

Савватеева Ольга Александровна

**Обоснование и эффективность включения холекальциферола и полиненасыщенных
жирных кислот при воспалительных заболеваниях кишечника у детей**

14.01.08 - Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Горелов Александр Васильевич

Официальные оппоненты:

Холодова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, профессор кафедры

Хавкин Анатолий Ильич – доктор медицинских наук, профессор, доктор медицинских наук, профессор, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел гастроэнтерологии, главный научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» ноября 2021 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д.19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются хроническими, рецидивирующими, воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые оказывают значительное влияние на общее состояние здоровья и качество жизни во всех возрастных группах, а также на рост и развитие детей, приводя к дефициту питательных веществ растущего организма [Ивашкин В.Т., 2015, Головенко О.В., 2017, Корниенко ЕА., 2014].

Заболеваемость ЯК у детей колеблется от 0,5 до 4,3 случаев, а БК от 0,2 до 8,5 на 100 000 детского населения в Северной Америке и Европе. Несмотря на более низкий уровень заболеваемости ВЗК у детей по сравнению со взрослыми, рост числа больных ЯК и БК среди детского населения продолжается в течение последних 30-40 лет [Benchimol E.I., 2011, Abramson O., 2010, Martín-de-Carpí J., 2013].

Клиническое течение ВЗК может варьировать от легкого, которое хорошо поддается медикаментозной терапии, до тяжелых, торпидных к самым современным методам лечения, требующих оперативных вмешательств на ЖКТ [Поддубный И.В., 2017, Клинические рекомендации СПР, 2016].

На настоящий момент отсутствуют исчерпывающие сведения о причинах и механизмах развития ВЗК, однако очевидно, что они включают в себя генетические и экологические факторы, являются иммунологически опосредованными и реализуются при участии кишечной микробиоты. Это побуждает ученых во всем мире к исследованию возможных механизмов развития ВЗК, как к ключу к более эффективной профилактике и лечению патологии [ВОЗ, 2009, Д.Штайн, 2018].

В этом отношении значительный интерес вызывают витамин D и длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), исследованиями последних 20 лет доказана их важная роль в иммунной регуляции [Yin Ket al., 2014]. Активная форма витамина D-1 α ,25-дигидроксихолекальциферол, индуцирует секрецию антимикробного пептида, снижает активность дендритных клеток и способствует развитию и активности Th2-хелперов и T-супрессоров, кроме того, витамин D способствует поддержанию соотношения противовоспалительных и провоспалительных цитокинов [Nielsen O.H., 2018].

Иммунные клетки экспрессируют рецепторы к витамину D (VDRs) и ферменты, необходимые для превращения витамина D3 и 25(OH)D3 в 1,25(OH)2D3, причем локально продуцируемый 1,25(OH)2D3 может оказывать специфическое аутокринное и паракринное действие, не вызывая системных эффектов. 1,25(OH)2D3 может модулировать адаптивные

иммунные реакции, изменяя действия активированных Т- и В-клеток, а также врожденные иммунные реакции, регулируя макрофаги и дендритные клетки [Watson R.R., 2013].

Исследования показали, что дефицит витамина D и недостаточность его сигнальных путей являются факторами, способствующими патогенезу ВЗК. В частности, Wu et al. предполагают, что дефицит витамина D может вызвать ВЗК через изменения в сигналах рецепторов витамина D в гомеостазе аутофагии, включая увеличение индуцированной TNF- α аутофагии [Wu S. 2011]. Проведенные клинические наблюдения показывают, что уровень витамина D отрицательно коррелирует с активностью болезни, оцениваемой по индексу Харви Брэдшоу или индексу активности CDAI [Fu Y.T., 2012, Xue L.N., 2013, Jørgensen S.P., 2013]. У пациентов с легкой формой заболевания уровень витамина D был сходен с контролем, однако у пациентов с умеренной и тяжелой формой ВЗК уровень витамина D был значительно ниже нормы [Joseph A.J., 2009].

Это тем более важно, что по данным исследований в различных регионах России распространенность субоптимального содержания уровня холекальциферола в крови у детей колеблется от 43 до 98% в зависимости от региона и сезона года [Потрохова Е.А., 2014, Козлов А. И., 2012, Берестовская В.С., 2012, Национальная программа, 2018].

Длинноцепочечные ПНЖК участвуют в регуляции воспалительных реакций через выработку производных арахидоновой кислоты эйкозаноидов, простагландина E2 и лейкотриена B4 [Scoville E.A., 2019]. Существуют две основные группы ПНЖК: ω -6 (ω -6), к которой относятся линолевая и арахидоновая кислоты и ω -3 (ω -3) к которой относятся альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты [Michalak A., 2016].

Избыточная продукция провоспалительных соединений стимулируется в условиях преобладания ω -6 над ω -3 в рационе питания, напротив, ω -3 ПНЖК считаются противовоспалительными, поскольку они служат субстратами для синтеза фосфолипазы A2 в клеточных мембранах, что вызывает снижение уровня производных арахидоновой кислоты, а также резольвинов и протектинов, способствующих разрешению воспаления за счет уменьшения инфильтрации нейтрофилов [Okada-Iwabu M., 2013].

Дисбаланс ПНЖК может быть скорректирован добавлением ω -3 жирных кислот в рацион питания в виде биологически активных добавок или диетической коррекцией [González-Rodríguez L.G., 2013, Sioen I., 2013, Kodentsova V.M., 2014]. Одно из исследований показало, что уровни и активность различных ферментов, участвующих в метаболическом пути ПНЖК, который приводит к продукции лейкотриена B4, были связаны с воспалением при ВЗК [Jupp J et al., 2007].

На данный момент остаются неуточненными особенности течения ВЗК на фоне различного уровня витамина D и недостаточности ПНЖК в сыворотке крови. Не проводилась оценка динамики уровня витамина D в сыворотке крови в процессе лечения ВЗК при включении в комплексную терапию холекальциферола, нет четкого алгоритма диагностики, ведения и мониторинга данной группы больных.

В связи с этим работа, направленная на оптимизацию диагностики и совершенствование терапевтических подходов к ведению детей, больных с ВЗК на фоне дефицита витамина D, чрезвычайно актуальна.

Степень разработки темы исследования

Различные аспекты ВЗК активно изучаются российскими и зарубежными учеными, в связи с их высокой распространенностью, большой экономической значимостью, угрозой инвалидизации больных и летальности. В настоящее время не подлежит сомнению аутоиммунная природа ВЗК, что показано в работах ведущих отечественных и зарубежных ученых академика В.Т.Ивашкина, профессоров Г.И.Воробьева, Е.А.Корниенко, И.Л.Халифа, Д.Дж.Штайн, Р.Шейкер, С.Abraham, С.N.Bernstein, M.Fried и других.

Однако, стало очевидно, что концентрация на одних только иммуновоспалительных механизмах ВЗК не решит проблемы профилактики и повышения эффективности терапии данной патологии. В связи с этим в разных странах и различными группами авторов изучаются самые разные этиопатогенетические факторы ВЗК – нарушение микробиома кишечника (A.N.Ananthakrishnan, D.Gevers, H.Tezuka), эпителиального барьера (J.M.Larsson, S.Y.Salim), неблагоприятные экологические условия, урбанистический образ жизни и современная диета (I.Nicholson, Y.Yang), генетическая предрасположенность (M.C.Choi, H.H.Uhlig, O.Zuk), а собственно в патогенезе заболеваний показана роль нарушений свертывающей системы крови, эндокринной патологии, психологических факторов (А.В.Горелов, А.А.Каншина, L.M.Maskner, P.Quach).

В настоящее время пристальный интерес исследователей привлекает витамин D, что связано с открытием его внекостных, в частности иммуотропных эффектов (O.H.Nielsen, И.Н.Захарова, V.P.Mouli, K.Yin, M.Garg). Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что витамин D играет важную роль в иммунной регуляции: он ингибирует приобретенный иммунитет, но способствует врожденному (S.Meeker 2016). Эти результаты привели к признанию роли витамина D в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в частности, ВЗК (M.Raman, В.В.Поворознюк).

Проблема взаимосвязи ВЗК и дефицита витамина D тем более актуальна, что современными исследованиями установлена значительная распространенность недостаточности

холекальциферола в детской популяции, в том числе Российской, что наглядно показано в работах ведущих отечественных ученых-педиатров академиков РАН А.А.Баранова, Л.С.Намазовой-Барановой, профессоров И.Н.Захаровой, С.В.Мальцева и других.

Таким образом, исследованиями многих ученых созданы предпосылки для признания проблемы дефицита витамина D и ПНЖК при ВЗК, ее решения, а также необходимости коррекции недостаточности. В связи с этим в настоящей работе предпринят системный анализ имеющихся в мировой литературе данных, спланированы и осуществлены клинические, биохимические и иммунологические исследования, призванные открыть новые перспективы профилактики и лечения ВЗК у детей.

Цель исследования

Обоснование и оценка эффективности применения холекальциферола и ПНЖК в комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей на основании выявления особенностей их течения в зависимости от обеспеченности витамином D.

Задачи исследования:

1. Оценить обеспеченность витамином D по уровню 25(OH)D и спектр ПНЖК по ω -3 индексу сыворотки крови детей с ВЗК по сравнению с условно-здоровыми детьми.
2. Изучить клинико-лабораторные особенности течения ВЗК у детей в зависимости от обеспеченности витамином D и ω -3 индекса.
3. Оценить динамику уровня 25(OH)D и ω -3 индекса в сыворотке крови в ходе комплексной терапии ВЗК с включением препаратов витамина D и ПНЖК через 1 и 6 месяцев.
4. Оценить клинико-лабораторную эффективность включения холекальциферола и ПНЖК в комплексную терапию ВЗК у детей.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Оптимальный уровень обеспечения холекальциферолом отмечен только у 8,3% детей ВЗК, что в 3 раза меньше, чем у условно здоровых детей, у трех четвертей детей с ВЗК уровень обеспеченности витамином D является дефицитным, у детей с ВЗК имеет место изменение спектра ПНЖК в сыворотке крови со снижением индекса ω -3.
2. У детей с дефицитным обеспечением по холекальциферолу уровень СРБ в крови и фекального кальпротектина достоверно выше, чем при нормальном уровне или умеренной недостаточности, при оценке по индексам PUCAI и PCDAI наибольшая активность ВЗК отмечалась у детей с дефицитным статусом по холекальциферолу, имеется обратная корреляция средней силы между обеспеченностью витамином D и активностью ВЗК; снижение индекса ω -3 сопровождается повышением уровня СРБ, лейкоцитов крови и кальпротектина.

3. Прием комплекса препарата витамина D и ПНЖК в течение 1 месяца не приводит к достоверному повышению содержания витамина D и ω -3 индекса в крови, только к 6 месяцу приема лечебно-профилактического комплекса отмечается достоверное повышение уровня холекальциферола крови, нормализация индекса ω -3.

4. При включении в комплексную терапию комплекса препарата витамина D и ПНЖК отмечается более выраженное снижение индексов клинической активности ВЗК.

Новизна темы исследования

Научная новизна исследования определяется рядом положений. Определена частота и структура недостаточности и дефицита холекальциферола у детей с ВЗК, при этом установлено, что у 90% из них обеспеченность витамином D не является оптимальной. Показано изменение спектра ПНЖК у детей с ВЗК, выражающееся в снижении индекса ω -3.

Впервые установлено, что уровень 25(OH)D в крови больных ВЗК детей снижается в течение первого года заболевания, затем остается стабильно низким.

Научную новизну представляет установленный нами факт, что прием препарата витамина D и ПНЖК в течение 1 месяца не приводит к достоверному повышению содержания витамина D в крови, только к 6 месяцу приема лечебно-профилактического комплекса происходит достоверное повышение холекальциферола крови, нормализация индекса ω -3.

Научную гипотезу диссертационного исследования о взаимосвязи между обеспеченностью витамином D и активностью ВЗК подтверждает установленная нами закономерность, что у большинства детей всех подгрупп в ходе комплексного лечения с включением витамина D и ПНЖК параллельно с нормализацией витамин D – статуса отмечалась положительная динамика за счет купирования основной симптоматики и снижения индексов клинической активности ЯК и БК.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования показано, что у детей со снижением индекса ω 3 и дефицитом холекальциферола повышается активность показателей системного и местного воспалительного ответа (по содержанию СРБ в крови и кальпротектина).

При сопоставлении тяжести воспалительных изменений слизистой оболочки (СО) толстой кишки по данным колоноскопии у детей с нормальным и субоптимальным обеспечением по холекальциферолу установлено, что при сопоставимой частоте умеренной активности воспаления, у детей с дефицитом холекальциферола в 2 раза чаще отмечается выраженное воспаление с наличием язвенных дефектов и в 3 раза реже минимальная активность воспалительного процесса.

При оценке активности ВЗК по индексам PUCAI и PCDAI наибольший уровень отмечен у детей с дефицитным статусом по холекальциферолу, при этом установлена обратная корреляция средней силы между обеспеченностью витамином D и активностью по шкале PUCAI при ЯК и по шкале PCDAI при БК.

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования данные демонстрируют высокую распространенность дефицита витамина D у детей с ВЗК и обосновывают необходимость включения комплексов, включающих препараты холекальциферола и ПНЖК в базисную терапию этих заболеваний.

То, что после назначения препарата витамина D в рекомендуемых Национальной программой для детей дозах, нормализация его уровня и купирование воспалительного процесса в течение первого месяца приема не происходит, обуславливает необходимость применения более высоких доз препарата.

Для оптимизации терапии ВЗК целесообразно применять комплекс препарата витамина D и ПНЖК в соответствии с разработанными нами практическими рекомендациями.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов статистической обработки. Основные результаты диссертационной работы были представлены на следующих научных конференциях и Конгрессах: XIII, XIV, XV ежегодных научно-практических конференциях «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, ноябрь 2018, ноябрь 2019, декабрь 2020), материалах XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, март 2021), научно-практической конференции, посвящённой памяти Н.Ф. Филатова, В.И. Молчанова, Ю.Ф. Домбровской, Л.А. Исаевой «Храним традиции и развиваем технологии» (Москва, май 2021).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует профилю научной специальности: 14.01.08 – Педиатрия, как области клинической медицины, изучающей физиологию и патологию детского возраста, разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней, в частности воспалительных заболеваний кишечника, а также обеспеченность детей с ВЗК витамином D и влияния дефицита 25(OH)D на развитие и течение ВЗК.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для

публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 3 статьи – в журналах, включенных в международную базу цитирования Scopus.

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу гастроэнтерологического отделения Университетской Детской Клинической Больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, используются в учебном процессе студентов и клинических ординаторов кафедры детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Личное участие автора

Содержащиеся в работе данные получены при личном участии автора на всех этапах работы: анализ литературы по исследуемой проблеме, составление дизайна исследования, постановка цели и задач, выбор методов, подготовка публикаций по результатам исследований. Иммунологические и биохимические исследования полностью выполнены автором. Диссертантом самостоятельно сформулированы основные научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Текст диссертации иллюстрирован 7 таблицами и 30 рисунками, 2 клиническими примерами. Список литературы включает 212 источников, из них 32 отечественных и 180 иностранных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Для достижения намеченной цели и решения поставленных задач были проведены клинико-лабораторные и инструментальные наблюдения 108 больных детей (59 мальчиков - 54,6%, 49 девочек – 45,3%) в возрасте от 3 до 17 лет, средний возраст $11,8 \pm 5$ лет, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение (заведующая отделением, врач-гастроэнтеролог, к.м.н. Е.В. Борисова) Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2017 – 2020 гг с ВЗК, в том числе у 57 детей был установлен диагноз ЯК, у 51 - БК.

Группу сравнения составили 62 ребенка соответствующего возраста 1-2 групп здоровья.

Диагноз ВЗК устанавливался на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, эндоскопических, гистологических и лабораторных методов исследований.

Среди включенных в исследование детей с ВЗК, преобладала среднетяжелая форма патологии – 88 детей (81,5%), реже других встречалась тяжелая форма – 3 детей (2,8%), легкая форма заболевания диагностирована у 17 детей (15,7%).

У пациентов были изучены клинико-anamнестические данные, показатели физикального, лабораторного и инструментального обследований. Включение пациентов в исследование проводилось с учетом разработанных нами критериев включения и исключения. Критерии включения: установленный диагноз БК или ЯК, возраст от 3 до 17 лет, наличие информированного согласия пациента. Критерии исключения: проявившаяся в ходе исследования аллергическая реакция на применяемые препараты, несоблюдение кратности и схемы приема препарата, отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании, наличие патологии почек, печени, влияющей на метаболизм витамина D.

Дизайн исследования: рандомизированное, выборочное когортное, проспективное, контролируемое клиническое исследование.

В ходе реализации цели исследования были изучены особенности течения ВЗК у детей с различным уровнем обеспеченности витамином D. Проведена оценка клинико-лабораторной эффективности включения в комплексную терапию ВЗК холекальциферола («АкваДетрим»®) и ПНЖК (рыбий жир «Меллер»®). Коррекция дозы витамина D проводилась по результатам лабораторных исследований сыворотки крови больных на содержание 25(OH)D.

Так же была проанализирована динамика уровня витамина D в корреляции с выраженностью воспалительного процесса, у детей с различными уровнями 25(OH)D в сыворотке крови в процессе терапии с включением препарата витамина D. В ходе выполнения проспективного исследования пациенты с ВЗК были рандомизировано разделены на 2 подгруппы по 54 ребенка, одна из которых получала базисную комплексную терапию в соответствии с Клиническими рекомендациями Союза Педиатров России, а другая помимо этого, получала препарат витамина D и пищевую добавку ПНЖК. Курс терапии составлял 6 месяцев. В ходе исследования был проведен анализ уровня 25(OH)D и индекса ω -3 в сыворотке крови у наблюдаемых детей на 1 сутки, через 1 и 6 месяцев терапии ВЗК.

В нашем исследовании применялся препарат холекальциферола Аквадетрим® (регистрационный номер П N014088/01-061008, фармакотерапевтическая группа - регулятор кальциево-фосфорного обмена; код АТХ: А 11 СС 05).

В целях дотации ω -3 в нашем исследовании применялся рыбий жир МЕЛЛЕР® со вкусом лимона и с фруктовым вкусом (Свидетельство о государственной регистрации: № ВУ.70.06.01.003.Е.003882.08.15 от 28.08.2015), всем детям, независимо от возраста ежедневно давалось по 5 мл рыбьего жира, содержащих 1,2 г ω -3 и витамин D 10 мкг (400МЕ).

Нами применялись различные методы исследования. При госпитализации пациента проводился опрос для выяснения жалоб, анамнеза жизни и заболевания, наследственности,

триггерных факторов дебюта заболевания, физикальное обследование. Клиническая активность ВЗК и БК объективизировалась с использованием шкал PUCAI при ЯК и PCDAI при БК.

Лабораторное обследование включало в себя клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, электрофорез белков, определение Ig M и G, общий анализ мочи, копрограмму, определение уровня фекального кальпротектина, определение уровня 25(OH)D и индекс ω -3 в крови.

Исследование уровня витамина Д, ПНЖК и кальпротектина проводилось в лаборатории ООО "КДЛ ДОМОДЕДОВО-ЦЕНТР" (г. Москва, пер. Хользунова, дом 10) на 1 сутки, через 1 месяц и через 6 месяцев при помощи теста ARCHИТЕКТ 25-ОН Vitamin D. Уровень обеспеченности витамином D определялся по следующим референтным значениям: 30 – 80 нг/мл – оптимальный уровень, 20 – 29 нг/мл – недостаточность, 10 – 19 нг/мл – умеренный дефицит, <10 нг/мл – значительный дефицит.

Определение уровня жирных кислот проводилось методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии, материалом для исследования являлась венозная кровь. Оптимальным считали показатель индекса ω -3 8-11%.

Инструментальные методы исследования включали ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), колоноскопию с лестничной биопсией слизистой оболочки толстой кишки.

УЗИ органов брюшной полости проводилось в отделении УЗД УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующая отделением Н.В. Алексакова) на аппаратах экспертного класса Voluson E8, Arietta V 70. Осматривались печень, желчный пузырь и желчные протоки, поджелудочная железа, желудок, кишечник, лимфатические узлы

Эндоскопические исследования осуществлялись в Эндоскопическом отделении УДКБ ПГМУ им.Сеченова (заведующий отделением, врач-эндоскопист, к.м.н. А.А. Шавров). Эзофагогастродуоденоскопия проводилась на аппарате видеогастроскоп PENTAX EG29-i10 HD+, гастроскоп Olympus Q180 или Pentax EG16-K10, колоноскопия на аппарате Pentax EC34-i10F, Pentax EC-2990Li или видеокколоноскопе высокого разрешения с виртуальной хромоскопией NBI/iSCAN HD+. Нами проведено сопоставление тяжести воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки по данным колоноскопии у детей с нормальным и субоптимальным обеспечением по холекальциферолу и дефицитом его при болезни Крона по индексу SES-CD [Daperno M., 2004], при ЯК по индексу UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) - эндоскопический индекс тяжести язвенного колита [Simon P.L., 2012].

Полученные данные подвергались статистическому анализу. На первом этапе анализа группы сравнивались между собой по всем изученным параметрам. Перед сравнением

проводилась проверка гипотез нормальности распределения количественных признаков в каждой из групп с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка.

Для проверки статистических гипотез применялся U-критерий Манна–Уитни, точный тест Фишера, t-критерий Стьюдента, критерий хи-квадрат Пирсона. Вычислено отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Статистически достоверными считались различия при величине $p < 0,05$, высоко достоверными - при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$.

Статистический анализ и графическое представление данных выполнены с помощью статистических пакетов Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США), Statistica v.10.0 (StatSoft Inc., США), IBM SPSS v.22.0 (SPSS: An IBM Company, США), MedCalc v.16.8.4 (MedCalc Software bvba, Бельгия).

Полученные результаты и обсуждение

Для реализации поставленной цели проведено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 108 больных ВЗК, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2016-2020 гг с установленными диагнозами ЯК (57 детей) и БК (51 ребенок). Обследование детей проводилось при первичном поступлении, а также через 1 и 6 месяцев от начала терапии витамином D и ПНЖК.

Согласно полученным данным, средний уровень 25(ОН)D больных ВЗК в плазме крови составил у детей с БК $17,4 \pm 9,9$ нг/мл, с ЯК $18,5 \pm 8,7$ нг/мл, в группе сравнения $25,03 \pm 8,2$ нг/мл, во всех случаях различия между группами не были достоверны ($p > 0,05$). Однако, при более детальном анализе уровня обеспечения витамином D детей с ВЗК установлены статистически значимые различия с группой сравнения (Таблица 1).

Таблица 1 – Уровень обеспечения холекальциферолом детей с воспалительными заболеваниями кишечника

| Уровень обеспечения | ВЗК (N=108) | Группа сравнения (N=62) | Достоверность различия |
|--|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Оптимальный n (%; 95% ДИ) | 9 (8,33%; 2,42-14,24%) | 18 (29,03%; 17,73-40,33%) | $p < 0,05$ |
| Недостаточность n (%; 95% ДИ) | 19 (17,59%; 9,45-25,73%) | 20 (32,25%; 20,61-43,89%) | $p > 0,05$ - |
| Дефицит n (%; 95% ДИ) | 80 (74,07%; 65,80-82,34%) | 24 (38,71%; 26,59-50,83%) | $p < 0,05$ |
| В т.ч. значительный дефицит n (%; 95% ДИ) | 26 (24,07%; 16,01-32,13%) | 5 (8,06%; 1,28-14,84) | $p < 0,05$ |

Оптимальный уровень обеспечения холекальциферолом (30-100 нг/мл) был отмечен, по нашим данным, у 29,03% условно здоровых детей, что достоверно выше, чем у больных с ВЗК, а доля детей из группы сравнения с дефицитным обеспечением витамином D (менее 20 нг/мл) оказалась достоверно ниже ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным, более чем у 90% больных ВЗК статус обеспечения витамином D не является оптимальным, что указывает на необходимость коррекции имеющейся недостаточности или дефицита. В свою очередь, это, с учетом степени выраженности нарушений, обуславливает необходимость включения теста на уровень витамина D в стандарты ведения ВЗК.

Средний показатель индекса ω -3 в сыворотке крови у детей с ВЗК по нашим данным оставил $4,93 \pm 1,45\%$, что достоверно ниже, чем в группе сравнения ($8,89 \pm 1,34\%$), $p < 0,05$, это обуславливает провоспалительную направленность иммунного ответа и обосновало включение в комплексную терапию препарата ПНЖК с преобладанием ω -3 (рыбий жир «Меллер®»). Установлена прямая корреляция средней силы между уровнем холекальциферола и индексом ω -3 в сыворотке крови ($r = 0,51$)

Средний срок постановки диагноза от появления первых признаков заболевания составил при БК $34,5 \pm 19,5$ месяца, диагноз был поставлен в течение 3 месяцев только у 6 детей (11,8%), в течение 1 года у 20 детей (39,2%), а у 16 детей (31,4%) спустя 5 и более лет. При ЯК нами были отмечены менее продолжительные сроки диагностики, в среднем они составили $16,6 \pm 11,3$ мес, различие с БК достоверно ($p < 0,05$). У 18 детей (31,6%) диагноз был выставлен в течение 3 месяцев от дебюта, у 32 (56,1%) в течение первого года, а очень поздняя диагностика – через 5 и более лет была отмечена только у 6 детей (11,8%).

Мы провели сопоставление обеспеченности витамином D и длительности ВЗК с момента манифестации до даты включения ребенка в настоящее исследование. Согласно полученным данным уровень витамина D снижается в течение первого года заболевания, затем остается стабильно низким (Рисунок 1).

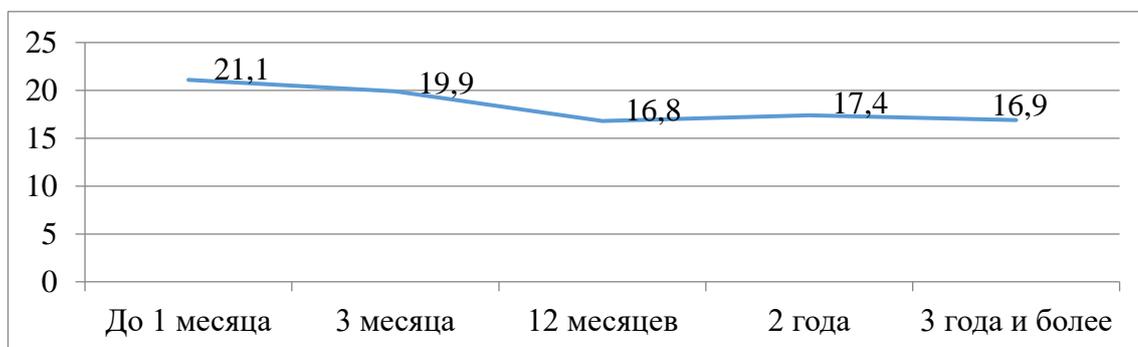


Рисунок 1 – Уровень витамина D в крови детей с ВЗК при различной длительности заболевания (нг/мл)

Мы проанализировали взаимосвязь между уровнем витамина D и основными показателями воспалительного ответа, системного (С-реактивный белок, лейкоцитоз, СОЭ) и местного (кальпротектин). Было отмечено, что у детей с дефицитом холекальциферола уровень показателей системного и местного воспалительного ответа выше, чем при нормальном уровне или умеренной недостаточности, по содержанию СРБ в крови и кальпротектина различия достоверны ($p < 0,05$) (Таблица 2).

При статистическом анализе установлена обратная корреляция между индексом ω -3 и СРБ ($r = -0,70$), числом лейкоцитов крови ($r = -0,34$), СОЭ ($r = -0,42$) и кальпротектином ($r = 0,63$). Очевидно, что в условиях аутоиммунного воспаления, которое лежит в основе ВЗК, избыточный системный и местный иммунный ответ приводит к повреждению тканей и органов, способствует формированию внекишечных и кишечных осложнений.

Таблица 2 – Уровень С-реактивного белка, лейкоцитов крови, СОЭ и кальпротектина у детей с ВЗК при различной обеспеченности витамином D

| Показатель | Уровень обеспеченности витамином D | | Достоверность различия P |
|-------------------------------|--|----------------|--------------------------|
| | Оптимальный или недостаточность, N= 28 | Дефицит, N= 80 | |
| СРБ, мг/л | 8,8±1,6 | 14,4±2,2 | <0,05 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 12,9±3,4 | 14,7 ± 2,5 | >0,05 |
| СОЭ, мм/ч | 19,2 ± 8,8 | 31,7 ± 10,5 | >0,05 |
| Кальпротектин, мкг/г | 235,5 ± 82,9 | 483,4 ± 86,7 | <0,05 |

Содержание эритроцитов и гемоглобина, а так же насыщение эритроцита гемоглобином в сравниваемых группах достоверно не различались между собой, хотя и были несколько ниже, чем в группе сравнения, при этом различие между детьми с ВЗК, независимо от витамин D статуса и группой сравнения по показателю МСН были достоверны, что указывает на наличие латентного дефицита железа у детей изучаемой клинической группы ($p < 0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Некоторые показатели крови у детей с ВЗК при различном уровне обеспечения витамином D

| Показатель | Уровень обеспечения витамином D | | Группа сравнения N = 62 | P<0,05 |
|---------------------------------|--|---------------|-------------------------|-------------------------------------|
| | Оптимальный или недостаточность, N= 28 | Дефицит N= 80 | | |
| | 1 | 2 | 3 | |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 4,2±0,56 | 4,1±0,44 | 4,5±0,43 | - |
| Гемоглобин, г/л | 122,5±13,3 | 119,2±11,6 | 132±6,9 | - |
| МСН, пг | 24,3±2,2 | 23,5±2,3 | 29,7±1,4 | P ₁₋₃ , P ₂₋₃ |
| MCV, fl | 81,7±7,2 | 81,4±5,1 | 88,9±4,2 | - |

Как известно, холекальциферол принимает активное участие в регуляции минерального обмена, прежде всего, таких элементов как кальций и фосфор. Нами определялся как общий кальций, так и метаболически активная его фракция – ионизированный кальций, который участвует в регуляции деятельности органов и систем, проницаемости клеточных мембран и остеосинтезе. Уровень кальция в крови снижается при дефиците холекальциферола, и именно ионизированная фракция является более чувствительным маркером нарушения кальциевого обмена. Нами были проанализированы так же отдельные показатели, влияющие на обмен кальция и фосфора, в частности, щелочная фосфатаза (ЩФ), альбумин.

Согласно полученным данным, в группе детей с ВЗК, имеющих дефицитный статус по витамину D, выявлено достоверное снижение уровня фосфора и ионизированного кальция, а также повышение активности щелочной фосфатазы (Таблица 4).

Таблица 4 – Некоторые биохимические показатели у детей с ВЗК при различном уровне обеспечения витамином D

| Показатель | Уровень обеспечения витамином D | | Группа сравнения N=62 | P<0,05 |
|---------------------------------|---|-------------------|--------------------------|------------------|
| | Оптимальный или недостаточность, N= 28 | Дефицит, N= 80 | | |
| | 1 | 2 | 3 | |
| Общий белок, г/л | 73,8±6,2 | 71,1±4,3 | 76,5±7,2 | - |
| Альбумин, г/л | 41,7±4,2 | 39,8±3,8 | 47,4±5,3 | - |
| Щелочная фосфатаза, у.е | 512,4±117,5 | 587,0±101,4 | 331,8±75,5 | P ₂₋₃ |
| Фосфор, ммоль/л | 1,26±0,15 | 0,92±0,16 | 1,32±0,12 | P ₂₋₃ |
| Кальций, ммоль/л | 2,43±0,21 | 2,03±0,22 | 2,78±0,24 | - |
| Кальций ионизированный, ммоль/л | 1,07±0,16 | 0,87±0,11 | 1,24±0,14 | P ₂₋₃ |
| Магний, ммоль/л | 0,69±0,12 | 0,61±0,11 | 0,74±0,09 | - |
| Калий, ммоль/л | 3,8±0,10 | 4,0±0,07 | 4,3±0,08 | - |
| Натрий мкмоль/л | 140,1±12,5 | 148,8±13,2 | 145,2±10,3 | - |

Примечание: P₂₋₃ – различие между группой сравнения и группой детей с ВЗК с дефицитом витамина D.

Кроме этого, в группе детей с дефицитом холекальциферола нами выявлена тенденция к снижению уровня альбумина, общего кальция и магния в крови.

В диагностике ВЗК важное значение придается определению специфических иммунологических маркеров, нами проводилось определение в крови титра антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) к цитоплазме нейтрофилов, которые являются более специфическими для ЯК и антител к сахаромецетам (ASCA), более специфическими для БК.

Установлено, что тест на ASCA для диагностики БК имеет чувствительность 54,91%, чувствительность теста на pANCA для диагностики ЯК оказалась существенно ниже - 29,82%, что позволяет считать его диагностическую ценность недостаточной. Нами не выявлено достоверных различий в чувствительности указанных тестов в зависимости от витамин-D статуса детей с ВЗК.

При колоноскопии у детей с ЯК во всех случаях отмечалось воспаление слизистой оболочки прямой кишки, которое в значительной части случаев распространялось на вышележащие отделы – сигмовидную и ободочную кишки. Важно отметить, что воспаление при ЯК всегда носило непрерывный характер. Слизистая кишки была отечная, полнокровная, в просвете определялось большое количество слизи и крови, в местах наиболее выраженного поражения визуализировались: контактная кровоточивость; множественные петехиальные кровоизлияния; отмечались эрозии; язвенные дефекты различной формы и размеров, кровоточащие (13 случаев -22,8%) или покрытые фибрином в ряде случаев сливные.

Гистологически ЯК характеризуется инфильтрацией слизистой оболочки лимфоцитами и моноцитами с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов, ограничивающейся *Lamina Propria*. Отмечены изменения крипт в виде укорочения и «почкования», которые не носили распространенного характера. В нисходящей части ободочной кишки обнаруживались псевдополипы что свидетельствует о длительности процесса.

Эндоскопическая картина при БК характеризовалась различной протяженностью и сегментарностью воспалительного процесса, которая в медицинской литературе описывается как «прыжки кенгуру». Характерна слизистая оболочка типа «стеганого одеяла» с матовой поверхностью, нередко слизистая имела вид «булыжной мостовой», сосудистый рисунок был смазан или отсутствовал, обнаруживались эрозии по типу афт с отдельными поверхностными изъязвлениями и фибринозными наложениями. Контактная кровоточивость выражена существенно меньше, чем при ЯК. При колоноскопии кровотечения из язв и эрозий были отмечены у 12 детей (21,4%) с ЯК и 7 детей (13,73%) с БК.

Гистологически при БК обнаруживалась хроническая воспалительная лимфоплазмноклеточная, с примесью нейтрофилов инфильтрация всех или большинства слоев стенки кишки. Патогномичным признаком заболевания считаются эпителиоидноклеточные гранулемы, содержащие пять и более эпителиоидных клеток с примесью гигантских клеток Пирогова–Лангханса, которые были выявлены в четверти случаев БК

Средний балл активности воспалительного процесса по индексу UCEIS у детей с ЯК и дефицитом витамина D составил $6,22 \pm 0,48$ балла, у детей с ЯК и нормальным/субоптимальным уровнем $4,81 \pm 0,54$ балла, различия достоверны ($p < 0,05$).

При сравнении активности воспаления СО ЖКТ у детей с БК и разным статусом по витамину D установлены схожие закономерности. Средний балл активности воспалительного процесса у детей с БК и дефицитом витамина D составил по шкале SES-CD 8,17±0,57 балла, у детей с БК и нормальным/субоптимальным уровнем 5,62±0,49 балла, различия достоверны ($p < 0,005$) (Рисунок 2).

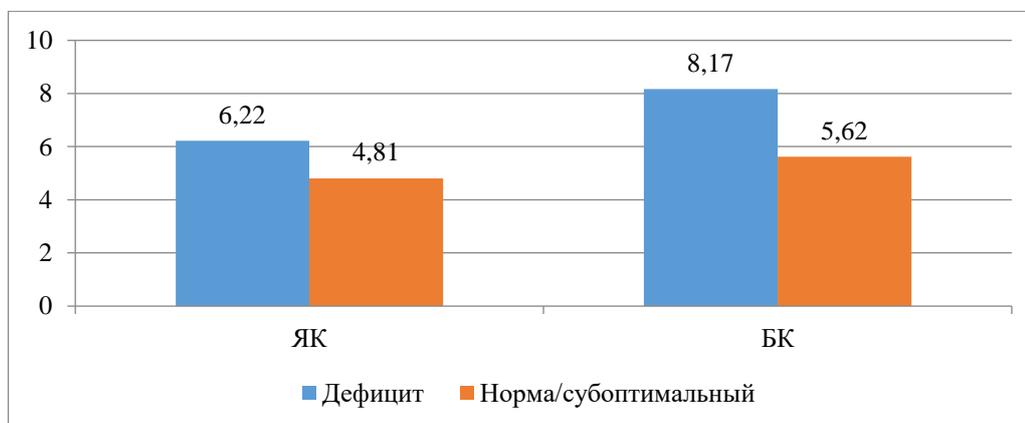


Рисунок 2 – Показатели активности воспалительного процесса слизистой оболочки кишечника при язвенном колите (по индексу UCEIS) и болезни Крона (по индексу SES-CD) у детей с различным статусом по витамину D

Нами проведено сопоставление тяжести воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки по данным колоноскопии у детей с нормальным и субоптимальным обеспечением по холекальциферолу и его дефицитом. В общем можно констатировать, что у детей с ВЗК и дефицитным статусом по витамину D в 3 раза реже констатируется минимальная степень эндоскопической активности (различия достоверны $p < 0,05$) и в 2 раза чаще максимальная (Рисунок 3).

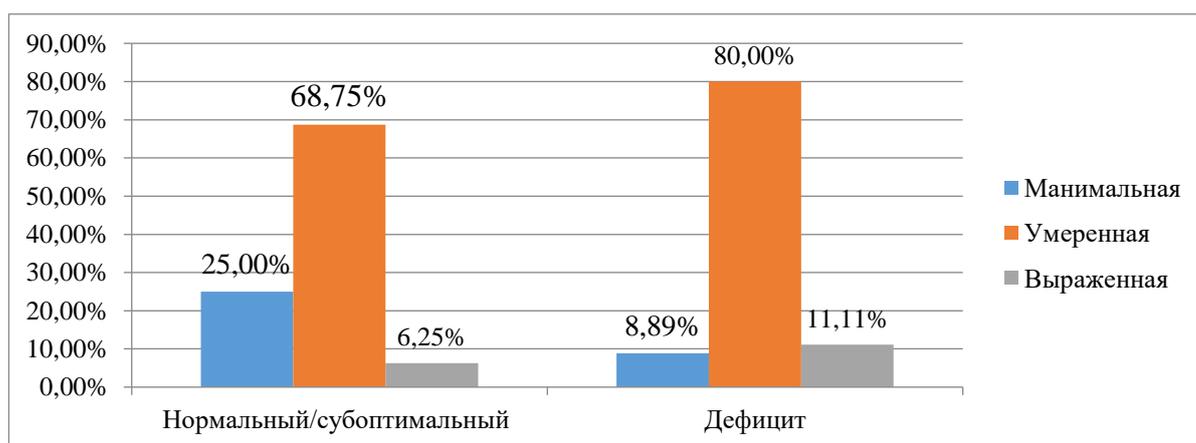


Рисунок 3 – Активность воспалительного процесса СО толстой кишки при ВЗК у детей с различным уровнем обеспечения витамином D

Нами определялась активность заболеваний по шкалам PUCAI для ЯК и PCDAI для БК. Индекс активности ЯК колебался у детей от 10 до 75 баллов, средний уровень при первичном обследовании составил 36,25±19,03 балла. Индекс активности БК колебался между 6 и 62,5 баллами, средний уровень при первичном обследовании составил 32,67±14,67 балла. Наибольшая активность ВЗК отмечалась у детей с дефицитным статусом по холекальциферолу (Рисунок 4).

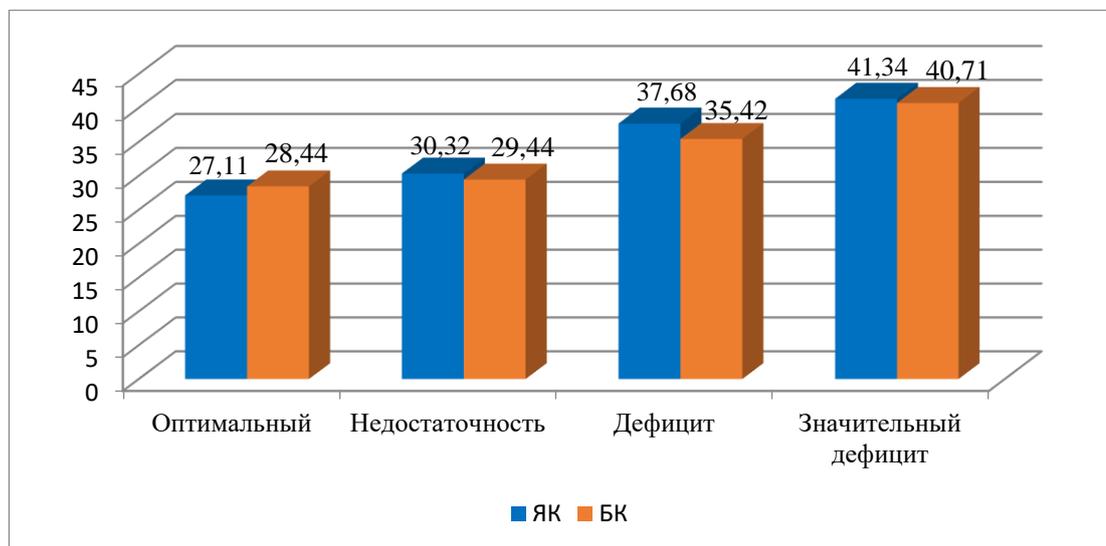


Рисунок 4 – Активность язвенного колита по шкале PUCAI и болезни Крона по шкале PCDAI в зависимости от уровня обеспечения детей холекальциферолом

Установлена обратная корреляция средней силы между обеспеченностью витамином D и активностью ВЗК, по шкале PUCAI при ЯК коэффициент Пирсона составил ЯК $r = -0,63$, по шкале PCDAI при БК $r = -0,67$.

Таким образом, нами показано, что три четверти детей с ВЗК имеют дефицитный статус по обеспеченности витамином D, что в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, а более чем у 90% больных ВЗК обеспечение витамином D не является оптимальным. Согласно полученным данным уровень витамина D снижается в течение первого года заболевания, затем остается стабильно низким. Дефицит холекальциферола у детей с ВЗК ассоциируется с более высокими показателями системного и местного воспалительного ответа по содержанию СРБ в крови и кальпротектина. Эта закономерность подтверждается и при оценке по шкалам PUCAI и PCDAI, установлена обратная корреляция средней силы между обеспеченностью витамином D и активностью ВЗК, по шкале PUCAI при ЯК коэффициент Пирсона составил ЯК $r = -0,63$, по шкале PCDAI при БК $r = -0,67$. При сопоставимой частоте умеренной активности воспаления, у детей с дефицитом холекальциферола эндоскопически в 2 раза чаще отмечается выраженное воспаление с наличием язвенных дефектов и в 3 раза реже минимальная активность воспалительного процесса.

Для проверки гипотезы об эффективности применения витамина D в комплексной терапии обострений ВЗК нами при поступлении все дети были рандомизировано распределены на равные по численности подгруппы по 54 ребенка, получавшие и не получавшие препарат витамина D3 и ПНЖК. Нами проанализирована динамика изменения уровня витамина D и индекса омега-3 в сыворотке крови детей с ВЗК и изменение доли детей с дефицитным статусом по холекальциферолу на фоне приема комплекса препарата витамина D и ПНЖК через 1 и 6 месяцев. Выявлено, что прием препаратов в течение 1 месяца не приводит к достоверному повышению содержания витамина D в крови, только к 6 месяцу приема лечебно-профилактического комплекса мы констатировали его достоверное повышение ($p < 0,05$) (Рисунок 7).

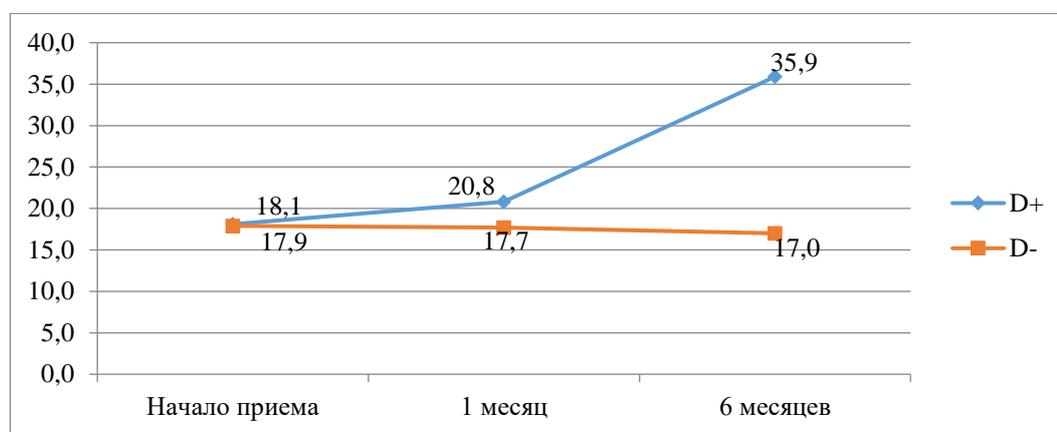


Рисунок 7 – Динамика содержания холекальциферола в крови (нг/мл) детей с ВЗК принимавших (D+) и не принимавших (D-) комплекс препарата витамина D и ПНЖК в течение 6 месяцев

Так же по нашим данным через 6 месяцев приема комплекса ПНЖК отмечалось повышение индекса ω -3 до уровня, сопоставимого с группой сравнения $7,16 \pm 2,31\%$, в подгруппе детей с ВЗК, не получавших препарат витамина D и рыбий жир отмечено некоторое снижение индекса ($4,71 \pm 2,08\%$) по сравнению с исходным показателем.

Кроме этого, в подгруппе, принимавшей комплекс в течение 6 месяцев достоверно уменьшилась доля детей с дефицитным статусом по холекальциферолу (с $75,9\%$; 95% ДИ $64,5-87,3\%$; до $16,7\%$; 95% ДИ $6,8-26,6\%$), среди не принимавших комплекс доля детей с дефицитом витамина D незначительно повысилась (с $72,2\%$; 95% ДИ $60,3-84,1\%$ до $79,6\%$; 95% ДИ $68,9-90,3\%$, $p > 0,05$) (Рисунок 8).

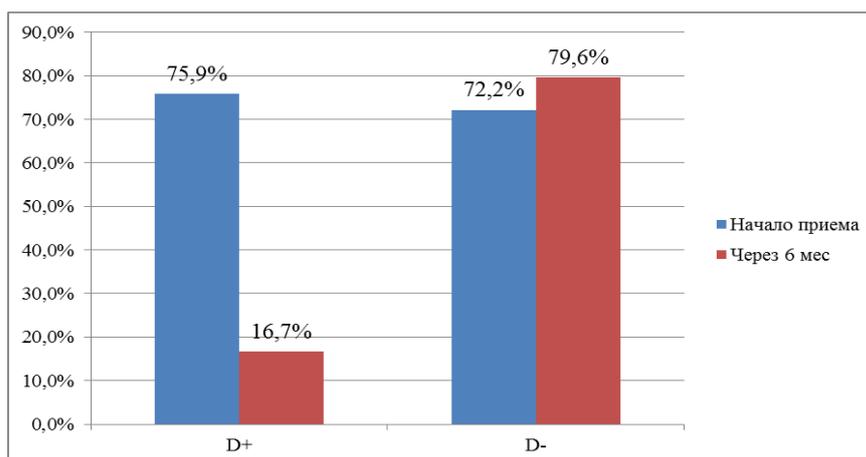


Рисунок 8 – Динамика доли детей с ВЗК, имевших дефицит витамина D за 6 месяцев приема комплекса препарата витамина D и ПНЖК (D+) и не принимавших комплекс (D-)

Нами установлено, что у большинства детей всех подгрупп в ходе комплексного лечения отмечалась положительная динамика за счет купирования основной симптоматики и снижения индексов активности ЯК и БК (Рисунок 9). При этом через месяц после начала терапии различия между подгруппами детей по индексам активности не были достоверными, а спустя 6 месяцев мы отметили достоверное различие по индексу PUCAI 15,09+3,92 (подгруппа D+) и 24,23+5,41 (подгруппа D-) балла, по индексу PCDAI 14,12+4,06 (подгруппа D+) и 21,28+4,87 (подгруппа D-) ($p < 0,05$ в обоих случаях).

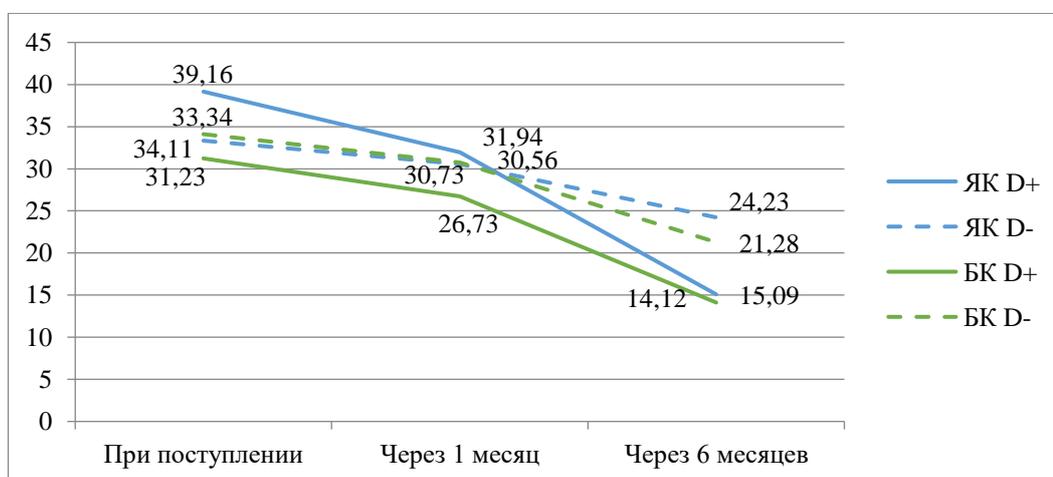


Рисунок 9 – Динамика индекса PUCAI при ЯК и PCDAI при БК у детей, в зависимости от включения в состав комплексной терапии витамина D₃ и ПНЖК.

Объективным показателем, отражающим выраженность воспалительной реакции в кишечной стенке, в настоящее время признается кальпротектин [Сагынбаева В. Э., 2013]. Мы в работе использовали этот показатель как при первичной оценке воспаления у детей с различным уровнем обеспеченности витамином D, так и для контроля его уровня в динамике. Согласно полученным данным, средний уровень фекального кальпротектина у детей с БК

составил $300,9 \pm 170,2$ мкг/г, у детей с ЯК $254,5 \pm 131,4$ мкг/г. В ходе лечения во всех подгруппах наблюдалось снижение уровня фекального кальпротектина, однако, у детей, получавших витамин D и ПНЖК, наряду с базисной терапией, наблюдалось более выраженное снижение и при ЯК, и при БК по сравнению с детьми, не получавшими комплекс, различие достоверно ($p < 0,05$) (Рисунок 10).

Таким образом, в ходе исследования нами установлено, что более 90% детей с ВЗК имеют недостаточную обеспеченность витамином D, при этом у четверти детей отмечается значительный дефицит (уровень холекальциферола < 10 нг/мл). Поздняя диагностика ВЗК, отсутствие патогенетической и заместительной терапии усугубляет дефицит витамина D. Нами установлена обратная корреляция средней силы между уровнем витамина D в крови и активностью ВЗК по индексам PUCAI и PCDAI.

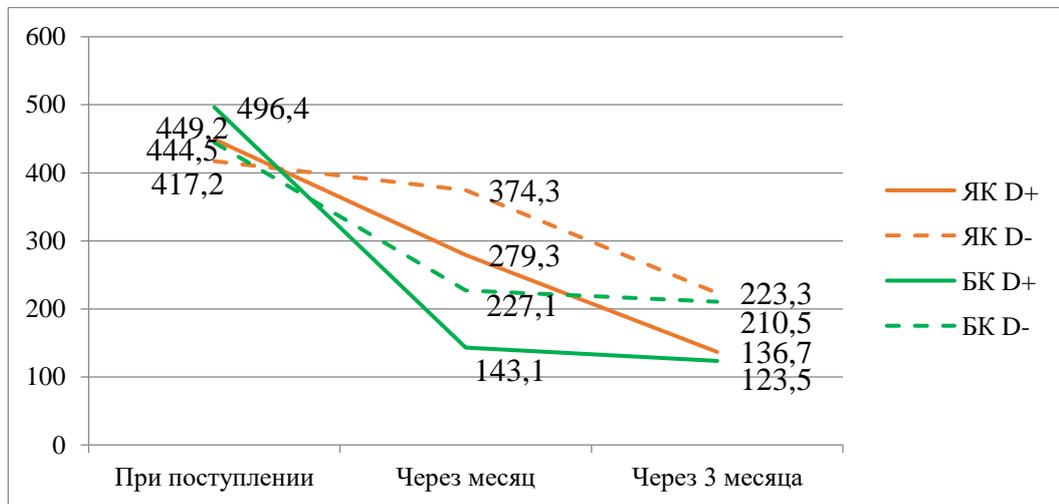


Рисунок 10 – Динамика уровня кальпротектина (мкг/г) у детей с язвенным колитом и болезнью Крона в зависимости от включения в состав комплексной терапии витамина D3

Включение в комплексную терапию ВЗК препаратов витамина D в дозах, рекомендованных Национальной программой способствует улучшению статуса обеспеченности холекальциферолом и достоверному снижению активности ВЗК по сравнению с детьми, получавшими только патогенетическую терапию к 6 месяцам от начала лечения. На наш взгляд такое длительное достижение оптимального уровня витамина D и клинико-лабораторной ремиссии обосновывает применение более интенсивных схем насыщения организма детей, больных ВЗК холекальциферолом. Итак, наше исследование продемонстрировало целесообразность использования витамина D в комплексной терапии обострений ВЗК.

ВЫВОДЫ

1. Средний уровень 25(OH)D больных ВЗК в плазме крови у детей с БК составил $17,4 \pm 9,9$ нг/мл, с ЯК $18,5 \pm 8,7$ нг/мл, в группе сравнения $25,03 \pm 8,2$ нг/мл, во всех случаях различия между

группами не были достоверны ($p > 0,05$); оптимальный уровень обеспечения холекальциферолом отмечен у 29,03% (95% ДИ 17,73 – 40,33%) детей из группы сравнения и 8,3% (95% ДИ 2,42-14,23%) больных ВЗК, дефицитный у 38,71% (95% ДИ 26,59-50,83%) условно здоровых и 74,07% (95% ДИ 65,80-82,34%) больных ВЗК, различия в обоих случаях достоверны ($p < 0,05$). У детей с ВЗК имеет место изменение спектра ПНЖК, выражающееся в снижении доли ω -3 в общем содержании жирных кислот, показатель индекса ω -3 в сыворотке крови при первичном обследовании по нашим данным оставил $4,93 \pm 1,45\%$, что достоверно ниже, чем в группе сравнения ($8,89 \pm 1,34\%$), $p < 0,05$, имеется прямая корреляция средней силы между уровнем холекальциферола и индексом омега-3 в сыворотке крови ($r = 0,51$).

2. У детей с дефицитным обеспечением по холекальциферолу уровень СРБ в крови и фекального кальпротектина достоверно выше, чем при нормальном уровне или умеренной недостаточности ($8,8 \pm 1,6$ и $14,4 \pm 2,2$ мг/л для СРБ; $235,5 \pm 82,9$ и $483,4 \pm 86,7$ мкг/г для кальпротектина) ($p < 0,05$); при оценке по индексам наибольшая активность ВЗК отмечалась у детей с дефицитным статусом по холекальциферолу, Средний балл активности воспалительного процесса по индексу UCEIS у детей с ЖК и дефицитом витамина D составил $6,22 \pm 0,48$ балла, у детей с ЖК и нормальным/субоптимальным уровнем $4,81 \pm 0,54$ балла, различия достоверны, активность воспаления у детей с ЖК и дефицитом витамина D составила по шкале SES-CD $8,17 \pm 0,57$ балла, у детей с ЖК и нормальным/субоптимальным уровнем $5,62 \pm 0,49$ балла, различия достоверны ($p < 0,005$). Индекс активности ЖК PUCAI колебался у детей от 10 до 75 баллов, средний уровень при первичном обследовании составил $36,25 \pm 19,03$ балла, индекс активности ЖК PCDAI колебался между 6 и 62,5 баллами, средний уровень при первичном обследовании составил $32,67 \pm 14,67$ балла, установлена обратная корреляция средней силы между обеспеченностью витамином D и активностью ВЗК, по шкале PUCAI коэффициент Пирсона составил $r = -0,63$, по шкале PCDAI $r = -0,67$; анализе установлена обратная корреляция между индексом омега-3 и СРБ ($r = -0,70$), числом лейкоцитов крови ($r = -0,34$), СОЭ ($r = -0,42$) и кальпротектином ($r = 0,63$).

3. Прием комплекса препарата витамина D и ПНЖК в течение 1 месяца не приводит к достоверному повышению содержания витамина D в крови, только к 6 месяцу приема лечебного комплекса отмечается его достоверное повышение ($p < 0,05$); в подгруппе, принимавшей комплекс в течение 6 месяцев достоверно уменьшилась доля детей с дефицитным статусом по холекальциферолу (с 75,9%; 95% ДИ 64,5-87,3%; до 16,7%; 95% ДИ 6,8-26,6%, $p < 0,05$), среди не принимавших комплекс доля детей с дефицитом витамина D незначительно повысилась (с 72,2%; 95% ДИ 60,3-84,1% до 79,6%; 95% ДИ 68,9-90,3%, $p > 0,05$); через 6

месяцев приема комплекса ПНЖК имеет место повышение индекса омега-3 до уровня, сопоставимого с группой сравнения 7,16+2,31%.

4. При сопоставимом исходном уровне холекальциферола крови в подгруппе детей, получавших комплекс препарата витамина D и ПНЖК, помимо базисной терапии отмечалось более выраженное снижение индексов активности ВЗК, этом через месяц после начала терапии различия между подгруппами детей по индексам активности не были достоверными, а спустя 6 месяцев мы отметили достоверное различие по индексу PUCAI 15,09+3,92 (подгруппа D+) и 24,23+5,41 (подгруппа D-) балла, по индексу PCDAI 14,12+4,06 (подгруппа D+) и 21,28+4,87 (подгруппа D-) ($p < 0,05$ в обоих случаях).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс обследования детей с ВЗК необходимо включить тест на уровень холекальциферола крови с определением обеспеченности организма ребенка витамином D и индекса ω -3.

2. Учитывая большую доступность определения в широкой клинической практике уровней фосфора, ионизированного кальция и активности щелочной фосфатазы крови по сравнению тестом на уровень холекальциферола, рекомендуется их использовать в качестве скрининга на дефицитный статус по витамину D.

3. С учетом уровня обеспеченности организма витамином D и баланса ПНЖК, детям на фоне базисной терапии ВЗК необходимо назначать комплекс препарата витамина D и ПНЖК не менее, чем на 6 месяцев с контролем уровня холекальциферола и индекса ω -3 крови.

4. С целью более быстрого достижения нормальной обеспеченности организма детей с ВЗК по витамину D рекомендуется использовать более интенсивный, чем рекомендован Национальной программой для здоровых детей режим дозирования препарата, в частности 6000–10 000 МЕ в день до достижения концентрации кальцидиола 30 нг/мл, поддерживающая доза 3000-6000 Ед в сутки [Holick M.F., 2011].

Перспективы разработки темы

Дальнейшее изучение места и значения обеспеченности витамином D детей с ВЗК требует проведение более масштабных исследований с учетом возрастного фактора, регионального компонента. Очевидно, что требуется клиническая апробация различных схем и доз применения витамина D с целью скорейшего достижения его уровня в крови.

Перспективным представляется изучение генетических предпосылок нарушений обеспеченности холекальциферолом пациентов с ЯК и БК, в частности полиморфизма генов VDRs. Учитывая тесную взаимосвязь обмена холекальциферола и ПНЖК представляется

целесообразным комплексное изучение обеспеченности организма детей витамином D и ПНЖК, в частности ω -3 и ω -6.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Савватеева О.А. Сравнение двух методов подготовки толстого кишечника к колоноскопии у детей. / А.А. Шавров (мл.), Е.М. Мухаметова, В.М. Азарова, Д.А. Морозов, А.А. Шавров, А.В. Горелов // **Вопросы практической педиатрии**. 2020; 15(1): С. 24–29. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-24-29. [Scopus].

2. Савватеева О.А. Качество жизни детей с болезнью Крона как потенциальный критерий мониторинга активности заболевания. / А.Р. Тагирова, И.В. Сичинава, Е.В. Борисова // **Доктор.Ру**. 2020; 19(10): С. 27–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-27-32.

3. Савватеева О.А. Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для детей. / С.В. Николаева, Д.В. Усенко, Е.К. Шушакова, А.В. Горелов // **РМЖ**. 2020;2: С. 28–32.

2. Савватеева О.А. Витамин D и его влияние на инфекционные заболевания (обзор) / С.В. Николаева, Д.В. Усенко, Е.К. Шушакова, Горелов А.В. // **Инфекционные болезни**. 2020; 18(1): С. 77–84. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-1-77-84. [Scopus].

3. Савватеева О.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: уровень обеспеченности витамином D и особенности течения болезни при его недостаточности. / А.В. Горелов, Д.В. Печкуров, А.М. Савватеев, С.Д. Подымова, Е.В. Борисова, Е.Ю. Полотнянко // **Вопросы детской диетологии**. 2021; 19(1): С. 16–23. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-1-16-23. [Scopus].

6. Савватеева О.А. Редкие внекишечные проявления болезни Крона. / А.В. Горелов, Е.А. Яблокова, И.В. Сичинава // **Материалы XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, март 2021)**.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
МКБ – международная классификация болезней
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СО – слизистая оболочка
ТВ – тромбиновое время
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЯК – язвенный колит
ASCA – антитела к *Saccharomyces cerevisiae*
IL – интерлейкин
pANCA – антитела к цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов
PCDAI – педиатрический индекс активности болезни Крона
PUCAI – педиатрический индекс активности язвенного колита