

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Д-р Надежда Траянова Римпова

Проучване ролята на серумното ниво на витамин D за тежестта на протичането на острите пневмонии в детската възраст

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
“ДОКТОР”

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт”

Шифър 7.1.

Професионално направление: „Медицина”

Научна специалност: „Педиатрия”



НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Проф. д-р Даниела Мирчева Авджиева-Тзавелла, д.м

НАУЧНО ЖУРИ В СЪСТАВ:

Проф. д-р Гергана Петрова Стоянова, д.м.

Проф. д-р Светлана Атанасова Велизарова, д.м.

Доц. д-р Йорданка Георгиева Узунова, д.м.

Доц. д-р Ирен Стоянова Цочева, д.м.

Доц. д-р Иван Венциславов Янков, д.м.

София, 2023 г.

Изследванията са проведени в Клиника по Пулмология и Интензивно отделение, СБАЛДБ-ЕАД „Проф. Иван Митев”, гр. София; Клинична лаборатория, СБАЛДБ-ЕАД „Проф. Иван Митев”; Централна клинична лаборатория, УМБАЛ Александровска.

Дисертацията съдържа 129 стандартни страници и включва 33 фигури, 43 таблици и 3 приложения. Оформена е в 9 глави – въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, изводи, приноси, приложениялитературни източници и декларация за оригиналност. Библиографията обхваща 205 източника, сред които 10 са на български език и 195 на английски език, 72 от източниците са публикувани през последните 10 години.

Авторът е свободен докторант към Катедра по Педиатрия, Медицински Факултет, Медицински Университет – София.

Дисертационният труд е обсъден на разширен Катедрен съвет в Катедрата по педиатрия към Медицински Факултет, Медицински Университет – София на 11.05.2023 г. и е насочен за защита пред Научно жури.

Материалите по защитата са на разположение в Катедрата по Педиатрия, 4-ти етаж на СБАЛДБ, ул. „Академик Иван Гешов ” №11, София, 1606.

Защитата ще се състои на 15.12.2023год. от 14:00 часа в залата на СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев”.

Автор: д-р Надежда Траянова Римпова

Заглавие: Проучване ролята на серумното ниво на витамин D за тежестта на протичането на острите пневмонии в детската възраст.

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт”, шифър 7.

Професионално направление: „Медицина”, шифър 7.1.

Научна специалност: „Педиатрия”, (шифър 03.01.50)

*Броят и поредният номер на таблиците и фигурите в автореферата не отговаря на тези в пълния текст на дисертацията!

СЪДЪРЖАНИЕ

СЪДЪРЖАНИЕ	2
ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	5
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	6
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	7
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	7
IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	11
1. ХАРАКТЕРИСТИК НА ИЗСЛЕДВАНИТЕ ГРУПИ.....	11
1. Възраст, възрастови групи и пол в групата на острата пневмония и контролната група.....	11
2. Прием на витамин D към момента на изследването в групата на острата пневмония и контролната група	12
3. Група на острата пневмония.....	13
2. СТАТУС НА ВИТАМИН D ПРИ ИЗСЛЕДВАНИТЕ ГРУПИ.....	18
1. ЧЕСТОТА НА ДЕФИЦИТ, НЕДОСТАТЪЧНОСТ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ НИВА	18
2. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА НИВАТА НА ВИТАМИН D МЕЖДУ БОЛНИ И ЗДРАВИ	28
3. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА СУПЛЕМЕНТАЦИЯТА С ВИТАМИН D.....	31
4. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА НИВАТА НА ВИТАМИН D В ГРУПИТЕ НА ОСТРАТА ПНЕВМОНИЯ И ЗДРАВИТЕ КОНТРОЛИ	33
5. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА НИВАТА НА ВИТАМИН D В ПОДГРУПИТЕ НА ЗАБОЛЕЛИТЕ ОТ ОСТРА ПНЕВМОНИЯ – УСЛОЖНЕНА И НЕУСЛОЖНЕНА ПНЕВМОНИЯ.....	34
6. АНАЛИЗ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ ЗА ТЕЖЕСТ НА ПРОТИЧАНЕ НА ПНЕВМОНИЯТА	36
1. Наличие на усложнения.....	36
2. Инвазивни и неинвазивни процедури.....	37
3. Болничен престой.....	38
4. Антибиотична терапия – вид и продължителност.....	39
5. Възпалителни маркери.....	41
7. АНАЛИЗ НА ПРОГНОСТИЧНАТА СТОЙНОСТ НА ВИТАМИН D ЗА ТЕЖЕСТТА НА ПРОТИЧАНЕ НА ОСТРАТА ПНЕВМОНИЯ	43

1.	Зависимости между показателите за тежест при постъпването и нивото на витамин D	43
2.	Идентифициране на биомаркери с предиктивен потенциал за тежестта на клиничния ход на пневмонията	44
V.	ИЗВОДИ	50
VI.	ПРИНОСИ	53
VII.	ЛИТЕРАТУРНИ ИЗТОЧНИЦИ	55
VIII.	НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ ПО ТЕМАТА	57
IX.	БЛАГОДАРНОСТИ	58
X.	SUMMARY	59

СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ:

Таблица 1:	Разпределение на участниците по възраст и възрастова група	14
Таблица 2:	Брой на децата по възрастови групи	14
Таблица 4:	Прием на витамин D към момента на изследването при всички участници	15
Таблица 7:	Подгрупи на острата пневмония – усложнена и неусложнена. Разпределение по възраст и пол	16
Таблица 8:	Усложнения в групата на острата пневмония – възрастово и полово разпределение	17
Таблица 9:	Честота на инвазивните и някои неинвазивни терапевтични процедури в групата на усложнената пневмония.	18
Таблица 10:	Продължителност на болничния престой на пациентите с усложнена и неусложнена пневмония.....	18
Таблица 12:	Продължителност на венозната антибиотична терапия и продължителност на болничния престой	19
Таблица 13:	Нива на възпалителните маркери и значимост на разликите между серумните им концентрации при усложнена и неусложнена пневмония.....	20
Таблица 14:	Статус на витамин D при всички изследвани деца	22
Таблица 15:	Статус на витамин D при всички изследвани деца	22
Таблица 16:	Статус на витамин D във възрастовите групи (контролна група)	24
Таблица 17:	Статус на витамин D в контролната група – полово разпределение.....	25
Таблица 18:	Статус на витамин D в групата на острата пневмония.....	26
Таблица 19:	Статус на витамин D във възрастовите групи на острата пневмония.....	27
Таблица 20:	Статус на витамин D в групата на острата пневмония – полово разпределение	29
Таблица 21:	Статус на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония.....	29
Таблица 22:	Статус на витамин D във възрастовите групи на усложнена и неусложнена пневмония	31
Таблица 23:	Полово разпределение на статуса на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония.....	32
Таблица 24:	Честота и средно количество на приема на витамин D.....	37

Таблица 25: Зависимост на нивото на витамин D от прием на витамин D по възрастови групи при изследваните деца.....	38
Таблица 27: Честота на усложненията в групата на усложнената пневмония и нива на витамин D.....	43
Таблица 28: Видове процедури при лечението на усложнената пневмония и зависимости от нивото на витамин D.....	44
Таблица 29: Зависимост на продължителността на болничния престой от нивото на витамин D.....	45
Таблица 30: Зависимост на продължителността на антибиотичното лечение от нивото на витамин D.....	46
Таблица 31: Зависимост на броя антибиотици, използване при лечението от нивото на витамин D.....	47
Таблица 32: Зависимости между нивото на витамин D и показателите на възпалителна активност.....	48
Таблица 33: Сравнение нивата на витамин D в зависимост от клиничните симптоми при постъпването.....	51
Таблица 34: Сравнителен анализ на нивата на витамин D и CRP при някои от показателите на тежест на протичане на пневмонията.....	53
Таблица 35: Показатели на предиктивна стойност на витамин D и CRP.....	56
Таблица 36: Сравнителен анализ на риска при различни нива на серумен витамин D.....	57
Таблица 37: Препоръки за дневен прием на витамин D в IU.....	60
Таблица 38: Хранителни източници на витамин D.....	61

СПИСЪК НА ФИГУРИТЕ

Фигура 1: Статус на витамин D в контролната група.....	23
Фигура 2: Зависимост на нивото на витамин D от възрастта в контролната група.....	24
Фигура 3: Статус на витамин D в групата на острата пневмония.....	27
Фигура 4: Зависимост на нивото на витамин D от възрастта в групата на острата пневмония.....	28
Фигура 5: Сравнение статуса на витамин D между групата на острата пневмония и контролната група.....	33
Фигура 6: Сравнение статуса на витамин D между усложнена и неусложнена пневмония.....	33
Фигура 7: Сравнение нивата на витамин D между възрастовите групи на острата пневмония и контрола.....	34
Фигура 8: Сравнение нивата на витамин D между възрастовите групи на усложнена и неусложнена пневмония.....	34
Фигура 9: Сравнение нивата на витамин D между половете в групата на острата пневмония.....	35
Фигура 10: Сравнение нивата на витамин D между половете в контролната група.....	35
Фигура 11: Сравнение нивата на витамин D между двата пола при пневмония и контрола.....	36
Фигура 12: Сравнение нивата на витамин D между двата пола при усложнена и неусложнена пневмония.....	36

Фигура 20: Сравнение нивата на витамин D между групата на острата пневмония и контролната група	39
Фигура 22: Корелационна зависимост между нивата на витамин D при здрави и болни деца (диаграма на разсейването)	40
Фигура 23: Разлика в нивата на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония	41
Фигура 24: Разлика в нивата на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония според приема на витамин D	41
Фигура 25: Нива на витамин D при различните усложнения в групата на острата пневмония	43
Фигура 26: Зависимост на нивото на витамин D от продължителността на болничния престой	47
Фигура 27: Зависимост на нивото на витамин D от продължителността на АБ-терапия	47
Фигура 28: Зависимост между нивото на витамин D и възпалителните маркери	49
Фигура 29: ROC- крива на прогностичната стойност на витамин D спрямо развитие на усложнение	55

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ВАТХ - Видеоасистирана торакоскопска хирургия
ИДДП – Инфекции на Долните Дихателни Пътища
ИГДП – Инфекции на Горните Дихателни Пътища
КПИО – Клиника по Пулмология и Интензивно Отделение
ППО – Пневмония Придобита в Обществото
СБАЛДБ – Специализирана Болница за Активно Лечение на Детски Болести
СУЕ – Скорост на Утаяване на Еритроцитите
25(OH)D - 25 хидроксиолекалциферол /калцидиол/ D
1,25(OH)2D - 1,25 дихидроксиолекалциферол /калцитриол/ D3
IL – **InterLeukin** – Интерлевкин
IU – **International Units** – Международни единици
Leu – **Leucocyte count** (левкоцитен брой)
 активирани Т-клетки – 1
NGF (Nerve Growth Factor) – невронен растежен фактор
VDR - **Vitamin D Receptor** (Витамин D рецептор)
PSI – **Pneumonia Severity Index** (Индекс за тежест на пневмонията)
SPF – **Sun Protective Factor** (Слънцезащитен фактор)
TNF- α – **Tumor Necrosis Factor- α** (Тумор-некротизиращ фактор – алфа)
TLR – **Toll-Like Receptor** (Тол-лайк Рецептор)

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Витамин D е един от най-изучаваните хормони в последните 20 години. Неговите класически ефекти по отношение на калциево-фосфорната хомеостаза и костната минерализация са добре известни. Некласическите му ефекти са все още обект на широко изучаване. В хода на проучванията се натрупват все повече данни за дефицит, без значение от възрастта. Все по-често се говори за глобален дефицит на витамин D.

Концепцията за неklasическите функции на витамина се развива след откритието, че рецепторът за витамин D (VDR) е представен не само в органите, имащи отношение към калциево-фосфорната хомеостаза, а в почти всички тъкани и органи.

Още в началото на миналия век витамин D е използван при лечението на туберкулозната инфекция. Тогава механизмите на действието му не са били ясни, но днес се знае, че антигените на *M. tuberculosis* активират макрофагeалния TLR-рецептор (toll-like receptor), който от своя страна индуцира експресията на VDR и CYP27B1. (1 α -хидроксилаза). Така се повишава локалната продукция на активен витамин D в алвеоларния епител. Комплексът VDR/активен витамин D стимулира експресията на гените за антиинфекциозните протеини кателицидини и β -дефензини, които лизират инфекциозния агент във формиращите се фагозоми. Те са ефективни при антигенния отговор срещу грам-положителни и отрицателни микроорганизми, микотични агенти и някои вируси. Този механизъм на локално активиране на витамин D е в основата на протективния му ефект срещу редица инфекции на дихателната система.

Острите инфекции на долните дихателни пътища и по-специално острите пневмонии продължават да бъдат сред водещите причини за заболяемост и смъртност. В последните десетилетия се провеждат редица проучвания за ефекта от дефицита на витамин D върху възникването и протичането на пневмониите. Някои от тях доказват по-ниския риск от развитие на пневмония при деца на майки с оптимални нива на серумния витамин D. Други посочват дефицита на витамин D като един от факторите за по-тежко протичане на пневмониите и препоръчват допълнителен прием на витамина като превенция или в хода на лечението. Съществуват и много изследвания, според които витамин D не оказва влияние върху респираторните заболявания. Противоречивостта на резултатите показва необходимостта от провеждане на повече проучвания за по-доброто разбиране на ролята на витамин D при острите пневмонии

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ: Да се проучи ролята на серумното ниво на витамин D за възникването и тежестта на протичането на пневмонията, придобита в обществото в детската възраст.

ЗАДАЧИ:

1. Определяне статуса на витамин D при болни от остра пневмония и здрави контроли
2. Сравнителен анализ на серумните нива на витамин D при болните деца и здравите контроли
3. Сравнителен анализ на приема на витамин D към момента на изследването при болните деца и здравите контроли
4. Анализ на зависимостта между установените усложнения при заболяването и нивото на витамин D
5. Анализ на зависимостта между показателите за тежест на протичане на заболяването и нивото на витамин D
6. Определяне значението на витамин D като рисков фактор за тежестта на заболяването (остра пневмония)
7. Изготвяне на препоръки за оптимизиране на допълнителния прием за превенция на хиповитаминоза D

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

МАТЕРИАЛИ

Проведе се проспективно проучване на 200 деца: 98, преминали за лечение на остра пневмония през Клиника по Пулмология и Интензивно отделение (КПИО) и 102 здрави деца. Обхванати са всички пациенти за периода март 2015 год - януари 2019 год., при които не са установени изключващи критерии. При включване в изследването родителят или законен настойник, придружаващ детето при преглед или при постъпване за болнично лечение е попълнил информирано съгласие за участие и подробно е информиран за целите и задачите на изследването.

ГРУПА НА ОСТРАТА ПНЕВМОНИЯ

- **Критерии за включване:** клинично и рентгенологично доказана остра пневмония, включително пациенти, приети и лекувани в друга клиника на СБАЛДБ и впоследствие преведени в КПИО
- **Критерии за изключване:** заболявания и състояния, които сами по себе си биха могли да повлияят хода на острата пневмония или нивото на витамин D в серума на болните деца: хронични белодробни заболявания - бронхиална астма, кистична фиброза, туберкулоза, инфламирани бронхиектазии, малигнени заболявания, костно-ставни заболявания, вкл. ревматологични заболявания, имунен дефицит, болести на обмяната, вкл. на калциево-фосфорната обмяна, когнитивни и психични нарушения както и други фактори, повлияващи серумните нива на възпалителните маркери при първоначалната презентация на заболяването, регистрирана в болничното заведение и пациенти, преведени от друго лечебно заведение, където са лекувани повече от 72 часа

КОНТРОЛНА ГРУПА

- **Критерии за включване:** клинично здрави деца
- **Критерии за изключване:** респираторна симптоматика 1 месец преди настоящото изследване и установено подлежащо хронично заболяване, независимо от вида му

МЕТОДИ

Проучването е проспективно. За всеки пациент и контрола са попълнени индивидуални анкетни карти, разработени за целите на проучването. Чрез този метод, за всички деца е получена информация относно демографски характеристики – пол, възраст, местоживееене, сезон на провеждане на изследването, честота на респираторни инфекции, прием на препарати, съдържащи витамин D или самостоятелен прием на витамин D, наличие на доказани алергии. Всички деца се разпределиха в 3 възрастови групи:

- < 1 год.
- 1 – 6 год.
- > 6 год.

Според данните за прием на витамин D към момента на изследването или в последния месец преди изследването, участниците са разпределени на:

- Приемачи витамин D
- Неприемащи витамин D

За групата на децата с остра пневмония данните са получени от индивидуалната история на заболяването на съответния пациент в КПНО и включват сезон на хоспитализацията, основни клинични симптоми при първоначалната изява на заболяването, данни, относно тежестта на протичане за заболяването, както и:

- Наличие и вид на усложненията на заболяването
- Наличие на прием в интензивно отделение
- Спешни и неотложни процедури при лечението – кислородотерапия, апаратна вентилация, хирургична интервенция
- Антибиотичната терапия – вид и брой антибиотици, използвани за лечението
- Продължителност на антибиотичното лечение
- Продължителност на болничния престой в дни
- Данни за изхода
- Основни лабораторни показатели на възпалителната активност – С-реактивен протеин (CRP), левкоцитен брой (WBC) и диференциална кръвна картина (ДКК)

Според наличието или липсата на усложнения в хода на протичане на острата пневмония, хоспитализираните деца са разделени в 2 подгрупи:

- Усложнена пневмония
- Неусложнена пневмония

Когато пациент е преведен от друга клиника на същата болница или е транспортиран от или към друго лечебно заведение, неговият болничен престой е сума от престоя му в различните лечебни заведения, тъй като поводът за последователните хоспитализации е едно и също заболяване (пневмония). Всички деца в извадката са хоспитализирани еднократно в клиниката по пулмология и интензивно отделение за 4 -годишен период. Не е регистрирана повторна хоспитализация по повод пневмония на един и същ пациент в СБАЛДБ.

Лабораторни методи

Изследването на 25-хидроксивитамин D – 25(OH)D се проведе в Централната клинична лаборатория – УМБАЛ „Александровска“ за периода на проучването. Методика - електрохемилюминесцентен имуноанализ „ECLIA“. Определят се количествено нивата на 25(OH)D в серум от пациентите. Апарат - Автоматичен имунологичен анализатор „Elecsys 2010“.

На всяко от децата се проведе венепункция, при която се взе венозна кръв (2-3 mL). От всяка проба беше отделен серум в Клинична лаборатория на СБАЛДБ. Серумите се замразиха при температура -20°C с цел съхранение до провеждането на имунохимичното изследване.

При пациентите с пневмония, венепункцията е проведена в деня на хоспитализацията, когато са изследвани и възпалителните маркери.

Референтни граници за серумен статус на витамин D (ES, 2011):

- **Тежък дефицит <25 nmol/l**
- **Дефицит 25 – 50 nmol/l**
- **Недостатъчност 50 – 75 nmol/l**
- **Препоръчително ниво ≥ 75 nmol/l**
- **Токсични нива > 250 nmol/l**

Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия софтуер IBM SPSS Statistics 23.0 за Windows 10.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, се прие $p < 0.05$. Приложени са следните статистически методи:

1. Дескриптивен анализ
2. Графичен анализ
3. Вариационен анализ
4. Тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk)
5. Точен тест на Фишер и тест χ^2 (Fisher's exact test, Chi-square test)
6. Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney U test)
7. Непараметричен тест на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis test)
8. Медианен тест
9. Бивариантен корелационен анализ
10. ROC-анализ
11. Регресионен анализ

Използвани са следните съкращения: N (number) – брой; M (mean) – средна стойност; SD (standard deviation) – стандартно отклонение

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. ХАРАКТЕРИСТИК НА ИЗСЛЕДВАНИТЕ ГРУПИ

Проучването включва 200 деца на възраст от 11 дни до 17 години. От тях 98 деца са лекувани в Клиниката по пулмология с интензивно отделение (КПИО), СБАЛДБ с клинични и рентгенологични данни за остра пневмония.

Периодът на изследването обхваща месеците януари 2015 – януари 2019 год. 102 здрави контроли, подбрани по пол, възраст и сезон на изследване представляват контролната група. Те са изследвани в амбулаторни условия в периода февруари 2016 – януари 2019 год.

1. Възраст, възрастови групи и пол в групата на острата пневмония и контролната група

Средната възраст на всички изследвани деца е 6.00 год. (N=200 M=6.39 SD=4.36). От тях 102 (51.0%) са момчета и 98 (49.0%) са момичета.

Основни групи	Възрастови групи	Възраст (год.)		N	SD	Min.	Max.	%
		Mean	Median					
Пневмония	<1 год.	0.49	0.41	12	0.36	0.08	1	6.19
	1 - 6 год.	2.96	3	48	1.20	1.10	5	24.74
	>6 год.	10.38	9.50	38	3.73	6.00	17	16.49
	ОБЩО	5.22	4.00	98	4.53	0.08	17	47.42
Контрола	<1 год.	0.64	0.83	9	0.40	0.08	1	4.64
	1 - 6 год.	4.37	4	41	1.45	1.83	6	21.13
	>6 год.	11.06	10.5	52	3.18	7.00	17	26.80
	ОБЩО	7.45	7	102	4.54	0.08	17	52.58
ОБЩО	<1 год.	0.56	0.41	21	0.37	0.08	1	10.82
	1 - 6 год.	3.61	4	89	1.49	1.10	6	45.88
	>6 год.	10.8	10	90	3.39	6.00	17	43.30
	ОБЩО	6.39	6	200	4.66	0.08	17	100

Таблица 1: Разпределение на участниците по възраст и възрастова група

Медианата на възрастта при децата с пневмония е 4 год (N=98 M=5.22 SD=4.53), а при контролите е 7 год. (N=102 M=7.45 SD=4.52). Медианният тест показва, че

групите се различават по признака възраст ($p=0.002$). Мнозинството от участниците са във възрастовата група от 1 до 6 год.

Децата във възрастовите групи <1 год. и >6 год. не се различават по възраст в двете основни групи. Kruskal-Wallis и медианният тест показват статистически значима разлика между медианите на възрастта на здравите (4 год.) и болните (3 год.) във възрастовата група 1 – 6 год.

На таблица 1 е представено възрастовото разпределение на всички изследвани деца по групи със средна стойност и медиана на възрастта в години и минимална и максимална възраст на участниците.

Броят на участниците в отделните възрастови групи, както и половото разпределение не се различават значимо, както по отношение на основните групи, така и по отношение на възрастовите групи (таблица 1).

Основни групи	Възрастова група			ОБЩО	P
	<1 у	1 - 6 у	> 6 у		
Остра пневмония	12	48	38	98	0.111
Контрола	9	41	52	102	
Полово разпределение					
Остра пневмония					
Момчета	5	23	20	48	0.821
Момичета	7	25	18	50	
Контрола					
Момчета	6	19	29	54	0.666
Момичета	3	19	26	48	
ОБЩО	21	89	90	200	

Таблица 2: Брой на децата по възрастови групи

Както е видно от таблица 2, няма разлика в броя на сравняваните деца в отделните възрастови групи на острата пневмония и здравите контроли. Няма разлика и в броя на децата между отделните възрастови групи по пол ($p<0.005$).

2. Прием на витамин D към момента на изследването в групата на острата пневмония и контролната група

52 (27%) деца от всички, участвали в проучването са приемали ежедневно мултивитаминни препарати, съдържащи витамин D. Справката показва, че дневната доза е от 200 до 400 IU. За самостоятелен прием на витамин D са съобщили майките на общо 17 деца. Според установената клинична практика за профилактика на рахита, на всяко кърмаче от 20-дневна (за недоносени – от 10-дневна възраст) се препоръчва да приема поне 400 IU витамин D3 ежедневно до навършване на 1 година. Масовото използване на един и същи фармацевтичен

продукт, съдържащ 500 IU/доза води до ежедневен прием на 500 IU/ за летния сезон и 1000 IU за зимния сезон. 50% (7 деца) от всички деца до 1 година в проучването са започнали задължителната суплементация, а останалите не, поради малката си възраст (под 20 дни).

4 деца са продължили приема на 500 IU и след едногодишна възраст по лекарска препоръка. За останалите деца, получаващи витамин D е установено, че са приемали мултивитминен препарат. Като основна причина за приема се изтъква убеждението на родителя, че детето боледува често от остри инфекции на дихателните пътища или за „подсилване на имунитета“.

32.65% (32 деца) от болните и 19.60% (20 деца) от здравите контроли са приемали витамин D съответно по 500 IU и 200 IU/средна дневна доза. Болните деца, суплементирани с витамин D имат значимо по-висок прием от здравите ($p=0.013$). На таблица 3 е обобщен приемът на витамин D в двете основни групи.

	Прием на витамин D (IU)							ОБЩО
	да	Media n	Mean	SD	Min	Max	не	
Пневмония	32	500	630	385.39 1	200	1000	66	98
Неусложнена	26	500	637.5	348	200	1000	36	62
Усложнена	6	600	600	461.8	200	500	30	36
Контрола	20	200	335	247.6	200	800	82	102
ОБЩО	52	200.00	356.00	360.59	200	1000	148	200

Таблица 3: Прием на витамин D към момента на изследването при всички участници

3. Група на острата пневмония

3.1. Характеристика на пневмонията

В групата на острата пневмония са обособени две подгрупи, според наличието на усложнения в началото на заболяването или в хода на лечението (таблица 4).

Тип пневмония	Брой	%	възраст		P	пол		p
			mean	median		момчета	момичета	
Неусложнена	62	63.26	5.22	4.00	0.930	23	39	0.042
Усложнена	36	36.7	5.20	4.00		25	11	
ОБЩО	98	100	5.21	4.00		48	50	

Таблица 4: Подгрупи на острата пневмония – усложнена и неусложнена. Разпределение по възраст и пол

Прави впечатление два пъти по-високата честота на усложнена пневмония при момчетата в изследваната група ($p=0.002$). Няма разлика във възрастта на пациентите с усложнена и неусложнена пневмония.

Смъртността в извадката от болни с остра пневмония е 8.4% (3 деца) с причина – белодробни и системни усложнения (остро настъпил пневмоторакс, некротизиране и сепсис).

3.2. Показатели за тежест на протичането

Освен тежестта на клиничните симптоми, установени от прегледа при постъпването, като показатели на по-тежко протичане в настоящата работа се считат наличието на усложнения, по-дългият болничен престой, използването на 2 и повече от антибиотика за лечението, продължителността на лечението и по-високите стойности на показателите на възпалителна активност, измерени при постъпването.

- **Наличие на усложнения**

При 36.7% от групата на острата пневмония са установени усложнения.

На таблица 5 са описани усложненията и техният дял в групата на острата пневмония с възрастово и полови разпределение.

Усложнение	Брой деца	%	възраст		пол	
			mean	median	момчета	момичета
Няма	62	63.3	5.22	4.00	23	39
Плеврален излив*	24	24.5	5.87	4.00	16	8
Пневмоторакс	1	1.0	2.00	2.00	1	0
Сепсис	1	1.0	17.00	17.00	1	0
Некротизираща пневмония	1	1.0	2.66	2.66	1	0
Ателектаза	1	1.0	1.60	1.60	1	0
ДН	6	6.1	3.55	3.00	4	2
ХУС	1	1.0	3.00	3.00	0	1
Хидроторакс	1	1.0	3.00	3.00	1	0
ОБЩО	98	100	5.21	4.00	48	50

Таблица 5: Усложнения в групата на острата пневмония – възрастово и полови разпределение

*Наличието на плеврален излив е уточнено в КПИО на базата на клинични, рентгенологични и ехографски данни. Интраоперативно, при 45.8% от тези случаи са установени парапневмоничните плеврални усложнения - емпием, абсцес, шварти. Честотата и зависимостта им от нивото на витамин D не са част от настоящата работа, поради което не са разглеждани поотделно, а в контекста на усложнението плеврален излив.

С най-висока честота се срещат белодробните усложнения – включително и дихателна недостатъчност (изключени са извънбелодробни причини за същата). Сигнификантно по-висока е честота им при момчетата на средна възраст под 6 години ($p=0.034$), както се съобщава и в литературата [1].

Предпоставки за развитие на усложнения във възрастта до 5 годни са анатоомофизиологичните особености на бронхо-пулмоналната система, характерната за детската възраст, висока чувствителност към бактериалните инфекции и високата честота на прекарани интеркурентни заболявания, на фона на имунологично незрял, растящ организъм [2].

Тежестта на заболяването се определя както от наличието на възпалителен процес в белия дроб и плеврата, така и от бързото разпространение на инфекцията като системен възпалителен отговор с нарушаване на функциите на жизнено важните органи и системи.

Честотата на парапневмоничните плеврални усложнения е между 0.6 и 2%, от болелите от бактериална пневмония деца, според литературните източници [1]. В изследваната извадка от болни, установявам, че тя е значително по-висока.

- **Необходимост от неинвазивни и инвазивни интервенции при лечението**

На таблица 6 е показана честотата на интервенциите, приложени при интензивното лечение на някои от децата с усложнена пневмония. Отново прави впечатление малката възраст на децата и преобладаващия мъжки пол.

Интензивно лечение	Брой	%	възраст		пол	
			mean	median	момчета	момичета
Кислородотерапия	21	21.4	2.88	3.00	14	7
Апаратна вентилация	6	6.1	2.93	2.66	5	1
Оперативна интервенция	11	11.2	6.45	4.50	10	1

Таблица 6: Честота на инвазивните и някои неинвазивни терапевтични процедури в групата на усложнената пневмония.

Оперативните интервенции са извършени в Клиниката по детска гръдна хирургия, УМБАЛСМ „Пирогов“. Те включват пункция, гръден дренаж, фибринолитични агенти, видеоасистирана торакоскопска хирургия (ВАТХ), торакотомия, торакоцентеза. Болничният престой на тези деца е включен към общия, тъй като се касае за един и същи епизод на заболяването.

- **Продължителност на болничния престой**

Медианата на болничния престой на децата е 7 дни (N=98 M=9.05 SD=4.50). Данните относно престоя при усложнена и неусложнена пневмония са дадени на таблица 7.

Болничен престой	mean	median	%	P
Неусложнена	6.56	5.00	65.3	0.0001
Усложнена	13.82	12.00	34.7	
ОБЩО	9.08	7.00	100	

Таблица 7: Продължителност на болничния престой на пациентите с усложнена и неусложнена пневмония.

Най-голям дял от общата заболяемост в настоящата извадка имат децата с неусложнена пневмония, които са лекувани в клиниката за 5 дни. Децата с усложнена пневмония имат значимо и очаквано по-дълъг период на хоспитализация, в сравнение с децата с неусложнена пневмония ($p=0,0001$)

- **Венозна антибиотична терапия – вид и брой прилагани антибиотици и продължителност на лечението**

По отношение броя на използваните антибиотици, за целта на статистическия анализ са дефинирани 2 групи – 1 антибиотик и 2 и повече АБ (таблица 8).

Антибиотик	N	%	Продължителност на лечението		P	Продължителност на болничния престой		P
			Median	Mean		Median	Mean	
Един АБ	55	56.1%	5.00	5.53	0.0001	5.00	6.65	0.0001
2 и повече АБ	43	43.9%	10.00	10.56		10.00	12.00	
ОБЩО	98	100.0%	5.50	7.73		7.00	9.07	
Лечение с един АБ								
Неусложнена	47	48.0%	5.00	4.89	0.001	5.00	5.91	0.050
Усложнена	8	8.2%	10.00	9.25		11	11.5	
Лечение с 2 и повече АБ								
Неусложнена	15	15.3%	8.00	7.47	0.119	8.00	8.50	0.014
Усложнена	28	28.6%	10.00	12.21		12.00	14.72	

Таблица 8: Продължителност на венозната антибиотична терапия и продължителност на болничния престой

Най-много деца са лекувани с 1 антибиотик за неусложнена пневмония. Средният болничен престой при тях е 5 дни. Децата, получили монотерапия са лекувани значително по-кратко, отколкото тези, лекувани с 2 и повече АБ. Монотерапията е продължила значително по-дълго при наличие на усложнения ($p=0.0001$). От друга страна, използването на 2 и повече антибиотика е свързано с еднаква продължителност на лечението, независимо, дали пневмонията е

усложнена, или не. Усложнените пневмонии имат значимо по-дълъг болничен престой, независимо от вида на антибиотичната терапия (вж. таблица 12).

- **Възпалителни маркери**

По отношение на лабораторните изследвания, най-важни за оценка тежестта на пневмонията са С-реактивният протеин (CRP) и паралелно изследваните левкоцитен брой, ДКК И СУЕ. CRP е един от общоприетите в клиничната практика маркери, отразяващи величината на активност на възпалителните процеси и тъканната увреда. Докато общия левкоцитен брой и СУЕ имат стойност при оценка тежестта на протичане на заболяването, за CRP е установено, че по-добре корелира с клиничните белези на тежест при презентацията му [3]. Описание в таблица 9.

Пневмония	Възпалителни маркери						
	CRP мгp./L	СУЕ mm/h	WBC (x10 ⁹ L)	Lym %	Мо %	Neu %	
Median	32.12	32.00	11.20	22.30	9.80	66.35	
Mean	90.86	33.06	12.94	25.33	10.00	63.67	
Min.	0.38	2	0.80	3.6	0.3	20.2	
Max.	390.46	115	40.50	70.2	24.5	95.3	
Пневмония - вид							
Неусложнена	Брой	59	45	59	56	48	55
	Mean	54.50	31.18	12.86	28.51	11.22	59.60
	Median	24.10	27.00	11.40	24.80	11.00	61.90
Усложнена	Брой	30	26	29	28	24	29
	Mean	162.37	36.31	13.11	18.97	7.55	71.39
	Median	150.33	41.00	9.80	13.45	7.25	78.60
	P	0.0002	0.206	0.797	0.004	0.005	0.005

Таблица 9: Нива на възпалителните маркери и значимост на разликите между серумните им концентрации при усложнена и неусложнена пневмония

При изследваните деца сигнификантно по-високи нива на CRP и неутрофилия има при усложнените пневмонии. Съответно лимфо- и моноцитозата са по-високи при неусложнените пневмонии. WBC и СУЕ имат еднакво завишени стойности, независимо от вида на пневмонията.

В заключение:

- Изследваният контингент е съставен предимно от деца под 6 годишна възраст с постоянно местожителство гр. София.
- Няма съществени различия между броя на децата в отделните възрастови групи, Половото разпределение е аналогично.
- Групите се различават по:

- Възраст, като децата с пневмония са значително по-малки с медиана 3 год. от здравите деца, с медиана 7 год.
- Прием на витамин D: в групата на остри пневмонии по-голям брой деца са приемали по-висока дневна доза витамин D

Децата с усложнена пневмония представляват значителен дял от общата група болни деца (36.7%). Всички са хоспитализирани в интензивно отделение и имат значимо по-дълъг болничен престой и по-висока честота на двойна и тройна антибиотична терапия. При тях са регистрирани значимо по-високи нива на възпалителните показатели при постъпването, в сравнение с пациентите с неусложнена пневмония. Преобладават белодробните усложнения и в частност плевралните усложнения при момчетата на средна възраст 5.2 год., като голяма част от тях са изисквали и хирургична интервенция. На базата на клиничните, рентгенологичните и лабораторните данни от хода на заболяването, считаме, че в изследваната извадка от болни деца преобладават бактериалните пневмонии.

2. СТАТУС НА ВИТАМИН D ПРИ ИЗСЛЕДВАНИТЕ ГРУПИ

1. ЧЕСТОТА НА ДЕФИЦИТ, НЕДОСТАТЪЧНОСТ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ НИВА

Статус на витамин D се дефинира според серумните нива на 25(OH)D като:

1. Дефицит < 50 nmol/l;
2. Недостатъчност 50 – 75 nmol/l;
3. Препоръчително ниво \geq 75 nmol/l.

В съответствие с препоръките на Международното дружество по ендокринология (Endocrine Society).

1. *Общ статус на витамин D*

При изследваните 200 деца се установи медиана на 25(OH)D **52.43** ($M=58.83$ $SE=29.7$ $SD=29.74$) nmol/l. Статусът на витамин D е в границите на недостатъчността (таблица 10).

Статус на витамин D	N	Mean	Median	SD	%
Дефицит	85	34.13	35.82	10.84	42.50
Недостатъчност	65	60.00	60.81	6.86	32.50
Препоръчително ниво	50	99.31	93.03	24.44	25.00
ОБЩО	200	58.83	52.43	29.74	100

Таблица 10: Статус на витамин D при всички изследвани деца

Получените стойности са по-високи, в сравнение със средното ниво на витамин D на българската популация от възрастни, което е 38.75 nmol/l [4]. За детската възраст все още не е провеждано популационно проучване в България, поради което не може да се направи сравнение на статуса на витамин D при изследваните деца с общия популационен статус. Делът на дефицитни нива не е значимо по-голям от този на недостатъчността ($p=0.102$), но е значимо по-голям от делът на децата с препоръчителни нива ($p=0.003$)

2. Контролна група

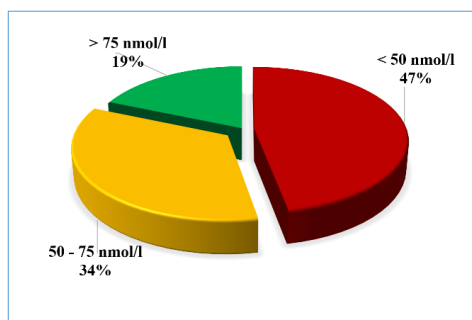
2.1. Статус на витамин D

При всички 102 здрави деца, установихме следното:

Статус на витамин D при здравите деца	N	Mean	Median	SD	%
Дефицит	48	34.28	36.44	1.50	47.06
Недостатъчност	35	57.71	56.94	1.50	34.31
Препоръчително ниво	19	94.35	89.91	5.84	18.63
ОБЩО	102	53.51	49.52	2.60	100.00

Таблица 11: Статус на витамин D при всички изследвани деца

Само 18.63% от здравите деца имат препоръчителни нива на витамин D, а нива < 50 nmol/l се открива в почти половината от изследваните (таблица 11). Разликата между относителните дялове дефицит, недостатъчност и препоръчително ниво е статистически значима $\chi^2(1, n = 102) = 12.41, p = 0.002$ т.е. делът на дефицитни нива в групата на здравите деца е значим.



Фигура 1: Статус на витамин D в контролната група

В европейските страни се съобщава за поднормени нива на витамин D с честота до 90%, в зависимост от възрастовата група и избраните референтни

граница. Ниво под 50 nmol/l имат 35% от децата във Великобритания и 58% от децата в Белгия. Общо 35-36% от децата между 1 и 18 годишна възраст в страните от Средния Изток са с дефицитни нива.

В Китай 22-40% от подрастващите и до 46% от юношите са с нива < 50 nmol/l. В САЩ дефицитът не е така разпространен и се посочва, че е 16% [5]. Считаме, че установената от нас честота на дефицит е висока и е необходимо да се проведе по-машабно прочуване за оценка на статуса на витамин D на детското население в България.

2.2. Възрастови групи

Най-голям дял, 53.9%, от изследваните здрави деца са във възрастовата група > 6 год.; 37.3% са във възрастовата група 1 – 6 год. и 8.8% са изследваните < 1 год. Разпределението на статуса на витамин D във възрастовите групи е показано на таблица 12.

Дадени са минималните и максималните измерени нива при всички деца.

Възрастова група	Статус на витамин D	Mean	Median	N	Min	Max	%*
< 1 год.	Дефицит	24.85	24.85	1	24.	24.85	11.1
	Недостатъчност	62.66	58.03	3	55.	74.40	33.3
	Препоръчително ниво	127.79	125.00	5	99.00	155.00	55.55
1 – 6 год.	ОБЩО	94.64	99.17	9	24.85	155.90	100
	Дефицит	35.70	36.51	13	12.30	47.65	34.21
	Недостатъчност	57.88	58.17	16	39.83	71.46	42.1
>6 год.	Препоръчително ниво	82.21	83.75	9	52.20	103.00	2.68
	ОБЩО	56.05	52.42	38	12.30	103.00	100
	Дефицит	34.01	36.62	34	11.11	48.81	61.81
>6 год.	Недостатъчност	56.61	52.53	16	37.98	71.02	29.09
	Препоръчително ниво	82.75	80.56	5	76.13	93.44	9.00
	ОБЩО	45.01	41.85	55	11.11	93.44	100

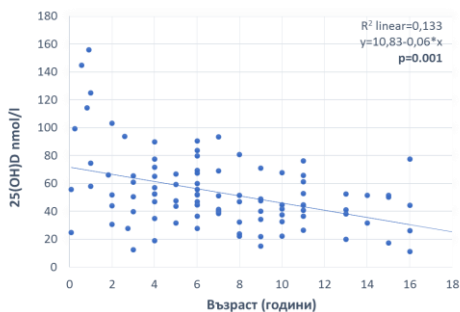
Таблица 12: Статус на витамин D във възрастовите групи (контролна група)
*% от броя на изследваните в съответната възрастова група

Наблюдава се тенденция за намаляване серумното ниво на витамин D с увеличаване на възрастта (фигура 2). Тя е статистически значима ($p=0.001$), както е и посочено в световната литература. [6].-

В групата на кърмачетата преобладават препоръчителни високи серумни нива със средна стойност над 100 nmol/l. Само при едно дете се отчита тежък дефицит, тъй като измереното серумно ниво е < 25 nmol/l.

Честотата на дефицитните нива при здравите кърмачета в литературата е между 5 и 95% [5], като липсват данни относно това, дали е отчетна суплементацията с витамин D в тази възрастова група, а тя има масов характер.

При децата от 1 до 6 год. нива под 50 nmol/l имат 34.2%, а над 6 годишна възраст тези дефицитни нива преобладават с висока честота – 61.81%. Участниците в групата > 6 год. са на възраст 7 – 17 год. т.е. в училищна възраст. Проучване на Йорданова и сътр. съобщава, че честотата на нива < 50 nmol/l е между 28.43% и 27.78% в зависимост от сезона. [7]. В сравнение с тези данни, получените от нас резултати показват значително по-висока честота на дефицит в тази група.



Фигура 2: Зависимост на нивото на витамин D от възрастта в контролната група

Дефицитът е най-разпространен при децата над 6 год. Нива под 25 nmol/l (тежък дефицит) имат общо 11 (10.8%) деца на средна възраст 9 ± 4.93 год.

2.3. Пол

Данните за статуса на витамин D по отношение на пола при здравите деца са дадени на таблица 13:

Пол	Статус на витамин D	Mean	Median	N	Min	Max	%*
момчета	Дефицит	32.86	36.93	24	11.11	47.63	44.44
	Недостатъчност	58.13	56.20	18	37.98	74.40	33.33
	Препоръчително ниво	92.16	86.83	12	52.20	155.90	22.22
	ОБЩО	54.46	51.23	54	11.11	155.90	100
момичета	Дефицит	35.69	35.57	24	18.94	48.81	50
	Недостатъчност	57.27	59.80	17	39.83	67.71	35.1
	Препоръчително ниво	98.10	93.44	7	69.28	144.70	14.5
	ОБЩО	52.43	47.29	48	18.94	144.70	100

p*=0.622

Таблица 13: Статус на витамин D в контролната група – полово разпределение
*Разлика в средните серумни концентрации на витамин D по признака пол.

Еднакъв брой момчета и момичета са с дефицитни нива на витамин D. Средните им стойности не се различават значимо, независимо, че при момчетата медианата на витамин D попада в границите на дефицита

. Делът на дефицитните нива е висок и достига 50% при изследваните здрави момичета. Както при момчетата, така и при момичетата, има минимални измерени нива < 25 nmol/l (тежък дефицит). При момчетата медианата е в границите на недостатъчността. Препоръчителни нива са по-характерни за момчетата.

Няма значима разлика в нивата на витамин D по признака пол.

3. Група на острата пневмония

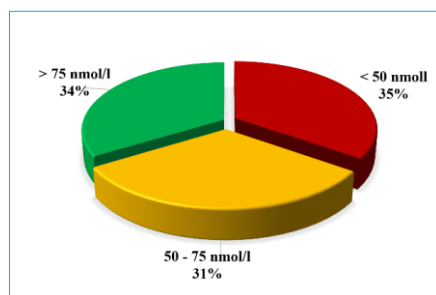
3.1. Статус на витамин D

При всички 98 болни деца, установихме следното:

Статус на витамин D при болните деца	N	Mean	Median	SD	%
Дефицит	34	34.23	33.33	11.80	34.69
Недостатъчност	31	61.42	60.67	6.13	31.63
Препоръчително ниво	33	94.77	99.83	25.15	33.67
ОБЩО	98	61.37	64.37	32.21	100.00

Таблица 14: Статус на витамин D в групата на острата пневмония

Както е видно от таблица 14, дефицит, недостатъчност и препоръчителни нива се срещат с еднаква честота в групата на острите пневмонии. Разликата в полза на дефицит не е значима, $\chi^2(1, n = 98) = 0.143, p=0.931$.



Фигура 3: Статус на витамин D в групата на острата пневмония

Мета-анализ, включващ 12 проучвания, тип случай-контрола, при деца с инфекции на долните дихателни пътища, от общо 2279 участници на възраст до

5 години дефицит се установява при 29.7%, недостатъчност – 21.1% и достатъчни нива – 37.0%. Тай като медианата на възрастта на изследваните болни в нашето проучване е 4 години, считаме, че нашите резултати могат да бъдат сравнени с посочените данни. Използваните референтни граници също са еднакви.

Честотата на дефицит, недостатъчност и препоръчителни нива при деца с пневмония, установени в литературата са сходни с нашите данни, макар, че установеното от нас ниво на дефицит е по-високо [8].

3.2. Възrastови групи

Тежкия дефицит е по-рядко срещан в групата на болните, в сравнение с групата на здравите, макар че минимално измерените нива тук са по-ниски, отколкото в контролната група (например ниво 9.07 nmol/l).

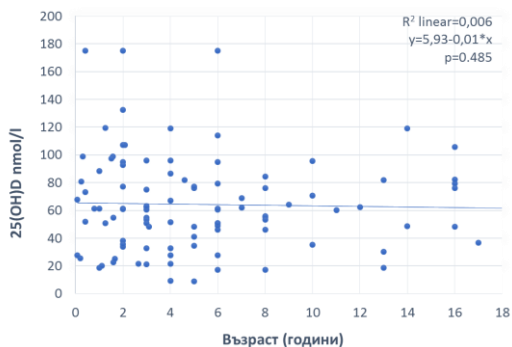
При кърмачетата 25% имат тежък дефицит, но тази група е съставена от сравнително малък брой деца - 3 пациента на възраст < 20 дни, при които все още не е започната профилактика на рахита.

Възrastова група	Статус на витамин D	Mean	Median	N	Min	Max	%*
< 1 год.	Дефицит	24.01	25.67	3	18.51	27.85	25.0
	Недостатъчност	63.17	61.48	5	52.08	73.14	41.6
	Препоръчително ниво	110.73	93.61	4	80.69	175.00	33.3
1 – 6 год.	ОБЩО	69.23	64.67	12	18.51	175.00	100
	Дефицит	32.94	34.64	20	9.07	49.71	41.6
	Недостатъчност	62.14	62.69	10	53.61	70.64	20.83
>6 год.	Препоръчително ниво	101.94	96.41	18	75.13	175.00	37.5
	ОБЩО	64.90	62.54	48	9.07	175.00	100
	Дефицит	36.57	37.56	11	17.31	49.02	28.04
>6 год.	Недостатъчност	58.96	60.47	16	50.80	69.67	42.10
	Препоръчително ниво	92.39	88.77	11	76.03	119.00	28.94
	ОБЩО	62.15	60.47	38	17.31	119.00	100

Таблица 15: Статус на витамин D във възрастните групи на острата пневмония

Стойности < 50 nmol/l имат най-висока честота при децата между 1 и 6 год. В останалите групи се отчита предимно недостатъчност (таблица 15).

За разлика от групата на здравите деца, при болните няма значимо намаляване на нивото на витамин D с увеличаване на възрастта ($p=0.485$) (фигура 4).



Фигура 4: Зависимост на нивото на витамин D от възрастта в групата на острата пневмония

3.3. Пол

Най-голям дял дефицитни нива има при момчетата – 35.41% от всички изследвани (таблица 16). При момичетата разпространението на нива < 50 pmol/l и > 75 pmol/l е еднакво

Пол	Статус на витамин D	Mean	Median	N	Min	Max	%*
момчета	Дефицит	28.50	30.35	17	9.07	48.19	35.41
	Недостатъчност	60.79	62.43	15	50.80	73.14	31.25
	Препоръчително ниво	93.84	91.77	16	75.13	132.30	33.33
	ОБЩО	60.37	61.62	48	9.07	132.30	100
момичета	Дефицит	38.15	40.90	17	20.12	49.71	34
	Недостатъчност	60.55	61.37	16	50.90	68.79	32
	Препоръчително ниво	105.45	97.52	17	77.31	175.00	34
	ОБЩО	68.20	61.37	50	20.12	175.00	100
P=0.414							

Таблица 16: Статус на витамин D в групата на острата пневмония – полово разпределение

Няма разлика в статуса на витамин D по признака пол.

4. Подгрупи усложнена/неусложнена пневмония

4.1. Статус на витамин D

На таблица 17 е обобщен статусът на витамин D при болните деца в двете подгрупи – усложнена и неусложнена пневмония. Дефицитни нива се наблюдават и в двете подгрупи. При неусложнените пневмонии, обаче преобладават препоръчителните нива, като тук се отчитат едни от най-високите измерени стойности на серумен витамин D сред включените в прочуването деца, със средно ниво до 100 pmol/l.

Mean	Median	N	%*	Статус на витамин D	Mean	Median	N	%*
НЕУСЛОЖНЕНА					УСЛОЖНЕНА			
40.20	41.01	17	27.41	Дефицит	26.46	25.88	17	47.2
62.67	62.69	20	32.25	Недостатъчност	57.04	55.17	11	30.5
100.67	95.79	25	40.32	Препоръчително ниво	97.19	88.40	8	22.2
71.83	63.85	62	63.27	ОБЩО	51.52	50.85	36	100

Таблица 17: Статус на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония

От 36 деца с усложнена пневмония, 11 са били с нива < 50 pmol/l при постъпването. Делът на дефицитни нива при усложнените пневмонии е най-висок в сравнение с всички останали изследвани групи и достига до 47.2%. Срещат се обаче и препоръчителни високи нива, поради което средното ниво на тази група влиза в границите на недостатъчността, като медианата на витамин D е с по-малко от 1% над границата за дефицит.

Високият дял на дефицитни нива, които установяваме при хоспитализирани деца с усложнен и тежък ход на протичане на заболяването потвърждава данните на други автори, според които честотата на дефицит при деца с ИДДП е между 31% и 64,8% [9].

4.2. Възрастови групи

При болните деца в отделните възрастови групи на неусложнената пневмония преобладават препоръчителни до недостатъчни нива, както това се наблюдава при здравите контроли в проучването. Дефицит се среща сравнително рядко < 30%. Препоръчителни нива са измерени при кърмачетата и децата до 6 годишна възраст. Над 6 години, нивата са недостатъчни. Не се намира тежък дефицит в нито една от възрастовите групи на неусложнената пневмония (таблица 18).

При децата с усложнена пневмония преобладават дефицитни нива, особено в групата на болните от 1 до 6 години, където има най-голям брой участници. Нива под 50 pmol/l имат 63.15% от тях.

Над 6 години преобладава недостатъчност при повече от половината пациенти, а дефицитът в тази група е тежък. Едва 8 от общо 36 деца с усложнена пневмония имат препоръчителни нива на витамин D.

Възrastова група	Статус на витамин D	Mean	Median	N	Min	Max	%*
НЕУСЛОЖНЕНА ПНЕВМОНИЯ							
< 1 год.	Дефицит	26.76	26.76	2	25.67	27.85	20
	Недостатъчност	63.18	61.48	5	52.08	73.14	50
	Препоръчително ниво	114.68	88.34	3	80.69	175.00	30
	ОБЩО	71.34	64.67	10	25.67	175.00	100
1 – 6 год.	Дефицит	40.39	40.96	8	20.12	49.71	27.58
	Недостатъчност	61.96	62.73	7	53.61	67.13	21.23
	Препоръчително ниво	100.48	97.10	14	77.28	132.30	48.27
	ОБЩО	74.61	67.13	29	20.12	132.30	100
>6 год.	Дефицит	43.82	46.09	7	33.24	49.02	30.43
	Недостатъчност	62.97	62.91	8	54.38	69.67	34.78
	Препоръчително ниво	95.75	92.28	8	76.03	119.00	34.78
	ОБЩО	68.54	63.66	23	33.24	119.00	100
УСЛОЖНЕНА ПНЕВМОНИЯ							
< 1 год.	Дефицит	18.51	18.51	1	18.51	18.51	50
	Недостатъчност		-				
	Препоръчително ниво	98.89	98.89	1	98.89	98.89	50
	ОБЩО	58.70	58.70	2	18.51	98.89	100
1 – 6 год.	Дефицит	27.98	29.09	12	9.07	48.19	63.15
	Недостатъчност	62.59	62.43	3	54.69	70.64	15.78
	Препоръчително ниво	107.08	89.09	4	75.13	175.00	21.05
	ОБЩО	50.10	35.30	19	9.07	175.00	100
>6 год.	Дефицит	23.88	21.87	4	17.31	34.48	26.6
	Недостатъчност	54.96	54.18	8	50.80	61.42	53.3
	Препоръчително ниво	83.45	79.40	3	76.17	94.77	20
	ОБЩО	52.37	53.18	15	17.31	94.77	100

Таблица 18: Статус на витамин D във възрастните групи на усложнена и неусложнена пневмония

4.3. Пол

От неусложнена пневмония са боледували 23 момчета и 39 момичета. Наблюденията при тях дефицит не е тежък и не доминира. Преобладават препоръчителни нива и при двата пола. По-често от усложнена пневмония боледуват момчетата в изследваната група. Техният брой – 25, представлява 69.4% от всички усложнени пневмонии. При повече от половината от тях е

установен дефицит, който може да се определи като тежък, тъй като медианата на серумния витамин D е 25.02 nmol/l (граница на тежкия дефицит).

Със степенно по-ниска честота е дефицитът при момичетата, който се среща толкова често, колкото и недостатъчността (36.6%). Препоръчителни нива се срещат най-рядко (таблица 19).

Възрастова група	Статус на витамин D	Mean	Median	N	Min	Max	%*
НЕУСЛОЖНЕНА ПНЕВМОНИЯ							
момчета	Дефицит	36.29	35.67	4	27.85	46.00	17.39
	Недостатъчност	64.07	63.19	8	52.08	73.14	34.78
	Препоръчително ниво	97.93	95.79	11	76.03	132.30	47.82
	ОБЩО	75.43	73.14	23	27.85	132.30	100
момичета	Дефицит	41.40	46.09	13	20.12	49.71	33.33
	Недостатъчност	61.72	61.81	12	53.61	68.79	30.76
	Препоръчително ниво	102.82	95.070	14	77.31	175.00	35.89
	ОБЩО	69.70	62.15	39	20.12	175.00	100
P=0.265							
УСЛОЖНЕНА ПНЕВМОНИЯ							
момчета	Дефицит	26.10	25.02	13	9.07	48.19	52
	Недостатъчност	57.03	54.69	7	50.80	70.64	28.0
	Препоръчително ниво	84.85	82.03	5	75.13	96.15	20
	ОБЩО	46.51	48.19	25	9.07	96.15	100
момичета	Дефицит	27.62	26.85	4	21.47	35.30	36.6
	Недостатъчност	57.05	57.94	4	50.90	61.42	36.6
	Препоръчително ниво	117.73	98.89	3	79.40	175.00	27.27
	ОБЩО	62.90	55.17	11	21.47	175.00	100
P=0.279							

Таблица 19: Полово разпределение на статуса на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония

Няма разлика в нивата на витамин D между половете, независимо дали пневмонията е усложнена или не.

В заключение:

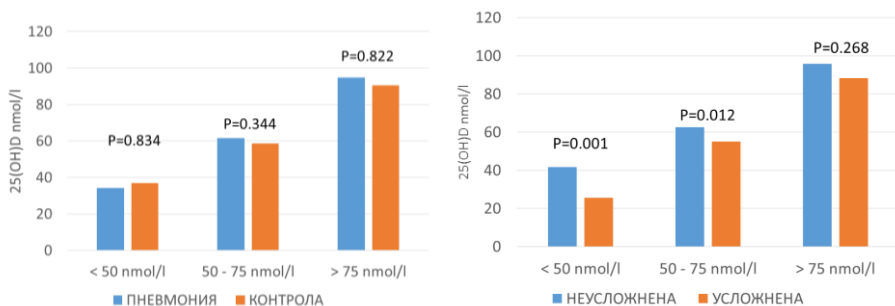
- Отчита се висок дял на поднормени нива на витамин D във всички изследвани групи. Делът на дефицитните нива при здравите деца е значим.. Дефицитът се среща във всички възрастови групи, независимо дали боледуват или не.
- При здравите деца над 6 години и болните с усложнена пневмония дефицитът е най-чест. Средни нива на серумен витамин D в границите на тежкия дефицит се срещат най-често при усложнена пневмония 0 – 6

години. В групата на здравите деца, ниво < 50 nmol/l се установи при 61.81% от децата > 6 години и 34.24% от децата във възрастовата група 1- 6 год. Отчита се висок дял на дефицитни нива при здравите момичета. 50% от изследваните имат ниво < 50 nmol/l. Не се отчита тежък дефицит в групата на децата, болни от неусложнена пневмония. До 6 годишна възраст се установяват достатъчни нива, а над 6 – недостатъчни.

- В групата на усложнената пневмония най-висок дял се пада на дефицита. Витамин D < 50 nmol/l имат 47.3% от изследваните, като средното ниво е близо до границата за тежък дефицит. По-често боледуват момчетата. Не се установява разлика в нивото на витамин D между половете.

2. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА НИВАТА НА ВИТАМИН D МЕЖДУ БОЛНИ И ЗДРАВИ

1. Статус на витамин D



Фигура 5; Сравнение статуса на витамин D между групата на острата пневмония и контролната група

Фигура 6: Сравнение статуса на витамин D между усложнена и неусложнена пневмония

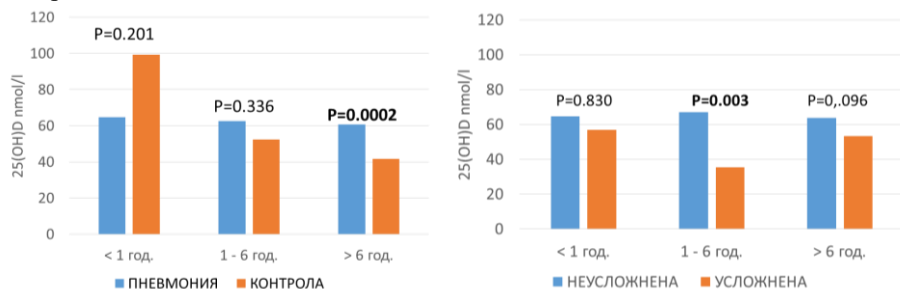
Серумните концентрации между болни и здрави деца при различните норми за дефицит, недостатъчност и препоръчителни нива не се различават значимо (фигура 5 и 6).

В подгрупите на острата пневмония, дефицитът на витамин D е значимо по-изразен при усложнена пневмония, отколкото при неусложнена пневмония. Децата с усложнена пневмония имат значимо по-ниски нива на недостатъчност, отколкото децата с неусложнена пневмония. Препоръчителните нива са еднакви, независимо от наличието на усложнения, но има тенденция за по-ниски стойности на витамин D при пациентите с усложнения. Възниква въпросът дали в хода на тежкия възпалителен процес серумния витамин D се е изчерпал или той

е причината за поддържане на възпалението с последващо развитие на усложнения [10]. Този проблем ще бъде разгледан подробно в следващите глави

1.1. Възрастови групи

При сравнение на серумните концентрации между болни и здрави деца, не се установяват разлики в нивата на витамин D във възрастовите групи < 1 и 1 – 6 год. Здравите деца > 6 години имат значимо по-ниски концентрации на витамин D в сравнение с болните.



Фигура 7: Сравнение нивата на витамин D между възрастовите групи на острата пневмония и контрола

Фигура 8: Сравнение нивата на витамин D между възрастовите групи на усложнена и неусложнена пневмония

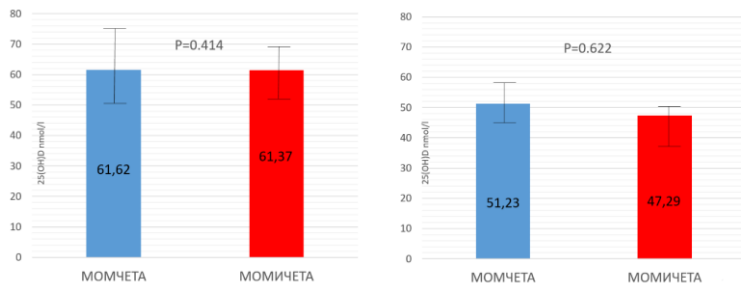
При пациентите във възрастовата група 1 – 6 год., които са имали усложнен ход на протичане на заболяването се отчита значимо по-ниско ниво на витамин D в сравнение с тези с неусложнен ход на заболяването в същата група. Тази група е съставена от най-голям брой изследвани болни. В останалите групи, нивата на витамин D при усложнена пневмония са по-ниски отколкото при неусложнена, но разликите не са статистически значими (фигура 7 и 8).

1.2. Пол

Нивата на витамин D при момчета и момичета в групата на здравите деца не се различават значимо (фигури 9 и 10). Същият извод може да се направи и в групата на болните.

При сравнение нивата на витамин D между болни и здрави деца по признака пол, се установяват значимо по-ниски нива при здравите момичета в сравнение с болните.

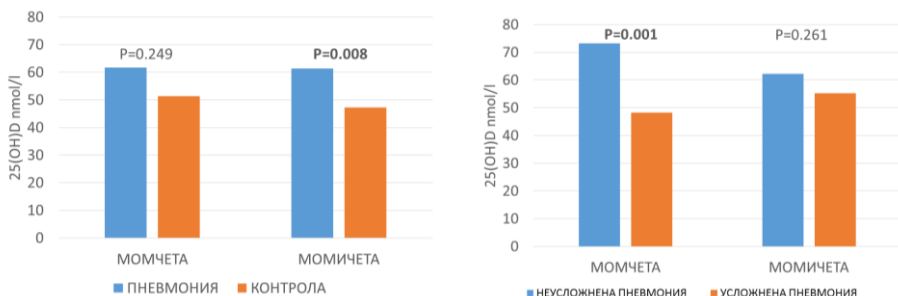
Момчетата с усложнена пневмония имат значимо по-ниски нива, отколкото момчетата с неусложнена пневмония



Фигура 9: Сравнение нивата на витамин D между половете в групата на острата пневмония

Фигура 10: Сравнение нивата на витамин D между половете в контролната група

Момчетата с неусложнена пневмония имат по-ниски нива, отколкото момичетата с неусложнена пневмония, но разликата не е статистически значима.



Фигура 11: Сравнение нивата на витамин D между двата пола при пневмония и контрола

Фигура 12: Сравнение нивата на витамин D между двата пола при усложнена и неусложнена пневмония

Не може да се потвърди често посочваната в литературата значима разлика в статуса на витамин D между половете при здрави деца. Редица европейски и американски изследвания посочват сигнификантно по-ниски нива при женския пол [11]. [12]. Те обаче, концентрират вниманието си върху деца в училищна възраст (9-15 год.) като изтъкват затлъстяването като един от основните фактори за дефицит на витамин D. Проучване сред повече от 1000 деца на възраст 5-14 год. от Нова Зеландия и региона също открива значима разлика между половете, независимо, че в тази група са включени и по-малки деца [13]. В настоящето изследване медианата на възрастта на здравите деца е 7 год., а на

болните – 4 год. Може да се направи заключението, че при посочената възраст, не отчитаме зависими от пола разлики в нивата на витамин D.

Значимо по-ниските нива на витамин D при болните момчета в сравнение със здравите вероятно се дължи на по-големия дял на белодробни усложнения, наблюдавани при тях. Всички деца с усложнена пневмония имат значимо по-ниски нива на витамин D, отколкото децата с неусложнена пневмония, а от усложнена пневмония боледуват значимо повече момчета.

3. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА СУПЛЕМЕНТАЦИЯТА С ВИТАМИН D

1. Зависимост на нивото на витамин D от приема на витамин D

1.1. Основни групи

На таблица 20 е обобщен приемът на витамин D в съответната средна дневна доза и медиана при приемащите и не приемащите участници.

	Прием на витамин D (IU/дневно)						
	да	Median	Mean	Ниво на витамин D nmol/l	не	ОБЩО	Ниво на витамин D nmol/l
Пневмония	32	500	630	78.90	66	98	50.69
• Неусложнена	26	500	637.5	85.44	36	62	61.15
• Усложнена	6	600	600	51.73	30	36	50.85
Контрола	20	200	335	63.55	82	102	44.72
ОБЩО	52	200.00	356.00	52.43	148	200	52.43

Таблица 20: Честота и средно количество на приема на витамин D

В настоящето проучване се установи, че витамин D към момента на изследването са приемали 32,6% от болните деца и 19,6% от здравите. Приемът на тези препарати се установява основно през есенно-зимния период т.е. по време на пика на респираторните инфекции. При всички кърмачета, навършили 20 дни е започната масовата профилактика с витамин D.

1.2. Възrastови групи

Съществува очаквана силна положителна корелация на приема на витамин D със серумното ниво на витамина. При суплементираните болни деца във възрастните групи < 1 год. и 1-6 год. се намират достатъчни нива, а при суплементираните здрави кърмачета те са дори препоръчителни (над 100 nmol/l). Серумното ниво на витамин D при несуплементираните кърмачета отразява на практика статуса на витамин D на техните майки.

Налице е тенденция за намаляване приема на мултивитаминни препарати с увеличаване на възрастта. Най-често се суплементрат децата във възрастовата група от 1 до 6 год. – деца, посещаващи детски колективи, където общата заболяемост от респираторни инфекции е най-голяма. Част от проактивните профилактични практики срещу детските инфекции на родителите е именно прилагането на такива препарати.

Възрастова група	Прием на витамин D (IU/дневно)				n	Ниво на Витамин D			P
	Mean	Median	Min	Max		Mean	Median	P	
Пневмония									
< 1 год.	да	833.33	1000	500	1000	8	88.34	76.91	0.0001
	не					4	31.02	26.76	
Общо						12			
1-6 год.	да	600	500	200	1000	16	82.52	82.48	0.0001
	не					31	55.74	49.37	
Общо						46			
>6 год.	да	200	200	200	200	8	70.60	72.85	0.0001
	не					23	58.12	54.38	
Общо						31			
Контролна група									
< 1 год.	да	650	650	400	1000	6	109.12	112.08	0.0001
	не					3	65.69	58.03	
Общо						8			
1-6 год.	да	200	200	200	200	3	68.58	59.40	0.0001
	не					35	54.98	52.20	
Общо						38			
>6 год.	да	200	200	200	200	11	57.94	50.22	0.0001
	не					44	41.78	40.37	
Общо						55			

Таблица 21: Зависимост на нивото на витамин D от прием на витамин D по възрастови групи при изследваните деца

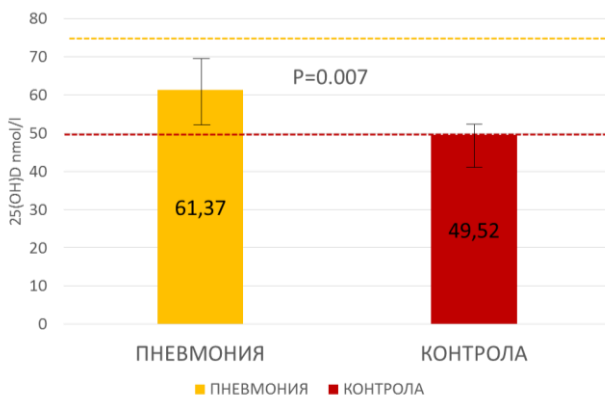
Нивото на суплементация с мултивитаминни препарати, съдържащи витамин D в изследваната група от 200 деца е 27%. За възрастта от 1 до 17 год. то е 20.4%. Данните са сходни с тези на Националния център за контрол и превенция на заболяванията в САЩ. За периода 2006 – 2009 год. те провеждат проучване, относно приема на хранителни добавки сред американското население. Установява се, че нивото на прием във възрастта 1 – 18 год. е 14 – 35%, като е най-високо при децата между 4 и 8 год. (28-35%) и най-ниско във възрастта 14-18 год. (14-19%). Като основни причини за прием на такива препарати се посочват подобрение на общото здравословно състояние чрез повишаване вноса на витамини и микроелементи и профилактика на хроничните заболявания [14].

В подгрупите на острата пневмония нивото на суплементация при неусложнената пневмония е 41,9%, а при усложнената – само 16%.

Както е видно от таблица 25 при децата, приемащи витамин D, очаквано не се наблюдава дефицит. Изглежда, че приемът на 200 IU/дневно не може да предизвика покачване на нивото на витамин D до препоръчителни стойности > 75 nmol/L, както това личи при дневни дози 600 – 1000 IU. Полученият резултат е потвърждение на представените от ES препоръки за прием на витамин D от 400-600 IU за детската възраст, за осигуряване на серумно ниво на 25(OH)D от 50 nmol/L, но за достигане на по-високи серумни концентрации може да е нужно приемът да бъде 1000 IU и повече [15].

4. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА НИВАТА НА ВИТАМИН D В ГРУПИТЕ НА ОСТРАТА ПНЕВМОНИЯ И ЗДРАВИТЕ КОНТРОЛИ

В групата на острата пневмония нивото на витамин D е **61.37** nmol/L (N=98 M=64.34 SE=3.25 SD=32.20), а в контролната група - **49.51** (N=102 M=53.5 SE=2.59 SD=26.23). Разликата между двете групи е статистически значима (mean ranks 111.75 and 98.6, U = 9147.5, Z = -2.269, **p = 0.007**, r = 0.19).



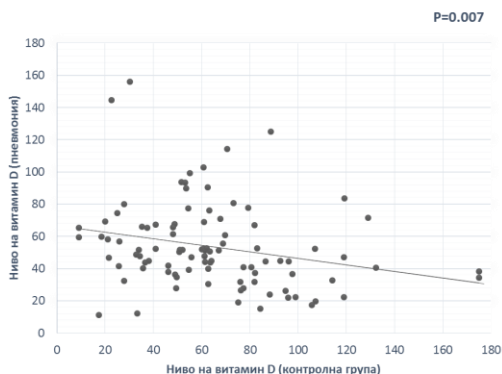
Фигура 13: Сравнение нивата на витамин D между групата на острата пневмония и контролната група

В достъпната литература не се намират данни, които да съобщават такъв резултат, поради което го считаме за необичаен. Между двете сравнявани групи съществуват определени различия - по-голяма възраст в контролната група и значимата ѝ корелация с нивото на витамин D, както и значимо по-високия прием на витамин D в групата на острата пневмония.

Тъй като нивата на витамин D при здравите и болните не са значимо различни при непремащите витамин D деца, считаме че серумните

концентрации на витамин D не са от съществено значение за възникването на заболяването остра пневмония в детската възраст .

За развитие на заболяването от основно значение са всички до момента установени основни фактори – липса на естествено хранене, ниско тегло при раждане, белтъчно-енергийно недохранване, тютюнопушене в семейството, образование на родителите, имунизационен статус, социално-битови условия на отглеждане, наличие на вредни фактори на средата, посещаване на детски колективи и др. Несъмнено, витамин D има отношение към възникването на респираторни заболявания, но в изследваната група, при серумни концентрации на витамин D в границите на недостатъчността, той не е от основно значение.



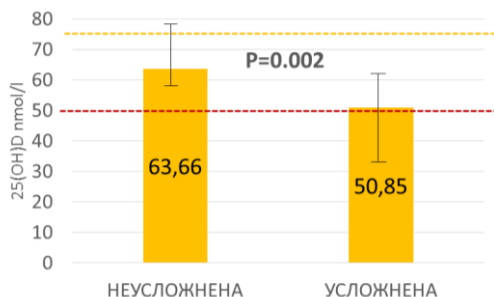
Фигура 14: Корелационна зависимост между нивата на витамин D при здрави и болни деца (диаграма на разсейването)

Възможно е профилактичният ефект на витамин D да се изявява при високи серумни нива, както е посочено в литературата [16]. В настоящата извадка средните измерени нива, както при болни, така и при здрави са по-близо до границата за недостатъчност. Твърде малко деца имат препоръчителни нива над 75 nmol/l, които терретично биха ги предпазили от развитие на белодробни заболявания. Дали тези нива ще ги предпазат от по-тежко заболяване или казано по друг начин – какви нива биха допринесли за предпазване на пациента от по-тежко заболяване е въпрос, който се обсъжда в глава 7 и 8 от настоящата работа.

5. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА НИВАТА НА ВИТАМИН D В ПОДГРУПИТЕ НА ЗАБОЛЕЛИТЕ ОТ ОСТРА ПНЕВМОНИЯ – УСЛОЖНЕНА И НЕУСЛОЖНЕНА ПНЕВМОНИЯ

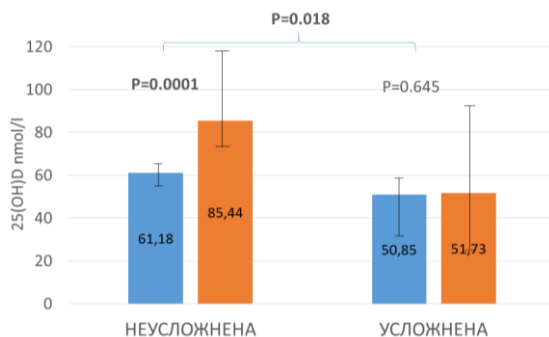
В групата на неусложнената пневмония нивото на витамин D е 63.66 nmol/L (N=63 M=71.10 SE=3.78), а в групата на усложнената пневмония то е 50.85 nmol/L (N=35 M=64.37 SE=5.54).

Разликата между двете групи е статистически значима (mean ranks 56.29 и 37.27, $U = 674.5$, $Z = -3.173$, $p = 0.002$, $r = 0.32$).



Фигура 15: Разлика в нивата на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония

При пациентите с усложнена пневмония серумното ниво на витамин D е значимо по-ниско в сравнение с това, на пациенти, които са имали неусложнен ход на заболяването.



Фигура 16: Разлика в нивата на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония според приема на витамин D

Прием на витамин D се установява при 16 деца с неусложнена и само 4 деца с усложнена пневмония. 46 деца (64,19%) с неусложнена пневмония и 32 (88,8%) с усложнена пневмония не са приемали витамин D. Независимо от наличието или липсата на прием, нивата на витамин D при децата с усложнена пневмония са статистически значимо по-ниски (фигури 15 и 16).

Както беше описано по-горе, при случаите на усложнена пневмония преобладават дефицитни нива, а при неусложнените – най-голям дял имат препоръчителните.

При допускане на причинно-следствена връзка при влиянието на витамин D върху появата на усложнения при пневмония, то относителният риск за

развитие на усложнена пневмония е 1.925 пъти по-висок при серумно ниво на витамин D под 50 nmol/l (CI 95% 1.15 – 3.20).

Подобни на нашите резултати публикуват Rep и сътр. Съобщава се, че при деца с пневмония с обичаен ход на протичане и здрави контроли не се намира разлика в нивата на витамин D, докато децата с тежка пневмония имат значимо по-ниски нива [17].

6. АНАЛИЗ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ ЗА ТЕЖЕСТ НА ПРОТИЧАНЕ НА ПНЕВМОНИЯТА

1. Наличие на усложнения

36.7 % от болните деца са постъпили с или са развили в хода на заболяването определени усложнения. При тези болни, усложненията са изключително белодробни (94.4%) и само при 5,6% са наблюдавани извънбелодробни усложнения (таблица 22).

Усложнение	Брой деца	%	Ниво на витамин D	
			mean	median
Пулмонални усложнения				
Плеврален излив	24	66.67	55.90	51.28
Пневмоторакс	1	2.78	9.07	9.07
Некротизираща пневмония	1	2.78	9.20	9.20
Ателектаза	1	2.78	54.69	54.69
ДН	6	16.67	59.88	66.02
Хидроторакс	1	2.78	33.98	33.98
Екстрапулмонални усложнения				
Сепсис	1	2.78	21.21	21.21
ХУС	1	2.78	25.88	25.88
ОБЩО	36	100	51.52	50.85

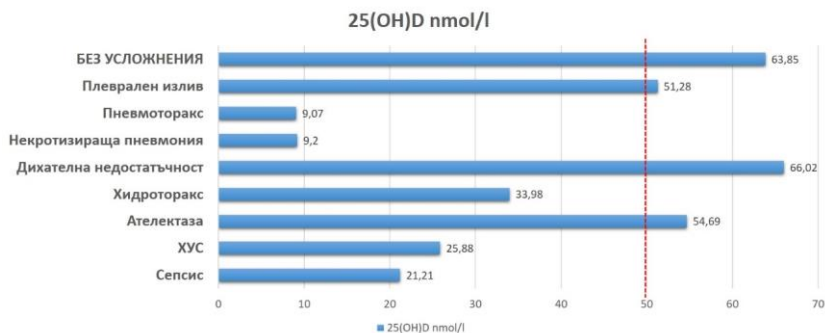
Таблица 22: Честота на усложненията в групата на усложнената пневмония и нива на витамин D

*Стойностите на витамин D в границите на тежкия дефицит са отбелязани в черно

Медианата на витамин D при белодробните усложнения е 51.28 nmol/l, а при извънбелодробните – 23.55 nmol/l. Разликата е статистически значима ($p=0.0001$), но случаите с екстрапулмонални усложнения в извадката са само 2, срещу 34 с пулмонални, поради което не считаме този резултат за валиден. Прави впечатление обаче, тежкия дефицит на витамин D при децата с пневмоторакс,

некротизираща пневмония и сепсис. Сигнификантно по-ниски нива на витамин D се установяват при пациентите с плеврален излив ($p=0.047$).

Плевралните усложнения в групата на острите пневмонии са значима част от белодробните усложнения. При тях се доказват значимо по-ниски нива на витамин D, отколкото при останалите, при които не се е развило такова усложнение



Фигура 17: Нива на витамин D при различните усложнения в групата на острата пневмония

Считаме, че този резултат е в подкрепа на имунологичните функции на витамин D в белодробната тъкан. Дали серумните му концентрации са намалели значително в условията на възпалителния процес, вследствие интензивната макрофагеална конверсия до активната му форма или понижените му нива са причина за недостатъчност на механизмите на локална имунна защита, довела до развитие на усложнения, е въпрос на по-нататъшни задълбочени проучвания.

2. Инвазивни и неинвазивни процедури

След анализ на серумните концентрации на витамин D при пациентите, нуждаещи се от интензивно, реанимационно и хирургично лечение установихме, че значимо по-ниски нива се установят при децата, които са се нуждаели от апаратна вентилация и хирургични интервенции (таблица 23).

Най-ниски измерени нива имат болните, при които е регистриран exitus letalis и при тези на изкуствена белодробна вентилация.

McNally и сътр. съобщават за повишена честота на дефицит на витамин D при деца, лекувани в интензивно отделение с провеждана механична вентилация. При тях нива < 50 nmol/l се асоцират с повишена смъртност. Установена е висока честота на дефицит на витамин D при тежко болни деца със сепсис и значимо по-ниски нива при тях, в сравнение със здрави контроли, както е и посочено в световната литература [18] [19].

Процедура		n	Ниво на витамин D		Възраст Median	P
			Median	Mean		
Лечение в ИО	да	36	50.85	64.37	4.00	0.001
	не	62	63.85	71.10	4.00	
Кислородотерапия	да	21	50.90	51.33	3.00	0.066
	не	77	62.15	67.90	4.00	
Апаратна вентилация	да	6	21.16	21.45	2.66	0.0002
	не	92	62.27	67.19	4.00	
Хирургично лечение	да	11	48.19	45.90	4.50	0.029
	не	87	62.43	66.7	4.00	
Изход	подобрене	95	61.48	65.84	4.00	0.001
	Exitus letalis	3	9.20	17.85	2.66	

Таблица 23: Видове процедури при лечението на усложнената пневмония и зависимости от нивото на витамин D

В настоящето проучване не се намира значима разлика в нивата на здравите деца и болните, лекувани в интензивно отделение. Медианата при здравите е 49,52 nmol/l, а на болните – 50,85 nmol/l ($p=0.645$).

3. Болничен престой

Продължителността на болничния престой при всички пациенти е средно 7 дни. Средната продължителност на престоя при неусложнените пневмонии е 5 дни ($N=63$ $M=6.49$ $SE=0.31$ $SD=2.48$), докато при усложнените той е два пъти и половина по-дълъг - 12 дни ($N=35$ $M=13.75$ $SE=1.12$ $SD=32.8$). Установи се значима отрицателна корелация между нивата на витамин D и продължителността на престоя (таблица 24).

Пациентите с усложнена пневмония, при които нивото на витамин D е значимо по-ниско, отколкото при неусложнените пневмонии са пролежали в клиниката значимо по-дълго.

Пациентите, хоспиализирани за повече от 10 дни показват значимо по-ниски нива на витамин D (Mean ranks 59.41 and 39.41 $U=756.0$ $Z=-2.73$ $p=0.006$ $r=0.27$) Daval и съавт. изследват статуса на витамин D при 93 деца на възраст 3 – 12 год. лекувани в интензивно отделение и установяват, че дефицитни нива при постъпването се асоциират с удължен болничен престой, необходимост от механична вентилация и приложение на инотропни медикаменти. Авторите установяват спад в нивото на витамин D с 22.8 nmol/l по време на престоя,

поради което предлагат мониториране на статуса на витамин D при всички тежко болни деца. [20]

		Болничен престой (дни)	Ниво на витамин D
Пневмония	Median	7.00	61.37
	Mean	9.08±6.36	64.37
	Min/Max	5-30	9.07-175.00
	Spearman Coefficient	-0.238	-
	P	0.018	
Неусложнена	Median	5.00	63.85
	Mean	6.56±2.55	71.83
	%	65.3%	63.3
	Усложнена	Median	12.00
	Mean	13.82±3.36	51.52
	%	34.7%	34.7
	P	0.0001	

Таблица 24: Зависимост на продължителността на болничния престой от нивото на витамин D.

За удължен болничен престой и нужда от интензивно лечение в условията на дефицит на витамин D се съобщава и при едно голямо мултицентрово проучване сред 1016 кърмачета с ИДДП [21].

4. Антибиотична терапия – вид и продължителност

		Антибиотично лечение (дни)	Ниво на витамин D
Пневмония	Median	5.50	61.37
	Mean	7.73±4.73	64.37
	Min/Max	0 - 21	9.07 – 157.0
	Spearman Coefficient	-0.234	-
	P	0.022	
Неусложнена	Median	5.00	63.85
	Mean	5.52±2.46	71.83
	%	63.3	63.6
Усложнена	Median	10.00	50.85
	Mean	11.56±5.26	51.52
	%	36.7	36.7
	P	0.000	

Таблица 25: Зависимост на продължителността на антибиотичното лечение от нивото на витамин D.

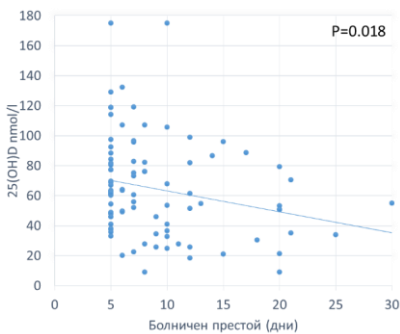
		Антибиотично лечение (дни)	Ниво на витамин D
Един АБ	Mean	5.53	73.0940
	Median	5.00	64.0400
	N	55	55
	Min/Max	0-14	18.51-175.0
	%	56.1	56.1
2 и повече АБ	Mean	10.56	53.2142
	Median	10.00	51.6600
	N	43	43
	Min/Max	3-21	9.07-107.30
	%	43.9	43.9
	P	0.0001	0.004

Таблица 26: Зависимост на броя антибиотици, използвани при лечението от нивото на витамин D.

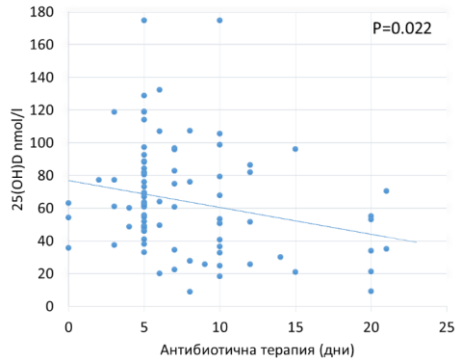
55 деца са лекувани с един антибиотик, а 43 - с повече от един. Нивото на витамин D при пациенти на монотерапия е 64.04 nmol/l, а при пациенти при които е използвана политерапия или антибиотици са редувани в хода на лечението, то е 51.66 nmol/l. Разликата е статистически значима ($p=0.004$).

В групата на неусложнени пневмонии монотерапия са получили 47 деца, а повече от 2 антибиотика са получили 15 деца. В групата на усложнените пневмонии преобладава лечението с антибиотични комбинации, т.е. повече от 1 антибиотик – 28 деца. Само 8 са лекувани с 1 антибиотик.

Независимо дали пневмонията е била усложнена или не, установихме значимо по-ниско ниво на витамин D при лечение с повече от 1 антибиотик.



Фигура 18: Зависимост на нивото на витамин D от продължителността на болничния престой



Фигура 19: Зависимост на нивото на витамин D от продължителността на АБ-терапия

5. Възпалителни маркери

Поради липса на скала за оценка тежестта на пневмонията в детската възраст в настоящето проучване се позоваваме на някои обективни лабораторни данни, отразяващи тежестта на възпалителния отговор при презентацията на заболяването в болничното заведение, а именно: CRP, СУЕ, левкоцитен брой, наличие на неутрофилия.

Както е видно от таблица 27 при всички пациенти с пневмония, установихме значима силна отрицателна корелационна зависимост между нивото на витамин D и CRP при постъпването. Тази корелация се запазва и между групите усложнена и неусложнена пневмония. Значимо по-ниски нива на витамин D се отчитат при повишена СУЕ. Няма разлика в нивото на витамин D по отношение този показател в зависимост от наличието на усложнение. Значимо по-голям процент неутрофили в ДКК се установява при понижени серумни нива на витамин D, като тази отрицателна корелация е дори по-силна между групите усложнена и неусложнена пневмония.

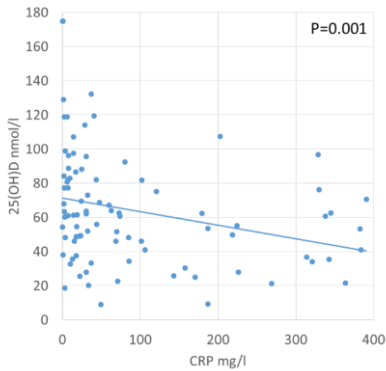
		Възпалителни маркери					
		CRP mgp./L	СУЕ mm/h	Leu x10 ⁹ l	Lym %	Mo %	Neu %
Пневмония	N	89	71	88	84	72	84
	Median	32.1(0.38 – 390.0)	32.0 (2 - 115)	11.2 (0.8 – 40.5)	22.3 (3.6 – 70.2)	9.8 (3.0 – 24.5)	66.3 (20.2 – 95.3)
	Mean	90.86	33.06	12.94	25.33	10.00	63.67
	Spearman Coefficient	-0.357**	-0.237*	-0.045	0.227*	0.184	-0.225*
	P	0.001	0.047	0.674	0.038	0.121	0.039
Зависимости в подгрупите на острата пневмония							
Неусложнена	N	60	46	60	57	49	56
	Median	24.54	28.50	11.65	24.6	11.0	62.2
Усложнена	N	29	25	28	27	23	28
	Median	157.87	39.00	9.75	13.00	7.50	78.60
	P	0.001	0.263	0.717	0.005	0.013	0.009

Таблица 27: Зависимости между нивото на витамин D и показателите на възпалителна активност.

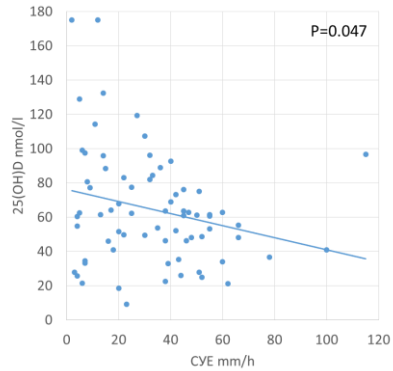
Независимо, че при показателите на възпалителна активност има значителни индивидуални разлики, които се определят от фактори, независещи от нивото на витамин D, считаме, че получените резултати са в подкрепа на имуномодулиращата му функция. Този факт може да се приеме като косвено доказателство в подкрепа на теорията за изчерпване на витамин D в хода на възпалителния процес. Други автори не намират такива зависимости [22]. В настоящето изследване измерването на 25(OH)D е проведено в деня на хоспитализацията, като повечето от пациентите вече са имали разгърнато белодробно усложнение. Нямаме данни за статуса на витамин D преди

настъпване на симптомите на заболяването. Въпреки това, понижени серумни нива на витамин D при постъпването на пациенти, при които впоследствие се е наложило оперативно лечение или апаратна вентилация т.е. състоянието се вложило в различна степен са факти, които не могат да се пренебрегнат.

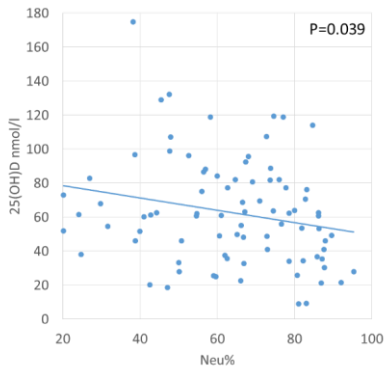
Считаме, че обсервационно проучване като нашето не може да даде отговор на въпроса дали пониженото ниво на витамин D води до или е причина за повишената възпалителна активност, поради което изводът е, че съществува асоциация между ниските серумни нива на витамин D и завишените маркери на възпаление при презентация на заболяването остра пневмония. Необходими са задълбочени изследвания на имунологично ниво и проследяване серумните концентрации на витамин D в хода на заболяването.



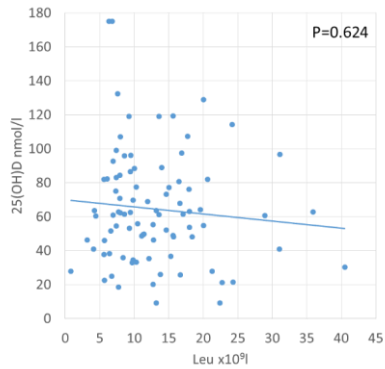
а



б



в



г

Фигура 20: Зависимост между нивото на витамин D и а. CRP; б. CYE; в. Neu; г. Leu (диаграми на разсейването)

В условията на активно възпаление, изчерпване на витамина, както и повишаване или намаляване на възпалителния отговор, според поддържаната концентрация на витамин D в серума, са напълно възможни паралелни процеси. Нашият резултат потвърждава резултатите на други изследователи, които посочват значимо понижени концентрации на витамин D при завишени възпалителни маркери – CRP, IL-6 и неутрофили при деца с бактериална пневмония [23] [24].

7. АНАЛИЗ НА ПРОГНОСТИЧНАТА СТОЙНОСТ НА ВИТАМИН D ЗА ТЕЖЕСТТА НА ПРОТИЧАНЕ НА ОСТРАТА ПНЕВМОНИЯ

1. Зависимости между показателите за тежест при постъпването и нивото на витамин D

Проведохме сравнителен анализ на качествените променливи, отразяващи симптомите при постъпването, спрямо нивото на витамин D. Нашите данни показват, че за всички симптоми (с едно изключение - влажни хрипове) нивата на витамин D, изразени със средните стойности, са по-ниски при децата, които са ги проявили, в сравнение с тези, които не са ги проявили. Статистически значимо по-ниски са серумните концентрации при пациентите с тираж и бронхиално дишане (таблица 28). Това са симптоми, присъщи на децата в най-тежко състояние при хоспитализацията и усложнен клиничен ход на заболяването впоследствие.

Симптом	Ниво на витамин D				Ниво на витамин D				P
	да	%	Mean	Median	не	%	Mean	Median	
Кашлица	94	95.9	63.01	61.37	4	4.1	96.26	92.08	0.384
Фебрилитет	81	82.7	61.29	60.81	16	16.5	77.37	62.92	0.321
Тахипнея	63	64.3	63.22	60.81	34	35.1	65.28	91.81	0.816
Отслабено дишане	55	56.7	60.99	54.38	42	43.3	67.80	63.75	0.143
Влажни хрипове	49	50.5	66.29	63.66	48	49.5	61.55	57.94	0.190
Тираж	24	26.4	50.04	41.38	67	73.6	69.35	62.65	0.011
Бронхиално дишане	12	12.2	37.07	28.92	86	87.8	68.17	62.54	0.001
БОС	9	9.2	61.14	69.67	89	90.8	64.69	61.03	0.782

Таблица 28: Сравнение нивата на витамин D в зависимост от клиничните симптоми при постъпването

*Проведен е непараметричен тест на Mann Whitney, с който са сравнени нивата на витамин D между случаите със симптоми и случаите без симптоми

Други проучвания също посочват тиражът, наред с малката възраст, тахипнеята и рентгенографските данни за инфилтративни изменения като рискови фактори за по-голяма тежест на пневмонията в детската възраст [25]. Сравнителният анализ на серумните нива при някои от тези признаци насочва мисленето към тезата, че витамин D вероятно също има прогностична стойност за тежестта на пневмонията.

83% от децата с бронхиално дишане и 58% от тези с тираж са имали белодробни усложнения. Нашите данни отново показват понижаване на нивото на витамин D в условията на усложнен белодробен възпалителен процес.

2. Идентифициране на биомаркери с предиктивен потенциал за тежестта на клиничния ход на пневмонията

Най-често проучваните биомаркери като предиктори за тежест на пневмонията при възрастните са левкоцитен брой, CRP, прокалцитонин, TNF- α , кортизол, D-димери. Целта на изследователите е да докажат потенциращата им роля за увеличаване специфичността на индексите CURB-65 и PSI-score [26]. Разработени са модели за прогнозиране тежестта и изхода от ППО, при които нивото на витамин D, в комбинация с PSI – индексът допринася за повишаване прогностичната му стойност [27]. За детската възраст данните, относно витамин D като предиктор са много по-ограничени. Като маркери за прогнозиране на тежест се посочват прокалцитонин, CRP, TNF- α , IP-10 (plasma interferon γ 10), някои интерлевкини [28].

При изследване корелационните зависимости между лабораторните показатели при постъпването (CRP, СУЕ, WBC, Neu, Lymph, Mo, 25(OH)D) и показателите за тежест в настоящето проучване (продължителност на болничния престой, продължителност на антибиотичната терапия, наличие на плеврален излив, необходимост от оперативно лечение) се установиха 2 показателя, които имат най-много значими корелации с тези показатели – CRP и витамин D. Беше установено, че те се намират в значима негативна корелация един от друг. Не се установиха значими корелации на левкоцитния брой с показателите за тежест ($p > 0.05$). СУЕ е значимо повишена само при пациентите, при които се е наложила оперативна интервенция ($p = 0.006$), а Neu% е значимо повишен само при пациентите, лекувани в интензивно отделение ($p = 0.005$).

В таблица 29 са дадени зависимостите между някои от по-важните показатели за тежест, включително и наличие на инфилтративна пневмония, както е препоръчано от СЗО. Неуспех от антибиотичното лечение се дефинира като необходимост от смяна на терапевтичния режим с II-линия антибиотик, поради поява на усложнение, липса на значим спад във възпалителната активност на 72-рия час и/или поява на нов симптом и/или липса на подобрене в клиничното състояние.

В групата инвазивни процедури се включват случаите, при които е приложена оперативна интервенция или апаратна вентилация. Вижда се, че CRP е значимо по-висок при инфилтративна пневмония, докато нивото на витамин D е еднакво при двата основни типа пневмония. От друга страна CRP не показва значима зависимост от необходимостта от инвазивни процедури, за разлика от нивото на витамин D.

Показател	N	Ниво на витамин D		P	Ниво на CRP		P
		Mean	Median		Mean	Median	
Тип пневмония							
Инфилтративна	45	61.11	61.42	0.251	127.2	80.40	0.001
Интерстициална	53	68.20	61.32		50.19	18.47	
Инвазивни процедури	да	13	40.69	0.002	158.59	178.72	0.116
	не	85	61.99		62.65	82.99	
Неуспех от антибиотичната терапия	да	43	53.21	0.004	160.71	138.22	0.001
	не	55	73.21		64.04	43.44	
Усложнения	да	36	71.82	0.001	162.3	150.33	0.0001
	не	62	71.88		63.65	54.50	
Плеврален излив	да	24	55.89	0.047	179.62	164.16	0.003
	не	74	67.11		62.92	68.36	

Таблица 29: Сравнителен анализ на нивата на витамин D и CRP при някои от показателите на тежест на протичане на пневмонията

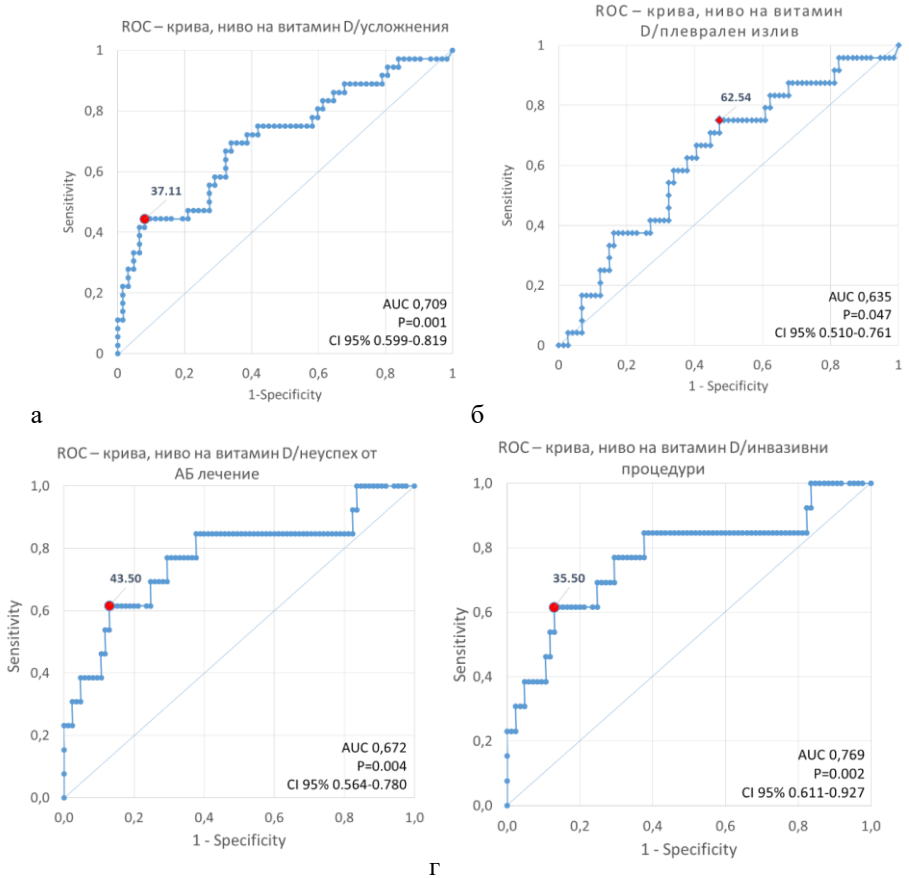
При 50 деца нивото на CRP спада до норма между 3-5 ден от антибиотичното лечение, а при останалите 48 деца, то все още не се нормализира. Тези деца са изключително пациенти с усложнена пневмония. При децата, при които CRP се задържа висок между 3-5 ден, нивото на витамин D при постъпването е значимо по-ниско ($p=0.0040$), отколкото при тези с нормализиран CRP. Тези данни са в подкрепа на предположението, че понижените нива на витамин D допринасят за поддържане на възпалителната активност.

На базата на нашите данни се установи, че пациентите с по-тежка пневмония имат значимо по-ниски нива на витамин D и значимо по-високи нива на CRP. Предвид намерените значими зависимости си поставихме задачата да уточним значението на витамин D и CRP при прогнозиране тежестта на клиничния ход на острата пневмония при хоспитализирани педиатрични пациенти.

Проведохме ROC-анализ с цел да се определи дали нивата на витамин D и CRP могат да се използват като предиктори за:

- развитие на усложнения от всякакъв тип
- развитие на най-честото белодробно усложнение в извадката, плеврален излив
- вероятност от неуспех на антибиотичното лечение
- необходимост от провеждане на инвазивни процедури.

Установихме, че витамин D има значим предиктивен потенциал по отношение на всички горепосочени променливи, тъй като $AUC > 0.5$, а $p < 0.05$. CRP не може да се използва за прогнозиране необходимостта от инвазивни процедури ($p > 0.005$).



Фигура 21: ROC- крива на прогностичната стойност на витамин D спрямо развитие на усложнение (а), развитие на плеврален излив (б), неуспех от антибиотичното лечение (в) и необходимост от инвазивни процедури (г). Обозначен е cut – off (nmol/l)

ROC (receiver operator characteristics) анализът се използва за оценка на чувствителността и специфичността на определен диагностичен тест. ROC - кривата е графичен израз на способността на изпитвания показател да разграничи две състояния (нива на една променлива, напр. усложнена/неусложнена пневмония).

Стойността на площта под кривата (AUROC или AUC) се движи между 0.5 и 1.0. За значим се счита такъв резултат, при който $AUC > 0.5$. Колкото кривата е по-близо до горния ляв ъгъл, толкова тестът има по-висока диагностична стойност.

От координатите на получените криви за всеки прогностичен показател се определи cut off-ниво, при което се постига оптимален баланс между чувствителност и специфичност. Чрез логистична регресия се определи величината на риска за развитие на посочените по-горе показатели за тежест. За витамин D, при нива под определения cut off рискът за по-голяма тежест на заболяването според избраните променливи се увеличава, а за CRP рискът се увеличава при нива над определения cut off. Таблица 30 и фигура 21 представят прогностичните характеристики на CRP и витамин D при съответните оптимални cut off нива.

Показател	Cut off	Чувствителност %	Специфичност %	Повишаване на риска в пъти (Exp B)	P
Развитие на усложнения от всякакъв тип					
Витамин D	<37.1	44.4	92.1	9.1	0.0001
CRP мгр./л	>41.7	76.7	71.2	8.7	0.0001
Развитие на плеврален излив					
Витамин D	<62.5	75.0	52.7	3.34	0.022
CRP мгр./л	>70	77.8	73.2	8.9	0.0001
Неуспех от антибиотичното лечение					
Витамин D	43.5	41.9	87.3	4.9	0.002
CRP мгр./л	>164	50	96	17.7	0.0001
Инвазивни процедури					
Витамин D	<35.5	61.5	85.9	7.8	0.001
CRP мгр./л	-	-	-	-	0.116

Таблица 30: Показатели на предиктивна стойност на витамин D и CRP

Интерпретацията на данните от таблица 30 е следната:

При ниво на витамин D <37 nmol/l чувствителността на показателя витамин D е 44.4% т.е. 44.4% от случаите на усложнена пневмония ще се класифицират коректно като усложнена. Специфичността при този cut off е висока – 92%. Това означава, че само 8% от неусложнените пневмонии ще се класифицират като усложнени т.е. фалшиво положителен резултат е възможен само при 8%. Рискът

за развитие на усложнения при ниво на витамин D <37 nmol/l е 9 пъти по-висок, в сравнение с този при ниво над 37 nmol/l.

При ниво на CRP над 42 mg/l имаме чувствителност и специфичност на показателя, съответно 77% и 72%, а рискът за усложнения е почти 9 пъти по-висок т.е. аналогично повишение на риска, както за нивото на витамин D.

Вижда се, че с изключение на плеврален излив, при останалите променливи, описващи тежест на клиничния ход, всички установени cut off – нива са под възприетото от нас ниво за дефицит от 50 nmol/l. Тъй като от клинична гледна точка интерес представлява величината на риска при общоприетите норми за дефицит и недостатъчност на витамин D, проведехме регресионен анализ за определяне на значимост на рисковете при нива < 50 nmol/l и <75 nmol/l.

Витамин D	nmol/l	Чувствителност %	Специфичност %	Повишаване на риска в пъти (Exp B)	P
Развитие на усложнения от всякакъв тип					
Cut off	<37.1	44.4	92.1	9.1	0.0001
Дефицит	<50	47.2	75.8	2.95	0.013
Недостатъчност	< 75	80	40	2.36	0.071
Развитие на плеврален излив					
Cut off	<62.5	75.0	52.7	3.34	0.022
Дефицит	<50	41.1	68.9	2.08	0.125
Недостатъчност	< 75	83	37	2.2	0.132
Неуспех от антибиотичното лечение					
Cut off	43.5	41.9	87.3	4.9	0.002
Дефицит	<50	44.2	74.5	2.54	0,030
Недостатъчност	<75	76.7	40	2.37	0.056
Инвазивни процедури					
Cut off	<35.5	61.5	85.9	7.8	0.001
Дефицит	<50	69.2	40.6	7,56	0,004
Недостатъчност	<75	84.6	34.1	3.15	0.151

Таблица 31: Сравнителен анализ на риска при различни нива на серумен витамин D

От таблица 31 се вижда, че рискът за развитие на усложнения, неуспех от антибиотичната терапия и необходимост от инвазивни процедури се запазва статистически значим и при повишение на нивата на витамин D от установения cut off до горната граница на дефицита от 50 nmol/l. С повишаване концентрацията на витамин D от 37 до 50 nmol/l, рискът от развитие на усложнения е 3 път по-висок, отколкото при деца с ниво >50 nmol/l. Аналогично, рискът от неуспех на антибиотичната терапия е 2 пъти по-висок, а рискът за инвазивни процедури спада незначително.

Забелязва се намаляване на специфичността на витамин D като прогностичен маркер, но повишение на чувствителността му. При серумни нива на витамин D

в рамките на недостатъчността също се отчитат повишени рискове за по-тежко протичане, но те не са статистически значими. Няма статистически значимо увеличаване на риска от развитие на усложнена пневмония, неуспех от антибиотичното лечение и използване на инвазивни процедури при нива на витамин D между 50 и 75 nmol/l

Наличието на статистически значима зависимост между понижените стойности на витамин D и повишените нива на възпалителна активност CRP и Neu%, както и корелацията на витамин D с някои тежки симптоми при постъпването са факти, в подкрепа на тезата, че серумните концентрации на витамин D намаляват в условията на интензивен възпалителен процес.

Повишени нива на CRP и недостатъчни нива на витамин D са рискови фактори за неблагоприятен клиничен ход – неуспех на венозната антибиотична терапия, нужда от интензивно лечение и инвазивни процедури – оперативно лечение и механична вентилация.

В заключение:

- От гореизложените анализа може да се заключи, че нивото на витамин D е прогностичен маркер за тежестта на острата пневмония при хоспитализирани деца на възраст 0-17 години. Статистическият анализ го опеределя като самостоятелна променлива с предиктивен потенциал по отношение на изследваните от нас рискове. От практическа гледна точка, обаче, не считаме, че променливата ниво на витамин D е достатъчна за определяне на риск при едно толкова сложно в етиологично и клинично отношение заболяване като острата пневмония в детската възраст. Интерпретацията трябва да бъде комплекса и да включва и други лабораторни и клинични маркери. Дефицитът на витамин D е рисков фактор за развитие на усложнения, неуспех от антибиотичната терапия и необходимост от инвазивни процедури, наред с всички останали добре известни причини за развитие на тежки белодробни заболявания при децата.
- Определените cut off-нива на витамин D се базират на статистически методи, чрез които е направена оценка на размера на риска от тежко протичаща пневмония при хоспитализирани деца на възраст 0-17 год. Серумно ниво от 50 nmol/l се дефинира като достатъчно за превенция на риска от по-тежко заболяване по посочени от нас критерии.
- Други фактори, оказващи съществено влияние върху хода на заболяването са показателите на възпалителна активност – CRP и наличие на неутрофилия при постъпването
- В условията на измерени средни серумни концентрации на витамин D в диапазона 49 – 63 nmol/l (границы, определени от изследователите като недостатъчност) при здравите и болните деца, не можем да потвърдим протективния ефект на витамин D за възникването на заболяването остра пневмония в детската възраст.
- В съответствие с установените от нас данни са дадени съответни препоръки за хранителен прием и суплементация
- С оглед прогностичната стойност на статуса на витамин D са дадени и препоръки за клиничната практика

V. ИЗВОДИ

1. Дефицитът на витамин D се среща във всички възрастови групи, независимо дали боледуват или не
 2. Дефицитът на витамин D е най-изявен при здрави деца над 6 годишна възраст
 3. Дефицитът на витамин D е най-силно изразен при женския пол > 6 год. и болните от пневмония деца от мъжки пол с усложнен ход на протичане на заболяването
 4. Статусът на витамин D не е от водещо значение за развитие на заболяването остра пневмония в детската възраст
 5. Статусът на витамин D има значение за клиничния ход на заболяването остра пневмония в детската възраст
 6. Пониженото ниво на витамин D се асоциира с развитието на усложнения при наличие на остра пневмония в детската възраст
 7. Пониженото ниво на витамин D се асоциира с развитието на плеврални усложнения
 8. Понижените нива на витамин D се асоциират с:
 - прием в интензивно отделение
 - по-голяма вероятност от прилагане на инвазивни процедури при хоспитализирани с остра пневмония деца
 - значително по-дълъг болничен престой
 - със значително по-продължителна антибиотична терапия
 - по-голяма вероятност за използване на повече от 1 АБ
 9. Понижените нива на витамин D се асоциират със значително повишени възпалителни маркери при постъпването
 10. Дефицитът на витамин D се асоциира с повишен риск от развитие на тежка пневмония при хоспитализирани деца
 11. Нивото на витамин D, изследвано паралелно с CRP, СУЕ и ПКК допринася за комплексната оценка на тежестта на заболяването.
-

ПРЕПОРЪКИ ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

1. Поддържане на серумни нива на витамин D > 50 nmol/l, за намаляване риска от усложнена пневмония, неуспех на антибиотичната терапия и необходимостта от инвазивни процедури.
2. Статусът на витамин D може да се включи като прогностичен фактор към комплексната оценка за тежест на пневмонията
3. При нива на витамин D < 50 nmol/l и наличие на:
 - повишена възпалителна активност с CRP в диапазона 70-165 mmol/l,
 - бронхиално дишане
 - тираж

при постъпването на дете с рентгенографски данни за пневмония, независимо от типа се препоръчва внимателно проследяване за усложнения, особено плеврални усложнения, поради значим риск от неуспех на антибиотичната терапия и необходимост от инвазивни процедури.

ПРЕПОРЪКИ ЗА ДОСТАТЪЧЕН ХРАНИТЕЛЕН ПРИЕМ И СУПЛЕМЕНТАЦИЯ:

Институтът по медицина (ИОМ) и Дружеството по Ендокринология (ES) са единодушни относно препоръчителния прием на витамин D, покриващ нуждите на $\geq 97.5\%$ от световното население, дори в условията на минимален кожен синтез. В съответствие с тези данни, препоръчваме суплементацията в съответните възрастови групи да е следната:

Възрастова група	Дневна доза (IU)	Забележка
<1 год.	400	Допустима горна граница на приема 1000IU
1 – 18 год..	400 - 600	най-малко 600, а вероятно и по-високи дози за осигуряване на ниво над 75 nmol/l

Таблица 32: Препоръки за дневен прием на витамин D в IU

Увеличаване хранителната консумация на витамин D - съдържащи храни, в частност морски продукти [29] [30]:

Източник	количество	Съдържание на витамин D IU	% от дневната доза от 400 IU
Рибено масло	1 с.л.	1360	340
Дива съомга	100 гр.	600 - 1000	150-250
Съомга (от ферма)	100 гр.	100 - 250	25-50
Съомга (консерва)	100 гр.	300 - 600	75-150
Риба тон (консерва)	100 гр.	154	39
Скумрия	100 гр.	388	95
Сардини (консерва)	100 гр.	300	75
Бяла риба (сладководна)	85 гр.	135	35
Херинга	75 гр	161	40
Жълтък		40	10
Гъби (шийтаке)	100 гр.	100	25
Гъби (шийтаке, сушени)	100 гр.	1600	400

Таблица 33: Хранителни източници на витамин D

VI. ПРИНОСИ

ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. Проведено е комплексно проучване на статуса на витамин D при български педиатрични пациенти, хоспитализирани с придобита в обществото пневмония
2. Изследвана е връзката между серумното ниво на витамин D и клиничния ход на заболяването остра пневмония при хоспитализирани деца
3. Анализирана е прогностичната стойност на витамин D за оценка тежестта на заболяването остра пневмония при хоспитализирани деца
4. Посочена е честота на суплементация с витамин D при български пациенти с остра пневмония и здрави деца

ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Потвърдено е наличието дефицит на витамин D при здрави деца
 2. Потвърдена е значимата честота на пациенти с остра пневмония с дефицит/недостатъчност на витамин D
 3. Потвърдено е основното значение на суплементацията за поддържане на достатъчни серумни концентрации на витамин D
 4. Потвърдено е значението на понижените серумни концентрации на витамин D за развитие на усложнения в хода на заболяването остра пневмония
 5. Потвърдена е асоциацията на понижените нива на витамин D с:
-

-
- Продължителният болничен престой
 - Продължителната антибиотична терапия
 - Необходимостта от използване на 2 и повече венозни антибиотици за лечението на ППО при хоспитализирани пациенти
 - Необходимостта от лечение в интензивно отделение
 - Увеличената вероятност за неуспех от антибиотичната терапия
 - Повишените нива на възпалителни маркери при постъпването
4. Потвърдено е значението на дефицита на витамин D като рисков фактор за развитие на тежка пневмония при хоспитализирани деца < 5 годишна възраст

ПРИНОСИ С ПРАКТИЧЕСКА НАСОЧЕНОСТ

1. Дадени са препоръки за използването на серумното ниво на витамин D за оценка на тежестта на ППО при хоспитализирани пациенти, чрез включване на витамин D като прогностичен маркер за тежест на заболяването остра пневмония в детската възраст
2. Дадени са препоръки за суплементация с витамин D
3. Дадени са препоръки за повишаване хранителния прием на витамин D-съдържащи продукти в детската възраст

VII. ЛИТЕРАТУРНИ ИЗТОЧНИЦИ

- [1] S. Afsharpaiman, M. Izadi, R. Ajudani и M. H. Khosravi, „Pleural Effusion in Children: A Review Article and Literature Review,“ *IJMR*, том 3, № 1, pp. 365-370, 2016.
 - [2] I. Brook, „Microbiology of empyema in children and adolescents,“ *Pediatrics*, том 85, № 5, pp. 722-726, 1990.
 - [3] И. Цочева, В. Исаев, С. Парина, П. Райчева, П. Переновска, А. Цакова и М. Велизарова, „Значение на серумните биомаркери за тежестта на придобитата в обществото пневмония при хоспитализирани деца,“ *Медицински преглед*, том 51, № 5, pp. 27-32, 2015.
 - [4] А.-М. Борисова, А. Шинков, Й. Влахов, Л. Даковска, Т. Тодоров, Д. Свиначаров и Л. Касабова, „Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на Витамин Д в българската популация,“ *Ендокринология*, том 3, № 3, pp. 122-134, 2012.
 - [5] C. Palacios и L. Gonzalez, „Is vitamin D deficiency a major global public health problem?,“ *J Steroid Biochem Mol Biol*, том 144, pp. 138-145, 2014 .
 - [6] J. M. Mansbach, A. A. Ginde и C. J. Camargo, „Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Among US Children Aged 1 to 11 Years: Do Children Need More Vitamin D?,“ *Pediatrics*, том 124, № 5, p. 1404-1410, 2009.
 - [7] Д. Йорданова, Е. Стефанова, К. Казакова, З. Тодорова, Д. Свиначаров и А. Цакова, Витамин Д - статус на българските деца в училищна възраст, Профилактика, диагностика и терапия в детско-юношеската възраст ред., том 1, София: Арбилис, 2019, pp. 31-38.
 - [8] J. KR, „ Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies,“ *Trop Doct.*, том 47(1), pp. 77-84, 2017.
 - [9] S. Iqbal, E. V. Mosenkis, P. Jain, A. Wiles, J. Lerner, A. S. Benton , J. M. Chamberlain, R. J. Freishtat и S. J. Teach , „Vitamin D in Pediatric Inpatients With Respiratory Illnesses,“ *Hosp Pediatr*, том 3, № 4, pp. 371-376, 2013.
 - [10] A. P. Martineau, D. A. Jolliffe, R. L. Hooper, L. Greenberg, J. F. Aloia, Bergman , P. Bergman и С. A. Camargo, „Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data,“ *BMJ*, том 356, p. 6583, 2017.
 - [11] T. Hill, A. Cotter, S. Mitchell, C. A. Boreham, L. Murray, J. J. Strain, A. Flynn, P. Robson, J. M. Wallace, M. Kiely и K. D. Cashman, „Vitamin D status and its determinants in adolescents from the Northern Ireland Young Hearts 2000 cohort,“ *Br J Nutr*, том 99, № 5, pp. 1061-1067, 2008.
 - [12] O. Kolokotroni, A. Papadopoulou, V. Raftopoulos, C. Kouta, D. Lamnisis, P. Nicolaidou и N. Middleton , „Association of vitamin D with adiposity measures and other determinants in a cross-sectional study of Cypriot adolescents,“ *Public Health Nutr*, том 18, p. 112-121, 2015.
 - [13] J. E. Rockell, T. J. Green, C. M. Skeaff, S. J. Whiting, R. W. Taylor, S. M. Williams, W. R. Parnell, R. Scragg, D. Schaaf, E. D. Fitzgerald и M. W. Wohlens, „Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5-14 y.,“ *J Nutr*, том 35, № 1, pp. 2602-2608, 2005.
 - [14] National Institute of Health, „Multivitamin/mineral Supplements - Fact Sheet for Health Professionals,“ CDC, 2015.
 - [15] M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari, C. M. Gordon, D. A. Hanley, R. P. Heaney, M. H. Murad и C. Weaver, „Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline,“ *J Clin Endocrinol Metab*, том 96, № 7, pp. 1911 - 1930, 2011.
-

-
- [16] N. Charoenngam, „Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence,“ *Int J Mol*, p. 22(19):10659, 2021.
- [17] J. Ren, B. Sun, P. Miao и X. Feng, „Correlation between serum vitamin D level and severity of community acquired pneumonia in young children,“ *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, том 15, pp. 519-521, 2013.
- [18] S. Ponnarmeni, S. Kumar Angurana, S. Singhi, A. Bansal, D. Dayal, R. Kaur, A. Patial и S. Verma Attri, „Vitamin D deficiency in critically ill children with sepsis,“ *Paediatr Int Child Health*, том 36, № 1, pp. 15-21, 2016.
- [19] K. Madden, H. A. Feldman и E. M. Smith, „Vitamin D Deficiency in Critically Ill Children,“ *Pediatrics*, том 130, № 3, p. 421–428., 2012.
- [20] D. Daval, S. Kumar, N. Sachdeva, R. Kumar, M. Singh, и S. Singhi, „Fall in Vitamin D Levels during Hospitalization in Children,“ *Int J Pediatr*, том 2014, p. 291856, 2014.
- [21] P. Vo, C. Koppel, J. A. Espinola, J. M. Mansbach, J. C. Celedon, K. Hasegawa, M. Bair-Merritt и C. A. J. Camargo, „Vitamin D Status at the Time of Hospitalization for Bronchiolitis and Its Association with Disease Severity,“ *J Pediatr*, том 203, pp. 416-422, 2018.
- [22] J. Haugen, R. K. Chandoy, M. Ulak, M. Mathisen, S. Rasnet, K. A. BrokstadK, P. Valentiner-Branth, P. Shrestha и T. Strand, „25-Hydroxy-Vitamin D Concentration Is Not Affected by Severe or Non-Severe Pneumonia, or Inflammation, in Young Children,“ *Nutrients*, том 9, № 1, p. 52, 2017.
- [23] G. Van den Berghe, D. Van Roosbroeck, P. Vanhove, P. J. Wouters, L. De Pourcq и R. Bouillon, „Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D,“ *J Clin Endocrinol. Metab*, том 88, p. 4623–4632, 2003.
- [24] A. Dhungel и M. Alam, „Efficacy of vitamin D in children with pneumonia: a randomized control trial study,“ *Janaki College Journal of Medical Science*, том 3, № 1, pp. 5-13, 2016.
- [25] D. Williams, Y. Zhu, C. Grijalva, W. Self, F. Harrell, C. Reed, C. Stockmann, S. Arnold, K. Ampofo, E. Anderson, A. Bramley, R. Wunderink, J. McCullers, A. Pavia, S. Jain и K. Edwards, „Predicting Severe Pneumonia Outcomes in Children,“ *Pediatrics*, том 138, № 4, p. e20161019, 2016.
- [26] R. Seligman, L. F. Ramos-Lima, V. Oliveira, C. Sanvicente, E. Pacheco и K. RosaI, „Biomarkers in community-acquired pneumonia: A state-of-the-art review,“ *Clinics*, том 67, № 11, p. 1321–1325., 2012.
- [27] H. F. Remmelts, E. van de Garde, S. Meijvis, S. Meijvis, E. Peelen, J. Damoiseaux, D. Biesma, W. Bos и G. Rijkers, „Addition of Vitamin D Status to Prognostic Scores Improves the Prediction of Outcome in Community-Acquired Pneumonia,“ *Clin Inf Dis*, том 55, № 11, p. 1488–1494, 2012.
- [28] N. Principi и S. Esposito, „Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia,“ *Int J Mol Sci*, том 18, № 2, p. 447, 2017.
-

VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ ПО ТЕМАТА

- **Н. Римпова, Д. Илиев, А. Цакова.** Проучване ролята на хиповитаминоза D за възникването и тежестта на протичането на острият пневмония в детската възраст. XVII Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие. Слънчев бряг, 21-23 май 2016 г.
- **N. Rimpova, A. Tsakova, D. Iliev.** Vitamin D – non-classical effects and association of its deficiency with acute pneumonia in children. Third International Meeting of the BNSPE “Diagnostic and therapeutic Approaches in long-term endocrine disorders in childhood” 1st-3rd December 2016. Arbanasi, Bulgaria.
- **Н. Римпова, А. Цакова, Д. Илиев.** Витамин D – неklasически ефекти и асоциация на дефицита му с острият пневмония в детска възраст. Втора Национална конференция „Профилактика, диагностика и терапия в детско-юношеската възраст“ Банско 31.03-02.04.2017
- **N. Rimpova, P. Grozdanov, D.I. Iliev.** Vitamin D deficiency and infectious diseases in children. In: Microbiology for a Better Health and Industry (70th Years Jubilee of the Stephan Angeloff Institute of Microbiology, BAS) (H. Najdenski, Ed.), Sofia, 2017. 43-49 ISBN 978-954-92882-2-3
- **Н. Римпова, А. Цакова, Хр. Шивачев, Д. Илиев.** Проучване върху влиянието на серумното ниво на витамин D за възникването и тежестта на протичане на острият пневмония в детската възраст X национален симпозиум Актуални проблеми и предизвикателства пред детската пневмология в България. София 24 – 25.10.2020 г. Научен проект **GRANT** 2015 “ 335/15.01.2015, тема: „Проучване ролята на серумното ниво на витамин D за възникването и тежестта на протичането на острия пневмония в детската възраст“
- **Римпова Н. Д., Илиев.** Витамин D – биологични функции и значение на дефицита му Педиатрия (София). 2015. 55 (Supplementum). 48-50.
- **Римпова Н. Д., Илиев.** Роля на витамин D за имунния отговор и значението му за инфекциозните и аутоимунните заболявания в детската възраст. Педиатрия (София). 2019. 59(2). 19-23.
- **Rimpova N, Valcheva V, Tsakova A, et al.** An association between low vitamin D status and childhood pneumonia severity in hospitalized bulgarian patients. Russian Journal of Infection and Immunity. 2022. 12(2):373-380. doi: 10.15789/2220-7619-AAB-1765
- **Dimitrov S, Slavchev I, Simeonova R, Mileva M, Pencheva T, Philipov S, Georgieva A, Tsvetanova E, Teneva Y, Rimpova N, et al.** Evaluation of Acute and Sub-Acute Toxicity, Oxidative Stress and Molecular Docking of Two Nitrofuranyl Amides as Promising Anti-Tuberculosis Agents. *Biomolecules*. 2023; 13(8):1174. <https://doi.org/10.3390/biom13081174>

IX. БЛАГОДАРНОСТИ

Най-искрено благодаря на:

- ❖ Научният ми ръководител проф. д-р. Даниела Авджиева, д.м за дадената ми възможност да завърша тази работа, за голямата подкрепа, търпение и разбиране в съвместната ни работа
- ❖ доц. д-р Даниел Илиев, д.м. – за дадената ми възможност да започна тази работа, доверието, търпението и ценните съвети през годините на съвместна практическа и научна работа в КПИО
- ❖ екипа на КПИО за подкрепата, която ми оказаха в дългогодишната ни съвместна работа и помощта в грижите за нашите пациенти.
- ❖ всички колеги от клиниките на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ за професионалното отношение и съдействие за набиране на пациенти за проучването
- ❖ проф. д-р Христо Шивачев, д.м. и екипа на Клиника по Детска хирургия, УМБАЛСМ „Пирогов“ за професионалното отношение и ефективна колаборация при диагностиката и лечението на нашите общи пациенти
- ❖ Централна Клинична лаборатория, УМБАЛ „Александровска“ за съдействието при изработване на изследванията
- ❖ всички пациенти и техните родители за съдействието при реализирането на този научен труд
- ❖ екипа на Отделение по Педиатрия, УМБАЛ „Софиямед“ за тяхната подкрепа и съпричастност
- ❖ семейството ми за това, че ми дава така необходимите любов, подкрепа и разбиране!

X. SUMMARY

A STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN LOW VITAMIN D STATUS AND PNEUMONIA SEVERITY IN HOSPITALIZED PEDIATRIC PATIENTS

Lower respiratory tract infections are among the most important causes of morbidity and mortality in the pediatric population worldwide. Despite advances in treatment and prevention, childhood pneumonia is the major reason for hospital admissions and remains a leading cause of death claiming an estimated 800 000 children's lives in 2018. Globally, over 1.23 million children died of pneumonia before reaching their 5th birthday — the equivalent of over 3400 deaths per day worldwide.

There is growing evidence that vitamin D plays an important role in the immune system by modulating both innate and adaptive immunity. Vitamin D is an additional factor in the inflammatory response regulation. Its action is mediated via the vitamin D receptor (VDR), which is present in almost all types of immune cells, including activated CD4⁺ and CD8⁺ cells, B cells, macrophages, neutrophils and dendritic cells. Vitamin D deficiency is associated with decreased host defenses against infections. Therefore, our aim was to investigate whether low vitamin D status was a risk factor for pneumonia complications, usage of multiple antibiotics and prolonged hospital stay among hospitalized pediatric patients with community-acquired pneumonia.

Total of 200 children (102 healthy controls and 98 with severe pneumonia) from 11 days to 17 years old were included in the study. Cases with severe pneumonia were subdivided into groups with and without complications (36 and 62, respectively). Electrochemiluminescence immunoassay was used to measure the serum 25-hydroxyvitamin D levels. The control group showed lower values than the study group. Cases with complicated pneumonia had significantly lower levels within the range of 29.7–68.0 nmol/l, compared with 49.1–88.6 nmol/l in cases without complications. A significant negative correlation was found between vitamin D concentrations and duration of hospital stay, the number of antibiotics used for treatment, and serum levels of inflammatory markers.

The low status of vitamin D is related to the severity of the disease but has not been associated with the incidence/frequency of the disease. Children with low vitamin D levels may be at higher risk of developing life-threatening complications, intensive care admissions and a higher inflammatory response.

We found high rates of insufficient and deficient vitamin D levels in all participants. Attention should be paid to supplementation of healthy children. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations were not related to pneumonia incidence. However, low vitamin D levels were associated with disease severity.
