

ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ВИТАМИНА D И ИММУННОГО СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ  
С МУКОВИСЦИДОЗОММУКОВИСЦИДОЗ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БОЛАЛАРДА D ВИТАМИНИ ВА  
ИММУН ҲОЛАТИНИНГ АҲАМИЯТИНИ БОҶОЛАШASSESSMENT OF THE IMPORTANCE OF VITAMIN D AND IMMUNE STATUS IN  
CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Узакова Ш.Б. - PhD

<https://orcid.org/0009-0005-8931-1722>Республиканский специализированный научно-практический  
медицинский центр педиатрии МЗ РУзУзакова Ш.Б. (2025). ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ВИТАМИНА D И ИММУННОГО СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ. ActaCAMU, 4(12), 303–308. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17950122>

**Аннотация.** По результатам нашего исследования, уровень витамина D ниже 30 нг/мл был выявлен у 90% детей с муковисцидозом, при этом его средняя концентрация составила 16,8 нг/мл (в диапазоне от 6,0 до 40,6 нг/мл). Иммунологические показатели показали, что по сравнению с контрольной группой у детей с муковисцидозом наблюдалось достоверное снижение общего уровня CD3+ клеток ( $P < 0,01$ ), тогда как содержание CD20+ лимфоцитов было значительно повышено ( $P < 0,01$ ). Изучение субпопуляционного состава T-лимфоцитов показало снижение уровней как CD4+, так и CD8+ лимфоцитов у детей с муковисцидозом по сравнению с показателями контрольной группы ( $P < 0,05$  и  $P < 0,01$  соответственно). Анализ цитокинового профиля выявил, что уровень ИЛ-1 у больных муковисцидозом был достоверно выше, чем у здоровых детей ( $P < 0,01$ ), а уровень ИЛ-8 превышал аналогичный показатель контрольной группы в 5 раз ( $P < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** муковисцидоз, дети, витамин D, иммунитет.

**Хулоса.** Тадқиқотимиз натижаларига кўра, муковисцидоз билан касалланган болаларнинг 90%ида D витамини даражаси 30 нг/млдан паст экани аниқланди, унинг ўртача концентрацияси эса 16,8 нг/млни ташкил этди (6,0 дан 40,6 нг/млгача бўлган диапазонда). Иммунологик кўрсаткичлар шуни кўрсатдики, назорат гуруҳига нисбатан муковисцидозли болаларда CD3+ хужайраларнинг умумий даражаси ишончли даражада камайган ( $P < 0,01$ ), CD20+ лимфоцитлар миқдори эса сезиларли даражада ошган ( $P < 0,01$ ). T-лимфоцитларнинг субпопуляция таркибини ўрганиш натижасида муковисцидозли болаларда назорат гуруҳига нисбатан CD4+ ва CD8+ лимфоцитлар даражаси пасайгани аниқланди (мас равишда  $P < 0,05$  ва  $P < 0,01$ ). Цитокин профили таҳлили шуни кўрсатдики, муковисцидоз билан касалланган болаларда ИЛ-1 даражаси соғлом болаларга нисбатан ишончли даражада юқори бўлган ( $P < 0,01$ ), ИЛ-8 даражаси эса назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан 5 баравар юқори бўлган ( $P < 0,001$ ).

**Калит сўзлар:** муковисцидоз, болалар, D витамини, иммунитет.

**Summary.** According to the results of our study, a vitamin D level below 30 ng/mL was identified in 90% of children with cystic fibrosis, with an average concentration of 16.8 ng/mL (ranging from 6.0 to 40.6 ng/mL). Immunological indicators showed that, compared to the control group, children with cystic fibrosis had a significant decrease in the total level of CD3+ cells ( $P < 0.01$ ), while the content of CD20+ lymphocytes was significantly increased ( $P < 0.01$ ). The study of the T-lymphocyte subpopulation composition revealed a decrease in both CD4+ and CD8+ lymphocyte levels in children with cystic fibrosis compared to the control group ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ ,

respectively). Cytokine profile analysis showed that the level of IL-1 in children with cystic fibrosis was significantly higher than in healthy children ( $P < 0.01$ ), and the level of IL-8 exceeded that of the control group by 5 times ( $P < 0.001$ ).

**Keywords:** cystic fibrosis, children, vitamin D, immunity.

**Актуальность.** Среди пяти тысяч орфанных заболеваний, описанных к настоящему времени, муковисцидоз является самым распространённым. В пятидесятых годах прошлого века около 80% больных умирали, не дожив до 10 лет. В средневековых европейских преданиях была древняя примета: если при поцелуе новорожденного ребенка мать ощущала соленый привкус, это был знак, что ребенок обречен на скорую смерть. Как описано в словаре J.X. Pfyffer, причиной этого заболевания был «поцелуй ведьм». Болезнь называли «поцелуй смерти», «смертельный поцелуй». В 1938 году муковисцидоз был выделен в самостоятельную нозологическую единицу патологоанатомом D.H. Andersen и получил название «кистозный фиброз поджелудочной железы». В 1942–1944 году S. Faber предложил термин «муковисцидоз» (мукус — слизь, висцидус — вязкий). [7].

Проблема своевременной диагностики и правильного ведения пациентов с муковисцидозом актуальна не только в нашей стране, но и во всем мире. Экспертами Союза педиатров России с современных позиций рассмотрены проблемы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики и лечения этого генетического заболевания. Особое внимание уделено методам скрининга для раннего выявления муковисцидоза. Обоснованы принципы комплексной терапии, в том числе рационального использования антибактериальных, муколитических препаратов и ферментозаместительной терапии, во многом определяющие прогноз болезни. [1].

Несвоевременная диагностика может привести к таким последствиям, как необратимое изменение в органах-мишенях, ранняя инвалидизация пациента, что значительно нарушает качество жизни пациента [5, 6].

Для МВ характерна мультисистемность проявлений с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. В патологический процесс преимущественно вовлекаются железы дыхательной системы, желудочно-кишечного и урогенитального тракта, кожных покровов. Следует отметить, что прежде всего страдает респираторный тракт, сгущается секрет поджелудочной железы, развивается холестаза. Густая и вязкая мокрота инфицируется, вызывает обструкцию и воспаление легочной ткани с формированием структурных изменений, снижением функции легких, развитием дыхательной недостаточности [8].

Вторым по значимости после поражения функций легких является нарушения пищеварительной системы: «...патологические изменения затрагивают как поджелудочную железу, так и печень, обуславливая наряду с общими для синдрома мальдигестии клиническими признаками и вторичную недостаточность витамина D, патологические изменения в тонкой кишке ведет к снижению всасывания питательных веществ, что приводит к повышенному росту патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, развитию хронического процесса, ведущего к усилению процессов мальдигестии и мальабсорбции жиров, белков и в меньшей степени углеводов, следовательно, это ведет к вторичной недостаточности содержания жирорастворимых витаминов (A, D, E и K)» [9]. Дефицит витамина D – непризнанная пандемия с одним миллиардом популяции с его недостатком или дефицитом [10, 12]. Множеством исследований подтверждается широкая распространенность дефицита витамина D среди детей. Вторичный дефицит витамина D – характерный признак присутствия мальабсорбции при МВ [11]. Ильенкова Н.А. с соавторами считают: «...всасывание витамина D как жирорастворимого витамина в тонком кишечнике требует наличия в пище достаточного количества жиров, усвоение которых снижено при МВ, важным условием всасывания витамина D является достаточная секреция желчи, пассаж которой также затруднен» [2]. В своей научной работе Климов Л.Я. с соавторами указывают: «...МВ сопровождается снижением абсорбции и разнообразными нарушениями метаболизма витамина D, более 20 исследований подтвердили низкий уровень 25(OH)D у пациентов,

проживающих в разных странах и на разных широтах, более 90% пациентов имели уровни 25(OH)D менее 30 нг/мл (75 нмоль/л)» [3]. Адекватность всех биологических функций подразумевает уровень витамина D более 30 нг/мл [4], дефицит витамина D обуславливает уменьшение мышечной силы, вследствие снижения концентрации кальция в крови, что угнетет внешнее дыхание и экскурсию легких [11].

Острый воспалительный процесс у детей нередко сопровождается иммунодефицитными состояниями, которые подразделяются на первичные и вторичные. В последние годы описаны особенности иммунного ответа при формировании хронических воспалительных процессов и у этих больных наблюдается инверсия реакций иммунитета – преобладание механизмов первичного иммунного ответа с задержкой переключения на вторичный. Своеобразие гуморального иммунитета свидетельствует о том, что инфекция, являясь мощным сенсибилизирующим фактором, вызывает значительные сдвиги в организме. При снижении иммунитета повышается вирулентность микробов, устойчивость их к антибиотикам и, следовательно, уменьшается эффективность антибактериальной терапии, усугубляется тяжесть воспалительных процессов в поврежденных органах [11].

**Целью исследования** явилось оценить состояние иммунной системы и содержание витамина D у детей, страдающих муковисцидозом.

**Материалы и методы исследования:** Было обследовано 120 больных в возрасте от 0 мес. до 14 лет, находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии, патологии раннего возраста и гастроэнтерологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз. Проведена оценка результатов лабораторных и иммунологических исследований. Диагноз ставился на основании жалоб, тщательно собранного анамнеза (случай МВ в семье), клинических симптомов, положительным результатом неонатального скрининга по иммунореактивному трипсину, путём сбора и анализа пота. Данные обрабатывали методом вариационной статистики по Фишеру - Стьюдента. В качестве группы сравнения обследованы 35 детей с рекуррентным течением обструктивного бронхита (ОБРТ). Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста.

**Результаты исследования.** Результаты исследований иммунного статуса обследованных больных позволили установить различной выраженности иммунодефицитное состояние с признаками напряжения гуморального звена иммунитета и разнонаправленным характером иммунологических сдвигов (табл.1).

Как видно из представленных данных у больных МВ в фазе обострения заболевания выявлены следующие отклонения: достоверное снижение относительного числа CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1,9 раз, по отношению к контрольной группе (33,1±1,1% при 65,2±6,4% у детей контрольной группы, P<0,001) и в 1,4 раз по отношению к группе сравнения (при 45,1±2,21% у детей с ОБРТ, P<0,001). В свою очередь у детей с ОБРТ отмечается достоверное снижение относительного числа CD3<sup>+</sup>- лимфоцитов в 1,4 раз, по отношению к контрольной группе (P<0,001). При изучении количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов был выявлено их достоверное снижение в 1,5 раза у детей с МВ по отношению к контрольной группе (25,8±0,54%, при 39,1±2,1% у детей контрольной группы, P<0,001) и в 1,0 раз по отношению к группе сравнения (при 30,3±2,9% у детей с ОБРТ, P<0,01).

В свою очередь у детей с ОБРТ отмечается достоверное снижение относительного числа CD4<sup>+</sup>- лимфоцитов в 1,3 раз, по отношению к контрольной группе (P<0,01).

Таблица 1

**Сравнительный анализ клеточного иммунитета у детей с МВ и ОБРТ, (M±m)**

Показатели	Практически здоровые дети (n=20) (I)	ОБ с рекуррентным течением n=35 (II)	Дети с МВ n=120 (III)	P	P <sub>1</sub>
CD3 <sup>+</sup> -лимф.,%	65,2±6,4	45,09±2,21	33,09±1,12	<0,001	<0,001
CD4 <sup>+</sup> -лимф.,%	39,1±2,1	30,26±2,93	25,83±0,54	<0,001	<0,01

CD8 <sup>+</sup> -лимф.,%	19,5±1,9	15,91±1,44	23,93±0,88	<0,05	<0,01
CD16 <sup>+</sup> -лимф.,%	15,4±1,9	18,06±1,36	25,82±0,94	<0,01	<0,05
ФАН, %	58,5±2,3	41,8±1,32	33,78±1,02	<0,001	<0,01
CD20 <sup>+</sup> -лимф.,%	18,2±1,7	29,51±0,8	26,9±0,46	<0,01	<0,05

Примечание: P - достоверность различий показателями между I и II группами больных; P<sub>1</sub> - достоверность различий показателями между II и III группами больных.

Число CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов у пациентов с МВ превышало в 1,3 раза показатели контрольной группы (23,93±0,88% и 19,5±1,9%, соответственно P<0,05), и достоверное повышение в 1,5 раз по отношению к группе сравнения (15,91±1,44%, P<0,01). У больных ОБРТ также отмечалось достоверное снижение в 1,3 раз относительного числа CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов по сравнению с практически здоровыми детьми, P <0,01. Вместе с этим отмечалось достоверное повышение в 1,7 раза относительного числа CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов, по сравнению с детьми контрольной группы и составило 25,8±0,94% при 15,4±1,9% у практически здоровых детей; P<0,01. Относительное число CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов у детей с МВ по отношению к группе сравнения было 1,43 раз выше, этот показатель у детей с ОБРТ составил 18,06±1,36% (P <0,05). В свою очередь содержание CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов у детей с ОБРТ было в 1,2 раза выше, чем у детей контрольной группы, но эти показатели были не достоверны (P>0,05).

Также нами определилось достоверное снижение ФАН у детей с МВ и ОБРТ. У детей с МВ оно составило 33,8±1,02%, что было в 1,7 раз меньше по отношению к контрольной группе (58,5±2,3%, P <0,001). Содержание ФАН у детей с ОБРТ было в 1,4 раз меньше по сравнению с контрольной группой и составило 41,8±1,32% (P <0,001). Разница между II и III группами была равна 1,2 (P <0,01).

В группе детей с МВ отмечалась тенденция к повышению CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1,5 раза (26,9±0,46% при 18,2±1,7% у детей контрольной группы, P <0,01). У детей из группы сравнения также отмечалось достоверное повышение CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов, в 1,6 раз и составило 29,51±0,8% (P <0,01), однако между II и III группами достоверных различий обнаружено не было (P>0,05).

Проведенные нами исследования и анализ уровня IL-1β в сыворотке крови больных МВ позволили получить следующие результаты (табл.2).

Было выявлено, что у детей с МВ в фазе обострения заболевания уровень IL-1β повысился в 3,4 раза по сравнению с данными практически здоровых детей и составил в среднем 101,0±4,8 пг/мл (P<0,001), по отношению к группе сравнения повысился в 1,3 раза (75,0±4,5 пг/мл, P<0,01). В свою очередь у детей с ОБРТ содержание IL-1β достоверно повысилось в 2,5 раза по сравнению с данными практически здоровых детей (P <0,001). Уровень IL-8 достоверно повысился в 2,8 раза по сравнению с данными детей контрольной группы, что составило в среднем 59,3±2,4 пг/мл (P<0,001), но по отношению к группе сравнения этот показатель был достоверно ниже в 1,3 раза (P<0,01). У больных ОБРТ отмечалось повышение уровня IL-8 в 3,8 раз по сравнению с данными практически здоровых детей и составило в среднем 80,0±3,53 пг/мл (P <0,001).

Таблица 2

**Сравнительный анализ цитокинов у детей, с МВ и ОБРТ, (M±m)**

Показатели	Практически здоровые дети (n=20) (I)	Об с рекуррентным течением (n=35) (III)	Дети с МВ (n=120) (II)	P	P <sub>1</sub>
IL-1β (пг/мл)	29,7±3,5	75,05±4,5	101,02±4,8	<0,001	<0,01
IL-8 (пг/мл)	21,4±3,61	80,02±3,53	59,27±2,41	<0,001	<0,01

Примечание: P - достоверность различий показателей между I и II группами больных; P<sub>1</sub> - достоверность различий показателей между II и III группами больных.

Дефицит витамина D это: «...важный фактор риска развития ряда распространенных вне скелетных хронических заболеваний, в том числе болезней органов дыхания, а отсутствие достаточного количества подкожно-жировой клетчатки у большинства больных МВ также снижает возможность депонирования витамина D, необходимого для его использования в зимнее время года»

До начала лекарственной терапии у **120 больных детей с МВ** определяли уровень витамина 25(OH)D в сыворотке крови. **Контрольную группу составило 40 практически здоровых детей.** На основании последнего консенсуса мы использовали следующие градации уровня 25(OH)D: адекватное содержание, или норма (от 30 до 100–150 нг/мл), недостаточность, или субоптимальное поступление (от 20 до 30 нг/мл), дефицит (10–20 нг/мл) и выраженный дефицит витамина D, или авитаминоз (<10 нг/мл) [31;672с., 63; -С.80-88.].

Уровень витамина D ниже 30 нг/мл констатирован у 90% детей с МВ, а средний уровень витамина D – 16,8 (6,0–40,6) нг/мл. При выборе препарата предпочтение отдавали водорастворимым препаратам. Главным правилом было соблюдение режима приема и рекомендованной дозы в международных единицах.

Полученные результаты содержания витамина D3 (25(OH)-D) в сыворотке крови обследованных детей приведены в таблице 3.

Таблица 3

### Уровни обеспеченности витамином D среди обследованных детей

Группа	Выраженный дефицит < 10 нг/мл	Дефицит 10–20 нг/мл	Недостаточность 20 – 30 нг/мл	Норма > 30 нг/мл
Контрольная группа n=40 (I)	0,0	6 (15%)	12 (30,0%)	22 (55,0%)
Дети с муковисцидозом n=120 (II)	45(37,5%)	39 (32,5%)	24 (20,0%)	12 (10,0%)
ОБ с рекуррентным течением n=35 (III)	3(8,57%)	17 (40,0%)	11 (31,43%)	7 (20,0%)
P	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01
P1	<0,001	<0,01	<0,01	<0,05

Примечание: P - достоверность различий показателей между I и II группами больных;

P<sub>1</sub> - достоверность различий показателей между II и III группами больных.

**Нормальное содержание витамина D диагностировано у 12 (10,0%) детей с МВ и у 22 (55,0%) практически здоровых детей, недостаточность (менее 30 нг/мл) – у 24 (20,0%) с МВ и у 12 (30,0%) в контрольной группе (P<0,01).**

Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение о том, что у детей с муковисцидозом изменения в иммунном статусе и отклонения в содержании витамина D более глубокие чем у детей без муковисцидоза.

Установленные факты подтверждают необходимость расширения арсенала методик, воздействующих на систему иммунитета при изучаемой патологии. Лечение МВ представляет значительные трудности в связи с особенностью течения заболевания. В этом плане включение в схему лечения детей с муковисцидозом системной энзимотерапии и иммуномодулирующих препаратов является перспективным направлением.

#### Заключение.

1. У детей с муковисцидозом наблюдалось выраженный дефицит витамина B (25(OH)D менее 10,0 нг/мл) у 45 (37,5%) детей с МВ (P<0,001), дефицит – 32,5%, недостаточность – 20,0% что, принимая в учет число солнечных дней в году и их длительность, можно объяснить отсутствием профилактических мероприятий гиповитаминоза D в Узбекистане. уровень витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови определяется выраженный дефицит – 37,5%.

2. При МВ у детей выявляется дисбаланс клеточного звена иммунитета за счет снижения CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>- лимфоцитов, ФАН на фоне активации CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов, 1,4-1,7 раза, гиперпродукция цитокинов IL-1 $\beta$  в 3,4 раза, IL-8 в 2,9 раза, которые в 1,3 раза были значительно больше по отношению к группе сравнения.

### Список литературы

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2022;19(2):153-195.
2. Ильенкова Н. А., Климов Л. Я., Жекайте Е. К., Чикунов В. В., Мельяновская Ю.Л., Долбня С. В., Зодьбинова А. Э. Обеспеченность витамином Д детей с муковисцидозом в Российской Федерации в зимнее время года//Сибирское медицинское обозрение. 2019;(2):29-36.
3. Климов Л.Я., Долбня С.В., Кондратьева Е.И., с соавт. Обеспеченность витамином D детей и подростков с муковисцидозом, проживающих на юге России, в зимнее время года//Медицинский совет. -2019; 2: 240-249.
4. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз Педиатров России [и др.]. – М.: Педиатр, 2018. – 96 с.
5. Никандрова Т.А., Низаметдинова З.Р, Сударева О.В., Голубцова О.И. Клинический случай впервые диагностированного муковисцидоза у пациента 17 лет/ Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина» №6 – ноябрь-декабрь (71) 2024. С. 454-464.
6. Резепова М.А., Шуткова А.Ю. Клинический случай поздней диагностики муковисцидоза у ребенка дошкольного возраста // Российский Педиатрический Журнал. — 2021. — №. 2(4). — С. 20.
7. Симонова О.И., Черневич В.П., Горинова Ю. В./Муковисцидоз у детей: 100 вопросов и ответов [учебное пособие] /2024. — 112 с.
8. Черменский АГ, Гембицкая ТЕ, Орлов АВ, Махмутова ВР. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом. Медицинский совет. 2022;16(4):98- 106.
9. Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Черняк А.В. Опыт применения препарата маннитол (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе //Пульмонология. 2019; 29 (4): С. 436–442. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442.
10. Crowe F.L., Jolly K., MacArthur C. [et al.] Trends in the incidence of testing for vitamin D deficiency in primary care in the UK: a retrospective analysis of The Health Improvement Network (THIN), 2005–2015 // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, №6.-P. 1-8.
11. Li W., Dong H., Zhao H., Song J., Tang H., Yao L., Liu L., Tong W., Zou M., Zou F., Cai S. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents toluene diisocyanate-induced airway epithelial barrier disruption. International Journal of Molecular Medicine. 2019; 36:263–270.
12. Rizzoli, R. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / R. Rizzoli, S. Boonen, M.-L. Brandi [et al.]//Curr. Med. Res. Opin. – 2019. – Vol. 29, N 4. – P. 305–313.