно-клиническом отделе муковисцидоза.

Для молекулярно-генетических исследований использовали метод выделения тотальной ДНК из цельной крови пациентов стандартным методом фенол-хлороформной экстракции; метод генотипирования полиморфных вариантов генов с помощью полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Исследовали следующие полиморфные варианты FokI, TaqI, BsmI гена VDR. Анализ полиморфных вариантов гена VDR проводили методом рестрикционного анализа (ПДРФ). Характеристика изученных полиморфизмов гена VDR (TaqI 1206T>C(A>G), Apal (c.1175-49G>T), FokI (c.152T>C), по Pct I (BsmI) (c.1174+283G>A) представлена в табл. 2.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ AtteStat, IBM SPSS Statistics 24. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для определения типа распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Все анализируемые распределения были отличными от нормального. Для непараметрических количественных данных определяли медиану (Me), а также 1-й и 3-й квартили [1Q; 2Q]. В целях сопоставления полученных выборок по количественному признаку использовался U-критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Для оценки статистической значимости различий между качественными данными использовали критерий Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок и точный критерий Фишера (если один из показателей был <4, а общее число показателей <30). Для оценки связи между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмэна (r) и Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных детей с БА преобладали мальчики, 60% обследованных включены в возрасте 11–18 лет. По полу и возрасту пациенты из разных регионов были сопоставимы. Дети наблюдались с атопической БА, 83,01% пациентов имели симптомы круглогодичного аллергического ринита,

Таблица 3. Клиническая характеристика обследованных пациентов с БА в трех регионах России ($M \pm m$; Me (Q1–Q3)), n (%)
 Table 3. Clinical characteristics of examined patients with BA in three regions of Russia ($M \pm m$; Me (Q1–Q3)), n (%)

Признак / Feature	Москва / Moscow	Красноярск / Krasnoyarsk	Ставрополь / Stavropol	Всего детей / Total number of children	p
	1	2	3		
Всего, n / Total, n	58 (100,0)	56 (100,0)	46 (100,0)	160 (100,0)	
Пол М, n (%) / Gender M, n (%)	48 (82,75)	37 (66,0)	34 (73,91)	119 (74,38)	>0,01
Пол Ж, n (%) / Sex F, n (%)	10 (17,25)	19 (34,0)	12 (26,09)	41 (25,62)	>0,01
Возраст / Age					
4–10 лет, n (%) / 4–10 years old, n (%)	23 (39,65)	25 (44,64)	16 (34,78)	63 (39,37)	>0,01
11–18 лет, n (%) / 11–18 years old, n (%)	35 (60,35)	31 (55,36)	30 (65,22)	96 (60,63)	>0,01
Средний возраст включения, лет / Average age of accrual, years	11,17 ± 2,87; 11,00 (9,00–14,00)	11,56 ± 2,97; 11,25 (9,40–14,00)	11,71 ± 3,87; 13,00 (10,00–15,00)	11,46 ± 3,21; 11,70 (9,10–14,00)	>0,01
Возраст постановки диагноза, лет / Age of diagnosis, years old	3,31 ± 2,42; 3,00 (2,00–4,00)	8,26 ± 2,41; 8,50 (7,00–10,00)	5,46 ± 3,35; 5,00 (3,00–6,00)	5,67 ± 3,42; 5,00 (3,00–8,00)	<0,01
Степень тяжести бронхиальной астмы / Severity of bronchial asthma					
Легкая интермиттирующая, n (%) / Mild intermittent, n (%)	1 (1,72)	0	19 (41,30)	20 (12,57)	<0,01
Легкая персистирующая, n (%) / Mild persistent, n (%)	0	28 (50,0)	10 (21,74)	38 (23,89)	<0,01
Среднетяжелая, n (%) / Moderately severe, n (%)	24 (41,38)	27 (49,0)	7 (15,22)	58 (36,47)	$p_{1-2} > 0,01$ <0,01
Тяжелая, n (%) / Severe, n (%)	33 (56,9)	1 (1,0)	10 (21,74)	44 (27,67)	<0,01
Уровень контроля / Level of control					
Контролируемая, n (%) / Controlled, n (%)	19 (32,75)	22 (39,28)	23 (50,0)	64 (40,0)	>0,01
Частично контролируемая, n (%) / Partially controlled, n (%)	37 (63,79)	1 (1,8)	7 (15,22)	45 (28,13)	<0,01
Неконтролируемая, n (%) / Uncontrolled, n (%)	2 (3,46)	33 (58,92)	16 (34,78)	51 (31,87)	<0,01

p – уровень значимости различий, применялся критерий Манна–Уитни для количественных данных и критерий Пирсона (χ^2) для оценки связи между качественными признаками.
 p – significance level of differences, Mann–Whitney test for quantitative data and Pearson test (χ^2) to assess the relationship between qualitative features were used.

12,57% – атопического дерматита. По частоте превалировало среднетяжелое течение БА (36,47%), 40,0% детей имели полный контроль над симптомами БА (табл. 3).

Средний уровень 25(OH)D у пациентов с БА и здоровых детей достоверно отличался и составил 21,3 и 29,6 нг/мл соответственно ($p < 0,01$).

При сравнении обеспеченности 25(OH)D детей с БА и здоровых детей показано, что 89,62% пациентов с БА имели низкую обеспеченность витамином D, что значимо чаще, чем у здоровых детей (60,8%, $p < 0,05$). Обращает на себя внимание высокая частота выраженного дефицита (23,7%) у детей с БА. Среди здоровых детей не было зарегистрировано значений 25(OH)D <10 нг/мл. Концентрация 25(OH)D 10–20 нг/мл чаще наблюдалась при БА (46,66%) по сравнению со здоровыми детьми (26,5%). Установлено, что недостаточность 25(OH)D (21–29 нг/мл) чаще регистрировалась у здоровых детей (34,3%) по сравнению с детьми с БА (19,25%, $p < 0,05$). Нормальное содержание 25(OH)D в 4 раза чаще выявлено в контрольной группе (рис. 2).

Анализ обеспеченности витамином D в зависимости от региона проживания показал, что низкая обеспеченность 25(OH)D наблюдается у 92,6% пациентов с БА из Красноярска, у всех пациентов с БА из Ставрополя и у 70,6% пациентов с БА из Москвы. Эти данные не взаимосвязаны с ПСС, поскольку среди регионов по ПСС лидирует Ставропольский край (2347,0 ч/год), затем следует Москва, где ПСС составила 2099,4 ч/год, и на последнем месте по ПСС находится Красноярск (1978,7 ч/год) (рис. 1).

Уровень 25(OH)D у пациентов с БА значимо ниже по сравнению с контролем в зимнее и осеннее время года, весной и осенью показатели 25(OH)D при БА и в контрольной группе не имеют значимых отличий. Но весной уровень 25(OH)D среди

здоровых детей и пациентов с БА соответствует недостаточности 25(OH)D, в то время как летом все группы детей имеют нормальные значения, исключая здоровых подростков.

Пациенты 4–10 лет с БА имели нормальный уровень 25(OH)D только в летний сезон, самые низкие значения

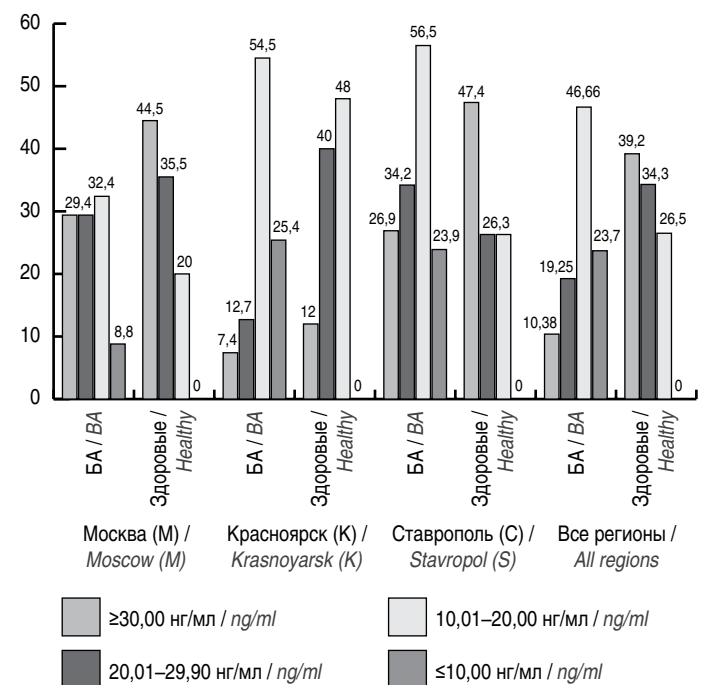


Рис. 2. Частота обеспеченности витамином D у детей с БА в трех регионах, %.

Fig. 2. Frequency of vitamin D supplementation in children with BA in three regions, %.

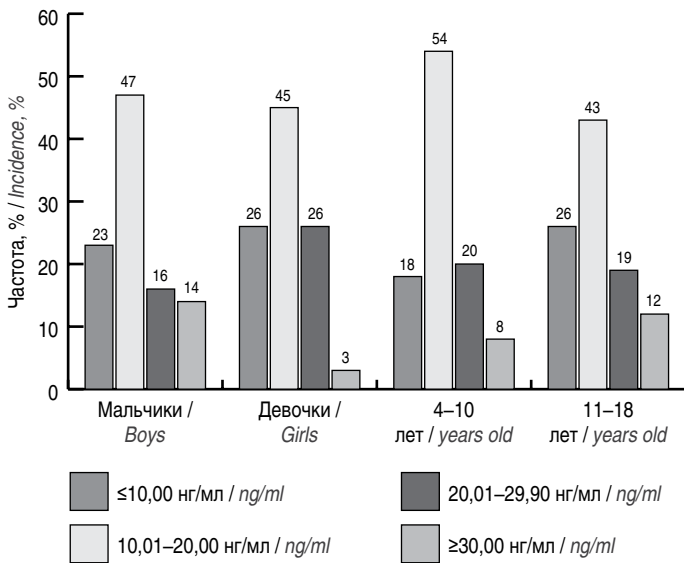


Рис. 3. Характеристика обеспеченности 25(OH)D детей с БА в зависимости от пола и возраста.

Fig. 3. Characteristics of 25(OH)D supply in children with AD according to gender and age.

25(OH)D, соответствующие дефициту витамина D, наблюдались зимой и осенью и значительно отличались от показателей здоровых детей, а весной регистрировалась недостаточность 25(OH)D. Здоровые дети 4–10 лет имели нормальный уровень 25(OH)D зимой и летом, недостаточность 25(OH)D выявлена весной и осенью.

Пациенты в возрасте 11–18 лет с БА имели нормальные значения 25(OH)D только в летний сезон года, зимой и осенью – дефицит 25(OH)D, весной – недостаточность 25(OH)D. Среди здоровых детей во все сезоны года была выявлена недостаточность 25(OH)D. Достоверные различия между детьми с БА и здоровыми детьми 11–18 лет зарегистрирова-

ны зимой, летом и осенью, причем зимой и осенью уровень 25(OH)D был ниже при БА, летом значения 25(OH)D оказались низкими в группе контроля (табл. 4).

Проанализирована структура обеспеченности 25(OH)D пациентов с БА в зависимости от пола (рис. 3). Установлено, что низкая обеспеченность витамином D чаще встречалась среди мальчиков (69,42%) по сравнению с девочками (30,58%). Выраженный дефицит, дефицит и недостаточность 25(OH)D также в 2 раза чаще наблюдались среди мальчиков по сравнению с девочками, а также среди детей 11–18 лет по сравнению с 4–10 летними пациентами.

Структура обеспеченности витамином D в зависимости от степени тяжести БА показала, что выраженный дефицит 25(OH)D регистрируется более чем у половины пациентов с легким течением БА (56,25%), дефицит 25(OH)D также чаще наблюдается при легкой БА. В целом низкая обеспеченность 25(OH)D чаще выявлялась при легком течении БА (рис. 4), вероятно, это обусловлено отсутствием саплементации в этой группе.

На фоне неконтролируемого течения БА низкая обеспеченность витамином D встречалась чаще нормального содержания 25(OH)D, в то время как среди пациентов с контролируемой и частично контролируемой БА нормальная обеспеченность витамином D регистрировалась значимо чаще. Необходимо отметить, что частота выраженного дефицита, дефицита и недостаточности 25(OH)D была самой высокой при отсутствии контроля над симптомами БА (рис. 5). Подтверждением вышеизложенного является увеличение количества приступов БА среди пациентов с низкой обеспеченностью 25(OH)D.

Со второй ступени базисной терапии наблюдается увеличение частоты гиповитаминоза D. Самая высокая частота выраженного дефицита и недостаточности 25(OH)D регистрируется среди пациентов на 3-й ступени лечения. Все пациенты, принимающие системные глюкокортикостерои-

Таблица 4. Уровень 25(OH)D (нг/мл) у пациентов с БА и здоровых детей в зависимости от возраста и сезона года, n
Table 4. 25(OH)D levels (ng/ml) in BA patients and healthy children according to age and season of the year, n

Сезон / Season	БА всего / BA in total	БА 4–10 лет / BA 4–10 years old	БА 11–18 лет / BA 11–18 years old	Контроль все / Control in total	Здоровые 4–10 лет / Healthy 4–10 years old	Здоровые 11–18 лет / Healthy 11–18 year old	p	
Группа / Group								
	1	2	3	4	5	6		
Зима / Winter	142 16,55 ± 8,46; 15,17 (10,55–21,07) p _{3-в} = 0,001 p _{3-л} = 0,001 p _{3-о} = 0,713	52 16,91 ± 6,02; 15,60 (12,50–20,70) p _{3-в} = 0,072 p _{3-л} = 0,001 p _{3-о} = 0,762	90 16,85 ± 9,55; 15,17 (9,50–23,00) p _{3-в} = 0,035 p _{3-л} = 0,001 p _{3-о} = 0,883	79 29,62 ± 12,96; 27,10 (21,00–35,70) p _{3-в} = 0,023 p _{3-л} = 0,851 p _{3-о} = 0,457	50 32,08 ± 14,55; 31,50 (22,90–36,90) p _{3-в} = 0,265 p _{3-л} = 0,455 p _{3-о} = 0,184	29 25,38 ± 8,25; 23,60 (19,10–31,70) p _{3-в} = 0,343 p _{3-л} = 0,371 p _{3-о} = 0,211		p ₁₋₄ = 0,001 p ₂₋₅ = 0,001 p ₃₋₆ = 0,001
Весна / Spring	70 21,17 ± 11,88; 17,45 (12,70–26,80) p _{в-л} = 0,001 p _{в-о} = 0,003	16 20,57 ± 8,62; 18,95 (12,50–27,15) p _{в-л} = 0,001 p _{в-о} = 0,217	54 20,56 ± 10,89; 17,45 (12,50–25,25) p _{в-л} = 0,001 p _{в-о} = 0,050	18 22,12 ± 10,11; 19,72 (14,71–25,31) p _{в-л} = 0,001 p _{в-о} = 0,218	7 26,61 ± 14,55; 23,72 (14,02–32,60) p _{в-л} = 0,028 p _{в-о} = 0,916	11 22,31 ± 10,85; 17,42 (14,75–26,87) p _{в-л} = 0,481 p _{в-о} = 0,935		p ₁₋₄ = 0,757 p ₂₋₅ = 0,192 p ₃₋₆ = 0,629
Лето / Summer	75 37,70 ± 14,58; 34,57 (29,10–45,18) p _{л-о} = 0,001	25 36,62 ± 11,23; 35,97 (31,11–41,64) p _{л-о} = 0,001	50 38,45 ± 16,03; 34,56 (29,07–46,12) p _{л-о} = 0,001	12 32,20 ± 12,22; 31,42 (25,86–45,21) p _{л-о} = 0,061	9 37,51 ± 8,63; 36,43 (27,84–45,11) p _{л-о} = 0,031	3 26,82 ± 17,22; 24,43 (18,14–44,50) p _{л-о} = 0,069		p ₁₋₄ = 0,591 p ₂₋₅ = 0,892 p ₃₋₆ = 0,001
Осень / Autumn	153 16,93 ± 9,15; 15,00 (10,10–21,33)	63 17,40 ± 8,75; 15,55 (11,15–22,21)	90 17,06 ± 9,77; 14,40 (10,10–23,00)	14 24,10 ± 10,16; 23,10 (19,00–32,40)	9 26,30 ± 9,10; 25,20 (14,00–34,40)	5 21,10 ± 13,10; 20,10 (13,00–29,30)		p ₁₋₄ = 0,001 p ₂₋₅ = 0,001 p ₃₋₆ = 0,034

p – уровень значимости различий, применялся критерий Манна–Уитни для количественных данных.
p – significance level of differences, Mann–Whitney test for quantitative data was used.

ды, имеют дефицит 25(OH)D. Назначение биологической терапии в проведенном исследовании не оказало влияния на обеспеченность 25(OH)D. Наличие у детей с БА аллергического ринита и аллергического дерматита негативно влияет на уровень 25(OH)D (рис. 6).

На следующем этапе были проанализированы экзогенные факторы, напрямую влияющие на обеспеченность витамином D. Воспроизведены суточный рацион детей с БА и прием с пищей витамина D. Пациенты были разделены на 3 группы по количеству витамина D, поступающего с пищей: в 1-ю группу включили детей с потреблением витамина D <0,5 мкг/сутки, во 2-ю – с потреблением витамина D 0,6–2 мкг/сутки, в 3-ю – с потреблением >2 мкг/сутки. Было выявлено, что увеличение потребления витамина D с пищей не вызывало значимого повышения концентрации 25(OH)D в крови [26].

Проведена оценка уровня 25(OH)D в зависимости от приема различных доз холекальциферола. Несмотря на рекомендации, посвященные профилактике гиповитаминоза D, холекальциферол назначался только 30% детей с БА без значимой разницы по регионам России.

Показано, что в зимне-весенний период отсутствие приема витамина D ведет к формированию наиболее глубокого дефицита, который приближается к выраженному. Положительное влияние приема витамина D регистрируется начиная с дозы 500 ME ($p = 0,014$), 1000 ME ($p = 0,001$) и >1000 ME ($p = 0,016$), однако даже на фоне приема самой высокой дозы витамина D (1500 ME) не происходит купирование недостаточности 25(OH)D. Показано, что в летне-осенний сезон отсутствие приема витамина D приводит к недостаточности 25(OH)D среди общей группы пациентов с БА (23,88 (14,50–34,67) нг/мл). Наличие саплементации витамином D начиная с 500 ME ($p = 0,037$), 1000 ME ($p = 0,001$) и >1000 ME ($p = 0,001$) положительно влияет на обеспеченность 25(OH)D. Однако достоверно ($p = 0,009$) купирует недостаточность 25(OH)D лишь прием витамина D в дозе >1000 ME (табл. 5).

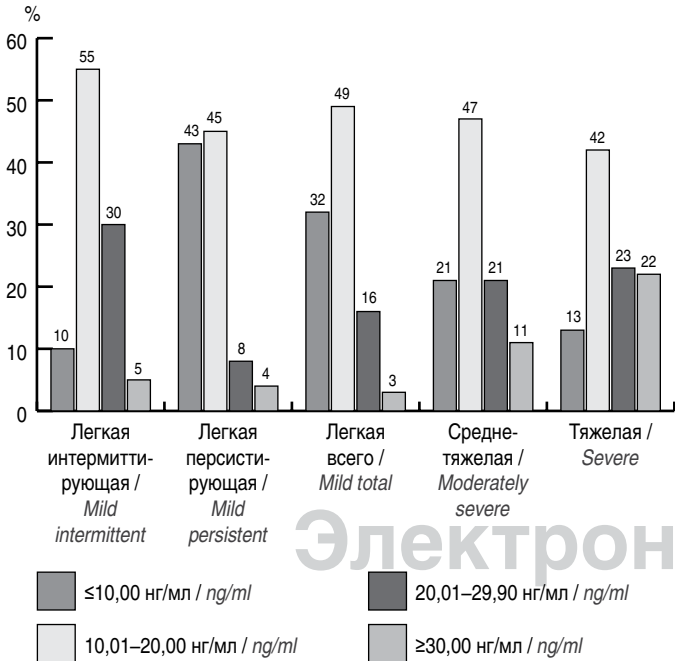


Рис. 4. Характеристика обеспеченности 25(OH)D детей с БА в зависимости от степени тяжести.

Fig. 4. Characteristics of 25(OH)D supply in children with BA depending on severity.

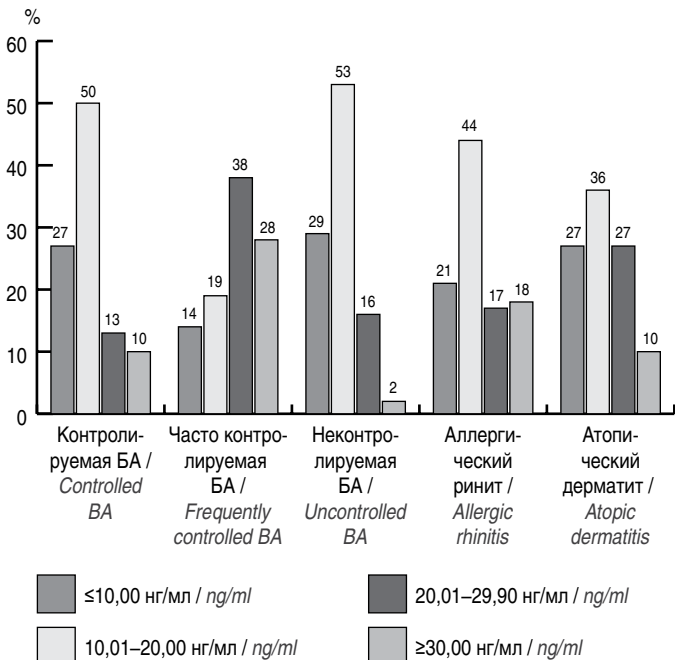


Рис. 5. Характеристика обеспеченности 25(OH)D детей с БА в зависимости от контроля и сопутствующих аллергических заболеваний, %.

Fig. 5. Characteristics of 25(OH)D supply in children with BA depending on control and concomitant allergic diseases, %.

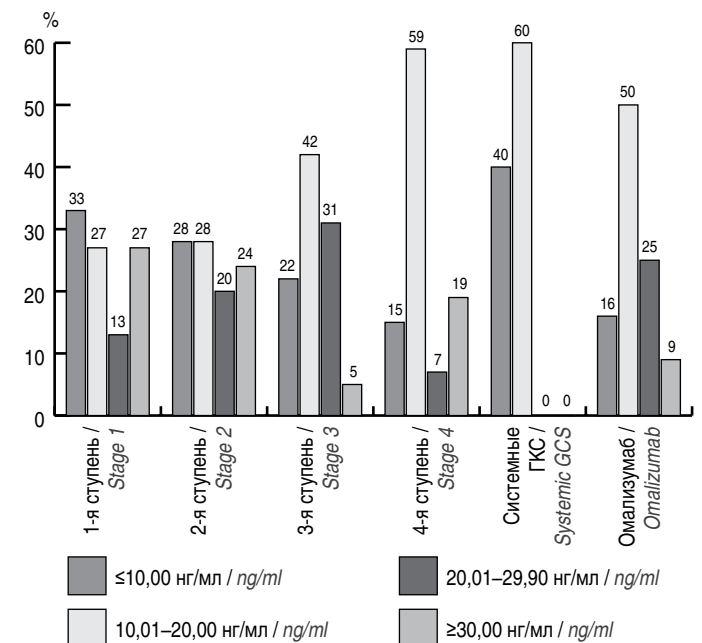


Рис. 6. Характеристика обеспеченности 25(OH)D детей с БА в зависимости от объема базисной терапии, %.

Fig. 6. Characteristics of 25(OH)D supply in children with BA depending on the volume of baseline therapy, %.

Таблица 5. Содержание 25(ОН)D (нг/мл) у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от приема профилактической дозы холекальциферола (МЕ/сутки) ($M \pm m$; Me (Q1–Q3))
 Table 5. 25(OH)D levels (ng/ml) in patients with bronchial asthma depending on the prophylactic dose of cholecalciferol (ME/day) ($M \pm m$; Me (Q1–Q3))

Холекальциферол, МЕ / Cholecalciferol, MU	Всего детей в зимне-весенний сезон (5) / The total number of children in the winter-spring season (5)	Всего детей в летне-осенний сезон (6) / The total number of children in the summer and autumn season (6)	Всего детей в течение года (7) / The total number of children during the year (7)	p
Без приема (1) / Without intake (1)	16,71 ± 9,05; 15,10 (10,80–20,70), n = 147 $p_{1-2} = 0,014$; $p_{1-3} = 0,000$; $p_{1-4} = 0,016$; $p_{2-3} = 0,074$; $p_{2-4} = 0,841$; $p_{3-4} = 0,079$	25,49 ± 13,98; 23,88 (14,50–34,67), n = 202 $p_{1-2} = 0,037$; $p_{1-3} = 0,000$; $p_{1-4} = 0,000$; $p_{2-3} = 0,098$; $p_{2-4} = 0,009$; $p_{3-4} = 0,987$	21,79 ± 12,88; 18,90 (11,85–29,30), n = 349 $p_{1-2} = 0,000$; $p_{1-3} = 0,000$; $p_{1-4} = 0,000$; $p_{2-3} = 0,042$; $p_{2-4} = 0,103$; $p_{3-4} = 0,464$	$p_{5-6} = 0,001$ $p_{5-7} = 0,001$ $p_{6-7} = 0,001$
500 (2)	24,18 ± 11,28; 24,75 (13,70–32,70), n = 10	31,02 ± 13,27; 26,84 (20,65–35,84), n = 32	29,39 ± 13,03; 26,04 (19,40–33,58), n = 42	$p_{5-6} = 0,149$ $p_{5-7} = 0,250$ $p_{6-7} = 0,598$
1000 (3)	33,51 ± 8,85; 35,15 (26,52–38,00), n = 8	39,95 ± 23,06; 32,90 (23,30–50,60), n = 15	37,71 ± 19,32; 34,80 (23,30–47,60), n = 23	$p_{5-6} = 0,458$ $p_{5-7} = 0,560$ $p_{6-7} = 0,747$
>1500 (4)	23,07 ± 14,58; 21,80 (14,90–25,00), n = 15	40,04 ± 13,41; 38,60 (31,21–55,20), n = 31	34,50 ± 15,83; 32,15 (21,90–43,90), n = 46	$p_{5-6} = 0,001$ $p_{5-7} = 0,016$ $p_{6-7} = 0,114$

p – уровень значимости различий, применялся критерий Манна–Уитни для количественных данных.
 p – significance level of differences, Mann–Whitney test for quantitative data was applied.

На следующем этапе был проведен анализ уровня 25(ОН)D при наличии и отсутствии саплементации разными дозами холекальциферола в различные сезоны года в зависимости от генотипов полиморфных вариантов гена VDR. Показано, что концентрация 25(ОН)D значимо не отличается между носителями генотипов полиморфизмов TaqI и FokI гена VDR, хотя для пациентов с мажорными генотипами характерна тенденция к разнице уровня кальцидиола на фоне саплементации. Выявлено, что пациенты с минорным генотипом AA полиморфизма BsmI гена VDR не реагируют повышением содержания 25(ОН)D в ответ на саплементацию витамином D в отличие от детей с генотипами GA ($p = 0,023$) и GG ($p = 0,032$) (табл. 6).

Анализируемые исследования свидетельствуют о повсеместной высокой частоте низкой обеспеченности витамином D пациентов с БА, проведенное исследование дополняет полученные данные и согласуется с высокой частотой дефицита 25(ОН)D [15, 20]. Показано, что 89,62% детей с БА имели низкую обеспеченность витамином D. Примечательно, что даже в странах и регионах с высокой ПСС, например Египете, Турции, Иране, уровень 25(ОН)D соответствует недостаточности и дефициту у подавляющего большинства пациентов с БА [27–29].

В исследовании установлено, что с возрастом среди пациентов с БА уровень кальцидиола становится достоверно ниже. Самые низкие показатели зарегистрированы в зимнее время, особенно критичные значения 25(ОН)D, приближающиеся к тяжелому дефициту, выявлены среди подростков в весенне-зимний период. Полученные данные согласуются с результатами исследователей из других стран: в частности, N.Esfandiari et al. также обращают внимание, что возраст детей отрицательно коррелирует с уровнем витамина D [16]. Крупные мета-аналитические публикации и клинические интервенционные исследования на огромных выборках (около 60 000 детей с БА, X.Zhang et al.) подтверждают эту закономерность [20]. Таким образом, по мере взросления пациентов

с БА происходит усугубление дефицита 25(ОН)D. Авторы исследования обращают внимание на то, что ухудшение обеспеченности витамином D по мере взросления происходит одинаково в различных регионах и не зависит от ПСС.

Клинические фенотипы БА взаимосвязаны с уровнем 25(ОН)D: так, низкая обеспеченность 25(ОН)D чаще выявлялась при легком течении БА, что, вероятно, связано с отсутствием регулярного наблюдения за такими пациентами; картина мнимого клинического благополучия делает когорту детей с легкой БА уязвимой в отношении низкой обеспеченности витамином D. Пациенты с неконтролируемым течением БА, потребностью в назначении 3-й и 4-й ступени базисной терапии, глюкокортикостероидов характеризуются более частым формированием низкой обеспеченности витамином D, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями [20, 22].

В проведенном исследовании частота низкой обеспеченности 25(ОН)D не зависит от региона проживания и ПСС, поскольку в Ставрополе при максимальной ПСС регистрируется высокая частота низкого статуса 25(ОН)D, то же самое показано и для экваториальных стран с длительной ПСС [27–30].

Не выявлено влияния содержания витамина D в пище на концентрацию 25(ОН)D в крови. Следует отметить, что в России не используются продукты, обогащенные витамином D, как в других странах. Кроме того, пищевой рацион на большей части территории России обеднен витамином D. В то же время даже для стран Средиземноморского бассейна с иным рационом питания показана высокая частота низкой обеспеченности 25(ОН)D среди пациентов с БА [29, 30]. Таким образом, ПСС и обогащение рациона витамином D не являются значимыми экзогенными факторами, влияющим на статус 25(ОН)D.

В проведенном исследовании проанализирован ответ на саплементацию различными дозами холекальциферола. Обнаружено, что прием 500 МЕ витамина D в сутки не по-

Таблица 6. Содержание 25(OH)D (нг/мл) у пациентов с БА, принимавших и не принимавших витамин D, в зависимости от генотипов полиморфизмов гена VDR в течение года ($M \pm m$; Me (Q1–Q3))
 Table 6. 25(OH)D content (ng/ml) in AD patients taking and not taking vitamin D, depending on the genotypes of VDR gene polymorphisms during the year ($M \pm m$; Me (Q1–Q3)).

VDR polymorphism		N	25(OH)D (нг/мл) / 25(OH)D (ng/ml)	p
с.1206Т>С(А>G) ТаqI Принимали витамин D / Took vitamin D	ТТ (1)	19	37,75 ± 22,82; 38,40 (19,60–46,71)	$p_{1-2} = 0,323$ $p_{1-3} = 0,405$ $p_{2-3} = 0,974$
	ТС (2)	12	29,89 ± 18,36; 26,06 (17,22–33,14)	
	СС (3)	7	29,61 ± 14,95; 25,20 (15,90–33,75)	
	Всего / Total	38	33,77 ± 20,58; 28,61 (19,60–44,16)	
с.1206Т>С(А>G) ТаqI Не принимали витамин D / Did not take vitamin D	ТТ (4)	18	24,90 ± 18,28; 19,00 (14,40–29,30)	$p_{4-5} = 0,497$ $p_{4-6} = 0,853$ $p_{5-6} = 0,698$
	ТС (5)	32	21,70 ± 14,43; 18,40 (9,85–31,31)	
	СС (6)	11	23,68 ± 14,95; 22,41 (14,70–32,27)	
	Всего / Total	61	25,28 ± 16,43; 21,29 (14,00–34,95)	
p			$p_{1-4} = 0,068$; $p_{2-5} = 0,127$; $p_{3-6} = 0,460$; $p = 0,003$	
с.152Т>С FokI Принимали витамин D / Took vitamin D	ТТ (1)	2	26,20 ± 7,08; 26,20 (21,20–31,21)	$p_{1-2} = 0,726$ $p_{1-3} = 0,618$ $p_{2-3} = 0,479$
	ТС (2)	19	30,64 ± 17,23; 27,80 (15,19–44,16)	
	СС (3)	15	36,04 ± 26,53; 25,20 (19,40–50,84)	
	Всего Total	36	32,64 ± 21,10; 26,50 (19,50–42,70)	
с.152Т>С FokI Не принимали витамин D / Did not take vitamin D	ТТ (4)	4	17,17 ± 10,68; 16,55 (8,25–26,09)	$p_{4-5} = 0,451$ $p_{4-6} = 0,429$ $p_{5-6} = 0,905$
	ТС (5)	26	23,80 ± 16,74; 17,25 (14,40–29,30)	
	СС (6)	18	23,23 ± 14,04; 19,40 (10,80–31,61)	
	Всего Total	48	23,03 ± 15,19; 19,10 (13,55–30,15)	
p			$p_{1-4} = 0,351$; $p_{2-5} = 0,188$; $p_{3-6} = 0,085$; $p = 0,017$	
с.1174+283G>А BsmI Принимали витамин D / Took vitamin D	АА (1)	7	29,61 ± 18,14; 25,20 (15,90–33,75)	$p_{1-2} = 0,622$ $p_{1-3} = 0,157$ $p_{2-3} = 0,195$
	ГА (2)	11	33,92 ± 17,50; 31,21 (21,20–50,84)	
	GG (3)	10	47,12 ± 27,02; 42,12 (23,10–53,54)	
	Всего Total	28	37,56 ± 22,04; 32,81 (22,00–48,77)	
с.1174+283G>А BsmI Не принимали витамин D / Did not take vitamin D	АА (4)	4	31,82 ± 19,00; 28,25 (16,80–46,85)	$p_{4-5} = 0,176$ $p_{4-6} = 0,582$ $p_{5-6} = 0,419$
	ГА (5)	26	21,70 ± 12,77; 19,40 (10,80–31,01)	
	GG (6)	14	25,80 ± 18,89; 19,00 (15,10–29,30)	
	Всего Total	44	23,92 ± 15,43; 18,40 (13,90–31,31)	
p			$p_{1-4} = 0,852$; $p_{2-5} = 0,023$; $p_{3-6} = 0,032$; $p = 0,002$	

Применялся критерий ANOVA, значимость различий – тест Манна–Уитни. / The ANOVA test was used, for significance of differences Mann-Whitney test was used.

зволяет значимо увеличить содержание 25(OH)D и достигнуть оптимального статуса витамина D. Обращает внимание на себя тот факт, что проведение саплементации витамином D в дозе 1000–1500 МЕ позволяло достигнуть нормально содержания 25(OH)D лишь в летне-осенний период года.

В настоящее время в мире активно проводятся крупные интервенционные клинические исследования, посвященные изучению эффективности саплементации различными режимами и дозами витамина D [31]. Ряд исследований с небольшими выборками демонстрируют положительное влияние саплементации на течение БА, в то время как мета-анализы и крупные интервенционные исследования в основном говорят об отсутствии прямого влияния приема витамина D на течение БА [20]. В исследовании X.Zhang et al. на выборке 55 925 детей показано, что только прием витамина D и пребывание на свежем воздухе ежедневно >30 мин профилактирует гиповитаминоз D [20].

Исходя из полученных результатов в отношении экзогенных факторов, предполагается, что ответ на саплементацию витамином D носит индивидуальный характер и генетически детерминирован. Были проанализированы полиморфизмы гена VDR как одного из ключевых генетических факторов, оказывающих влияние на обмен 25(OH)D. Показано, что носители генотипа АА полиморфизма (с.1174+283G>А) Pct I (BsmI) гена VDR, не принимавшие витамин D, имели наиболее высокие показатели 25(OH)D в летнее ($p = 0,046$) и зимнее ($p = 0,014$) время года, однако неудовлетворительно отвечали на саплементацию витамином D.

Пациенты с минорным генотипом АА полиморфизма BsmI гена VDR не реагируют повышением содержания 25(OH)D в ответ на саплементацию витамином D в отличие от детей с генотипами GA ($p = 0,023$) и GG ($p = 0,032$) и составляют группу риска по развитию гиповитаминоза D. По данным A.Papadopoulou et al. минорный генотип ТТ полиморфизма ТаqI с.1206Т>С(А>G) гена VDR был связан с нормальным уровнем кальцидиола у детей с БА [32].

Заключение

Таким образом, статус витамина D при БА в России не зависит от климато-географических особенностей региона проживания, поступления витамина D с пищей, ПСС, профилактики стандартными дозами холекальциферола, а определяется полом, возрастом, сезоном года, отсутствием приема или приемом низкой профилактической дозы холекальциферола (<1000 МЕ), а также влиянием BsmI полиморфизма гена VDR.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках НИР ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области».

Financial support

The work was carried out within the framework of the research work of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "Childhood Research Institute of the Ministry of Health of the Moscow Region".

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие родителей или законных представителей пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Вклад авторов

Е.И.Кондратьева – разработка концепции и дизайна исследования, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Е.В.Лошкова – статистическая обработка, структурирование материала и написание статьи, анализ и интерпретация данных. Н.А.Ильенкова, Л.Я.Климов, С.В.Долбня, Е.К.Жекайте – включение пациентов в исследование, обсуждение рукописи. Ю.Л.Мельяновская – проведение генотипирования и внесение результатов в базу данных. Л.В.Степанова, Ю.Л.Мизерницкий – обсуждение рукописи. С.Э.Дьякова – проверка и обсуждение рукописи. Е.С.Никонова – включение пациентов в исследование.

Authors' contribution

E.I.Kondratieva – conceptualisation and design of the study, manuscript discussion and content validation, final approval of the manuscript for publication. E.V.Loshkova – statistical processing, structuring of the material and writing of the article, data analysis and interpretation. N.A.Ilyenkova, L.Yu.Klimov, S.V.Dolbnya, E.K.Zhekaite – inclusion of patients in the study, discussion of the manuscript. Y.L.Melianovskaya – genotyping and entering the results into the database. L.V.Stepanova, Yu.L.Mizernitsky – discussion of the manuscript. S.E.Dyakova – review and discussion of the manuscript. E.S.Nikonova – inclusion of patients in the study.

Литература / References

- Global Initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2023. Available at: <http://www.ginasthma.org>
- Геппе НА, Колосова НГ, Кондюрина ЕГ. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М. 2017. / Geppe NA, Kolosova NG, Kondyurina EG. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika». М. 2017. (In Russian).
- Arikoglu T, Kuyucu S, Karaismailoglu E, Batmaz SB, Balci S. The association of vitamin D, cathelicidin, and vitamin D binding protein with acute asthma attacks in children. *Allergy Asthma Proc.* 2015 Jul-Aug;36(4):51-8. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3848
- Hatami G, Ghasemi K, Motamed N, Firozbakht S, Movahed A, Farrokhi S. Relationship between Vitamin D and Childhood Asthma: A Case-Control Study. *Iran J Pediatr.* 2014 Dec;24(6):710-4.
- Vasiliou JE, Lui S, Walker SA, Chohan V, Xystrakis E, Bush A, et al. Vitamin D deficiency induces Th2 skewing and eosinophilia in neonatal allergic airways disease. *Allergy.* 2014 Oct;69(10):1380-9. DOI: 10.1111/all.12465
- Ruan Z, Shi Z, Zhang G, Kou J, Ding H. Asthma susceptible genes in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Nov 6;99(45):e23051. DOI: 10.1097/MD.00000000000023051
- Galvão AA, de Araújo Sena F, Andrade Belitardo EMM, de Santana MBR, Costa GNO, Cruz AA, et al. Genetic polymorphisms in vitamin D pathway influence 25(OH)D levels and are associated with atopy and asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020 Jul 9;16:62. DOI: 10.1186/s13223-020-00460-y
- Ashok N, Kirubakaran R, Saraswathy R. Association of vitamin D gene polymorphisms in children with asthma – A systematic review. *Heliyon.* 2020 Sep 1;6(9):e04795. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04795
- Hou C, Zhu X, Chang X. Correlation of vitamin D receptor with bronchial asthma in children. *Exp Ther Med.* 2018 Mar;15(3):2773-2776. DOI: 10.3892/etm.2018.5739
- Лошкова ЕВ, Кондратьева ЕИ, Малиновская МГ, Янкина ГН. Современное представление о витамине D и генетической регуляции воспаления на примере бронхиальной астмы. *Вопросы практической педиатрии.* 2022; 17(3): 147–155. / Loshkova EV, Kondratyeva EI, Malinovskaya MG, Yankina GN. Current understanding of vitamin D and genetic regulation of inflammation on the example of bronchial asthma. *Vopr. prakt. pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2022; 17(3): 147–155. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-147-155 (In Russian).
- Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. *J Immunol.* 2002 Feb 1;168(3):1181-9. DOI: 10.4049/jimmunol.168.3.1181
- Nguyen TM, Guillozo H, Marin L, Tordet C, Koite S, Garabedian M. Evidence for a vitamin D paracrine system regulating maturation of developing rat lung epithelium. *Am J Physiol.* 1996 Sep;271(3 Pt 1):L392-9. DOI: 10.1152/ajplung.1996.271.3.L392
- Edelson JD, Chan S, Jassal D, Post M, Tanswell AK. Vitamin D stimulates DNA synthesis in alveolar type-II cells. *Biochim Biophys Acta.* 1994 Mar 31;1221(2): 159-66. DOI: 10.1016/0167-4889(94)90008-6
- Lan N, Luo G, Yang X, Cheng Y, Zhang Y, Wang X, et al. 25-Hydroxyvitamin D3-deficiency enhances oxidative stress and corticosteroid resistance in severe asthma exacerbation. *PLoS One.* 2014 Nov 7;9(11):e111599. DOI: 10.1371/journal.pone.0111599
- El-Gamal YM, El-Owaidy RH, Shabaan MA, Hassan MH. The critical level of vitamin D in childhood asthma. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol.* 2018;16(2):31-39.
- Esfandiar N, Alaei F, Fallah S, Babaie D, Sedghi N. Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Ital J Pediatr.* 2016 Dec 17; 42(1):108. DOI: 10.1186/s13052-016-0300-5
- Arshi S, Fallahpour M, Nabavi M, Bemanian MH, Javad-Mousavi SA, Nojomi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Oct;113(4): 404-9. DOI: 10.1016/j.anai.2014.07.005
- Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Aug 31;10(8):e0136841. DOI: 10.1371/journal.pone.0136841
- Ramadan A, Sallam SF, Elsheikh MS, Ishak SR, Abdelsayed MGR, Salah M, et al. VDR gene expression in asthmatic children patients in relation to vitamin D status and supplementation. *Gene Reports* 2019;15:100387. DOI: 10.1016/j.genrep.2019.100387
- Zhang X, Chen Y, Jin S, Bi X, Chen D, Zhang D, et al. Association of serum 25-Hydroxyvitamin D with Vitamin D intervention and outdoor activity among children in North China: an observational study. *BMC Pediatr.* 2020 Dec 2; 20(1):542. DOI: 10.1186/s12887-020-02435-9
- Peroni DG, Trambusti I, Di Cicco ME, Nuzzi G. Vitamin D in pediatric health and disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Feb;31 Suppl 24:54-57. DOI: 10.1111/pai.13154
- Kolokotroni O, Papadopoulou A, Middleton N, Kouta C, Raftopoulos V, Nicolaidou P, et al. Vitamin D levels and status amongst asthmatic and non-asthmatic adolescents in Cyprus: a comparative cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2015 Jan 31;15:48. DOI: 10.1186/s12889-015-1385-2

23. Taseen K, Beaulieu G. Vitamin D levels and influencing predictors in refugee children in Sherbrooke (Quebec), Canada. *Paediatr Child Health*. 2017 Sep; 22(6):307-311. DOI: 10.1093/pch/pxx092
24. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации»: современные подходы к коррекции. Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ, 2018. / *Natsional'naya programma «Nedostatochnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii»: sovremennye podkhody k korrektsii*. Soyuz pediatrov Rossii [i dr.]. M.: Pediatr, 2018. (In Russian).
25. Мельниченко ГА, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Торопцова НВ, Алексеева ЛИ, Бирюкова ЕВ, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017; 63(6):392-426. / *Mel'nichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Toroptsova NV, Alekseeva LI, Biryukova EV, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis*. Problems of Endocrinology. 2017;63(6):392-426. DOI: 10.14341/probl2017636392-426 (In Russian).
26. Ильенкова НА, Максимычева ТЮ, Кондратьева ЕИ, Мизерницкий ЮЛ, Климов ЛЯ, Подчерняева НС, и др. Влияние пищевого фактора на сыровоточный уровень витамина D у детей с бронхиальной астмой, ювенильным ревматоидным артритом и муковисцидозом. Вопросы детской диетологии. 2021;19(4):5-14. / *Ilyenkova NA, Maksimycheva TYu, Kondratyeva EI, Mizernitskiy YuL, Klimov LYa, Podchernyaeva NS, et al. Impact of nutritional factors on serum vitamin D levels in children with bronchial asthma, juvenile rheumatoid arthritis, and cystic fibrosis*. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2021;19(4):5-14. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-4-5-14 (In Russian).
27. Saki F, Dabbaghmanesh MH, Omrani GR, Bakhshayeshkaram M. Vitamin D deficiency and its associated risk factors in children and adolescents in southern Iran. *Public Health Nutr*. 2017 Jul;20(10):1851-1856. DOI: 10.1017/S1368980015001925
28. Elnadya HG, Foudac EM, Elsheikha OM, Alameeya IR, Elshafied AI, Sherifa LS, et al. Serum vitamin D level as a predictor of bronchial asthma in Egyptian children. *Journal of the Arab Society for Medical Research*. 2013;8:67-73.
29. Al-Zayadneh E, Alnawaiseh NA, Ajarmeh S, Altarawneh AH, Albataineh EM, AlZayadneh E, et al. Vitamin D deficiency in children with bronchial asthma in southern Jordan: a cross-sectional study. *J Int Med Res*. 2020 Dec;48(12): 300060520974242. DOI: 10.1177/0300060520974242
30. Uysalol M, Mutlu LC, Saracoglu GV, Karasu E, Guzel S, Kayaoglu S, et al. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there cause and effect relationship between them? *Ital J Pediatr*. 2013 Dec 13;39:78. DOI: 10.1186/1824-7288-39-78
31. Vitamin D Oral Replacement in Asthma (VDORA1). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03686150*
32. Papadopoulou A, Kouis P, Middleton N, Kolokotroni O, Karpathios T, Nicolaidou P, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D levels with asthma and atopy in Cypriot adolescents: a case-control study. *Multidiscip Respir Med*. 2015 Sep 4;10(1):26. DOI: 10.1186/s40248-015-0025-0

Информация об авторах:

Лошкова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Научно-исследовательского клинического института детства
ORCID: 0000-0002-3043-8674

Климов Леонид Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0001-7248-1614

Ильенкова Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом постдипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф.Войно-Ясенецкого
ORCID: 0000-0001-8058-7806

Степанова Людмила Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф.Войно-Ясенецкого
ORCID: 0000-0003-3241-7655

Мельяновская Юлия Леонидовна, научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра им. академика Н.П.Бочкова; научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института детства
ORCID: 0000-0002-8814-5532

Долбня Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0002-2056-153X

Жекайте Елена Кястутисовна, научный сотрудник отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра им. академика Н.П.Бочкова, старший научный сотрудник, врач-педиатр отделения муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства
ORCID: 0000-0001-5013-3360

Мизерницкий Юрий Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, Заслуженный работник здравоохранения РФ
ORCID ID 0000-0002-0740-1718

Дьякова Светлана Эвальдовна, кандидат медицинских наук, врач-пульмонолог, врач функциональной диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова; доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова
ORCID: 0000-0002-3445-4903

Никонова Екатерина Сергеевна, врач аллерголог-иммунолог, заведующий отделением аллергологии и иммунологии для детей, научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Научно-исследовательского клинического института детства
ORCID 0000-0002-8465-1980

Information about co-authors:

Elena V. Loshkova, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Hereditary and Metabolic Diseases of the Research Clinical Institute of Childhood
ORCID: 0000-0002-3043-8674

Leonid Ya. Klimov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics of the Stavropol State Medical University
ORCID: 0000-0001-7248-1614

Natalya A. Ilyenkova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Children's Diseases with a postgraduate education course of the V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
ORCID: 0000-0001-8058-7806

Lyudmila V. Stepanova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
ORCID: 0000-0003-3241-7655

Yulia L. Melyanovskaya, Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Researcher of the Research Clinical Institute of Childhood
ORCID: 0000-0002-8814-5532

Svetlana V. Dolbnya, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics of the Stavropol State Medical University
ORCID: 0000-0002-2056-153X

Elena K. Zhekayte, Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Senior Researcher, Physician of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Research Clinical Institute of Childhood
ORCID: 0000-0001-5013-3360

Yury L. Mizernitskiy, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Chronic, Inflammatory and Allergic Lung Diseases of the Academician Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University
ORCID: 0000-0002-0740-1718

Svetlana E. Diakova, MD, PhD, pulmonologist, functional diagnostics of Academician Yu.E.Veltishchev the Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Medical University; Associate Professor of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases of the Bochkov Research Centre for Medical Genetics
ORCID: 0000-0002-3445-4903

Ekaterina S. Nikonova, allergologist-immunologist, Head of the Department of Allergology and Immunology for Children, Researcher at the Department of Hereditary and Orphan Diseases, allergologist-immunologist, Bochkov Research Centre for Medical Genetics
ORCID: 0000-0002-8465-1980