

Применение витамина D

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ СРЕДНИХ ОТИТОВ У ДЕТЕЙ

М.П. ВОРОБЬЁВА, Е.П. КАРПОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Информация об авторах:

Воробьева Мария Павловна – аспирант кафедры детской оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образо-

вания» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. +7 (903) 745-69-68; e-mail: mariavorobyeva84@gmail.com

Карпова Елена Петровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской оториноларингологии Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. +7 (495) 490-89-79

РЕЗЮМЕ

В данной статье рассматривается проблема рецидивирующих средних отитов (PCO) у детей. Целью исследования явилось повышение клинической эффективности профилактического лечения PCO у детей. В результате проведенного исследования было выявлено, что дети с диагнозом PCO имеют достоверно более низкие уровни 25(OH) витамина D в сыворотке крови по сравнению со здоровыми детьми. Полученные нами результаты катamnестического наблюдения и лечения детей с PCO позволяют сделать вывод о необходимости системного исследования 25(OH) витамина D в сыворотке крови всем детям с риском PCO и проведения дальнейшей лечебной и профилактической коррекции.

Ключевые слова: острый средний отит, профилактика, рецидивирующий острый отит, витамин D, холекальциферол, дети

Для цитирования: Воробьева М.П., Карпова Е.П. Применение витамина D для профилактического лечения рецидивирующих средних отитов у детей. *Медицинский совет.* 2019; 2: 259-263. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-259-263>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of vitamin D

TO PREVENT RECURRENT OTITIS MEDIA IN CHILDREN

Mariya P. VOROBYEVA, Elena P. KARPOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Skotoprogonnaya St., 2/1, Bldg. 1

Author credentials:

Vorobyova Mariya Pavlovna – a post-graduate student of Chair of Paediatric Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional

Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (903) 745-69-68; e-mail: mariavorobyeva84@gmail.com

Karpova Elena Petrovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of Paediatric Otorhinolaryngology, Federal State

Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (495) 490-89-79

ABSTRACT

This article addresses the problem of recurrent otitis media (ROM) in children. The study was aimed to increase the clinical efficacy of prophylactic treatment of ROM in children. The study showed that the children diagnosed with ROM had significantly lower serum 25(OH) vitamin D levels as compared to the healthy children. The follow-up observation and treatment of children with ROM allowed for the conclusion that all children at risk of ROM required the systemic examination of serum 25(OH) vitamin D and further therapeutic and prophylactic management.

Keywords: acute otitis media, prevention, recurrent acute otitis, vitamin D, cholecalciferol, children

For citing: Vorobyeva M.P., Karpova E.P. Use of vitamin D to prevent recurrent otitis media in children. *Meditsinskyi Sovet.* 2019; 2: 259-263. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-259-263>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Одной из наиболее распространенных патологий детского возраста является патология ЛОР-органов, а именно воспалительные и инфекционные заболевания среднего уха [1, 2]. Ряд исследований показывает, что свыше 90% детей в первые 5 лет жизни переносят острый средний отит (ОСО) [3]. При этом диагноз *рецидивирующий средний отит (PCO)* ставится в том случае, если у ребенка регистрируется 3 эпизода ОСО в течение полугода или 4 эпизода за год [4–6].

На сегодняшний день существующие в мире методы лечения, такие как антибактериальная терапия; вакцинация; использование пробиотиков; пролонгированный прием препаратов ксилитола и сульфата цинка; хирургическое лечение (аденотомия или аденотонзиллотомия с одномоментным проведением миринготомии или тимпанотомии) для уменьшения числа эпизодов ОСО у детей недостаточно эффективны [7] и требуют дальнейшего изучения.

Одним из вариантов профилактики PCO является применение витамина D в качестве средства, оказывающего терапевтическое и профилактическое воздействие не только при PCO, но и при других патологиях дыхательной системы, носоглотки [8].

На сегодняшний день рассмотрены перспективы использования препаратов витамина D для лечения и предотвращения хронического бронхита, подавления избыточного воспаления при инфицировании респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом гриппа А [9]. В зарубежной литературе есть единичные данные, свидетельствующие о взаимосвязи между витамином D и частотой развития PCO, а также о снижении риска PCO у детей при применении витамина D [10, 11].

Имеющиеся современные данные о роли витамина D в организме и его положительном влиянии на иммунную систему человека определяют перспективу дальнейших исследований, направленных на изучение возможностей витамина D в профилактике и лечении ОСО и PCO у детей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повысить клиническую эффективность профилактического лечения рецидивирующего среднего отита у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ЛОР-отделений и консультативно-диагностических отделений ДГКБ №13 им. Н.И. Филатова и ДГКБ им. З.А. Башляевой в период с 2015 по 2018 г.

Критерием включения в исследование были дети в возрасте от 1 года до 14 лет, наличие рецидивирующего среднего отита (≥ 3 эпизодов в предшествующие 6 месяцев или ≥ 4 эпизодов в течение предшествующих 12 месяцев) в анамнезе; наличие информированного согласия родителей/детей на участие в исследовании.

Исследование было одобрено комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства

здравоохранения РФ и проводилось в соответствии с надлежащей клинической практикой, нормативными актами РФ и Хельсинкской декларацией. Письменное информированное согласие было получено от родителей/опекунов детей-участников до начала исследования.

В исследовании приняло участие 148 детей в возрасте от 1 до 14 лет с диагнозом *рецидивирующий средний отит (PCO)*. Из общего числа испытуемых мальчики составили 81 (54,7 %) ребенок, девочки 67 (45,3%). Средний возраст обследованных детей с PCO составил $4,1 \pm 1,5$ года, из них мальчики составили 81 (54,7 %) ребенок, девочки 67 (45,3%) (рис. 1).

Наиболее подвержены риску развития PCO оказались дети в возрасте от 3–5 лет. В эту группу отнесено 107 детей, из них 62 мальчика и 45 девочек.

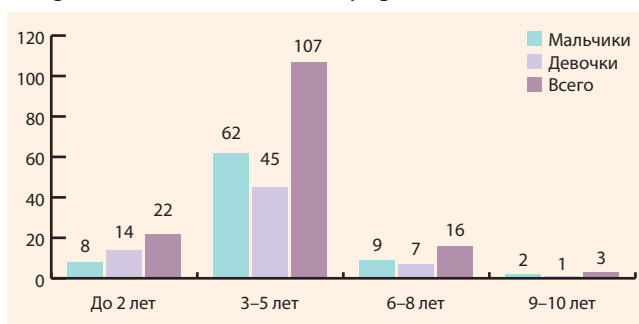
После формирования выборки все дети проходили клиничко-диагностическое обследование. По результатам обследования назначали лечение.

Всем детям с PCO проводилось количественное определение 25(OH) витамина D в сыворотке и плазме крови методом прямого 2-ступенчатого хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью анализатора на аппарате Liason DiaSorin Pleutschland GmbH (Германия), реактив LIASON® 25OH Vitamin D TOTAL Assay (США) в лаборатории научного центра «ЭФиС» г. Москвы. Все процедуры проводились согласно инструкции производителя. Референсные значения 25(OH) витамина D указывались следующие: дефицит 0–10 нг/мл (0–25 нМ); недостаток 10–30 нг/мл (25–75 нМ); норма 30–100 нг/мл (75–250 нМ); токсичность >100нг/мл (>250 нМ).

Для статистического и графического анализа использован ПК и пакет прикладных программ StatistikaV22.0, Excell 2010 для Windows7. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате $M \pm s$) в случаях нормальных распределений, а также медианами и квартилями (в формате $Me (Q1; Q3)$) в остальных случаях. Абсолютными и относительными частотами представлена описательная статистика качественных признаков. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

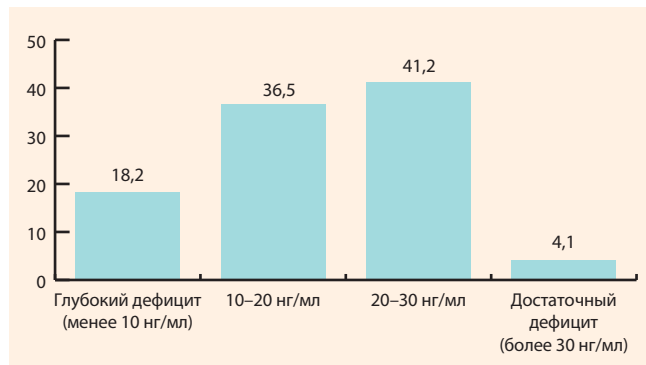
● **Рисунок 1.** Распределение пациентов по возрастным категориям

● **Figure 1.** Patient distribution by age



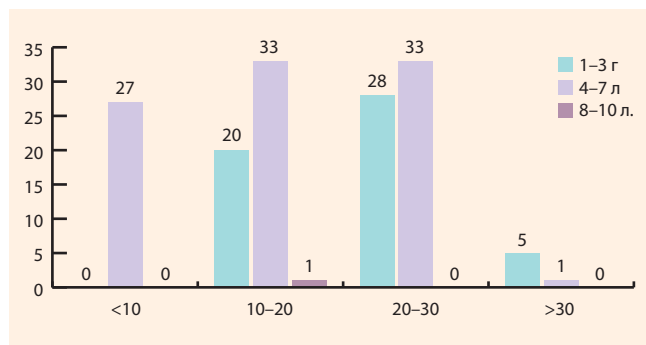
● **Рисунок 2.** Распределение детей с РСО в зависимости от уровня витамина D в сыворотке крови (%)

● **Figure 2.** Distribution of children with ROM, depending on serum vitamin D level (%)



● **Рисунок 3.** Распределение детей с РСО по уровням витамина D в сыворотке крови в зависимости от возраста (n = 148)

● **Figure 3.** Distribution of children with ROM by serum vitamin D levels, depending on age (n = 148)



Также обработка данных проводилась в программе IBM SPSS Statistics (22 версия). Использовались методы описательного статистического анализа для первоначального исследования данных, критерий Краскела – Уоллиса для наличия разницы между группами 1 и 2. Для оценки взаимосвязи количественных признаков использовали коэффициент корреляции Спирмена. Различия в показателях считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате лабораторного этапа обследования пациентов всем детям была проведена оценка статуса витамина D в крови. Определялось содержание основного метаболита витамина D – 25(ОН)D3 (25-гидроксивитамин D или кальцидиол).

В результате исследования мы выявили, что 96% детей с РСО имеют дефицит различной степени выраженности. Так, глубокий дефицит (<10 нг/мл) отмечен у 18% детей, 72% имели значение ниже нормального диапазона (<30 нг/мл) и лишь у 4% детей наблюдался достаточный уровень (>30 нг/мл) 25(ОН) витамина D в сыворотке крови (рис. 2).

Для сравнения уровня кальцидиола с соответствующими значениями показателей у здоровых детей была сформирована контрольная группа – 104 ребенка в возрасте от 1 года до 14 лет (на основе результатов исследования, предоставленных И.Н. Захаровой и соавт.). Было установлено, что в этой группе 77 (74,0%) детей имели гиповитаминоз D разной степени выраженности, в то время как достаточным был уровень 25(ОН) витамина D у 32 (30,8%) пациентов.

Нами была выявлена умеренная обратная корреляция между возрастом и уровнем 25(ОН) витамина D (коэффициент корреляции Спирмена $R = -0,64$). Мы обнаружили, что дети старше 3 лет имели более низкие уровни витамина D по сравнению с младшей возрастной группой. Как видно из диаграммы, достаточный уровень витамина D наблюдался у 5 детей (9,4 %) возрастной группы 1–3 лет, в то время как среди детей в возрасте от 4 до 7 лет был только один (1,1 %) такой пациент, то есть значение последнего показателя было достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у детей от 1 до 3 лет (рис. 3).

Оценка уровней 25(ОН) витамина D, в зависимости от пола детей с РСО, не выявила статистически значимых различий между концентрациями у мальчиков и девочек, значения показателя составили, соответственно, 18,5 (11,4; 25,6) и 18,0 (10,5; 11,4) нг/мл.

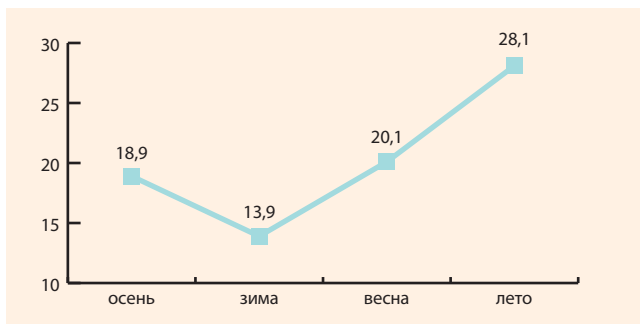
Максимальной была концентрация витамина D в летний период – 28,1 (19,8; 37,8) нг/мл, весной значение данного показателя было на промежуточном уровне – 20,1 (13,4; 35,0) нг/мл. При этом было установлено, что даже в летние месяцы концентрация 25(ОН) витамина D не достигает оптимального уровня. Данные представлены графически на рисунке 4.

Как видим из рисунка 4, наибольший уровень витамина D наблюдается летом (тем не менее он все равно не достигает оптимального уровня). Минимальный уровень наблюдается зимой. Это вполне закономерная динамика, поскольку летом витамин D дополнительно синтезируется кожей под действием ультрафиолета солнца, зимой же солнечных лучей не хватает.

Мы выявили тесную корреляционную связь между более низким уровнем 25(ОН) витамина D и количеством эпизодов РСО. Так, среди детей, имеющих 5 и более эпи-

● **Рисунок 4.** Сезонные изменения уровней витамина D в сыворотке крови больных РСО

● **Figure 4.** Seasonal changes in serum vitamin D levels in patients with ROM



зодов PCO в год, средний уровень 25(OH) витамина D был 13,4 нг/мл.

Показано, что для абсолютного количества детей (96%) с PCO характерен сниженный уровень 25(OH) витамина D в сыворотке крови. Полученные данные в значительной степени подтверждают предположение о том, что недостаточность или дефицит 25(OH) витамина D может увеличивать вероятность развития эпизодов ОСО у детей и требует лечебной коррекции. Это предположение было положено в основу дальнейшей терапии.

Детей разделяли на 2 группы: 1 группа составила 97 человек (с применением методов хирургического лечения); 2 группа – 51 человек (стандартное лечение, без хирургического вмешательства). Затем каждая группа была подразделена на 2 подгруппы (1А и 1Б; 2А и 2Б).

Дети подгрупп 1А и 2А составили контрольные подгруппы, получали только стандартное лечение и наблюдались в динамике в течение 6 месяцев.

Дети подгрупп 1Б и 2Б составили экспериментальные подгруппы и в дополнение к стандартному лечению получали препарат холекальциферола в дозе, определяемой уровнем 25(OH) витамина D в сыворотке крови весь период наблюдения.

Все дети должны были соблюдать данные им рекомендации и являться на прием для прохождения клинико-диагностического исследования в течение 6 месяцев.

После получения результатов лабораторного исследования определения 25(OH) витамина D в сыворотке крови у детей с PCO в 1 группе Б (49 детей) и во 2 группе Б (25 детей) мы назначали раствор холекальциферола. Дозы препарата определялись с учетом алгоритма лечения гиповитаминоза витамина D у детей, утвержденного в национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы и коррекции» 2018 г. (табл.).

В течение 1 месяца мы определяли переносимость холекальциферола, а также возникновение побочных эффектов. За этот период не было выявлено ни одного нежелательного побочного эффекта или осложнения.

13 детей с уровнем 25(OH) витамина D в сыворотке крови < 10 мг/мл получали холекальциферол в дозе

● **Таблица.** Определение дозы холекальциферола с учетом уровня витамина D в сыворотке крови

● **Table.** Determination of cholecalciferol dose, taking into account serum vitamin D level

Уровень 25(OH) витамина D в сыворотке крови	Лечебная/профилактическая доза холекальциферола
< 10 нг/мл	4000 МЕ/сут 1 месяц
11–20 нг/мл	3000 МЕ/сут 1 месяц
21–29 нг/мл	2000 МЕ/сут
>30 нг/мл	1–3 г: 1500 МЕ/сут ежедневно 3–18 л: 1000 МЕ/сут ежедневно

4000 МЕ/сут в течение 1 месяца. Через 1 месяц после исследования уровня 25(OH) витамина D у 7 детей уровень 25(OH) витамина D достиг 21–29 нг/мл, эти дети получали холекальциферол в дозе 2000 МЕ/сут еще 1 месяц. После достижения уровня 25(OH) витамина D >30 нг/мл все дети получали профилактическую дозу витамина D (1000/1500 МЕ/сут). 1 ребенок с уровнем 25(OH) витамина D 31,1 нг/мл на протяжении всего исследования получал профилактическую дозу холекальциферола 1000 МЕ/сут.

Критерием оценки эффективности коррекции гиповитаминоза витамина D является достижение 30 нг/мл, что считается оптимальным уровнем обеспеченности витамина D в организме. В результате приема препарата холекальциферола в лечебных дозах мы наблюдали положительный прирост уровня 25(OH) витамина D, медиана которого в 1 группе Б повысилась с 25 нг/мл до 46,6 нг/мл, во 2 группы Б с 23 нг/мл до 44,2 нг/мл через месяц. Такую же динамику прироста мы наблюдали при приеме профилактических доз холекальциферола в течение года. Медиана прироста к концу года приема препарата составила 61,8 нг/мл в 1 группе Б и 58,9 нг/мл во 2 группе Б, что является безопасным и проявляет некальциемические эффекты витамина D.

При возникновении эпизода PCO дети получали антибактериальную терапию, симптоматическую, местную терапию, антигистаминную терапию (при наличии отягощенного аллергоанамнеза), муколитическую терапию, хирургическое лечение (миринготомия), согласно клиническим рекомендациям национальной медицинской ассоциации оториноларингологов по острому среднему отиту (2016) [5].

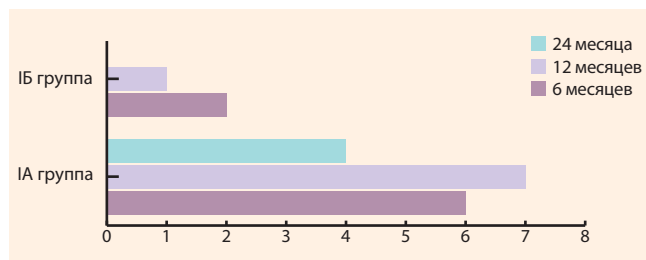
Оценку клинической эффективности проводили на основании частоты обострений PCO, акустической тимпанометрии, показателей 25(OH) витамина D через 1, 3, 6, 12, 24 месяца.

Количество эпизодов PCO в 1 группе Б было в 5,5 раза меньше по сравнению с группой 1А ($p < 0,05$) и в 4 раза меньше во 2 группе Б по сравнению со 2 группой А ($p < 0,05$) через 24 месяца катamnестического наблюдения. Динамика восстановления слуховой функции у детей в 1 группе Б проходила быстрее, чем в 1 группе А (рис. 5, 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

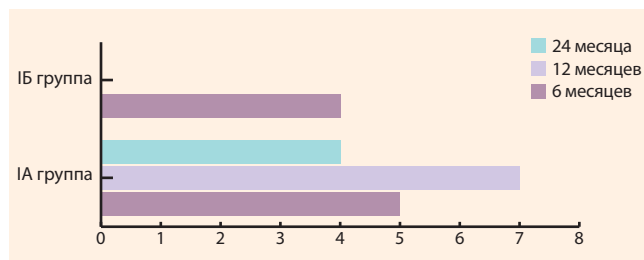
Таким образом, в ходе исследования подтвердилось наше предположение о том, что недостаточность или дефицит 25(OH) витамина D может повышать вероятность развития эпизодов ОСО у детей и требует коррекции. После коррекции уровня витамина D в крови отмечается положительная динамика. У многих детей рецидивов за исследуемый период не было. Для детей, у которых наблюдался рецидив заболевания, характерно менее тяжелое течение патологии, меньшая выраженность симптоматики, меньшее количество сопутствующих патологий. Выздоровление наступало намного быстрее, чем до лечения.

● **Рисунок 5.** Количество эпизодов РСО в 1 группе А и 1 группе Б
 ● **Figure 5.** Number of ROM episodes in group A 1 and group B 1



Таким образом, считаем необходимым определять 25(OH) витамина D в сыворотке крови всем детям, имеющим факторы риска развития РСО. При выявлении дефицита

● **Рисунок 6.** Количество эпизодов РСО во 2 группе А и 2 группе Б
 ● **Figure 6.** Number of ROM episodes in group A 2 and group B 2



25(OH) витамина D необходима лечебная коррекция, а при уровне 25(OH) витамин D >30 нг/мл рекомендовать прием профилактических доз холекальциферола ежедневно.

Получили/Received 30.11.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rosenfeld R.M., Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope*. 2003;113(10):1645–1657.
- Daly K.A., Hoffman H.J., Kvaerner K.J., et al. Epidemiology, natural history, and risk factors: panel report from the Ninth International Research Conference on Otitis Media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:231–240.
- Daly K.A., Rovers M.M., Hoffman H.J., et al. Recent advances in otitis media. 1. Epidemiology, natural history, and risk factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol. Suppl*. 2005;194:8–15.
- Карнеева О.В., Поляков Д.П. Диагностическая и лечебная тактика при остром среднем отите в соответствии с современными рекомендательными документами. *PMЖ. Оториноларингология*. 2015;23(23):1373–1376. [Karneeva O.V., Polyakov D.P. Diagnostic and treatment tactics for acute otitis media in accordance with current guidelines. *RMI. Otolaryngologiya*. 2015;23(23):1373–1376.] (In Russ).
- Dhooge I.J. Acute Otitis Media in Children. In: Graham J.M., Scadding G.K., Bull P.D., editors. *Pediatric ENT*. Heidelberg: Springer; 2007:399–420.
- van Kempen M.J., Vermeiren J.S., Vanechoutte M., Claeys G., Veenhoven R.H., Rijkers G.T., Sanders E.A., Dhooge I.J. Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70:275–285.
- Богомильский М.Р., Самсыгина Г.А., Минасян В.С. Острый средний отит у новорожденных и грудных детей. Монография. ГОУ ВПО РГМУ. М., 2007. 190 с. [Bogomilsky M.R., Samsygina G.A., Minasyan V.S. Acute otitis media in newborns and infants. Monograph. Pirogov Russian National Research Medical University. M., 2007. 190 p.] (In Russ).
- Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169:384–390.
- Esposito S., Baggi E., Bianchini S., Marchisio P., Principi N. Role of vitamin D in children with respiratory tract infections. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26:1–13.
- Marchisio P., Nazzari E., Torretta S., Esposito S., Principi N. Medical prevention of recurrent acute otitis media: an updated overview. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12:611–20.
- Marchisio P., Consonni D., Baggi E., Zampiero A., Bianchini S., Terranova L., Tirelli S., Esposito S., Principi N. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):1055–1560.