

Сухомейло Д. О.,
аспірант
Рейзвіх О. Е.,
д.мед.н.
Шнайдер С. А.,
д.мед.н.
Кленовська С. В.,
к.мед.н.

Одеський Національний медичний університет,
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
Національної академії медичних наук України»

[DOI: 10.24412/2520-6990-2023-7166-14-21](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2023-7166-14-21)

ВПЛИВ НИЗЬКОЇ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ВІТАМІНОМ D НА ОРГАНІЗМ ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ

Sukhomeylo D. O.,
aspirant
Reyzvikh O.E.,
M.D.
Shnaider S. A.,
M.D.
Klenovska S. V.
Ph.D.

Odessa National Medical University,
State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery
National Academy of Medical Science of Ukraine»

THE EFFECT OF LOW VITAMIN D SUPPLY ON THE BODY OF CHILDREN OF DIFFERENT AGES

Анотація.

Дослідження останніх двох десятиріч, проведені в різних країнах, демонструють глобальний характер проблеми недостатності вітаміну D. Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що значна частина населення різних країн і континентів страждає від D-гіповітамінозу, але через відсутність клінічних симптомів і незацікавленість лікарів більшість цих випадків залишаються без належної уваги. Необхідно враховувати, що навіть клінічно не виражений D-гіповітаміноз може сприяти розвитку імунологічних розладів, підвищенню сприйнятливості до багатьох захворювань і пухлинного переродження клітин різних органів і тканин. Оскільки в географічних умовах України поширеність D-гіповітамінозу є високою, його виявлення, профілактика і лікування мають надзвичайне значення для здоров'я нашого населення. Проведено аналіз наукових публікацій, які висвітлюють стан забезпеченості вітаміном D та його взаємозв'язки з станом здоров'я дітей.

Abstract.

Studies of the last two decades, conducted in various countries, demonstrate the global nature of the problem of vitamin D insufficiency. The results of epidemiological studies show that a large part of the population of different countries and continents suffers from D-hypovitaminosis, but due to the absence of clinical symptoms and the lack of interest of doctors, most of these cases remain undiagnosed. due attention It should be taken into account that even clinically unexpressed D-hypovitaminosis can contribute to the development of immunological disorders, increased susceptibility to many diseases and tumorigenesis of cells of various organs and tissues. Since the prevalence of D-hypovitaminosis is high in the geographical conditions of Ukraine, its detection, prevention and treatment are extremely important for the health of our population. The purpose of the study is to conduct an analysis of scientific publications that highlight the state of vitamin D supply and its relationship with children's health.

Ключові слова: діти, вітамін D, захворювання

Keywords: children, vitamin D, diseases

Незважаючи на майже вікову історію вивчення вітаміну D, дослідження останніх десятиліть дозволяють по-новому поглянути на унікальні та біологічні властивості цього мікронутрієнта. Відкриття шляхів метаболізму вітаміну D та рецепторів до нього у всіх органах та тканинах людського органі-

зму призвело до розуміння того, що нормальна забезпеченість вітаміном D обумовлює ефективне функціонування та запобігання ризикам розвитку різних патологій протягом усього життя. Відкриття кальціємічних (кісткових), а потім і некальціємічних (позакісткових) ефектів вітаміну D та його ролі в регуляції експресії найважливіших генів в останні

роки прикувало до цього нутрієнту увагу лікарів усіх спеціальностей, змусило по-новому поглянути на його місце в гомеостазі дитячого організму та суттєво розширило спектр захворювань та станів, за яких потрібен моніторинг рівня кальцидіолу.

Мета дослідження – провести аналіз наукових публікацій, які висвітлюють стан забезпеченості вітаміном D та його взаємозв'язки з станом здоров'я дітей.

Матеріали та методи. Проведено аналіз публікацій баз даних Web of Science, SpringerOpen, Structure (NCBI), HINARI, PudMed, Scopus, які описують стан забезпеченості вітаміном D дітей і його взаємозв'язки з станом здоров'я дітей.

Проведені дослідження в Україні встановили, що нормальний показник рівня вітаміну D в крові є критично низьким і складає лише 4,6% серед дорослого населення, у 13,6% визначено недостатність вітаміну D, а в 81,8% - дефіцит даного вітаміну [1]. Дані щодо забезпеченості вітаміном D серед дитячого населення України на сьогоднішній день є недостатньо вивченими.

Недостатність вітаміну D залучена в патогенез як патології кісткової системи, так і багатьох різних хронічних захворювань, включаючи цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, ожиріння, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, недостатність вітаміну D має характер пандемії. Дефіцит вітаміну D – актуальна проблема й для української нації [2].

Дослідження останніх років дозволяють по-новому подивитись на унікальні біологічні властивості вітаміну D. Причина полягає в тому, що після відкриття в середині 70-х років минулого століття гормональних форм вітаміну D більшість провідних біохіміків вважають, що їхня дія на організм відповідає, а в деяких випадках перевищує аналогічну дію стероїдних гормонів. При цьому вчені продовжують з'ясовувати нові фізіологічні механізми регуляції гомеостатичних функцій за участю активних форм вітаміну D. Одночасно відбувається більш глибоке розуміння ролі вітаміну D у формуванні генних мікроструктур, що визначають специфічну детермінованість тканин організму [3].

Сьогодні вітаміном D називають дві речовини – D₂ і D₃ – ергокальциферол і холекальциферол. Холекальциферол (вітамін D₃) надходить в організм людини з їжею та синтезується під дією ультрафіолетових променів у шкірі. Під час перебування на сонці 7-дигідрохолестерин під впливом ультрафіолетового випромінювання з довжиною променів 290–315 нм у шкірі перетворюється у провітамін D, а потім – у вітамін D₃ [4]. Ергокальциферол (вітамін D₂) надходить в організм тільки з їжею, він виробляється рослинами і грибами, міститься у дріжджах і хлібі. Кількість холекальциферолу, яка синтезується під впливом ультрафіолетових променів, залежить від багатьох чинників: довжини світлової хвилі, віку (з віком знижується здатність шкіри синтезувати вітамін D), пігментації (чим менше пігментована шкіра, тим більша кількість вітаміну D синтезується) [5]. Холекальциферол становить до

80% добової потреби людини. Всмоктуючись через кишечник та проникаючи зі шкіри в кров, ці форми потрапляють до печінки, де під дією ферментів відбувається їх перетворення у 25-гідроксикальциферол (кальцидіол) – 25(OH)D. Гідроксилювання вітаміну D в печінці здійснюється без будь-яких позапечінкових регуляторних впливів. Рівень у крові 25(OH)D відображає як утворення вітаміну D у шкірі, так і його надходження з їжею, і є стійким попередником біологічно активних форм, у зв'язку з чим використовується як маркер рівня вітаміну D у плазмі крові. Рівень цього метаболіту в крові може служити критерієм забезпеченості організму вітаміном D₃ [5]. Частково транспортна форма 25(OH)D, яка надходить у жирову і м'язову тканини, може створювати тканинні депо з невизначеним терміном існування. У подальшому ренальним шляхом відбувається гідроксилювання в активний гормон – кальцитриол (1,25(OH)₂D), який функціонує ендокринним шляхом. Також існує екстраренальний шлях гідроксилювання в багатьох органах (шкірі, ендотелії, яєчниках, підшлунковій залозі, головному мозку та ін.), продукт якого чинить свою дію аутокринним шляхом [6, 7]. Саме 1,25(OH)₂D₃ разом з паратгормоном і кальцитоніном забезпечує фосфатно-кальцієвий гомеостаз, процеси мінералізації та зростання кісток, регулюючи відкладення кальцію в кістковій тканині та дентині.

Традиційно вітамін D відносять до жиророзчинних вітамінів, але свою дію в організмі він виконує як гормон. Відомі два механізми дії вітаміну D₃ на фізіологічні процеси: негеномний і на рівні генома [5, 7].

Нещодавно дефіцит вітаміну D виявився потенційним фактором ризику, який дає схильність до розвитку COVID 19 [8, 9]. Автори деяких систематичних оглядів і метааналізів [10] спостерігали потенційно позитивний зв'язок між дефіцитом вітаміну D та інфекцією COVID 19, тяжкістю та смертністю.

В результаті проведених досліджень, авторами [11] було зроблено висновок про наявність взаємозв'язку між рівнем вітаміну D і COVID-19. Так, середній рівень вітаміну D був нижчим у дітей із COVID-19-асоційованою пневмонією, причому варіював залежно від тяжкості захворювання. Також виявлена розбіжність рівнів вітаміну D у вікових групах дітей із COVID-19-асоційованою пневмонією: у дітей раннього віку (до 1 року та 1–3 роки) зниження рівня вітаміну D у сироватці крові виражено менше, ніж у віковій групі від 3 років.

Поповнення потреби у вітаміні D є одним із погано використовуваних резервів профілактики та лікування хвороб цивілізації, а також низки інфекційних захворювань. Особливо актуальним цей постулат став у 2020 році, коли в пандемію коронавірусної інфекції саме пацієнти з низьким рівнем вітаміну D в організмі мали значно вищий ризик тяжкого перебігу COVID-19 [12]. Саме пандемія COVID-19 змусила медичну спільноту розширити свої погляди на властивості вітаміну D.

З низьким статусом вітаміну D у дитячому та підлітковому віці асоційовані патологія опорно-рухового апарату, більш ранній розвиток та тяжкий перебіг ожиріння, цукрового діабету, порушення

уваги, гострих респіраторних захворювань, пухлин, серцево-судинних захворювань, atopічних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту та інше [13, 14] (рис. 1).

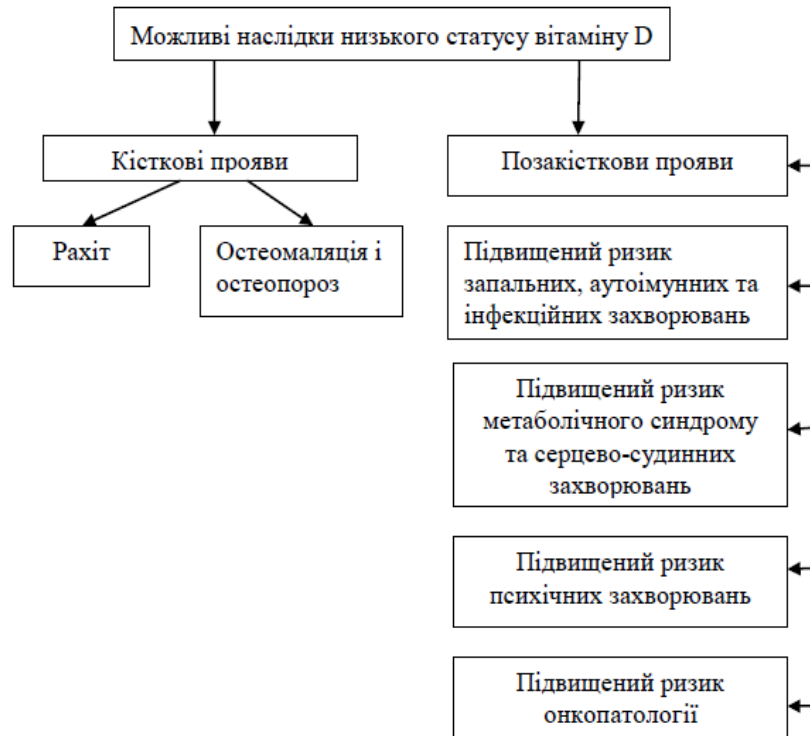


Рис 1 Можливі наслідки кісткових та позакісткових проявів недостатності та дефіциту вітаміну D

Екзогенними причинами недостатності вітаміну D в організмі є екологічні проблеми (смог у містах), урбанізація (зменшення часу перебування на сонці у денний час), надмірний захист від ультрафіолету (крем для засмаги з SPF-30 зменшує синтез вітаміну на 95%), тривале перебування у погано інсольованих приміщеннях (реанімаційні палати, імобілізація після травм, проживання у цокольних приміщеннях), зменшення інсоляції в зимовий період року тощо. Екзогенний дефіцит вітаміну D також має місце при дефіциті у харчовому раціоні продуктів, які є основними його джерелами – жирної риби (лосось, скумбрія, сардини), риб'ячого жиру, печінки, яєчних жовтків [15].

Основними кістковими проявами низької забезпеченості організму вітаміном D залишаються рахіт, остеомалія та остеопороз.

Традиційні уявлення про вітамін D як "антирахітичний" вітамін фокусувалися на дослідженні кісткових (кальціємічних) ефектів. Відкриття некальціємічних ефектів вітаміну D і його ролі в регуляції експресії найважливіших генів в останні роки прикувало до цього нутрієнту увагу лікарів всіх спеціальностей, змусило по-новому поглянути на його місце в гомеостазі не тільки дитячого, але і дорослого організму і істотно розширило спектр захворювань і станів, при яких потрібен моніторинг рівня кальцидіолу.

Основним етіологічним фактором виникнення рахіту є дефіцит надходження вітаміну D з їжею, дефіцит кальцію, фосфору та ацидоз дистальних

ниркових каналців [16]. Найбільше практичне значення мають вітамін-D-залежний рахіт (ВДЗР) та вітамін-D-резистентний рахіт (ВДРР). Вони відносяться до патологічних станів, які суттєво порушують метаболізм кісткової тканини, порушують ріст та розвиток дітей, що в свою чергу сприяє формуванню хронічної соматичної патології. Головним етіологічним чинником вітамін-D-дефіцитного рахіту є дефіцит вітаміну-D, що в подальшому не дозволяє в достатній кількості продукувати організмом дитини активну форму вітаміну-D - кальцитріол, який відповідає, поряд з багатьма іншими регуляторними процесами, за мінералізацію кісток.

В основі патогенезу ВДЗР I типу (ВДЗР1) лежить дефект перетворення в нирках 25(OH)D3 до 1,25(OH)2 D3 за рахунок мутації та втрати функції гена 1 α -гідроксилази [17]. Недостатній синтез кальцитріолу призводить до порушення всмоктування іонів Ca⁺⁺ в кишківнику, порушення фосфорно-кальцієвого балансу і, як наслідок, розвитку рахітоподібних змін скелета. Вітамін D-залежний рахіт II типу (ВДЗР2) розвивається внаслідок мутації гена рецептора до 1,25(OH)2 D3 в органах-мішенях із нечутливістю до 1,25(OH)2 D3 та призводить до рахітоподібних деформацій. При цьому, на відміну від ВДЗР1, рівень кальцитріолу в крові залишається нормальним або підвищеним [18].

Недостатнє надходження кальцію, фосфору, магнію та вітаміну D до організму дитини, особливо в період ростового спурту, може негативно вплинути на формування кісткового матриксу [19],

що реалізується у збільшенні випадків порушення мінералізації кісткової тканини та остеопорозу.

За даними досліджень, лише одна з десяти дівчат та один із чотирьох хлопчиків віком 11–15 років в Україні мають у раціоні достатню кількість кальцію [19], що свідчить про низьку забезпеченість есенціальними нутрієнтами дитячого організму. Дослідження, проведені в інших країнах серед дітей шкільного віку також показали, що у 80–90 % дітей спостерігається дефіцит кальцію в раціоні, без суттєвої різниці між хлопчиками й дівчатками [20].

Частота виявлення остеопенічного синдрому серед умовно здорових дітей, за даними різних авторів, становить 2,5–30,0 % дітей дошкільного та молодшого шкільного віку та 40,0–45,0 % підлітків і набуває тенденції до збільшення [21]. Дитячому віку також притаманні транзиторні остеопорози, які виявляються під час критичних періодів розвитку (фізіологічна анемія у дітей першого року життя, період прорізування зубів, пубертатні стрибки росту) [22].

В останні роки відзначено збільшення кількості досліджень, присвячених імуномодельюючій функції вітаміну D. Доведено, що роль вітаміну D не обмежується впливом на ланки вродженого імунітету, а також поширюється і на адаптивний імунітет [23].

Макрофаги, будучи носієм VDR, демонструють високу чутливість до вітаміну D, активні форми якого здатні впливати на макрофагальну диференціювання та активацію двома шляхами. На ранніх стадіях інфекції $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ стимулює диференціацію моноцитів макрофаги [24]. За допомогою toll-like рецепторів (TLR) або інтерферон-γ-індукованої активації відбувається посилення синтезу ферменту Сур27В1, тим самим потенціюється перетворення $25(\text{OH})\text{D}$ на $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Концентрація $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, досягнута за рахунок активації цього шляху, необхідна для синтезу найважливіших факторів вродженого імунітету - кателіцидину та інших антимікробних пептидів, за допомогою яких посилюється антимікробна активність моноцитів та макрофагів. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ також індукує синтез $\text{IL}1\beta$ безпосередньо або через посилення активності білків сигнального шляху – $\text{c/EBP}\beta$ або $\text{ERK}1/2$ (+). Тому для ефективного знешкодження збудника за допомогою механізмів вродженого імунітету на початку розвитку інфекційного процесу необхідна оптимальна концентрація $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [25]. На пізніх стадіях інфекції дія вітаміну D більшою мірою полягає в обмеженні та регуляції інтенсивності імунної відповіді. Крім того, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ стимулює аутофагію, яка стала важливим механізмом контролю внутрішньоклітинних патогенів, таких як *M.tuberculosis*. Переконливі лабораторні та епідеміологічні дані пов'язують дефіцит вітаміну D із збільшенням частоти таких станів, як карієс, а також запальних захворювань кишечника, що виникають через порушення регуляції вродженого імунітету, що керує кишковою флорою [24].

В даний час з'являється все більше досліджень про поліморфізм генів VDR, як про можливий фактор ризику, що зумовлює схильність до ряду інфекційних і неінфекційних захворювань [26, 27].

Окрім прямої модулюючої дії кальцитріолу на різні клітини імунної системи, іншим важливим механізмом, що забезпечує імуотропну дію вітаміну D є його вплив на продукцію антимікробних пептидів [28]. Антимікробні пептиди – найважливіша ланка вродженого імунітету. З урахуванням універсального механізму дії кателіцидину і дефензину мають антибактеріальний, протівірусний, протигрибковий і протипаразитарний ефект.

Недавні дослідження показали, що вітамін D регулює експресію специфічних ендогенних антимікробних пептидів в імунних клітинах, модулює імунну відповідь та перебіг аутоімунних процесів; ці дії свідчать про потенційну роль вітаміну D у модулюванні імунної відповіді на різні інфекційні захворювання [28, 29].

На сьогоднішній день є дослідження, що доводять позитивну роль вітаміну D у запобіганні алергічних захворювань та їх загострень.

Авторами було доведено, що у дітей з алергічними захворюваннями спостерігається зниження рівня вітаміну D у сироватці крові. Особливо це притаманно дітям з atopічним дерматитом та з поєднаною алергічною патологією (бронхіальна астма та atopічний дерматит, бронхіальна астма та алергічний риніт) [30]. У дітей недостатність вітаміну D пов'язана з підвищеним ризиком розвитку алергії на арахіс та яйце, а дефіцит вітаміну D підвищує ризик сенсебілізації до харчових алергенів, зокрема до білків коров'ячого молока та пшениці [31].

Надмірна маса тіла та ожиріння є однією з провідних медичних проблем у світі. До категорії осіб з надмірною вагою різного ступеня належать понад 1,9 мільярда дорослих та понад 340 мільйонів дітей та підлітків. В останні роки доведено, що рівень $25(\text{OH})\text{D}$ нижчий у осіб з ожирінням у порівнянні з людьми, які мають нормальну масу тіла. Ожиріння супроводжується зниженням біодоступності вітаміну D, причому при збільшенні індексу маси тіла у пацієнтів спостерігається зниження сироваткової концентрації $25(\text{OH})\text{D}$ та підвищення рівня паратгормону крові. Найчастіше дефіцит вітаміну D відзначається при морбідному ожирінні (до 60% випадків), у цієї категорії хворих майже в 50% випадків діагностується вторинний гіперпаратиреоз. Патогенетично ця підвищена потреба у вітаміні D обумовлена розподілом вітаміну у більшому обсязі жирової тканини [32].

Дослідники відзначають, що низькі концентрації вітаміну D у крові у дітей з ожирінням можуть бути результатом малого надходження вітаміну з їжею та вкрай недостатнього рівня фізичного навантаження, тому що секвестрація вітаміну D у жировій тканині при її надлишку утворює «порочне коло» цієї проблеми. Експерименти на тваринах з використанням міченого вітаміну D підтвердили це

положення. Нестача вітаміну D має важливе значення в етіопатогенезі метаболічного синдрому [33].

При цьому причинно-наслідкові взаємини дефіциту вітаміну D та ожиріння зрозумілі не до кінця. З одного боку обговорюється негативний вплив надлишку жиру на підвищення катаболізму та утворення неактивних форм вітаміну D, надмірне депонування його у жировій тканині, зниження активності α -гідроксилаз в інфільтрованій жиром печінці. З іншого боку, можливості експресії рецепторів вітаміну D у жировій тканині, що беруть участь у ліпогенезі, ліполізі та адипогенезі, підвищення вмісту ПТГ, що відзначається при дефіциті вітаміну D і активізує ліпогенез, дозволяють розглядати вітамін D як самостійний фактор ризику накопичення зайвої жирової тканини [34, 35].

В результаті дослідження рівня вітаміну D у крові дітей із цукровим діабетом 1 типу та дітей контрольної групи було виявлено достовірне зниження показників вітаміну D (недостатність, дефіцит) у крові дітей із цукровим діабетом 1 типу (ЦД1) порівняно з групою контролю, а також зв'язок між дефіцитом або недостатністю вітаміну D та розвитком діабетичної нефропатії [36]. Імовірно, що вітамін D є чинником захисту проти розвитку цукрового діабету 1-го типу, оскільки він регулює імунну систему та розвиток аутоімунних реакцій. У проспективних дослідженнях серед дітей із підвищеним ризиком ЦД1 рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ не було пов'язано з розвитком аутоімунних реакцій до острівців Лангерганса або наступним розвитком ЦД1, проте дані досліджень серед осіб, в яких ЦД1 розвинувся в дорослому віці, показали, що перед встановленням діагнозу в них було зафіксовано нижчі рівні $25(\text{OH})\text{D}_3$ [37].

За даними авторів показники вуглеводного обміну серед підлітків з ЦД1, які додатково до базисно-болусної інсулінотерапії отримували препарати вітаміну D, свідчили про кращу компенсацію ЦД1 типу у даній категорії обстежених [38].

Відомо, що у людей, хворих на ЦД персистенція хронічної гіперглікемії призводить до низки мінеральних порушень кісткової тканини, що є особливо актуальним в пубертатному віці, адже саме в цей час відбувається стрімкий лінійний ріст підлітка, а також формування піку кісткової маси. Численні дослідження вказують на важливість кісткової тканини та її постійну взаємодію з іншими тканинами організму. Крім класичної ролі кісткового матриксу, що полягає у функції руху та опори, захисту внутрішніх органів, регуляції кісткового гомеостазу, кісткова система також відіграє роль у метаболізмі глюкози та енергетичних витратах організму [39].

Експериментальні та клінічні дослідження підтверджують, що адекватна забезпеченість вітаміном D знижує захворюваність на цукровий діабет 2 типу, покращує метаболічний контроль за наявності діабету (у тому числі гестаційного, що стимулює формування пороків розвитку та макросомії у новонародженого) [40, 41].

Кальцитріол активно експресується в тканинах серцево-судинної системи, у тому числі кардіоміоцитах, ендотеліальних та гладком'язових клітин судин [42, 43.]. За даними великомасштабного дослідження NHANES(2001-2004), у когорті з 4666 підлітків віком 12-16 років рівень вітаміну D в крові був нижчим у дітей з високим систолічним артеріальним тиском, низьким рівнем ліпопротеїнів високої щільності та метаболічним синдромом [44].

У численних клінічних дослідженнях низька забезпеченість вітаміном D була асоційована з порушеним ліпідним профілем [45].

У всьому світі проводяться дослідження з визначення рівня вітаміну D у дітей з хронічними захворюваннями нирок (ХЗН). Поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D у дітей з ХЗН варіюється від 40 до 83% [46].

Порушення кістково-мінерального метаболізму у дітей із ХЗН є складовою прогресування захворювання нирок із формуванням хронічної ниркової недостатності (ХНН). Маніфестація зазначеного стану в дітей із ХЗН характеризується порушеннями метаболізму кальцію, фосфору, вітаміну D, паратиреоїдного гормону, порушення обміну кісткової тканини. Автори оцінювали вітамін D-статус (VD) та структурнофункціональний стан кісткової тканини (СФСКТ) у дітей із ХЗН I-III стадій. Було обстежено 32 дитини із ХЗН I-III ст. (хронічний пієлонефрит, хронічний гломерулонефрит) віком 10-17 років. Поряд зі стандартними методами дослідження, електрохемілюмінесцентним методом визначався вміст 25-OH VD та паратгормону (Elecsys, Roche Diagnostics GmbH), проводилась ультразвукова денситометрія (Hologic, Sahara, Achilles plus). У більшості дітей із ХЗН I-III ст. мав місце виражений дефіцит VD, частина дітей мала зниження МЩК на тлі нормальних показників сироваткового кальцію, фосфору, паратгормону [47].

Центральна нервова система отримує все більше визнання як орган-мішень для вітаміну D [48]. Фундаментальні та клінічні дослідження, що проводяться останніми роками, дозволили встановити взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D, зниження здатності до навчання, пам'яті у дітей та підлітків та олекситимією (утруднення у визначенні та описі/вербалізації власних емоцій та емоцій інших людей). При дефіциті вітаміну D у дітей значно частіше розвивається цілий спектр неврологічних змін (головний біль, артеріальна гіпертензія, непритомні стани, складності становлення мови та пам'яті, епілепсія та демієлінізуючі захворювання, розсіяний склероз з вищою частотою рецидивів та більшою площею уражень, що встановлюються за допомогою), магнітно-резонансного дослідження).

На сьогоднішній день більшість досліджень, метою яких є встановлення зв'язку між концентрацією вітаміну D у крові та гострої респіраторної інфекції нижніх дихальних шляхів (ГРІ НДШ), була зосереджена на дітях. У декількох метааналізах поєднувалися результати різних досліджень, які показали, що дефіцит вітаміну D у дітей був вірогідно пов'язаний із більш високим ризиком ГРІ НДШ.

Крім того, в одному з цих досліджень було виявлено зв'язок між дефіцитом вітаміну D і тяжкістю перебігу ГРІ НДШ [49, 50].

При нестачі вітаміну D в організмі порушуються фундаментальні клітинні процеси, що може призводити до неконтрольованого поділу клітин. Вітамін D, впливаючи на проліферацію, диференціацію та апоптоз клітин, бере участь у підтримці протипухлинного імунітету організму починаючи з народження [51]. Американські дослідники довели зв'язок між низьким рівнем вітаміну D у сироватці крові у дівчаток та раннім менархе. Відомо, що ранній вік початку менструації (до 12 років) є одним з основних факторів ризику розвитку захворювань молочної залози (дисплазія та рак молочної залози) [52].

Остеомаляція – це рідкісне порушення кісткового метаболізму, що призводить до зниження мінералізації кісток. Основний дефіцит вітаміну D і порушення фосфатного обміну (так звана гіпофосфатемічна остеомаляція) можуть спричинити захворювання. Лужна фосфатаза (ЛФ) зазвичай підвищується при остеомаляції, тоді як рівень фосфату в сироватці крові та/або 25-ОН вітаміну D3 знижується. Стратегії лікування включають добавки вітаміну D і кальцію, а пацієнтам із синдромом кишкової мальабсорбції вітамін D і кальцій також вводять парентерально. При ниркових синдромах виснаження фосфату заміна фосфату є лікуванням вибору, за винятком спричиненої пухлиною остеомаляції, коли видалення пухлини в більшості випадків призводить до одужання [53, 54].

Висновки. Отримані численні дані про патогенетичну нестачу вітаміну D у розвитку різних захворювань. Необхідно проведення низки досліджень, щоб визначити, наскільки доцільно включення вітаміну D до схем лікування, які оптимальні дози, форми та кратність прийому препарату. Важливе значення має поінформованість лікарів різних спеціальностей із цієї проблеми. Своєчасне виявлення дефіциту вітаміну D та його корекція в дітей віком і підлітків, особливо у групах ризику, мінімізує ризик розвитку багатьох хронічних захворювань, зокрема стоматологічних.

Перелік посилань:

1. Povoroznyuk V. V., Balacka N. I., Klimovickiy F. V., Synenkiy V. Y. The level of 25(OH) vitamin D in the adult population of different regions of Ukraine. *Problems of osteology*. – 2011. – №14(4). – P. 3-8.
2. Комісаренко Ю.І., Бобрик М.І., Сидорова І.В. Вітамін D – потенціал клінічних рішень. *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром*. – 2014 – № 4. – С. 83-91.
3. Вітамін D и костная система / Гайко Г.В., Калашников Ан.В., Бруско А.Т., Ануховская Л.И., Калашников Ал.В. – К.: Книга плюс, 2008. – 176 с.
4. Jones G. Metabolism and biomarkers of vitamin D. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012;243:7-13. doi: 10.3109/00365513.2012.681892.
5. Квашніна Л.В. Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забули. *Здоров'я України*. – №4. – 2017. – С. 29-31.

6. Morris H.A., Anderson, P.H. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin Biochem Rev*. – 2010. – Nov;31(4). – P. 129-38.

7. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение: Монография / В.В. Поворознюк, П. Плудовски, Н.И. Балацкая и др. – Донецьк, 2015. – 262 с.

8. Bilezikian J.P., Bikle D., Hewison M., LazarettiCastro M., Formenti A.M., Gupta A et al. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and COVID19. *Eur J Endocrinol*. – 2020. – №183. – R133R147.

9. Akoglu H.A., Bulut M., Alemdar D.K., Aslan S., Celikkalkan K., Tursun S., Tekin E. et al. Evaluation of childhood COVID-19 cases: a retrospective analysis. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. – 2021. – №16. – P. 91-98. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1723957>.

10. Liu N., Sun J., Wang X., Zhang T., Zhao M., Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. – 2021 Mar;104. – P. 58-64. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.077. Epub 2021 Jan 2.

11. Гасанов А.Г., Гусейнова І.С. Показники вітаміну D при коронавірусній інфекції COVID-19 у дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. – 2021. – №7(119). – С. 34-39. doi: 10.15574/SP.2021.119.34

12. Shah K., Varna V.P., Pandya A., Saxena D. Low vitamin D levels and prognosis in a COVID-19 pediatric population: a systematic review. *QJM*. – 2021. – №5. – 114(7). – P. 447-453. doi: 10.1093/qjmed/hcab202.

13. Szu-Wen Chang, Hung-Chang Lee Vitamin D and health - The missing vitamin in humans *Pediatr Neonatol*. 2019 Jun;60(3):237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007.

14. Golaleh Asghari, Emad Yuzbashian, Carol L Wagner, Maryam Mahdavi, Roya Shamsi, Farhad Hosseinpanah, Parvin Mirmiran The relation between circulating levels of vitamin D and parathyroid hormone in children and adolescents with overweight or obesity: Quest for a threshold. *PLoS One*. 2019 Nov 26;14(11):e0225717. doi: 10.1371/journal.pone.0225717.

15. Абатуров А.Е., Борисова Т.П., Кривуша Е.Л. Лечение и профилактика недостаточности и дефицита витамина D у детей и подростков. *Здоровье ребенка*. – 2015. – № 3(63). – С. 73-80.

16. Кришталь М. В., Гоженко А. І., Сірман В. М. Патологія нирок : навч. посіб. / М. В. Кришталь, А. І. Гоженко, В. М. Сірман. – Одеса : Фенікс, 2020. – 144 с.

17. Alzahrani A.S., Zou M., Baitei E.Y. [et al.]. A novel G102E mutation of CYP27B1 in a large family with vitamin D-dependent rickets type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. – 2010. Sep; – №95(9). – P. 4176-83. doi: 10.1210/jc.2009-2278. Epub 2010 Jun 9.

18. Марциняк С.М., Кінча-Поліщук Т.А., Найменко Н.О. Особливості діагностики вітаміну D-залежного рахіту у дітей. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. – 2016. – № 4. – С. 59-62.

19. Frolova T.V, Osman NS. Structural and functional state of bone tissue in children during the second

growth spurt. *Modern Pediatrics. Ukraine.* – 2022. – 1(121). – P. 31-35. doi 10.15574/SP.2022.121.31.

20. Akseer N., Al-Gashm S., Mehta S., Mokdad A., Bhutta Z.A. Global and regional trends in the nutritional status of young people: a critical and neglected age group. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Apr;1393(1):3-20. doi: 10.1111/nyas.13336.

21. Марушко Ю.В., Волоха Т.І., Асонов А.О. Остеопенічний синдром у дітей із хронічним гастродуоденітом *Sovremennaya pediatriya.* – 2016. – №2(74). – P. 134-138; doi 10.15574/SP.2016.74.134.

22. Högl W., Ward L. Osteoporosis in Children with Chronic Disease. *Endocr Dev.* – 2015. – №28. – P. 176-195. doi: 10.1159/000381045.

23. Sîrbe C., Rednic S., Grama A., Pop T.L. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci.* – 2022. Aug 29; – №23(17). – P. 9784. doi: 10.3390/ijms23179784.

24. Ismailova A., White J.H. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord.* – 2022 Apr; – №23(2). – P. 265-277. doi: 10.1007/s11154-021-09679-5.

25. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Immunol.* – 2017. Jan. 20. – №7. – P. 697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.

26. Майданник В. Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике витамин D-дефицитного рахита у детей. – К., 2014. – 58 с.

27. Починок Т. В. Корекція дефіциту вітаміну D і його вплив на імунологічні та метаболічні порушення у дітей раннього віку, які страждають від частих респіраторних захворювань. *Здоров'я ребенка.* – 2016. – №2 (70). – С. 41-46. DOI: 10.22141/2224-0551.2.70.2016.73806.

28. White J.H. Emerging Roles of Vitamin D-Induced Antimicrobial Peptides in Antiviral Innate Immunity. *Nutrients.* – 2022 Jan 11. – №14(2). – P. 284. doi: 10.3390/nu14020284.

29. Koivisto O., Hanel A., Carlberg C. Key Vitamin D Target Genes with Functions in the Immune System. *Nutrients.* – 2020. Apr 19. – №12(4). doi: 10.3390/nu12041140.

30. Тяжка О. В., Сельська З. В. Забезпеченість вітаміном D дітей з різними формами алергічних захворювань/*Sovremennaya pediatriya.* – 2015. – №7(71). – P. 89-91; doi 10.15574/SP.2015.71.89.

31. Baek J.H., Shin Y.H., Chung I.H., Kim H.J., Yoo E.G., et al. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr.* – 2014. Oct; – №165(4). – P. 849-54. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.058.

32. Жердьова Н.М. Надлишкова маса тіла та її наслідки. В чому ризик? *Международный эндокринологический журнал.* – 2020. Том 16. – №4, режим доступу <http://www.mif-ua.com/archive/article/49515>.

33. Szlagatys-Sidorkiewicz A., Brzeziński M., Jankowska A., Metelska P., Słomińska-Frączek M., Socha P. Long-term effects of vitamin D supplementation in vitamin D deficient obese children participating in an integrated weight-loss programme (a double-blind placebo-controlled study) - rationale for the study design. *BMC Pediatr.* – 2017. – Apr 4; – №17(1). – 97. doi: 10.1186/s12887-017-0851-7.

34. Savastano S., Barrea L., Savanelli M.C., Nappi F., Di Somma C. et al. Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord.* – 2017. Jun; – №18(2). – P. 215-225. doi: 10.1007/s11154-017-9410-7.

35. Karampela I., Sakelliou A., Vallianou N., Christodoulatos G.S., Magkos F., Dalamaga M. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr Obes Rep.* – 2021. Jun; – №10(2). – P. 162-180. doi: 10.1007/s13679-021-00433-1.

36. Makieieva N.I., Tsymbal V.M. Клінічне значення рівнів вітаміну D у крові дітей із цукровим діабетом 1 типу. АПП [інтернет]. 17, Липень 2015 [cited 10, Листопад 2022];(1). Available at: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/4668>.

37. ElSORI D.H., Hammoud M.S. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2018. Jan; – 175:195-199. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.023.

38. Біляєва К. С., Власенко М. В. Ефективність прийому вітаміну D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* – 2022. Т. 26. – №3. – С. 392-396.

39. Ponzetti M., Rucci N. Updates on Osteoimmunology: What's New on the Cross-Talk Between Bone and Immune System. *Frontiers in Endocrinology.* – 2019. – №10(2). – P. 236-241. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00236>.

40. Jamilian M., Mirhosseini N., Eslahi M., Bahmani F., Shokrpour M., Chamani M., Asemi Z. The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2019. Mar 29. – №19(1). – 107 p. doi: 10.1186/s12884-019-2258-y.

41. Mazanova A., Shymanskyi I., Lisakovska O., Labudzynskyi D., Khomenko A., Veliky M. The link between vitamin D status and NF-κB-associated renal dysfunction in experimental diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* – 2022. Jul; – №1866(7). – P. 130136. doi: 10.1016/j.bbagen.2022.130136.

42. Han Y., Chen A., Umansky K.B., Oonk K.A., Choi W.Y. et al. Vitamin D Stimulates Cardiomyocyte Proliferation and Controls Organ Size and Regeneration in Zebrafish. *Dev Cell.* – 2019. Mar 25. – №48(6). – P. 853-863.e5. doi: 10.1016/j.devcel.2019.01.001.

43. Gouni-Berthold I., Berthold H.K. Vitamin D and Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol.* – 2021. – №19(3). – P. 250-268. doi: 10.2174/1570161118666200317151955.

44. Kumar J., Muntner P., Kaskel F.J., Hailpern S.M., Melamed M.L. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children:

- NHANES 2001-2004. *Pediatrics*. – 2009. Sep; – №124(3). – P. 362-70. doi: 10.1542/peds.2009-0051.
45. Colak R., Anil M., Yasar F., Rahmi Bakiler A., Pirgon O., Helvacı M., Dündar B. Metabolic disturbances and cardiovascular risk factors in obese children with vitamin D deficiency. *Arch Pediatr*. – 2020. Apr; – №27(3). – P. 140-145. doi: 10.1016/j.arcped.2019.12.005.
46. Kaur G., Singh J., Kumar J. Vitamin D and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. – 2019. Dec; – №34(12). – P. 2509-2522. doi: 10.1007/s00467-018-4088-y.
47. Поворознюк В.В., Багдасарова І.В., Буднік Т.В., Балацька Н.І. Хронічні захворювання нирок у дітей I-III стадії: вітамін D-статус та структурно-функціональний стан кісткової тканини "Остеопороз: від дитинства до старості" 13-14 березня 2012 р., м. Харків. – 2012. Т. 15. – № 1. – 97 с.
48. Głabska D., Kołota A., Lachowicz K., Skolmowska D., Stachoń M., Guzek D. The Influence of Vitamin D Intake and Status on Mental Health in Children: A Systematic Review. *Nutrients*. – 2021. Mar 16; – №13(3). – P. 952. doi: 10.3390/nu13030952.
49. Поворознюк В.В. Вітамін D та інфекції дихальних шляхів. *Педіатрія*. – 2020. – № 5(56). – С.29-30.
50. Cariolou M., Cupp M.A., Evangelou E., Tzoulaki I., Berlanga-Taylor A.J. Importance of vitamin D in acute and critically ill children with subgroup analyses of sepsis and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. – 2019. May 22; – №9(5). – e027666. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027666.
51. Fullmer M., Su A., Bachrach S., Hossain J., Kecskemethy H.H. Newly Diagnosed Children with Cancer Have Lower 25-Vitamin D Levels than Their Cancer-Free Peers: A Comparison across Age, Race, and Sex. *Cancers (Basel)*. – 2022. May 12; – №14(10). – P. 2378. doi: 10.3390/cancers14102378.
52. Jung C.H., Mok J.O., Chang S.W., Lee B., Jang J.H., Kang S., Jung S.H. Differential impacts of serum vitamin D levels and age at menarche on metabolic syndrome in premenopausal and postmenopausal women: findings from the Korea national cohort. *Nutr Res*. – 2018. Jul; – №55. – P. 21-32. doi: 10.1016/j.nutres.2018.04.005.
53. Reuss-Borst M.A. Metabolische Knochenkrankheit Osteomalazie. *Z Rheumatol*. – 2014. May; – №73(4). – 316-22. German. doi: 10.1007/s00393-013-1285-8.
54. Rader C.P, Corsten N., Rolf O. Osteomalazie und Vitamin-D-Hypovitaminose. *Orthopade*. – 2015. Sep; – №44(9). – P. 695-702. German. doi: 10.1007/s00132-015-3141-9.