



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-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**

ДИСЕРТАЦИЯ

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 Авджиева-Тзавелла д.м.

София, 2023 г.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ВАТХ - Видеоасистирана торакоскопска хирургия

ЗД – Захарен Диабет

ИДДП – Инфекции на Долните Дихателни Пътища

ИГДП – Инфекции на Горните Дихателни Пътища

КПИО – Клиника по Пулмология и Интензивно Отделение

цАМФ – цикличен Аденозин-Моно-Фосфат

ППО – Пневмония Придобита в Обществото

ПТХ – Паратхормон

СБАЛДБ – Специализирана Болница за Активно Лечение на Детски Болести

СУЕ – Скорост на Утаяване на Еритроцитите

25(ОН)D - 25 хидроксиколекалциферол /калцидиол/ D

1,25(ОН)2D - 1,25 дихидроксиколекалциферол /калцитриол/ D3

ВМІ – **B**ody **M**ass **I**ndex (Индекс на телесна маса)

САМР - Кателицидини

СОХ-2 – Cyclooxygenase – 2 (Циклооксигеназа-2)

CRP – **C**-**R**eactive **P**rotein (С – реактивен протеин)

DBP – **V**itamin **D** **B**inding **P**rotein (Витамин D свързващ протеин)

DEFB4 - Дефензини

IL – **I**nter**L**eukin – Интерлевкин

IU – **I**nternational **U**nits – Международни единици

Leu – **L**eucocyte count (левкоцитен брой)

МНС – **M**ajor **H**istocompatibility **C**omplex (Главен комплекс на тъканната съвместимост)

NFAT (**N**uclea **F**actor of **A**ctivated **T**-cells)-1 – нуклеарен транскрипционен фактор за активирани Т-клетки – 1

NGF (**N**erve **G**rowth **F**actor) – невронен растежен фактор

VDR - **V**itamin **D** **R**ecceptor (Витамин D рецептор)

VDRE - **Vitamin D Responsive Elements** (Витамин D зависими елементи)

p38-MAP-kinase (p38 **mitogen-activated protein kinases**) – p38 – Митоген-активирана протеин киназа

PKA, PKC – **Protein Kinase A and C** (Протеин кинази А и С)

PSI – **Pneumonia Severity Index** (Индекс за тежест на пневмонията)

RXR – **Retinoid X Receptor** (Ретиноиден X-рецептор)

SPF – **Sun Protective Factor** (Слънцезащитен фактор)

TNF- α – **Tumor Necrosis Factor- α** (Тумор-некротизиращ фактор – алфа)

TRPV6 - **Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 6** (специфични, потенциално-зависими калциеви канали)

TLR – **Toll-Like Receptor** (Тол-лайк Рецептор)

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	1
I. ВЪВЕДЕНИЕ	8
II. ЛИЕРАТУРЕН ОБЗОР	9
1. Витамин D – структура, функции и метаболизъм.....	9
2. Класически ефекти.....	11
3. Некласически ефекти.....	12
4. Рецептор за витамин D.....	12
2. Имуни функции на Витамин D.....	17
2.1. Исторически данни.....	17
2.2. Влияние на витамин D върху вродения имунитет и асоциирани заболявания.....	17
2.3. Влияние на витамин D върху придобития имунитет и асоциирани заболявания.....	18
2.4. Роля на витамин D за възпалителните реакции.....	21
3. Роля на витамин D при някои социално-значими заболявания.....	22
4. Роля на витамин D при респираторните инфекции.....	25
4.1. Въведение.....	25
4.2. Исторически данни.....	28
4.3. Роля на витамин D при острите инфекции на горните дихателни пътища в детската възраст.....	29
4.4. Роля на витамин D при острите инфекции на долните дихателни пътища в детската възраст.....	31
4.5. Витамин D и пневмония, придобита в обществото.....	32
4.6. Профилактика и лечение с витамин D.....	36
5. Статус на витамин D.....	37
5.1. Дефиниция.....	37
5.2. Препоръки за достатъчни нива.....	38
5.3. Генетични аспекти.....	40
5.4. Дефицит на витамин D в детската възраст – световен здравен проблем.....	41
5.5. Основни фактори за намален кожен синтез на витамин D.....	43
5.6. Рискови групи за развитие на дефицит.....	44
5.7. Препоръки за прием на витамин D.....	44
6. Проучвания в България.....	46
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	48

IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	48
V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	53
1. <i>ХАРАКТЕРИСТИК НА ИЗСЛЕДВАНИТЕ ГРУПИ</i>	53
1. Възраст, възрастови групи и пол в групата на острата пневмония и контролната група.....	53
2. Прием на витамин D към момента на изследването в групата на острата пневмония и контролната група.....	55
3. Група на острата пневмония.....	56
2. <i>СТАТУС НА ВИТАМИН D ПРИ ИЗСЛЕДВАНИТЕ ГРУПИ</i>	64
1. ЧЕСТОТА НА ДЕФИЦИТ, НЕДОСТАТЪЧНОСТ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ НИВА.....	64
2. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА НИВАТА НА ВИТАМИН D МЕЖДУ БОЛНИ И ЗДРАВИ.....	76
3. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА СУПЛЕМЕНТАЦИЯТА С ВИТАМИН D.....	79
4. СЕЗОННО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ.....	82
5. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА НИВАТА НА ВИТАМИН D В ГРУПИТЕ НА ОСТРАТА ПНЕВМОНИЯ И ЗДРАВИТЕ КОНТРОЛИ.....	86
6. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА НИВАТА НА ВИТАМИН D В ПОДГРУПИТЕ НА ЗАБОЛЕЛИТЕ ОТ ОСТРА ПНЕВМОНИЯ – УСЛОЖНЕНА И НЕУСЛОЖНЕНА ПНЕВМОНИЯ.....	89
7 АНАЛИЗ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ ЗА ТЕЖЕСТ НА ПРОТИЧАНЕ НА ПНЕВМОНИЯТА.....	90
1. Наличие на усложнения.....	90
2. Инвазивни и неинвазивни процедури.....	92
3. Болничен престой.....	93
4. Антибиотична терапия – вид и продължителност.....	94
5. Възпалителни маркери.....	96
8. АНАЛИЗ НА ПРОГНОСТИЧНАТА СТОЙНОСТ НА ВИТАМИН D ЗА ТЕЖЕСТТА НА ПРОТИЧАНЕ НА ОСТРАТА ПНЕВМОНИЯ.....	99
1. Зависимости между показателите за тежест при постъпването и нивото на витамин D.....	99
2. Идентифициране на биомаркери с предиктивен потенциал за тежестта на клиничния ход на пневмонията.....	101
VI. ИЗВОДИ	108
VII. ПРИНОСИ	110
VIII. ПРИЛОЖЕНИЯ	112
IX. ЛИТЕРАТУРНИ ИЗТОЧНИЦИ	116

СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ

Таблица 1: Разпространение на VDR.....	13
Таблица 2: Проучвания, относно ролята на витамин D за възникването на острата пневмония при хоспитализирани деца.....	33
Таблица 3: Фактори, повлияващи нивото на витамин D.....	38
Таблица 4: Граници за дефицит, недостатъчност и достатъчни серумни нива на 25(OH)D в nmol/l, според различни референтни организации.....	40
Таблица 5: Препоръчителен прием на витамин D според последния консенсус на IOM.....	45
Таблица 6: Разпределение на участниците по възраст и възрастова група.....	53
Таблица 7: Брой на децата по възрастови групи.....	54
Таблица 8: Разпределение на участниците по местоживееене.....	54
Таблица 9: Прием на витамин D към момента на изследването при всички участници.....	56
Таблица 10: Основни симптоми в групата на острата пневмония при постъпването – честота, възрастово и полово разпределение.....	56
Таблица 11: Честота на различните видове пневмония, според клиничната и рентгенографска находка. ДН – дихателна недостатъчност; БОС – бронхообструктивен синдром.....	57
Таблица 12: Подгрупи на острата пневмония – усложнена и неусложнена. Разпределение по възраст и пол.....	57
Таблица 13: Усложнения в групата на острата пневмония – възрастово и полово разпределение.....	59
Таблица 14: Честота на инвазивните и някои неинвазивни терапевтични процедури в групата на усложнената пневмония.....	60
Таблица 15: Продължителност на болничния престой на пациентите с усложнена и неусложнена пневмония.....	61
Таблица 16: Вид и продължителност на антибиотичното лечение.....	61
Таблица 17: Продължителност на венозната антибиотична терапия и продължителност на болничния престой.....	62
Таблица 18: Нива на възпалителните маркери и значимост на разликите между серумните им концентрации при усложнена и неусложнена пневмония.....	63
Таблица 19: Статус на витамин D при всички изследвани деца.....	64
Таблица 20: Статус на витамин D при всички изследвани деца.....	65
Таблица 21: Статус на витамин D във възрастовите групи (контролна група).....	66
Таблица 22: Статус на витамин D в контролната група – полово разпределение.....	68
Таблица 23: Статус на витамин D в групата на острата пневмония.....	69
Таблица 24: Статус на витамин D във възрастовите групи на острата пневмония.....	70
Таблица 25: Статус на витамин D в групата на острата пневмония – полово разпределение.....	71

Таблица 26: Статус на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония.....	72
Таблица 27: Статус на витамин D във възрастовите групи на усложнена и неусложнена пневмония.....	73
Таблица 28: Полово разпределение на статуса на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония.....	74
Таблица 29: Честота и средно количество на приема на витамин D.....	79
Таблица 30: Зависимост на нивото на витамин D от прием на витамин D по възрастови групи при изследваните деца.....	80
Таблица 31: Сезонно разпределение на нивата на витамин D при изследваните групи.....	82
Таблица 32: Честота на усложненията в групата на усложнената пневмония и нива на витамин D.....	90
Таблица 33: Видове процедури при лечението на усложнената пневмония и зависимости от нивото на витамин D.....	92
Таблица 34: Зависимост на продължителността на болничния престой от нивото на витамин D.....	93
Таблица 35: Зависимост на продължителността на антибиотичното лечение от нивото на витамин D.....	94
Таблица 36: Зависимост на броя антибиотици, използване при лечението от нивото на витамин D.....	95
Таблица 37: Зависимости между нивото на витамин D и показателите на възпалителна активност.....	96
Таблица 38: Сравнение нивата на витамин D в зависимост от клиничните симптоми при постъпването.....	100
Таблица 39: Корелационни зависимости на витамин D и CRP с някои от показателите на тежест на протичане на пневмонията.....	101
Таблица 40: Показатели на предиктивна стойност на витамин D и CRP.....	104
Таблица 41: Сравнителен анализ на риска при различни нива на серумен витамин D.....	104
Таблица 42: Препоръки за дневен прием на витамин D.....	109
Таблица 43: Хранителни източници на витамин D.....	110

СПИСЪК НА ФИГУРИТЕ

Фигура 1: Метаболизъм на витамин D.....	11
Фигура 2: Структура на VDR.....	14
Фигура 3: Механизми на модулация на имунния отговор от витамин D.....	20
Фигура 4: Механизъм на локална активация на витамин D.....	29
Фигура 5: Статус на витамин D в контролната група.....	65
Фигура 6: Зависимост на нивото на витамин D от възрастта в контролната група.....	67
Фигура 7: Статус на витамин D в групата на острата пневмония.....	69
Фигура 8: Зависимост на нивото на витамин D от възрастта в групата на острата пневмония.....	71

Фигура 9: Сравнение статуса на витамин D между групата на острата пневмония и контролната група.....	76
Фигура 10: Сравнение статуса на витамин D между усложнена и неусложнена пневмония.....	76
Фигура 11: Сравнение нивата на витамин D между възрастовите групи на острата пневмония и контрола.....	77
Фигура 12: Сравнение нивата на витамин D между възрастовите групи на усложнена и неусложнена пневмония.....	77
Фигура 13: Сравнение нивата на витамин D между половете в групата на острата пневмония.....	77
Фигура 14: Сравнение нивата на витамин D между половете в контролната група.....	77
Фигура 15: Сравнение нивата на витамин D между двата пола при пневмония и контрола.....	78
Фигура 16: Сравнение нивата на витамин D между двата пола при усложнена и неусложнена пневмония.....	78
Фигура 17: Крива на разпределението на нивата на витамин D по сезони.....	83
Фигура 18: Сезонно разпределение в групата на острата пневмония.....	84
Фигура 19: Сезонно разпределение в групата на здравите контроли.....	84
Фигура 20: Сезонно разпространение на дефицит, недостатъчност и препоръчителни нива в групата на острата пневмония.....	84
Фигура 21: Сезонно разпространение на дефицит, недостатъчност и препоръчителни нива в групата на здравите контроли.....	84
Фигура 22: Сезонно разпределение на нивата на витамин D, според приема на витамин D в групата на острата пневмония.....	85
Фигура 23: Сезонно разпределение на нивата на витамин D, според приема на витамин D в контролната група.....	85
Фигура 24: Сравнение нивата на витамин D между групата на острата пневмония и контролната група.....	86
Фигура 25: Сравнение нивата на витамин D между групата на острата пневмония и контролната група, според приема на витамин D.....	87
Фигура 26: Корелационна зависимост между нивата на витамин D при здрави и болни деца (диаграма на разсейването)	88
Фигура 27:Разлика в нивата на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония.....	89
Фигура 28: Разлика в нивата на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония според приема на витамин D.....	89
Фигура 29: Нива на витамин D при различните усложнения в групата на острата пневмония.....	91
Фигура 30: Зависимост на нивото на витамин D от продължителността на болничния престой.....	95
Фигура 31: Зависимост на нивото на витамин D от продължителността на АБ-терапия.....	95
Фигура 32: Зависимост между нивото на витамин D и възпалителните маркери.....	97
Фигура 33: ROC- крива на прогностичната стойност на витамин D.....	103

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 макрофагеалния TL-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 детската популация. 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. ЛИЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Витамин D – структура, функции и метаболизъм

Витамин D е открит от McCollum et al. през 1921 година в рибеоно масло на черен дроб от риба треска и използван за лечение на рахит. През 1935 е открит 7-дехидрохолестеролът, а през 1937 година Windaus и Wock установяват, че от него под въздействие на ултравиолетовите лъчи се синтезира витамин D3. След това откритие научните търсения са насочени главно към изучаване фотохимичните реакции на неговото превръщане и разширяване приложението му при лечението на рахита. В резултат на това честотата на заболяването значително намалява в световен мащаб [1, 2]. От 1952 до 1975 година поредица от научни изследвания подробно описват централната роля на витамин D в калциево-фосфорната хомеостаза на биохимично ниво [3].

Витамин D е съединение от групата на секостеролите, чиято ендогенна продукция е поредица от биохимични реакции, започващи в кожата. Може да бъде приет и от екзогенни източници, като масло от риба треска, мазни риби (дива съомга, скумрия, риба тон), някои видове гъби, обогатени на витамин D хранителни продукти, както и перорални субституиращи препарати [2]. Съответно двете форми се означават като холекалциферол или витамин D3 и ергокалциферол – витамин D2. Структурната разлика помежду им е наличието на допълнителна метилова група и двойно свързване на позиция 22-23 в страничната верига на молекулата витамин D2. Установено е, че 90% от нужното количество витамин D се доставя на организма по ендогенен път и едва 10% - от хранителни източници [2].

При излагане на UVB – лъчи с дължина на вълната 290-315 nm, 7-дехидрохолестеролът, чието наличие се установява във всички слоеве на кожата, се превръща в превитамин D3. Приблизително 65% от 7-дехидрохолестеролът се намира в епидермиса, като повече от 95% от превитамин D3 се задържа в активния епидермис, поради което отделянето му, чрез измиване на кожата е невъзможно.

Превитамин D3 претърпява няколко реакции: фотоизомеризация до лумистерол и тахистерол и последващо конвертиране чрез топлинно-зависима мембранно-индуцирана изомеризация до холекалциферол [2]. Фотохимичните реакции са обратими. Междинните

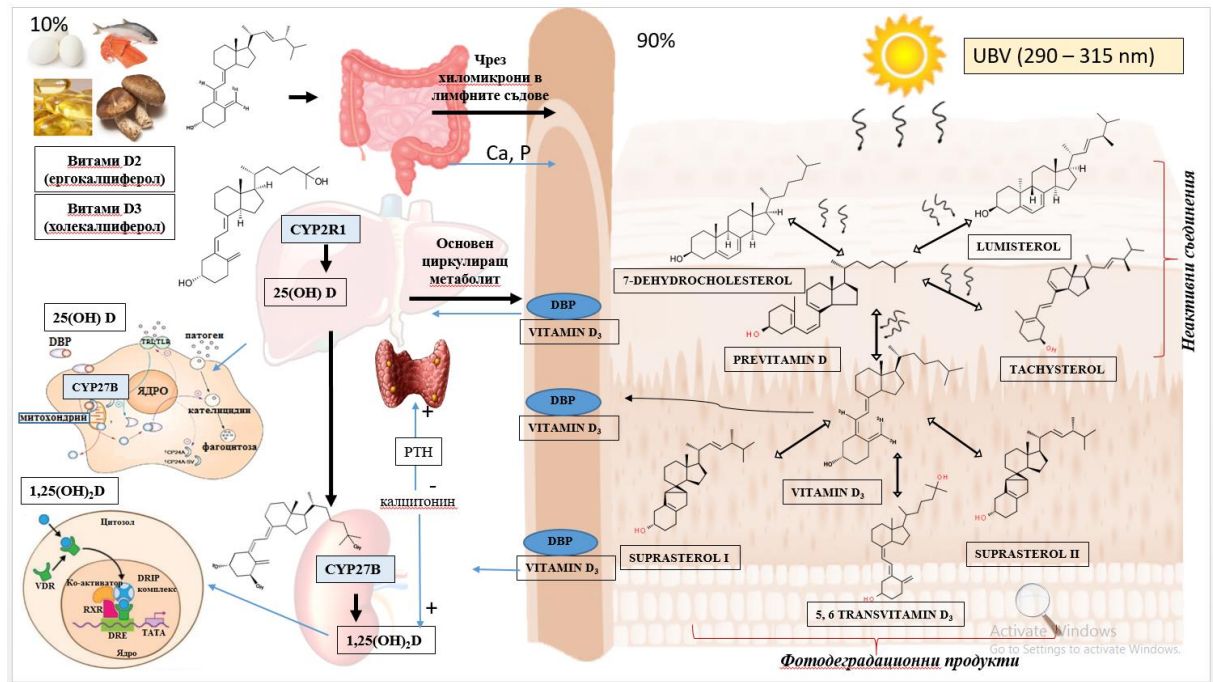
съединения (лумистерол, тахистерол) се отделят при продължителната експозиция на слънчева светлина и не участват в калциевия метаболизъм, но имат отношение към авторегулацията на синтеза на витамин D в кожата, чрез деактивиране на превитамин D₃ и превръщането му в неактивните продукти – супрастерол I и II и 5,6-транс-витамин D₃. Така се предотвратява прекомерна продукция на витамин D и няма опасност от интоксикация [4].

Необходимото количество образуван в кожата витамин D₃ се отделя от клетъчната мембрана на кератиноцитите и през капилярите на дермата попада в кръвообращението, където се транспортира чрез витамин D-свързващия протеин (DBP). Когато е приет чрез храната, той се намира под формата на хиломикрони, които се освобождават в лимфата и впоследствие навлизат във венозната система. Там отново става свързване с носещия протеин. Така витамин D₂ или D₃ достига до черния дроб, където се хидроксилира на 25-то място под действие на ензима витамин D-25-хидроксилаза (CYP2R1) и се превръща в 25(OH)D – основната плазмена фракция на витамин D. Тя е с ниска биологична активност и дълъг полуживот (около 4 седмици) и е общоприет индикатор за статус на витамин D. Това е и прекурсорът на активния метаболит 1,25(OH)₂D, който се синтезира в бъбреците под въздействие на ензима 1-α хидроксилаза (CYP27B1). 25(OH)D, свързан с DBP претърпява филтрация и обратна реабсорбция в проксималния тубул посредством мегалин-кубилинови рецептори [5]. Действието на бъбречната 1-α хидроксилаза се стимулира от повишени стойности на ПТХ, хипокалциемията и хипофосфатемията, а се инхибира от фибробластния растежен фактор-23 (FGF-23), хиперфосфатемията и повишено ниво на 1,25(OH)₂D. За разлика от основната плазмена фракция, активният метаболит има кратък полуживот (около 4 часа). Той проявява висок афинитет към нуклеарния рецептор за витамин D (VDR). Активирането на този рецептор, експресиращ се в множество клетки на организма, оказва влияние върху разнообразни биологични функции – факт, дал основание витамин D да се счита за хормон [6].

Всички метаболити на витамин D са хидрофобни, поради което се транспортират в плазмата, свързани с DBP (85-88%) [7] или албумин (12-15%) [8]. Концентрацията на свободните форми на 25(OH)D и 1,25(OH)₂D е съответно 0,004% и 0,4%, като биологична активност в таргетните тъкани има само 1,25(OH)₂D [9].

Инактивацията или деструкцията на 25(OH)D и 1,25(OH)₂D става под действие на ензимна система, включваща CYP450 24-хидроксилаза. Ензимът се открива както в проксималния бъбречен тубул, така и във всички клетки, съдържащи VDR, като под негово въздействие се образува 24,25-дихидрокси холекалциферол, считан доскоро само за

неактивен екскреторен продукт. След поредица от оксидативни реакции се получават продуктите на разграждането на витамин D. Крайният разграден продукт на 1,25(OH)₂D е калцитроевата киселина [10]. Голяма част от тях се глюкоронират в черния дроб и се екскретират основно в жлъчката. Минимални количества (<5%) се екскретират чрез урината [11].



Фигура 1: Метаболизъм на витамин D (собствен архив)

2. Класически ефекти

Класическите ефекти на витамин D са добре проучени. Те са свързани основно с калциево-фосфорната обмяна, а таргетните органи са черва, бъбрек и кости. Витамин D повишава калциевата интестинална абсорбция, чрез усилване на калциевия транспорт през апикалната мембрана на ентероцита, свързването му с калмодулина, транспорта в цитозола, експорта през базолатералната клетъчна мембрана както и повишаване на калциевия транспорт чрез индуциране на специфични калциеви канали (TRPV6) и транспортери (калбиндин, Са-АТФ-аза) [12]. При дефицит на витамин D резорбцията на калция, постъпил с храна в чревния лумен намалява с 50%.

Ефектите на витамин D върху костите са комплексни. Osteoblastната активност и костно формиране от osteoblastите се стимулира директно. Индиректното му действие се осъществява при процесите на стимулиране секрецията на простагландин E2, регулиране

експресията на някои костни протеини /остеокалцин/, минерализация на остеоида, чрез отлагане на калция като хидроксиапатит и не на последно място инхибиране секрецията на ПТХ (чрез потискане на експресията на гена му) и повишаване нивото на плазмения йонизиран калций [13]. Бъбрекът участва на втория етап от хидроксилирането и превръщането на витамин D в 1,25(OH)₂D. От своя страна витамин D стимулира проксималната фосфатна реабсорбция и обратната резорбция на калция в дисталния тубул.

3. Некласически ефекти

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, но и в почти всички тъкани и клетки. В различна концентрация VDR се открива в мозък, бял дроб, сърце, черен дроб, панкреас, репродуктивни органи, кожа, щитовидна жлеза, слюнчени жлези, млечна жлеза [14, 15, 16]. В клетките на посочените органи се установява локална продукция на 1-алфа хидроксилаза, което е показател за локална активация на витамин D. Всички локални клетъчни действия на витамин D се осъществяват посредством регулация на генната експресия на тъканно и клетъчно специфични протеини с разнообразни функции (структурни, протективни, имунологични). Тъй като експресията е доказана в имунните клетки, вече се знае, че витамин D има антипролиферативна и имуномодулираща роля. Той увеличава пролиферацията на T-супресорните или T-регулаторни клетки и намалява диференциацията на дендритните клетки, съответно тяхната антиген-представяща функция и така подтиска имунния отговор. В това се изразява протективната му роля не само при инфекциозните, но и при автоимунните и малигнени заболявания [17, 18].

Поради централната роля на рецептора за витамин D при осъществяване на неklasическите функции на витамина в следващите точки той ще бъде разгледан по-подробно.

4. Рецептор за витамин D

След откриването на VDR през 1969 година, той е охарактеризиран като нуклеарен рецептор, посредством който витамин D действа като хормон [19, 20]. 20 години по-късно, след откриване на гена му се получават конкретни данни за неговата структура и функция. VDR се открива в почти всички клетки. По тази причина, научният интерес към витамин D

значително нараства и се поставя началото на съвременните разбирания за молекулярните механизми на действието му или т.нар. неklasически ефекти на витамин D – извън класическото познание за калциево-фосфорната обмяна [21, 22].

1.1.1. Локализация на VDR

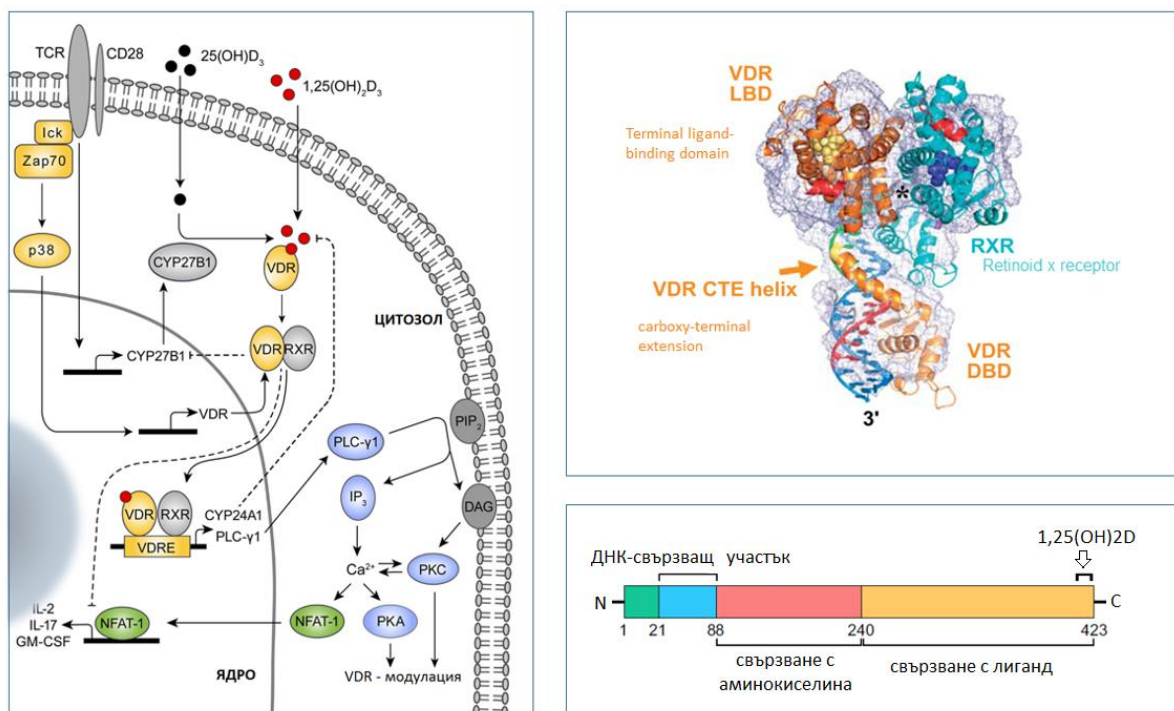
VDR е най-широко разпространен в клетките на органите, осъществяващи калциево-форфорната регулация. Във всички останали тъкани той е по-слабо застъпен. Представен е в мозъка, скелетната мускулатура, съдовата стена, кардиомиоцитите, белодробната тъкан, кожата, както и всички клетки на имунната система. [23, 24, 25, 26]

СИСТЕМА	ТЪКАНИ И КЛЕТКИ	VDR
ЕНДОКРИННА	щитовидни С-клетки, панкреасни бета-клетки, паращитовидни клетки; млечна жлеза	++/+++
ОТДЕЛИТЕЛНА	бъбречни тубули	+++
	клетки на юкстагломерулния апарат	++
ГАСТРО-ИНТЕСТИНАЛНА	тънкочревни епителни клетки	++/+++
	лигавица на дебело черво	+++
	езофагеална, стомашна и дуоденална мукоза	++
	паренхимни клетки на черния дроб	+++
СКЕЛЕТНО-МУСКУЛНА	кости: остеобласти, остеокласти	+++
	хондроцити, напречно-набраздени мускулни клетки	++
СЪРДЕЧНО-СЪДОВА	гладко-мускулни клетки на съдовите стени, миокард	++/+
РЕПРОДУКТИВНА	тестиси, яйчници, плацента, ендометриум	+
ПОКРИВНА	кожа, космени фоликули	++
ДИХАТЕЛНА	алвеоларни клетки	
ИМУННА	костен мозък и тимус - макрофаги, моноцити, антиген-представящи клетки, Т- и В-лимфоцити	+
ЦНС	неврони	+

Таблица 1: Разпространение на VDR. +++ - много добре представен; ++ - добре представен; + - слабо представен

1.1.2. Структура на VDR

Генът за VDR е локализиран на дългото рамо на 12 хромозома (*chr12:47,841,537-47,943,048*) [27]. VDR-протеинът се състои от 3 отделни домена, способни да свързват разнообразни лиганди. С-терминалният регион има комплексна структура. Състои се от 12 алфа-хеликса, които могат да свързват аминокиселини, в резултат на което се формира динамична структура с висока селективност за активната форма на витамин D. Конформационните промени, които рецепторът претърпява след свързване с 1,25 (OH)₂D, водят до получаването на 2 независими протеин-свързващи участъка – единият позволява улеснено взаимодействие с лиганд, чиято функция е да свърже определени ДНК-последователности, а другият – осъществява селективен подбор на корегулаторни комплекси, имащи отношение към генната модулация [28]. VDR може да бъде модулиран посттранскрипционно, посредством фосфорилиране, така че да осъществява още по-фина модулация върху собствената си транскрипционна активност [29]. В допълнение, мембранносвързаният и вътреклетъчният VDR имат различен афинитет към конформационните изомери на 1,25(OH)D.



Фигура 2: По [30] а. Участие на витамин D при генната експресия ((подробности в т.1.1.4.); б. пространствена структура на комплекта VDR/RXR; в. опростена структура на VDR.

1.1.3. Механизъм на действие на VDR

Вече е установено, че VDR разпознава специфични ДНК-последователности, които се означават като витамин D – зависими елементи (vitamin D responsive elements, VDRE) и представляват секвенции от ДНК, за които се свързват промоторни или транскрипционни фактори. За осъществяване на подобно взаимодействие е необходимо VDR, постъпил в ядрото да се свърже с друг рецептор от фамилията на RXR-рецепторите до получаване на хетеродимерна структура с VDR. Така полученият комплекс отново претърпява конформационни промени, посредством които се увеличава афинитетът му за допълнително свързване с лиганди, които имат отношение към формиране на транскрипционни комплекси с РНК-полимерази [31]. По този начин VDR насочва транскрипционната активност на клетката към определени последователности от генома. Резултатът е синтез на протеини със специфична биологична активност. Това зависи от типа клетка, в която се осъществяват тези взаимодействия. В зависимост от типа на лигандите (ко-регулатори), свързани във VDR-рецепторния комплекс функцията на таргетния ген може да бъде активирана или супресирана [32].

VDR е абсолютно необходим за биологичното действие на $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Неговата експресия и концентрация в клетките са ключови за хормоналните ефекти на витамин D. За базалната експресия на рецептора се знае малко, но за регулацията на гена за рецептора е установено, че се влияе от ПТХ, ретиноевата киселина и глюкокортикоидите [33]. Отдавна е известно, че самият VDR-рецепторен комплекс е способен да индуцира експресията на собствения си ген, както и на гена за $1\text{-}\alpha$ -хидроксилазата. [34, 35]. Молекулните механизми на този авто-регулаторен процес и днес продължават да се изучават. Към момента е известно, че витамин D участва в регулацията на над 200 гена, отговорни за клетъчната пролиферация, диференциация, апоптоза и ангиогенеза [36, 37].

1.1.4. Екстраренална продукция на витамин D

В клетките на всички органи, нямащи отношение към калциево-фосфорната хомеостаза, където витамин D осъществява известните си класически ефекти, е установено различно съдържание на $1\text{-}\alpha$ хидроксилаза (CYP27B). За първи път екстрареналният синтез на активния метаболит на витамин D е описан през 1985 от Adams и сътрудници при пациенти със саркоидоза, в чиито алвеоларни макрофаги е установено наличие на CYP27B1 (Smith & O'Malley, 2004). Повишеното ниво на витамин D в плазмата на тези пациенти е считано като причина за наблюдаваната при тях хиперкалциемия. Впоследствие се

натрупват данни, че такъв екстраренален синтез протича при всички грануломатозни болести. По същото време, други проучвания доказват наличие на VDR в моноцити, макрофаги, Т- и В-лимфоцити, а в следващите години CYP27B1 е установен в кожни епителни клетки, лимфни възли, черва, панкреас, мозък в условията на нормално функциониране т.е. синтезът на конвертиращия ензим е нужен не само в хода на определен болестен процес, а е елемент от клетъчната хомеостаза. [38] Тези факти доказват наличието на тъканна активация на витамин D. Всички локални клетъчни действия се осъществяват чрез регулация на генната експресия в съответната VDR-съдържаща клетка, както е посочено по-горе.

Локален синтез на витамин D е доказан в моноклеарните клетки (моноцити, макрофаги), ракови клетки на някои органи като млечна жлеза, простата, колон, паратиреоидни клетки и други). При клетъчно активиране в условията на инфекция моноцитите и макрофагите повишават експресията на VDR и 1-алфа хидроксилазата, в резултат на което в тях се повишава количеството на 1,25(OH)₂D и генната експресия за протеини с антиинфекциозни функции [39] [40]. Това е пример за автокринния ефект на витамин D.

Паракринен ефект също би могъл да се осъществи, тъй като локалният активиран витамин може да действа и върху съседни клетки [41]. Повишаването на транскрипцията на гена за CYP27B1 в клетки извън органите, отговорни за калциево-фосфорната хомеостаза, не зависи от плазменото ниво на паратхормона, а само от циркулиращата фракция 25(OH)D. Процесът на получаване на активен витамин D в тези клетки не се подчинява на механизмите на обратна връзка, описани за бъбречните клетки [42].

Пример за участието на витамин D в сложната каскада от взаимодействие при генната експресия е ролята му при модулацията на цитокиновата експресия от Т-клетката (фигура 1 а.). Активирането на Т-клетъчния рецептор (TCR) става при антигенен стимул. Следва транслокация на комплекса VDR/1,25(OH)₂D в ядрото, където транскрипцията се насочва към синтез на ензима фосфоинозитид-фосфоорилаза C (PLC- γ), отговорна за сигналната трансдукция. Напускайки ядрото ензимът попада в цитозола и активира цАМФ протеин-киназа А и С (PKA, PKC). Като резултат се повишава нивото на калциевите йони, необходимо за активиране на транскрипционния фактор NFAT (nuclear factor of activated T-cells)-1, за експресия на гените за специфичните интерлевкини - IL-2 и IL-17. Впоследствие VDR може да се конкурира с NFAT-1 за промоторния му участък и по този начин да намали

експресията на съответните интерлевкини [30]. Това е един от механизмите за регулация на възпалителния отговор, осъществявани от витамин D.

2. Имуни функции на Витамин D

2.1. Исторически данни

вързани с лечението на туберкулозата още в средата на XIX век. Тогава приложението на масло от риба треска при пациенти с туберкулоза е довело до значително подобрене в здравното им състояние. По-късно, в началото на XX век, Niels Ryberg Finsen посочва благоприятните ефекти от санаториалната хелиотерапия при тези пациенти. След откритието на витамин D, френският лекар Charpy става основоположник на терапията с витамин D₂ при пациенти с кожна форма на туберкулоза. Първото съобщение за успех при лечението на белодробна туберкулоза с витамин D е от 1947 год. Настъпването на ерата на пеницилиновите антибиотици, макар ефективността им спрямо други инфекциозни болести да е по-голяма, отмества фокуса от лечението с витамин D и го поставя на заден план в продължение на десетилетия [43].

2.2. Влияние на витамин D върху вродения имунитет и асоциирани заболявания

Витамин D се включва в множество компоненти на вродения имунитет. Открити са и са описани няколко ключови взаимодействия на витамин D с основните клетъчни популации имуноцити. След антигенна стимулация те експресират на повърхността на мембраните си VDR.

Както беше отбелязано по-горе, още в началото на миналия век витамин D е използван при лечението на туберкулозната инфекция. Тогава механизмите на действието му не са били ясни. Проучване, публикувано през 2006 г., доказва, че антигените на *M. tuberculosis* активират макрофагеалния TL-рецептор (toll-like receptor), който от своя страна индуцира експресията на VDR и CYP27B1 [44]. Циркулиращият 25(OH)D навлиза в макрофага, където се хидроксилира до активната си форма чрез макрофагеалната CYP27B. Комплексът активен витамин D/VDR навлиза в ядрото осъществява транскрипция на гените за антиинфекциозните протеини кателицидини и β -дефензини. Такава активност е установена не само за макрофагите, но и за неутрофилите [45].

Кателицидините (СAMP) са пептиди, които се синтезират и секретират в значителни количества в тъкани, които имат експозиция на микроорганизми от околната среда. Освен в респираторните епителни клетки, активността им е доказана и в чревната мукоза и кожата [46]. Дефензините (DEFB4) са антимикробни пептиди с характерна бета-структура, резултат от шест дисулфидни връзки. Експресират се от левкоцити и множество епителни клетки, които влизат в контакт с инфекциозен агент. *In vitro* изследвания показват, че β -дефензин-2 има значение за епидермалната защита, а β -дефензин-3 има противогъбична и антистафилококова активност [47]. Двете групи пептиди нарушават целостта на бактериалната клетъчна мембрана, с резултат клетъчно лизирани и смърт [48] [49]. За осъществяване на витамин D-индуцираната антиинфекциозна активност е необходима достатъчна концентрация на 25(OH)D в плазмата. При лица с дефицит или недостатъчност тя протича в по-малка степен или е напълно потисната. По тази причина рискът от инфекция при тях се счита за по-висок. Според някои изследователи за осъществяване на този антиинфекциозен механизъм на витамин D е необходимо серумно ниво от поне 50 nmol/l [50].

Тези открития са последвани от поредица клинични и епидемиологични проучвания, целящи да оценят ролята на витамин D при възникването и протичането на инфекциозните заболявания *in vivo*, както и значението на приема на витамин D при лечението им. Пикът на вирусните инфекции, например, който се наблюдава през зимата, съвпада напълно със сезонното намаляване на серумното му ниво. То се дължи главно на намаленото слънцеогряване, съответно кожна продукция, в комбинация с изчерпване на циркулиращия витамин D. Много автори посочват този факт като пряко доказателство за неговата роля [51].

След проведени многобройни проучвания и мета-анализи е установено, че дефицитът на витамин D се асоциира с повишен риск от активна туберкулозна инфекция. Едно изследване посочва голям процент дефицитни нива при кърмачета с туберкулоза. 83% от болните деца са имали ниво на витамин D под 20 nmol/l т.е. тежък дефицит на витамин D [52].

2.3. Влияние на витамин D върху придобития имунитет и асоциирани заболявания

За ефективна борба с инфекциозните агенти са необходими не само добре функциониращи механизми на вродената имунна защита, но и адекватни адаптационни

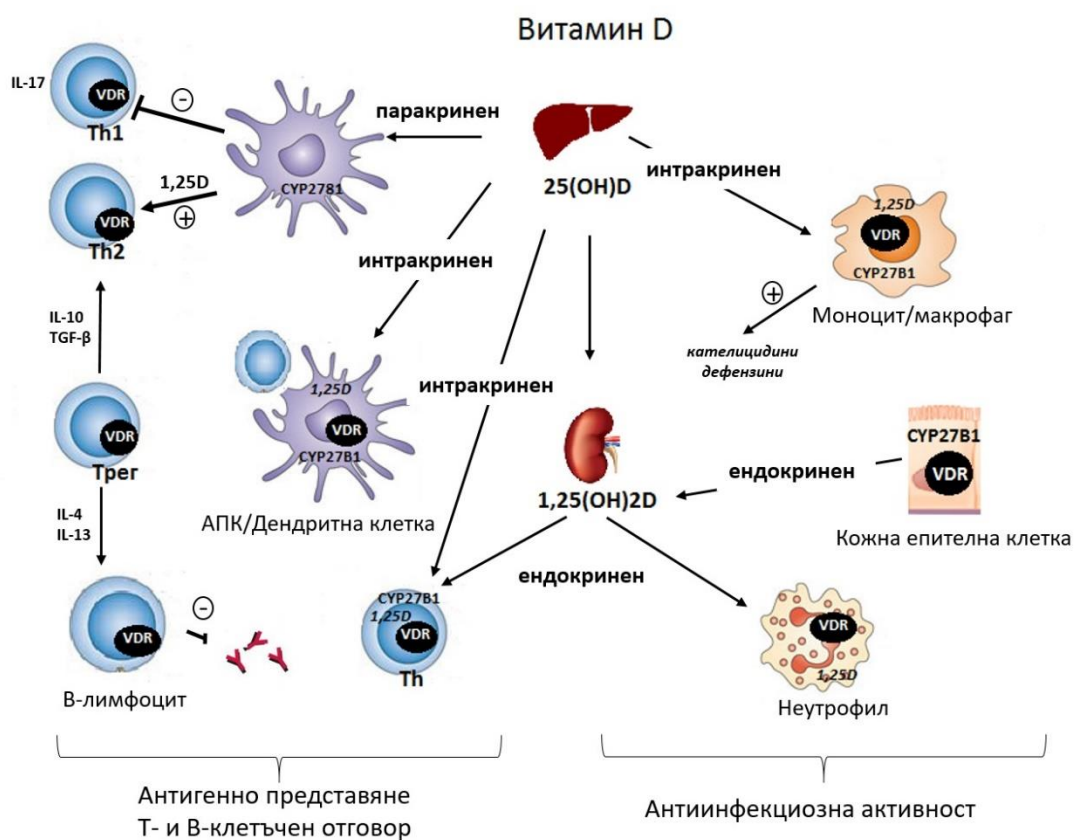
възможности, осигурени от механизмите на придобития имунитет. Роля на свързващо звено между тях са антиген-представящите клетки. Такива са например дендритните клетки. Освен защита срещу инфекциозни агенти и туморни клетки, те играят съществена роля в поддържането на периферната имунна толерантност. Витамин D потиска диференциацията им, включително по интра- и паракринни механизми. Дендритните клетки притежават собствен CYP27B1, посредством който се увеличава тъканната концентрация на $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Продукцията на IL-12 както и експресията по клетъчната мембрана на антигенни молекули от клас II на главния комплекс на тъканната (МНС) съвместимост при тях също може да бъде инхибирана от $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [53]. Така индиректно се благоприятства превръщането на прекурсорните Th-клетки към Th-2 тип, а не към Th-1 тип. Това е важен имуномодулаторен ефект, тъй като цитокините, секретирани от Th1-клетките, имат по-агресивен ефект върху тъканите. Th2-клетките (Т-супресори/Т-регулаторни клетки) продуцират IL-10, който има значение за поддържане на автотолеранса. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ намалява пролиферацията на Т-клетъчната популация, отделяща IL-17, за който също се знае, че предизвиква тъканна увреда [54, 55, 56].

Цитотоксичните Т-клетки, които разпознават пептиди, представени от МНС I имат най-висока експресия на VDR в сравнение с останалите имунни клетки [57]. В култури, богати на $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ се доказва завишено количество IL-5, IL-6 и TGF- β и понижаване на IL-12, IFN- γ и TNF- α - продукти на CD8+ лимфоцитите [58], 59]. Адекватната функция на НК-клетките също се регулира от VDR-комплексът [60].

Експресията на VDR в Т- и В-клетките е установена само във фазите на тяхната имунологична активност, т.е. при пролиферация. Наличие на взаимодействие с активната форма на витамин D предполага антипролиферативни ефекти в тези клетки. Те са от значение не само за автоимунните, но и за малигнените заболявания.

Способността на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ да потиска пролиферацията и диференциацията на В-клетките в плазматични клетки става по косвени механизми с помощта на Т-хелперите. Продукцията на имуноглобулини от класове А, М и G, както и клетки на имунната памет, се инхибира и като резултат намалява антитялообразуването [61]. Такава серия от имуномодулаторни реакции се счита за благоприятна. Тя е изучена при редица автоимунни заболявания – захарен диабет тип 1, ревматоиден артрит, системен лупус еритематозус, мултипла склероза, болест на Crohn. Според изследвания, проведени при възрастни пациенти със системен лупус еритематозус, по-високите серумни нива на витамин D се свързват с по-малко рецидиви на заболяването. Обяснението е свързано с горепосочените

механизми. По-слабо активираните В-клетки произвеждат по-малко количество автоантитела. Те са пряко свързани с активността на заболяването. От друга страна, Th-модулацията намалява възпалителния отговор при тези пациенти [62]. В-клетките експресират минимално количество VDR, който се активира при наличието на разнообразни стимули [63]. Експериментални данни сочат, че лечението с витамин D може да намали продукцията на IgG, следователно и серумните му нива при експериментални мишки с тип 1 алергична реакция. В действителност обаче, изследванията в тази посока имат противоречиви резултати – едни доказват положителна корелация, други – обратна зависимост между нивото на 1,25(OH)D и нивото на серумен IgE [64, 65].



Фигура 3: Механизми на модулация на имунния отговор от витамин D (собствен архив).

Масщабно проучване във Финландия при повече от 10 000 деца, получавали 2000 IU витамин D през първата година от живота и проследени в следващите 31 години, показва 78% по-нисък риск от развитие на захарен диабет тип 1 в сравнение с останалите деца [66]. Многобройни изследвания върху мултиплената склероза дават подобни заключения [67].

2.4. Роля на витамин D за възпалителните реакции

Чрез регулация на генната експресия за проинфламаторни цитокини и контрол на клетъчната активност чрез механизмите на вродения и придобития имунен отговор, витамин D осъществява регулация на острите и хронични възпалителни реакции.

Активният метаболит на витамин D упражнява противвъзпалителни ефекти чрез намаляване продукцията на проинфламаторните цитокини TNF- α , IL-1 β , IL-6, и IL-8 [68]. Счита се, че по този начин той спомага за намаляване активността на някои хронични заболявания с автоимунна генеза, , която се определя от нивото на тези възпалителни маркери. Индуцирането на по-толерантен имунен отговор, чрез шифт към Th2-тип също е от голямо значение. В литературата се намират данни, че повишаване статуса на витамин D осигурява постигането на тези имунни реакции. Поддържане на серумни нива над 100 nmol/l се разглежда като един аспект от профилактиката на някои автоимунни заболявания. Проучва се приложението на витамин D като адювантна терапия към основните антиинфламаторни медикаменти за контрол на мултиплена склероза [69].

Витамин D участва при регулацията на някои ензими от инфламаторната каскада. Изучават се механизмите на възпалителния отговор при контакт с липополизахаридните мембрани на Gram (-) причинители. Едно проучване установява, че витамин D инхибира p38-MAP-kinase (P38 mitogen-activated protein kinases) в моноцитите. Този ензим има централна роля в реактивността на организма към стресови стимули, каквито са например повишените нива на цитокини при възпалителни реакции [70, 71]. Инхибиторите на ензима оказват терапевтичен ефект при някои заболявания с повишен инфламаторен фон. Има данни, че витамин D подтиска NF- κ B, като инхибира интернализацията на този транскрипционен фактор в ядрото и съответно неговата функция да повишава транскрипцията на гените за цитокини и COX-2.

Клиничните проучвания по темата са противоречиви. Дефицитът на витамин D се свързва с повишени възпалителни маркери при редица заболявания. Някои изследвания доказват негативна корелация между серумните нива на витамин D и нивата на IL-6 и CRP, но не и за левкоцитния брой и нивото на TNF- α [72]. При деца с пневмония съотношението неутрофили/лимфоцити значимо корелира с дефицита на витамин D [73].

Някои изследователи застъпват тезата, че възпалителните реакции водят до изчерпване на серумния 25(OH)D, а други считат, че повишените нива на витамин D намаляват

възпалителния отговор [74] [75]. Застъпниците на първата хипотеза се позовават на инактивирането на витамин D в условията на оксидативен стрес с повишена активност на разграждащите го ензими и намален чернодробен синтез на 25(OH)D. [76] Тази теория се подкрепя от изследванията върху септични пациенти, при които се намира повишена честота на тежък дефицит на витамин D [77]. Същият факт се посочва и при пациенти след хирургични интервенции, когато нивото на витамин D значително намалява [78]. Втората хипотеза се подкрепя от многобройните изследвания, включително върху експериментални животни, доказващи ефектите на витамин D като модулатор на имунния отговор.

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.

Резултатите от лечението с витамин D обаче също са противоречиви [79, 80].

3. Роля на витамин D при някои социално-значими заболявания

3.1. Захарен диабет

Доказано е положително влияние върху бета-клетъчната секреция от една страна и ефективността на инсулина в периферията, от друга. При дефицит на витамин D се установява преход от предиабет към клиничн изявен диабет. При налично заболяване дефицитът на витамин D води до ограничаване на бета-клетъчния капацитет и нарастване на инсулиновата резистентност.

При проучвания с животни е установено, че прилагането на 1.25(OH)₂D и негови аналози потиска увреждането на β-клетките и отключването заболяването в не- затлъстели мишки с предразположеност към диабет и потиска развитието на стрептозоцин-индуциран диабет. Третирането на мишки с автоимунен диабет с аналози на 1.25(OH)₂D спира прогресията на възпалителните изменения в панкреасните β-клетъчни острови, посредством повлияване на Т-клетъчния лимфоцитен отговор. Проучвания при хора показват, че повишеният прием на витамин D в най- ранно детство може да понижи риска от поява на ЗД тип 1. При суплементиране през първата година от живота с масло от черен дроб на треска (богат източник на витамин D, 210 μгр./100 гр.) е отчетена редукция на риска за

развитие на ЗД тип 1. Подобни резултати се съобщават при едно европейско проучване (Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Diabetes), показващо намаляване на риска за развитие на ЗД1 с 33% при суплементирани с витамин D деца в сравнение с несуплементирани [81] [82, 83].

Досега са описани поне четири различни полиморфизма на гена за VDR, които се асоциират с предразположение към ЗД тип 1. Проучване в Бангладеш е установява, че промените в кръвно-захарното ниво и инсулиновата секреция след стандартен глюкозо-толерантен тест се асоциират с определени варианти VDR-полиморфизми, независимо от установените нива на 25(OH)D в серума. Генетичният вариант на VDR се обсъжда като предиктор за нивата на кръвната захар на гладно [84].

3.2. Сърдечно-съдови заболявания

С дефицит на витамин D са свързани редица сърдечно-съдови заболявания като хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, периферна съдова болест и атеросклероза. Многобройните проучвания в тази област на медицината се обединяват около твърдението, че нивото на витамин D може да се използва като независим предиктор на сърдечно-съдовия риск при възрастни [85, 86].

Активният витамин D участва в регулацията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, чрез директно потискане експресията на гена за ренин. От друга страна е установено че гладкомускулните клетки в съдовата стена експресират VDR и CYP27B, съответно се осъществява локално активиране на витамин D в съдовата стена. VDR-комплексът тогава се включва в модулацията на пролиферацията на гладко-мускулните клетки, възпалителните промени в съдовата стена и тромбообразуването [87].

VDR взаимодейства директно с кардиомиоцита и впоследствие регулира процесите на миокардна хипертрофия, синтез и освобождаване на предсърден натриуретичен пептид. Не на последно място трябва да се отбележи, че дефицитът на витамин D заедно с вторичен хиперпаратиреоидизъм. Повишената концентрация на ПТХ има отрицателен ефект върху съдовото ремоделиране [88].

3.3. Рак

През последните години проучвания потвърждават, че ниските серумни нива на витамин D кореспондират с по-лоша прогноза при жени с карцином на млечната жлеза. Доказа се наличието на 1-алфа хидроксилаза и VDR в раковите клетки, съответно процесът на активиране на витамин D се осъществява директно в тъканта на млечната жлеза. Витамин D модифицира диференциацията и апоптозата на тези клетки. Витамин D е способен да спре клетъчното делене във фаза G0-G1, чрез индуциране експресията на гени за инхибитори на цикъла на клетъчно делене – CDKIs, p27kip1 и в крайна сметка забавяне растежа им [89, 90]. Други автори намират отрицателна корелация между нивата на витамин D и тежестта на заболяването [91].

В страните с редуцирано слънчево огряване, където по-често се среща дефицит на витамин D, се наблюдава и по-висока честота на карцинома на простатата, панкреаса, мозъка, кожата, пикочния мехур, бъбрека [92, 93, 94].

Ролята на витамин D в нервната система също е обект на изучаване. Установен е невропротективния му ефект, който се осъществява чрез стимулиране експресията на гени за NGF (nerve growth factor) и редица невромедиатори, които участват в реакциите на възпрепятстване окислителното увреждане. Невропротективния му ефект се свърза и описаните по-горе имуномодулаторни механизми на витамин D за поддържане на калциевата хомеостаза, необходима за нервната проводимост. VDR се установяват главно в хипоталамуса и допаминергичните неврони. Много проучвания посочват асоциация на дефицита на витамин D с повишен риск от заболявания като мултиплена склероза деменция, паркинсонизъм, амиотрофична латерална склероза и др. [95, 96].

3.1. COVID-19

Поради вече натрупаните голямо количество данни за протективния ефект на витамин D при различни вирусни инфекции към началото на пандемията от COVID-19 витамин D съдържащите препарати се включват в редица терапевтични схеми на лечение и превенция на заболяването [97, 98, 99]. В литературата не се намират данни в подкрепа на тезата, че коронавирусната инфекция може да бъде предотвратена чрез суплементация с витамин D, но многобройни проучвания посочват дефицита на витамин D като рисков фактор за по-висока заболяемост и тежест на протичане, включително в педиатричната популация [100, 101]. Shah и съавтори систематизират данните от 8 проучвания, които достигат до

заклучение, че понижените серумни нива на витамин D повишават риска от тежка COVID - инфекция. Заболяемостта от коронавирусна инфекция при деца и подрастващи с дефицитни нива е значимо по-висока в сравнение с децата с нормални нива [102]. В едно ретроспективно проучване, включващо 105 деца с COVID-19 - инфекция се установява асоциация на пониженото ниво на витамин D с повишените възпалителни маркери – С-реактивен протеин, прокалцитонин, фибриноген и Д-димер, които от своя страна са индикатори за по-тежък клиничен ход [103]. Голям брой проучвания посочват дефицита на витамин D като рисков фактор за развитие на мултисистемен инфламаторен синдром при децата [104, 105]. Инхибирането на пролиферацията на Th1 и Th17 клетките, съответно и нивото на отделяните от тях IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL12, IL-23 and IL-17, IL-21 се посочва като основен механизъм, чрез който активната форма на витамин D намалява интензитета на цитокиновия синдром при COVID-19, съответно тежестта и неблагоприятните последици при хода на заболяването. Публикувани са и проучвания, които заключават, че приемът на витамин D има място не само за профилактика на дефицита, но и като адювантна терапия при лечение на COVID-19.

[106, 107, 108].

4. Роля на витамин D при респираторните инфекции

4.1. Въведение

Инфекциите на дихателната система се срещат с висока честота и са една от основните причини за заболяемост и смъртност сред населението в световен мащаб, независимо от възрастовата група. Профилактичните мерки срещу тези инфекции са под формата основно на ваксинация с масов или селективен характер, в зависимост от рисковите контингенти от населението. Въпреки това превенция на респираторните заболявания не може да се постигне напълно, поради комплекс от причини сред които са – изменчивост на микроорганизма, условия на околната среда и др. [109]

Все по-чести са съобщенията за нарастващата резистентност на причинителите срещу познатите средства за лечение на респираторните инфекции (антибиотици, противовирусни препарати и др.). Тяхната ефективност се компрометира, а икономическите разходи не намаляват. Поради тези причини в последните няколко десетилетия изследователите насочват усилията си към откриване на методи, чрез които ще се постигне ефективна превенция на тези заболявания. Такава превенция, обаче има изключително комплексен и

мултидисциплинарен характер. Обединяващият момент, стоящ в основата на иновативния подход при нея, е търсенето на начини за модулиране имунния отговор на организма при борбата с инфекциозните причинители. Тъй като огромно количество независими данни доказват влиянието на витамин D върху основни метаболитни пътища с краен ефект повишаване локалната имунна защита, включително мукозната протекция на дихателните пътища, изследователите се насочват към по-задълбочено изучаване ефектите на витамин D именно в тази насока. Резултатите, обаче не са еднозначни.

Позитивна корелация между нивото на витамин D и понижената честота на инфекциите на горните дихателни пътища (ИГДП) се среща много по-често, отколкото такава за заболяванията на долните дихателни пътища (ИДДП). Двете групи заболявания се различават по структурата на основните си причинители. Вероятно ефективността на витамин D към някои причинители е по-голяма, отколкото към други.

В детската възраст ИГДП имат за основен етиологичен агент вируси, а за ИДДП във всяка възраст, от голямо значение са и бактериалните. Съответно имунният отговор на макроорганизма в тези два случая може да бъде различен и това налага още по-задълбочени изследвания, относно ролята на витамин D при различните типове имуен отговор. Така ще стане възможно бъдещото му масово приложение в необходими, научно-обосновани и безопасни дози като вече доказан допълнителен фактор при превенцията, но също така и в лечението на респираторните заболявания.

В подкрепа на положителната роля на витамин D при профилактиката на респираторните заболявания са резултатите от някои големи срезови проучвания, като например публикуваното през 2009 год. от Ginde и съавтори, включващо 18883 пациента, доказващо, че ниските серумни концентрации на витамина са рисков фактор за развитие на дихателни инфекции. Рискът е дори по-висок при подлежащи заболявания като хронична обструктивна белодробна болест и астма при възрастни [110]. Препоръчва се провеждането на големи рандомизирани проучвания с цел да се установи евентуалният профилактичен ефект от суплементация с витамин D.

През 2012 год. Jolliffe и съавтори публикуват обзор върху 39 броя проучвания по тип случай-контрола и също доказват такава корелация.

Рандомизираните проучвания, които поставят хипотезата за повишена честота на респираторните инфекции при ниски плазмени нива на витамин D показват неубедителни резултати. Систематизирани данни и мета-анализи, публикувани в последните 10 години

доказват тази теза при деца, но не и при възрастни [111]. При интерпретация на този резултат, обаче е необходимо да се отчете малкият брой включени проучвания и големите разлики в критериите за определяне на статуса на витамин D.

Интерпретацията на отделните проучвания както и сравнителния анализ между тях са твърде трудни задачи, тъй като между начина на провеждането им има съществени различия. Дозовият режим при експерименталните проучвания може да бъде ежедневен с ниски дози (1000-2000 IU), седмичен – с високи (10 000 IU) или месечен - с много високи (100 000 IU) т. нар. болус-дозы. Повечето изследователи считат, че ниските ежедневни дози са по-ефективни от високите, назначени през големи интервали [112]. Значение има и продължителността – дълготрайните ефекти на витамин D могат да се проследят само при продължителни проучвания, например, за 1 година, когато изследването обхваща всички сезони.

Възрастта е важен фактор, тъй като някои изследователи предполагат, че витамин D като имуномодулятор е по-ефективен в детската възраст, отколкото при възрастните. Не без значение е статусът на витамин D в началото на дадено изследване. Изходните серумни нива на лица, участващи в едно и също проучване могат да са много ниски или много високи. Мета-анализ от 25 подрбани експериментални проучвания от 2017, включващ 11 321 участника на възраст между 10 и 95 години показва, че ежедневната суплементация с витамин D намалява честотата на инфекциите на дихателната система. Профилактичният ефект на допълнителния прием е много по-изразен при лица, които при включване в проучването са били с тежък дефицит ($<25\text{nmol/l}$), отколкото с недостатъчни и оптимални нива [113].

Изучават се генетичните фактори, влияещи върху различни аспекти от действието на витамин D. Полиморфизмите на гените за VDR и DBP имат значение за афинитета на свързване с активния витамин D и циркулиращата форма. Тук съществуват индивидуални фактори.

Наличието на подлежащи заболявания, като имуноен дефицит, астма и други състояния, които сами по себе си предразполагат към по-често боледуване, независимо от нивото на витамин D, могат да доведат до неверни изводи. Не на последно място, значение има и къмплайънсът на участника – продължителните проучвания, при които се приема ежедневна доза имат по-нисък къмплайънс отколкото ако се дава еднократна седмична доза.

Хетерогеността на форматите на проучванията, относно разглежданата тема, прави трудно сравняването им и систематизиране на обобщен резултат.

4.2. Исторически данни

Данните за асоциацията на витамин D с респираторни инфекции в детската възраст датират още от 1975, когато при проучване в Техеран е установено, че 45% от децата, болни от рахит в хода на заболяването са развили и пневмония [114]. Слабост на дихателната мускулатура и нарушена костна структура на гръдния кош, вследствие хипокалциемията с или без тежки деформации са сред вероятните предразполагащи фактори за нарушен белодробен кърмплайънс, намалена вентилация и създаване на условия за инфекция [115]. Допълнителен фактор са хранителните дефицити, характерни за деца с рахит.

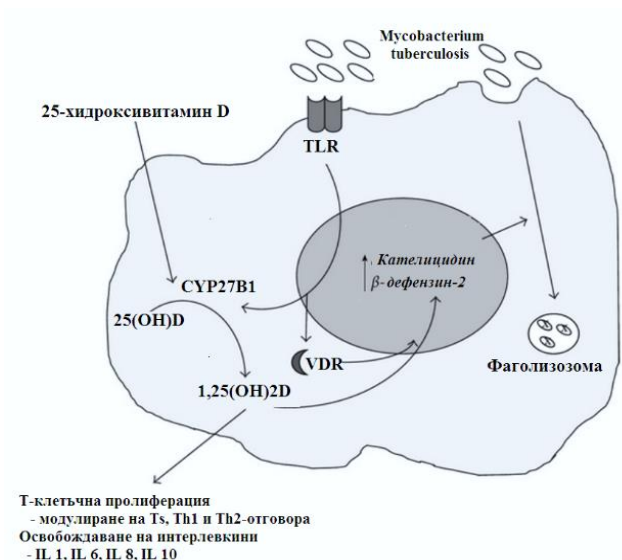
Следващите съобщения за посочената асоциация се намират в многобройните проучвания върху *M. tuberculosis*, публикувани в последните 30 години.

Посочва се връзката на понижените концентрации калцитриол с тежестта на протичане и възприемчивостта към туберкулозната инфекция [116, 117].

След 2004 год., когато се изяснява в детайли механизмът на действие на витамин D в алвеоларния макрофаг при туберкулозата той се превръща в прототип за ролята на витамин D при респираторните инфекции изобщо (вж. глава 2).

На основата на вече разгледаните имунологични механизми се базират значителен обем обсервационни и експериментални изследвания относно влиянието на витамин D при инфекциите на дихателната система при деца. Най-вероятната причина за това е, че в детската възраст те съставляват основен дял от заболяванията, водещи до повишена смъртност. Те заемат първо място сред общата заболяемост при децата [118].

Пикът на вирусните инфекции, например, които се наблюдава през зимата съвпада напълно със сезонното намаляване на серумното ниво на 25(OH)D, поради редуцираното слънцеогряване и съответно намалена кожна продукция в комбинация с изчерпване на циркулиращия витамин D. Много автори възприемат този факт като пряко доказателство за неговата роля [51].



Фигура 4: Алвеоларен макрофаг. Механизъм на локална активация на витамин D [119]; DBP – витамин D-свързващ протеин; CP27B – 1-α хидроксилаза; CP24A и CP24A-SV – ензими, инхибиращи продукцията на активния метаболит на витамин D

В допълнение, дефицита на витамин D при бременни жени е свързан с повишен риск от развитие на респираторни заболявания при новородените, поради което много изследователи са разработили протоколи за суплементация на бременните с оглед предотвратяване не само на рахит, но и на редица други състояния.

4.3. Роля на витамин D при острите инфекции на горните дихателни пътища в детската възраст

4.3.1. Остър тонзилит

Острият тонзилит (или ангина) е сред най-честите причини за визити при лекаря, особено в амбулаторни условия. Най-честите причинители са вирусни инфекции, а от бактериалните причинители за детската възраст значение има *S. pyogenes*. В литературата не се намират екстензивни проучвания за връзката на острата ангина с хиповитаминоза D. В едно сравнително малко проучване на Reid и съвт., включващо 33 деца, след проведена тонзилектомия, поради развитие на сънна апнея или затруднено дишане след измерване на няколко показателя, сред които и статус на витамин D се установява, че само 15.6% от тези деца са били с дефицитни нива [120]

В друго проучване се посочва асоциация на серумното ниво на витамин D с по-високата честота на остра ангина, след сравнение статуса на болни и здрави деца. Стрептококовият тонзилофарингит се среща по-често при дефицит на витамин D според проучване, включващо възрастни пациенти [121].

4.3.2. Риносинуит

Около 5% от всички инфекции на ГДП в детската възраст се усложняват със синуит. Едно голямо проучване с ретроспективен характер, публикувано в последните години не открива разлика в статуса на витамин D на болни с остър риносинуит и здрави деца. При децата, за които се е установило, че заболяването има алергична генеза и протича с полипоза се установяват значимо по-ниски нива на витамин D.

Същите резултати са потвърдени при изследване у възрастни [122, 123]. В същото проучване е потвърдена зависимост между експозицията на тютюнев дим и процесът на активиране на витамин D и регулацията на инфламаторния процес.

Установени са понижени нива на витамин D при изложените на цигарен дим участници. Това насочва мисленето към наличие на предполагаем проинфламаторен механизъм, по които той намалява нивото на витамина в серума.

4.3.3. Остър среден отит

Острият среден отит е честа инфекция сред педиатричната популация, чиято честота според различни източници в кърмаческа възраст достига до 50% [124]. Повечето от тези деца имат рецидивиращи отити (три или повече инфекции за 6-месечен период или повече от 4 за едногодишен период). Съобщава се, че наред с общите превантивни мерки – продължително естествено хранене, намаляване експозицията на цигарен дим, пневмококова и противогрипна имунизация, супрелемтацията с витамин D има място в превенцията на този вид инфекция [125, 126].

Едни от първите проучвания по този проблем включват деца в училищна възраст, при които повишената честота на диария, повръщане и болки в ушите се асоциира с дефицит на витамин D [127]. Впоследствие Cavig и сътр. провеждат рандомизирано проучване и

доказват значимо по-ниски серумни нива на витамин D при деца, болни от остър отит, отколкото при здрави контроли, съответно предполага роля на витамин D дефицита при заболяемостта от това състояние [128]. При деца с анамнеза за остър отит, приемали 1000 IU дневно витамин D в продължение на 4 месеца се установява значително намалена честота на заболяването в сравнение с деца, получавали плацебо за същия период. Приемът на 1000 IU/дн. е повишил серумната концентрация на витамин D до ≥ 30 ng/mL (75 nmol/l), което се асоциира от своя страна със значително по-нисък риск от усложнена инфекция.

4.4. Роля на витамин D при острите инфекции на долните дихателни пътища в детската възраст

4.4.1. Остър бронхиолит

ази патология е твърде често срещана в детската популация и е една от основните причини за хоспитализация на деца под 5 годишна възраст. Причина е за 1.4 милиона смъртни изхода в същата възраст годишно [129]. Наред с първите съобщения за повишена честота на ИДДП при деца с рахит, могат да се намерят и други, които показват обратната зависимост – деца с повишена честота на ИДДП имат повишена заболяемост от рахит т.е. от заболяване, за което е доказано, че се причинява от дефицит на витамин D [130]. Wayse и съавт. доказват в едно проучване върху хоспитализирани деца, които са имали субклиничен недостиг на витамин D, без да са развили рахит и намират корелация между понижените плазмени нива на витамин D и намалената продължителност на естественото хранене и повишената честота на инфекции на долните дихателни пътища [131].

Мета-анализ на рандомизирани контролирани проучвания показва, че профилактичният прием на витамин D значително намалява вероятността за боледуване от инфекции на ДДП [132]. Друго проучване посочва повишената честота на инфекции на ДДП при деца в периода от раждането до 2-годишна възраст, при които е установено понижено ниво на витамин D в пълна връв.

За най-честия етиологичен причинител на острия бронхиолит RSV (респираторно-синцитиалния вирус) и протективната роля на витамин D също се откриват данни. Витамин D намалява възпалителния отговор на респираторния епител в условията на инфекция с RSV, така че инфекцията протича със значително по-малка тежест. Редица проучвания доказват понижени нива на витамин D при кърмачета с доказана RSV-инфекция [133, 134]. Някои

съобщения, обаче не доказват корелация между серумното ниво на витамин D и възникването на инфекции на долните дихателни пътища [135].

4.5. Витамин D и пневмония, придобита в обществото

ППО е най-честата причина за хоспитализация в педиатричната популация и първа по честота причина за детска смъртност при пациенти под 5 годишна възраст [109]. В развиващите се страни ППО са по-чести и по-тежко протичащи заболявания в сравнение с европейските държави и Северна Америка. Приблизително 30% от детската смъртност по причини се отдава на пневмонията в развиващите се държави, като 2/3 от заболяемостта се наблюдава в кърмаческия период.

Сравнително висока е детската смъртност от болести на дихателната система в България - 63.1 на сто хиляди живородени, вкл. пневмония, на която се дължат 68% от смъртните случаи (данни на МЗ от 2016 год., публ. 2018 год.).

В световен мащаб продължават да се изучават рисковите фактори за развитие на това заболяване с цел намаляване на честотата му, както и честотата на усложненията му, които биха довели до трайни последици за развитието на децата. Етиологични агенти за развитие на ППО са вируси, бактерии, гъбички и микоплазми. Как ще протече заболяването зависи от възрастта и общото здравословно състояние на детето, като за отделните възрастови периоди са характерни различни причинители.

Поради вече доказаното участие на витамин D като модулатор на имунните реакции в условията на антигенна стимулация, в последните повече от 20 години вниманието на изследователите се насочва към него, като един възможен фактор при превенцията на заболяването остра пневмония при деца и възрастни.

4.5.1. Нива на витамин D при пневмония и сравнението им с нивата на здрави контроли

В литературата преобладават проучвания, посочващи сигнификантно по-ниски нива на серумен витамин D при болни от остра пневмония деца, в сравнение със здрави контроли. Това е водещият критерий, спрямо който изследователите асоциират по-високата честота на заболяването с дефицита на витамин D. На таблица 2 са показани някои проучвания по

темата [136]. Изследвани са деца, хоспитализирани с остра пневмония и е потърсена разлика между нивата на витамин D при тях и контролни групи на същата възраст. В следващата глава са цитирани някои допълнителни резултати от тези проучвания

Автори на проучването	Място на провеждане	Възраст на изследваните	Ниво на витамин D (nmol/l)				Наличие на значима разлика
			Пневмония	n	Контрола	n	
McNally, 2009	Канада	< 5 год.	81±40	105	83±30	92	няма
Roth, 2009	Канада	1 – 2 год.	77±24,2	64	77,2±20,4	65	няма
Odowole, 2010	Нигерия	2 мес. - 5 год.	104±59	24	130±107	10	има
Roth, 210	Бангладеш	1 – 1.9 год.	29,1±17,2	25	39,1±9,4	25	има
Wayse, 2004	Индия	2 – 5 год.	22,8±8,4	80	38,4±18,9	70	има
Ehab, 2010	Египет	2 – 5 год.	37.6±21.1	40	87.25±18.4	40	има
ГР.uo, 2017	Китай	0-7 год.	50	236	66.7	271	няма
Jat, 2016	Индия	< 1 год.	17	50	18,25	50	няма

Таблица 2: Проучвания, относно ролята на витамин D за възникването на острата пневмония при хоспитализирани деца.

4.5.2. Асоциация на витамин D с възникването и протичането на острата пневмония

Muhe и сътр. през 1997 год. изследват 521 деца с пневмония в Етиопия и установяват, че 210 от тях имат клинични белези на рахит. След анализ на допълнителните фактори, които биха могли да доведат до погрешни заключения – многодетност в семейството, поредност на раждането, продължителност на естественото хранене, авторите заключават, че дефицитът на калций и витамин D е важен предразполагащ фактор за развитие на пневмония при децата под 5 годишна възраст в развиващите се страни. [137].

Някои данни посочват важността на полиморфизмите на гена за VDR по отношение рискът от появата на ППО. Едно проучване в Китай, проведено през 2015 год. анализира полиморфизмите на гена за VDR при болни и здрави деца и установява, че rs2239185

генотипът може да се свърже с по-висок риск от развитие на ППО, а rs2239185 – с по-голяма тежест на протичане на заболяването [138].

Според данни от 2013 год. на Ren и сътр. в група от 103 деца с ППО се установяват значимо по-ниски нива на витамин D при децата, при които ходът на заболяването е бил тежък, в сравнение с групата от деца, които са имали по-лек клиничен ход на заболяването. Не се е намира значима разлика между статуса на витамин D при деца с очакван ход на заболяването и здрави контроли [139].

Zhou и сътр. правят сравнение на статуса на витамин D, както и нивото на някои други витамини и микроелементи при деца с ППО и група от здрави деца. Някои от болните са получавали суплементация. Установява се, че в групата на болните от ППО деца, които са имали и астма нивата на витамин D са значимо по-ниски, отколкото в групата без астма. По-ниски нива на витамин D са имали децата с по-продължителен болничен престой. Групата на получаващите витамин D деца са пролежали по-кратко. Намерените разлики, обаче не са имали статистическа значимост [140].

Друго проучване, включващо 568 деца с тежка пневмония за двугодишен период, посочва връзката на статуса на витамин D при деца с остра пневмония и крайният резултат от лечението. При деца със серумен витамин D < 50 nmol/l се наблюдава значително по-висок риск от неуспех от медикаментозната терапия и по-голяма продължителност на заболяването. Статусът на витамин D при децата с ППО се обсъжда като независим рисков фактор с предиктивна стойност при успеха от лечението. Авторите препоръчват повишаването на серумното ниво на витамин D > 50 nmol/l. Необходимо е потвърждаване на техните изводи чрез провеждане на рандомизирано плацебо-контролирано проучване, чиято таргетна група се препоръчва да бъде съставена от пациенти с доказана остра пневмония с вирусна етиология [141].

При хоспитализирани с пневмония деца на възраст 1 мес. – 14 год, значимо по-ниски нива са установени при децата на апаратна вентилация, в сравнение с конвенционално лекуваните (32.2 nmol/l срещу 52 nmol/l) [142].

Данни на Iqbal и съавт. от 2013 год. показват, че от избраните 38 болни и 83 здрави деца за тяхното проучване 64,8% имат недостатъчни серумни нива на витамин D, а 31% са с дефицит. Между хиповитаминоза D и възникването и тежестта на пневмониите, обаче не се доказва сигнификантна зависимост [143].

Резултати на McNally и сътр. от 2009 год. показват, че няма разлика в статуса на витамин D при здрави и болни деца с пневмония. Сигнификантно по-ниски стойности са имали болните, лекувани в интензивно отделение – 49 nmol/l. Обобщените данни от проучването не доказват, че статуса на витамин D има отношение към възникването на ППО, но насочва вниманието към имуномодулаторната функция на витамин D и възможността той да повлиява тежестта на протичането на пневмонията [144].

Haider и съавт. През 2010 год. публикуват проучване, което включва 137 пациенти с тежка пневмония и усановява, че при 74% от тях се диагностицира рахит с най-висока честота във възрастта 2 до 12 месеца. Това проучване акцентира на пневмонията като една от честите причини за диагностициране на рахит, т.е. доказва връзката на тежестта на респираторните заболявания с тежкия дефицит на витамин D [145].

Индийско проучване от 2016 год. установява тежък дефицит при хоспитализирани болни и здрави деца на възраст до 1 година, където серумното ниво на витамин D е < 20 nmol/l. Изследователите не намират значима разлика между серумните концентрации на витамин D в двете групи. Няма данни нивото на витамин D да повлиява тежестта и хода на заболяването в условията на тежък дефицит [146].

4.5.3. Витамин D като фактор при прогнозата на острата пневмония

Мета-анализ, включващ 6 големи проучвания върху витамин D и честотата и тежестта на протичане на пневмонията при тежко болни, хоспитализирани пациенти, сред които и деца, показва, че ниските серумни нива на 25(OH)D се асоциират с повишена смъртност при тези пациенти. Дефицитът на витамин D се разглежда като фактор, предсказващ неблагоприятен ход на заболяването [147].

Според друго голямо проучване върху 272 хоспитализирани болни с тежка пневмония, дефицит на витамин D (<50 nmol/l) се установява при 53%. Намира се асоциация на нивата на витамин D с тежестта на заболяването по критериите – ниво на CRP, левкоцити, кортизол, интерлевкини, PSI и CURB-65 индекси за тежест при постъпването. Изследователите посочват статуса на витамин D като независим предиктор за смъртността от пневмония за 30-дневен период. Прогностичната стойност на PSI-индексът значително се повишава, ако той се отчита в комбинация със серумното ниво на витамин D [148]. Тези изводи се потвърждават от друго подобно проучване с 241 пациенти, при което повишената смъртност от пневмония при дефицит на витамин D се посочва за по-дълъг период [149]. При пациенти

с вентилатор-асоциирана пневмония, понижените нива на витамин D се асоциират с удължен престой в интензивно отделение и увеличен болничен разход за тези пациенти [150].

Статусът на витамин D при децата с ППО се обсъжда като независим рисков фактор с предиктивна стойност за успеха от лечението. Дефицитът на витамин D се асоциира с по-тежко протичане на заболяването [141].

4.6. Профилактика и лечение с витамин D

Друг аспект на разглеждания проблем са възможностите витамин D да се използва при лечението на ППО и дали суплементацията в хода на заболяването повлиява крайния резултат.

Manaseki-Holland и съавт. не намират значима разлика по отношение времето за възстановяване между болни деца, приемали 100 000 IU 25(OH)D и други, приемали плацебо (105). Въпреки това, рискът от повторно заболяване 90 дни след първото боледуване от ППО е по-нисък при групата приемала витамин D.

Според Choudhary и сътр. приемът на 1000 – 2000 UI витамин D дневно за 5 дни няма допълнителен благоприятен ефект за оздравяването от ППО при деца под 5 год. възраст [151].

Мета-анализ от 2013 год. включващ 653 деца с тежка пневмония, не установява повлияване на хода на заболяването от допълнителния прием на витамин D. Суплементацията с витамин D е провеждана в дневни дози както следва: под 5 годишна възраст с 1000 UI, а над 5 години – 2000 UI. Не е намерена разлика в продължителността на болничния престой, нормализиране на сърдечната и дихателната честота, както и овладяване на дихателната недостатъчност при болните деца с и без допълнителен прием на витамин D [152].

Суплементацията с високи дози витамин D не намалява риска от остра пневмония в детската възраст според едно голямо приучване, включващо 1524 деца. Еднократното перорално приложение на 100 000 UI витамин D на 3-месечен интервал за общо 18 месеца при деца развили първи епизод на остра пневмония във възрастта 1-11 месеца не допринася за намаляване на риска от повторение на същото заболяване [153].

Проучване върху 453 деца с пневмония установява, че еднократна болус-доза от 100 000 IU към антибиотичната терапия за лечение на пневмония може да редуцира броя на следващи епизоди от остра пневмония при деца [142].

Мета-анализ, включващ 25 рандомизирани проучания и 11 321 лица от всички възрасти показва, че суплементацията с ежедневни или седмични дози намалява честотата на острите инфекции на дихателната система, особено, когато изходната серумна концентрация на витамин D е под 25 nmol/l. Не се намира значима асоциация на нивата на витамин D и общата смъртност сред изследваните [113].

Някои автори подчертават по-голямата ефективност на ежедневните дози за поддържане на серумните нива на витамин D в сравнение с прилагането на големи дози през големи интервали. Полуживотът на болус-дозата от 100 000 IU, например е около 50 дни, а времето за достигане на достатъчни плазмени нива след приложението ѝ е 5 дни – обичайният период за лечение на неусложнена пневмония.

5. Статус на витамин D

5.1. Дефиниция

Съгласно препоръките на Американския Институт по Медицина като най-достоверен показател за оценка статуса на витамин D в организма се изследва плазмената му фракция 25(OH)D (Institute of Medicine, IOM).

25(OH)D има полуживот около 2-3 седмици. Той отразява както алиментарният, така и синтезирания в кожата под действието на слънчевите лъчи. Въпреки, че 1,25(OH)₂D е биологично активната форма, той не е идеален маркер за статуса на витамин D. Полуживотът му в циркулацията е едва 4-6 часа, при нива хиляда пъти по-ниски от тези на 25(OH)D. [115] [154]. При състояние на дефицит увеличената секреция на паратхормон, засилва реналната продукция на 1,25(OH)₂D. Стига се до нормални или повишени нива на 1,25(OH)₂D у хора с подлежащ дефицит. Това прави анализа на 1,25(OH)₂D неефективен за измерване на статуса на витамин D. Изследването му е ключово при диагностиката на някои придобити и наследствени разстройства на калциевия метаболизъм.

5.2. Препоръки за достатъчни нива

Няма единен консенсус както за достатъчни, така и за недостатъчни и дефицитни нива за различните възрасти. Това се дължи на множеството фактори, влияещи върху поддържането на оптимални плазмени нива на витамин D [155]:

Проведените до момента популационни проучвания дават различни дефиниции за дефицит, недостатъчност и оптимални нива. Тъй като съществуват големи вариации в концентрацията на витамин D при различна географска ширина, възприето е оптималното ниво на витамин D да се определя според търсените ползи. За оптимално усвояване на калция и недопускане на вторичен хиперпаратиреоидизъм т.е. за профилактика на костните заболявания е необходимо поддържане на плазмено ниво на 25(OH)D от поне 50 nmol/l, а според повечето експерти - до 75 nmol/l. За постигане на неklasическите ефекти на витамин D, обаче е необходимо по-високо ниво, което трябва да бъде поне 75 nmol/l [156]. Например, според авторите, необходимата минимална концентрация на витамин D за профилактика на респираторните инфекции трябва да бъде 95 nmol/l [157]. С намален риск от сърдечно-съдови заболявания се асоциира ниво от поне 80 nmol/l [158]; за превенция на малигнените заболявания – поне 100 nmol/l [159]; за намаляване неонаталната смъртност – поне 75 nmol/l [160]. Изследванията се провеждат предимно върху възрастни пациенти, докато при децата те са значително по-малко.

Повечето изследователи препоръчват минимум 100-110 nmol/l. Токсичност не се съобщава преди достиган на плазмени нива от 250 nmol/l [161].

Фактор	Влияние върху серумното ниво на витамин D
Възраст	при новородените нивото на витамин D зависи от майчиното; при хора в напреднала възраст е ограничено излагането на слънчева светлина, поради редица причини (имобилизация, намалено излагане на слънчева светлина, намалена абсорбция, влошена бъбречна и чернодробна функция)
Пол	при жените се установяват по-ниски нива на витамин D, особено по време на лактация, през бременността, както и при тези, които поради религиозни причини покриват голяма повърхност от телата си целогодишно

Тип кожа	наблюдаваният по-често дефицит на витамин D при лица с по-пигментирана кожа вероятно се дължи на повишеното количество меланин, който е естествен инхибитор на синтеза на витамин D
Сезонност	най-високи са концентрациите в началото на есента, а най-ниски при прехода зима-пролет
Географска ширина	нивото на витамин D намалява с отдалечаване от екватора
Надморска височина	При по-голяма надморска височина нивото на витамин D е по-високо, поради по-краткия път на UVB-лъчите до повърхността на Земята.
Неефективно UVB-лъчение	замърсяване на въздуха, използване на слънцезащитни средства
Наднормена телесна маса	като мастноразтворим витамин той се депозира в мастната тъкан, което намалява плазмената му концентрация.
Обогатяване на храните с витамин D	В някои страни, като САЩ и Канада се фортифицира мляко, натурални сокове и др. В Холандия – маргарин;
Живеещи в социални институции	Полифакторно обусловен дефицит на витамин D

Таблица 3: Фактори, повлияващи нивото на витамин D

Като основен източник на витамин D за всички възрасти се посочва полученият в кожата под въздействие на ултравиолетовата светлина. Второстепенни източници са храните от растителен произход, съдържащи витамин D₂, и храните от животински произход, основно мазните риби (сьомга, скумрия) като източник на витамин D₃. Количеството на витамина в храните е твърде недостатъчно и не може да компенсира другите начини за постъпването му в организма.

Референтна организация	Дефицит	Недостатъчност	Достатъчност
ИОМ 2011	< 30	30 – 50	>50
ES	<50	50 – 75	>75
КДОQI*	<37.5	37.5 – 75	>75
БДЕ 2012	<25	25 – 49.99	>50
ААСЕ, 2010	-	-	75 -150
GRIO, 2012	25	25 - 75	>75
ESCEO, 2013	-	>50	>50/>75
ЕАР, ESPGHAN*	<25	25 - 50	>50
PSP*	50	50-75	>75
САР*	<25	25-75	>75
ААР*	<30	30-50	>50

Таблица 4: Граници за дефицит, недостатъчност и достатъчни серумни нива на 25(OH)D в nmol/l, според различни референтни организации; * - валидни за детската възраст

ИОМ – Institute of Medicine; **ES** – Endocrine Society; **КДОQI** - National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (САЩ) **БДЕ** – Българско дружество по ендокринология; **GRIO** - Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses; **ААСЕ** – American Association of Clinical Endocrinologists; **ЕАР** – European Academy of Pediatrics; **САР** – Canadian Academy of Pediatrics; **PSP** – Polish Society of Pediatrics; **ESPGHAN** – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; **ААР** - American Academy of Pediatrics.

5.3. Генетични аспекти

В последните години независими проучвания показват, че при синтеза, метаболизма и транспорта на витамин D участват гени, отговорни за 5-10% от вариациите в статуса на витамин D. Засега тези отклонения се считат за съизмерими със сезонните промени при една и съща популация от хора, а са неизмеримо по-малки от разликите в статуса на витамин D между отделни популации. Полиморфизъм на гена за DBP дава ясно обяснение за разлики в серумните нива на витамин D при едни и същи други условия, но клиничното приложение на тези открития все още се изяснява [162, 163].

За генът за VDR с локализация 12q13.1, са установени някои полиморфизми, които се асоциират с определени заболявания, някои от тях, респираторни. Това означава, че не само

дефицитът на витамин D се асоциира с повишен риск от дадено заболяване, а роля при развитието му играят и някои индивидуални особености на генно ниво [164]. Липсва достатъчно разбиране, относно функционалните ефекти на вариантите на VDR. Това ще доведе до разширяване обема на проучванията по темата в следващите години.

5.4. Дефицит на витамин D в детската възраст – световен здравен проблем

През последните 20 години в световен мащаб се установява широко разпространение на недостига на витамин D. Информацията за детската възраст е по-ограничена в сравнение с данните за възрастните. Вариращите граници при оценка на статуса на витамин D, разликите в лабораторни методи, сезона при изследване на пробата, географската ширина, липсата на репрезентативни проучвания са факти, които допълнително затрудняват анализа на резултатите. Въпреки това, получените данни доказват несъмнено по-ниски от препоръчителните нива на витамин D при децата, което от клинична гледна точка не може да се пренебрегне. Популационните проучвания, проведени до момента сочат, че нива < 50 nmol/l се намират във всички възрастови групи, като най-висока е честотата им при момичета от Средния Изток, при новородените ($> 50\%$) и при юношите (33,5%) [165].

В европейските страни нива на серумен 25(OH)D < 30 nmol/l се установяват при 5-15% от децата на възраст от 1 до 18 години [166]. Ниво < 50 nmol/l имат 42-58% от подрастващите, а популационно проучване в Германия показва, че този процент при кърмачетата достига 69. Почти всички (98%) подрастващи и 81% от юношите имат нива < 75 nmol/l [167].

Най-висока честота на дефицит се открива при децата в Средния Изток, където кърмачетата с ниво < 30 nmol/l са 86% в Иран, 81% в Саудитска Арабия и 93% в Турция. Нива < 50 nmol/l имат 35-36% от децата между 1 и 18 годишна възраст. 54 до 98% от всички деца не достигат препоръчителното ниво от 75 nmol/l [168, 169, 170].

В Северна Америка, нива < 30 nmol/l се срещат сравнително рядко, особено в Мексико, където при подрастващите честотата е под 1% [171]. В САЩ ниво < 50 nmol/l е по-често при кърмачетата (46%), отколкото юношите (31-33%), а най-често е при тъмнокожите юноши (до 50%). Подрастващите с нива < 50 nmol/l в САЩ са само 16%. В Северна Америка децата с нива под препоръчителните 75 nmol/l са 28 – 55%, т.е. много по-

малко, отколкото в страните от Средния Изток [172, 173]. Основна причина за това е обогатяването на храните с витамин D в САЩ и Канада.

В Китай, дефицит при кърмачетата не се наблюдава (<1%), а нива < 50 nmol/l имат само 5% от децата под 1 год. При подрастващите и юношите нива < 30 nmol/l също имат пренебрежително ниска честота – 1-3%. Нива < 50 nmol/l се наблюдават при 22-40% от подрастващите и до 46% от юношите. Въпреки липсата на значителни дефицити, тук също не се достигат препоръчителните нива. 34-90% от децата, особено в юношеска възраст са с нива < 75 nmol/l [174].

За Африка данните са твърде ограничени, особено за по-големите деца. При кърмачетата в Танзания нива < 50 nmol/l се откриват при 56%, а в Южна Африка само 7% от подрастващите са с недостатъчни нива [175].

В Австралия с нива < 50 nmol/l са 40% от кърмачетата [176]. За останалите възрастови групи липсват проучвания.

За Южна Америка и повечето африкански държави също липсват популационни проучвания относно статуса на витамин D при децата. За популацията от възрастни в европейските държави недостатъчност се срещат при 29-78%. По света най-нисък статус на витамин D се наблюдава при жените, особено в Средния Изток. При сравнение на две големи популационните проучвания в САЩ от 1988-1994 и 2000-2004, се установява, че има значителен спад в статуса на витамин D при възрастни. Вероятни причини са затлъстяването, намалената консумация на витамин D-съдържащи храни и употребата на слънцезащитни средства.

През 2012 г. проф. Анна-Мария Борисова и колектив представят мащабно мултицентрово проучване на Българското дружество по ендокринология относно статуса на витамин D при възрастни в България. Разпространението на дефицит и недостатъчност сред изследваните от различни населени места в България е значително. Общо 75,8% от всички 2032 лица са с поднормени нива на витамин D. Дефицитът е по-чест у женския пол. Едва 24,2% са с достатъчни нива, при норма 50 nmol/l [177, 178].

За детското население в България не е провеждано комплексно популационно проучване относно статуса на витамин D.

През 2019 г. Йорданова и сътр. публикуват предварителни данни от проучване на статуса на витамин D при деца в училищна възраст. При изследване на 102 деца през лятно-есенния

период се установяват нива > 50 nmol/l при 71,57%, а през а през зимно-пролетния, когато са изследвани 36 деца – 72,22%. Нива < 30 nmol/l имат съответно 4,9 % и 5,6% [179].

5.5. Основни фактори за намален кожен синтез на витамин D

Кожният пигмент меланин абсорбира UV лъчите и може да редуцира витамин D3 синтезата до 90%. Това обяснява повишената честота на дефицита му при населението с по-тъмна кожна пигментация, която изисква по-продължителна експозиция за синтезиране на същите количества витамин D, в сравнение с индивидите с по-светла кожа. [180].

Други фактори, повлияващи кожния синтез са: употреба на слънцезащитни продукти, време на деня, сезон, географска ширина, надморска височина, замърсяване на въздуха. Така например, с увеличаване на зенитния ъгъл на слънчевите лъчи, както това е през зимата, рано сутрин и късно следобед се удължава пътят на UVB-лъчите през озоновия слой на стратосферата, което води до повишена абсорбция и разсейване. По тази причина под и над 33 градуса географска ширина през зимата кожният синтез на витамин D е силно редуциран. Независимо дали човек се намира на Екватора, където слънцеогряването е целодневно или е в отдалечените от него северни или южни географски ширини, синтезът на витамин D се осъществява в часовете между 10 и 15ч [181]. Затова съгласно указанията на Американското Общество по Ендокринология се препоръчва излагане на слънце два-три пъти седмично по 5-15 мин само на крайниците на разсеяна слънчева светлина в упоменатите часове. Това се счита достатъчно за ендогенното производство на необходимото количество витамин D в организма.

Животът във високо-урбанизирани райони с повишено замърсяване на въздуха при високи концентрации на азотен оксид и озон също допринася за намален кожен синтез [182]. Друга причина за липсата му е абсорбцията на UVB-лъчите от стъклени повърхности.

Използването на слънцезащитни средства (с SPF 30 или повече) възпрепятства абсорбцията на ултравиолетовите лъчи в епидермиса и дермата до 90-95%, и съответно пропорционално намалява и продукцията на витамин D в кожата.

5.6. Рискови групи за развитие на дефицит

- Кърмачета – не се допуска излагане на пряка слънчева светлина, поради повишената пропускливост и ранимост на кожата, а трансплацентарно преминалият от майката витамин D е недостатъчен. В началото на миналия век заболяемостта от рахит е достигала епидемични размери, което след откриването на витамин D е наложило въвеждането на допълнителен прием, практика, която се спазва до днес.
- Естествено хранене - кърмата съдържа не повече от 25 - 78 IU/1l [183]. Ако кърмачката е с дефицит на витамин D, това съдържание е дори по-ниско. По тази причина са разработени национални програми за превенция на дефицита на витамин D чрез суплементация на кърмачетата през първата година. В нашата страна нуждите са определени а 400-600 IU витамин D3/дневно при доносни и два пъти по-висока доза при недоносни кърмачета.
- Наднормена телесна маса – поради маснатата разтворимост на витамин D лица с повишен BMI могат да имат нужда от 2 пъти по-високи дози.
- Хронични заболявания – нарушена чревна резорбция, чернодробно и бъбречно увреждане и други. Дозата се адаптира след измерване серумната концентрация на витамин D.
- Медикаменти – антиепилептичните средства (фенобарбитал, карбамазепин, окскарбазепин и др.) нарушават чернодробния метаболизъм на витамин D.

5.7. Препоръки за прием на витамин D

Единен консенсус по отношение суплементацията с витамин D при здравите лица няма. Референтните организации не пренебрегват натрупалите се данни в посока глобален дефицит на витамин D и ревизират препоръките си. Някои от тях, като например американската *Endocrine Society* счита, че има достатъчно основание да повиши препоръките за прием на витамин D на база здравните ползи от неklasическите му ефекти, които се проявяват при по-високи серумни нива, докато Институтът по медицина смята, че няма достатъчно доказателства за тях. Разлики в становищата има и по отношение лечението на дефицита [184].

Провеждането на профилактика на рахита в кърмаческата възраст е общоприето. Дозите варират между 200 и 850 IU/дневно. За недоносените препоръките са широки – от 200 до

1000 IU/дн. За възрастовата група 1-3 год. СЗО все още препоръчва 200 IU/дневно. В Германия, Франция и Швейцария дневната доза е 800 IU/дн; Франция – 1000-1200 IU/дн. При по-големите деца дозите са от 200IU/дн (стари препоръки в Русия) до 800 IU. С изключение на Корея, където суплементацията е намалена от 400 IU на 200 IU, в последните години се наблюдава повишаване на препоръките за дневен прием на витамин D. Във Франция, за децата от 18 месеца до 18 години се препоръчват 2 болусни дози от 80 000 до 100 000 IU всяка зима, през месеците ноември и февруари [185].

Възрастова група	Препоръчителни дневни нужди (IU/дневно)	Серумно ниво на 25(OH)D nmol/l при съответната препоръчана дневна доза	Горна граница на безопасната доза IU/дневно
0-6мес	400	50 nmol/l	1000
6-12 мес	400	50 nmol/l	1500
1-3 год.	600	50 nmol/l	2500
4-8 год.	600	50 nmol/l	3000
9-13 год.	600	50 nmol/l	4000
14-18 год.	600	50 nmol/l	4000

Таблица 5: Препоръчителен прием на витамин D според последния консенсус на IOM от 2010 год.

Все още не се препоръчва рутинно изследване серумното ниво на витамин D. За поддържане на оптимална концентрация е необходимо суплементацията да става с витамин D3, тъй като витамин D2, който се внася предимно от хранителни източници показва ефективност 30% от тази на витамин D3, съответно е възможна необходимостта от дву- и трикратно повишаване на дозата му. В България е прието витамин D2, съдържащи препарати да се използват само за профилактика, но не и за лечение на дефицитни състояния.

Съществуват различни режими и начини на приложение на необходимите дози. Възможен е високо-дозов режим, при които се приемат еднократно 50 000IU перорално на всеки 3-8 седмици или широко-възприетия режим на еднократните дневни дози (по-често срещан в практиката [161]).

В нашата страна нуждите са определени на 400-600 IU витамин D3/дневно при доносени и два пъти по-висока доза при недоносени кърмачета.

6. Проучвания в България

През 2012 год. Георгиева и сътр. изследват статус на витамин D при 44 деца с бронхо-обструктивен синдром и установяват дефицит при 47,27% , като това са предимно деца с инфекции на горните дихателни пътища. Не се установява корелационна зависимост между ниските нива на витамин D и честотата на астмата. Дават се препоръки за оценка на статуса на витамин D при често боледуващите деца, с оглед намаляване на епизодите на бронхиална обструкция [186].

През 2018 год. Великова и съавт, публикуват проучване върху статуса на витамин D при деца на възраст 4-17 год. с хронични заболявания на белия дроб (астма и кистична фиброза). При сравнение със здрави контроли, разлика в средните нива на витамин D не се открива, но дефицитът е с по-висока честота при болните. Серумните нива при деца с астма, кистична фиброза и здрави деца са съответно 37.6 nmol/l, 44.2 nmol/l и 36.05 nmol/l. Препоръчва се поддържането на достатъчни нива за оптимизиране контрола на хроничните белодробни заболявания в детската възраст [187].

През 2016 год. Хитрова и сътр. установяват значителен дефицит на витамин D при 65,8% от преждевременно родили жени (преди 32 г.с.) и при 50,4% от техните деца. Потвърждава се сигнификантно позитивна корелация между майчини и детски витамин D нива при раждането. Предложен е алгоритъм за проследяване на витамин D статуса и калциево-фосфорната обмяна при предтерминно родени деца с цел оптимизиране на постнаталният му внос и превенция на остеопения. При това проучване не е намерена корелация между честотата на бронхо-пулмоналната дисплазия, която е по същество респираторно заболяване на долните дихателни пътища при недоносени деца и статуса на витамин D [188] [189].

Меков и съавт. изследват нивата на витамин D при възрастни пациенти с ХОББ и установява високата честота на недостатъчност и дефицит. Намира се значима корелация между ниските нива на витамин D и влошената белодробна функция при тези пациенти, при които болничният престой е удължен [190].

В достъпната литература не се намират български проучвания, относно нивата на витамин D при остри заболявания на долните дихателни пътища и ролята им в тежестта на протичане на пневмонията в детската възраст.

В заключение, за последните 20 години в световната литература се натрупват голямо количество данни, относно неklasическите функции на витамин D и тяхната проява при високи серумни нива от дотогава установените. Разширяването на познанията, относно ключовата роля на витамин D за имунния отговор при деца и възрастни довежда до многобройни клинични проучвания, за изясняване ролята му при едни от най-честите заболявания в детската възраст – заболяванията на дихателната система.

Поради сложността на метаболизма на витамин D и многобройните фактори, оказващи влияние върху него (на биохимично, клетъчно и генетично ниво), при изследване на връзката на статуса на витамин D с честотата или тежестта на което и да е заболяване, в литературата се посочва основно терминът „асоциация“, а не причинно-следствена връзка. Тежният дефицит на витамин D води до голяма част от костните заболявания при хората в различните възрастови групи. Той е основната причина за витамин D-недоимъчния рахит при децата и остеомаляцията при възрастните. Заболяемостта от тези състояния е в пряка връзка с дефицита на витамин D. Клинични и епидемиологични проучвания посочват връзката на дефицита на витамин D с повишения риск от респираторни заболявания. Понижените нива на витамин D се асоциират с повишена заболяемост, но няма достатъчно данни, за да се установи, че това е причинно-следствен фактор. Изследователите установяват тенденция към глобален недостиг и дефицит на витамин D, включително в развитите страни. Данните, относно профилактичната роля на витамин D при социално-значимите заболявания не могат да бъдат пренебрегнати. Това доведе до преразглеждане и повишаване на препоръките за прием на витамин D в последните 10 години. Някои референтни организации, обаче считат, че до момента натрупаните доказателства са недостатъчни, за да потвърдят ползите от поддържане на високи серумни нива на витамин D, поради което се препоръчва изследванията да продължат.

Проучванията относно нивото на витамин D и инфекциите на долните дихателни пътища при деца и в частност пневмониите имат противоречив характер. Данните за ролята на витамин D в превенцията на тези заболявания са обещаващи.

Суплементация при ежедневен дозов режим и ниски стартови серумни концентрации на витамин D водят до редуциране на риска за респираторни инфекции при деца. Повечето изследвания не доказват положителна роля на лечението с витамин D при вече развита се инфекция. При тежко болните от пневмония деца, при които има нужда от интензивна терапия или инвазивни процедури (апаратна вентилация) много по-често се установява дефицит на витамин D.

III. 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.

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

IV. 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 (*приложение 3*) 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

Други фактори, повлияващи серумните нива на възпалителните маркери при първоначалната презентация на заболяването, регистрирана в болничното заведение

- 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
 - Установено подлежащо хронично заболяване, независимо от вида му

Здравите деца са подбрани в медицинските центрове за амбулаторна помощ „Доверие“ и „Медкрос“ при рутинни профилактични прегледи.

МЕТОДИ

Проучването е проспективно. За всеки пациент и контрола са попълнени индивидуални анкетни карти, разработени за целите на проучването (*приложения 1 и 2*).

Чрез този метод, за всички деца е получена следната информация:

- Демографски характеристики – пол, възраст, местоживеене
- 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
- Неприемачи 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:
 - 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

25-хидроксивитамин D – 25(OH)D

Изследването 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 имуохимичното 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** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите променливи, разпределени по групи на изследване.
2. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.
3. **Вариационен анализ** – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.
4. **Тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk)** – за проверка на нормалност на разпределението на променливите
5. **Точен тест на Фишер и тест χ^2 (Fisher's exact test, Chi-square test)** за проверка на хипотези за наличие на връзка между две качествени променливи.
6. **Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney U test)** – за проверка на хипотези за различие между независими променливи, една от които е качествена с не повече от две категории, а другата – количествена.
7. **Непараметричен тест на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis test)** – за проверка на хипотези за различие между няколко независими променливи
8. **Медианен тест** - за проверка на хипотези за различие между медианите на няколко независими променливи
9. **Бивариантен корелационен анализ** – за търсене на линейна зависимост между количествени променливи, чрез коефициент на Spearman, когато променливите нямат нормално разпределение.
10. **ROC-анализ** - за определяне предиктивна стойност на дадена числова променлива, спрямо друга, категорична променлива
11. **Регресионен анализ** – логистична регресия за установяване функционалната зависимост между избрани променливи

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

V. 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. 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 табл. 6 е представено възрастовото разпределение на всички изследвани деца по групи със средна стойност и медиана на възрастта в години и минимална и максимална възраст.

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 6: Разпределение на участниците по възраст и възрастова група

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 7)

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 7: Брой на децата по възрастови групи

Както е видно от таблица 7, 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 ($p < 0.005$).

175 (87.5%) от изследваните деца са с постоянно местожителство гр. София. Останалите 25 (12.5%) са от други градове. На таблица 8 е представено разпределението на участниците в двете изследвани групи по местоживееене

Група	Местоживееене	Брой	%
Остра пневмония			
	София	77	71.4
	Перник	2	2.0
	Петрич	1	1.0
	Кокаляне	1	1.0
	Златица	1	1.0
	Сапарева Баня	2	2.0
	Пловдив	1	1.0
	Своге	1	1.0
	Костинброд	1	1.0
	Ботевград	1	1.0
	Белица	1	1.0
	Варна	2	2.0
	Драгоман	2	2.0
	Благоевград	1	1.0
	Девин	1	1.0

	Ихтиман	2	2.0
	Видин	1	1.0
общо		98	100
Здрави контроли			
	София	98	96.1
	Велинград	1	1.0
	Пазарджик	1	1.0
	Ихтиман	1	1.0
	Перник	1	1.0
		102	100.0
Обобщено за всички изследвани деца			
Общо	София	175	87.5
	Други градове	25	12.5

Таблица 8: Разпределение на участниците по местоживееене

Както е видно от таблица 8, болшинството от болните деца живеят в София и околните градове. Болните от Благоевград, Варна, Девин и Белица са постъпили в клиниката след превеждане от друго лечебно заведение, където липсват условия за интензивни грижи.

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 съобшили 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 мултивитаминен 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 9 е обобщен приемът на витамин D в двете основни групи.

	Прием на витамин D (IU)							не	ОБЩО
	да	Median	Mean	SD	Min.	Max.			
Пневмония	32	500	630	385.391	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 9: Прием на витамин D към момента на изследването при всички участници

3. Група на острата пневмония

3.1. Критерии за болнично лечение

Сред основните причини за прием на децата с остра пневмония, които са насочени или са се самонасочили за лечение в клиниката са неуспех от амбулаторното лечение, в частност пероралната антибиотична терапия и малката възраст (< 6 месеца). За децата, насочени от друго лечебно заведение или от друга клиника на същата болница, основна причина за прием е необходимостта от интензивна терапия и мониториране, възникнала в първите 72 часа от симптоматиката, наложила болнично лечение. Показанията за хоспитализацията на дете с пневмония варират, според конкретния протокол, възприет от лечебното заведение. В клиничната практика най-често се използват критериите на СЗО [191], според които на задължителна хоспитализация подлежат деца:

- < 3-месечна възраст
- Невъзможност на семейството да проведе съответната терапия в домашни условия
- Фебрилитет над 38.5° C, отказ от храна и течности, повръщане, дехидратация
- Неповлияване от предшестващо лечение с антибиотик, рецидивирани пневмонии и подлежащи заболявания.

За възрастни пациенти са разработени скали за обективна оценка тежестта на пневмонията (CURB-65, PSI/PORT, SMART-COP), докато за детската възраст, това продължава да бъде обект на обсъждане от различните работни групи [192]. СЗО

препоръчва при оценка тежестта на заболяването да се отчитат наличието на тахипнея, тираж и някои от общите симптоми като невъзможност за прием на течности, персистиращо повръщане, летаргия, променено съзнание, стридор, малнутриция. В това проучване сме се придържали именно към тези препоръки. Тахипнеята е дефинирана както следва: :

- <2-месечна възраст > 60 вдишвания/мин.
- 2-12-месечна възраст: >50 вдишвания/мин.
- 12-месечна възраст – 5-годишна възраст: >40 вдишвания/мин.

На таблица 5 са дадени основните симптоми при постъпването и тяхната честота.

	Честота		Възраст		Пол		P
	Брой	%	Mean	Median	момчета	момичета	
Кашлица	94	95.9	5.26	4.00	48	46	0.118
Фебрилитет	81	82.7	5.63	4.00	32	39	0.413
Тахипнея	63	64.3	5.08	3.00	31	29	0.289
Отслабено дишане	55	56.1	2.58	5.00	28	27	0.838
Влажни хрипове	49	50	3.57	2.66	24	25	1.00
Тираж	24	24.5	4.21	3.00	18	6	0.004
Бронхиално дишане	12	12.2	3.67	2.83	9	3	0.068
БОС	9.2	9.2	4.55	4.00	7	2	0.088

Таблица 10: Основни симптоми в групата на острата пневмония при постъпването – честота, възрастово и пологово разпределение

Презентацията на заболяването е класическа. Най-постоянният симптом в изследваната група е кашлицата, следван от фебрилитета, тахипнеята и установяване на отслабено дишане при аускултация. Потърси се значима разлика в симптоматиката на заболяването между половете и се установи, че тираж при постъпването е значимо по-чест признак при момчетата ($p=0.004$) в изследваната група.

3.2.Характеристика на пневмонията

Етиологична причина за заболяването установихме в 8.2% от случаите, лекувани в КПИО. На всички деца е взет назофарингеален смив за имунофлуоресцентна детекция на *Adenovirus*, *RSV*, *Coronavirus*, *Grippe A*, *Grippe B*. При 5 деца от серум се изолира *Mycoplasma pneumoniae*, при 5 деца, от назофарингеален смив се установи – *RSV*, при 1 – от хемокултура *S. pneumoniae*. За 14 от случаите на неусложнена пневмония, считаме, че лабораторните и клинични данни подкрепят най-вероятна диагноза вирусна пневмония. За всички останали

случаи на неустановен причинител и особено в подгрупата на усложнените пневмонии, съставена от 36 случая, на база клинични, лабораторни и рентгенографски данни, считаме, че най-вероятната диагноза е бактериална пневмония.

Интерстициална пневмония се установи при 45 деца (45.9%) с медиана 4.8 години, а инфилтративна - при 53 деца (54.1%) с медиана 3.55 год. Разпределението на двата основни типа пневмония е еднакво като възрастта на децата също не се различава значимо ($p=0.783$).

На таблица 11 е дадена честотата и средната възраст при различните типове пневмония в зависимост от клиничните и рентгенологичните данни при постъпването или в хода на проследяването.

Тип пневмония	Брой деца	%	възраст	
			mean	median
Интерстициална	35	35,7	5.78	5.00
Инфилтративна	31	31,6	4.65	3.00
Инфилтративна с ДН	4	4,1	2.68	1.33
Интерстициална с плеврален излив	8	8,2	3.80	3.00
Инфилтративна с плеврален излив	16	16,3	6.85	4.00
Интерстициална с БОС	4	4,1	2.47	1.80
ОБЩО	98	100	5.21	4.00

Таблица 11: Честота на различните видове пневмония, според клиничната и рентгенографска находка. ДН – дихателна недостатъчност; БОС – бронхообструктивен синдром

В групата на острата пневмония са обособени две подгрупи, според наличието на усложнения в началото на заболяването или в хода на лечението (таблица 12).

Тип пневмония	Брой	%	възраст		p	пол		p
			mean	media		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 12: 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).

3.3. 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 13 са описани усложненията и техният дял в групата на острата пневмония с възрастово и полови разпределение.

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 [193].

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 13: Усложнения в групата на острата пневмония – възрастово и полово 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.

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 [194]. 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 [193]. В изследваната извадка от болни, установявам, че тя е значително по-висока..

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

На таблица 14 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	момичет а
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 14: 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 15.

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

Най-голям дял от общата заболеваемост 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**

Най-често използваният антибиотик за лечението е Amprillin, като препаратът е комбиниран със Sulbactam, следван от Ceftriaxone. Това съвпада с препоръките на СЗО за лечение на тежка пневмония в болнични условия [191]. На таблица 16 са показани антибиотиците и най-честите комбинации от тях, както и продължителността на лечението в дни. „Друга АБ комбинация“ отразява променящо се в хода на заболяването лечение, включващо 2, 3 или повече антибиотика, включително и последователната им смяна.

Антибиотик	Брой деца	%	Продължителност на лечението		SD
			Median	Mean	
Ampicillin/Sulbactam	39	39,8%	5,00	5,08	2,229
Ceftriaxon	13	13,3%	5,00	5,31	2,136
Meropenem	4	4,1%	11,00	11,50	1,915
Teicoplanin	1	1,0%	11,00	11,00	-
Cefoperazone/Sulbactam	1	1,0%	5,00	5,00	-
Ampicillin+Amikacin	13	13,3%	8,00	9,92	5,171
Ceftriaxone+Amikacin	5	5,1%	7,00	7,60	3,362
Друга АБ комбинация	22	22,4%	10,00	11,91	5,681
ОБЩО	98	100%	5,50	7,73	4,731

Таблица 16: Вид и продължителност на антибиотичното лечение.

По отношение броя на използваните антибиотици, за целта на статистическия анализ са дефинирани 2 групи – 1 антибиотик и 2 и повече АБ (таблица 17).

Антибиотик	Брой деца	%	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 17: 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 17).

• 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. Произвежда се от хепатоцитите като острофазов белтък под въздействието на IL-6 и IL 1. Позитивира се още на 6-ия час при системни възпалителни реакции и тъканен разпад [195]. 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 [196]. ДКК и в частност наличието на неутрофилия често се използват в клиничната практика за диференциране на бактериална от вирусна инфекция, макар

специфичността да е ниска. На таблица 18 са описани броят на децата, при които са изследвани съответните възпалителни маркери, средните им стойности и сравнението им между групите на усложнена и неусложнена пневмония.

Пневмония		Възпалителни маркери					
		CRP mgr./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 18: 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 острите пневмонии по-голям брой деца са приемали по-висока дневна доза витамин D

Деца 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 ≥ 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.

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 19: 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/ [177]. 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

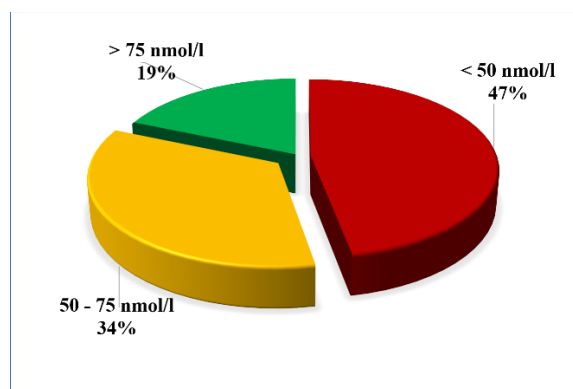
2.1. Статус на витамин D

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 20: 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. 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 5: 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 граници. 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% [165]. Считаме, че установената от нас честота на дефицит е висока и е необходимо да се проведе по-мощно 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 21. Дадени са минималните и максималните измерени нива при всички деца.

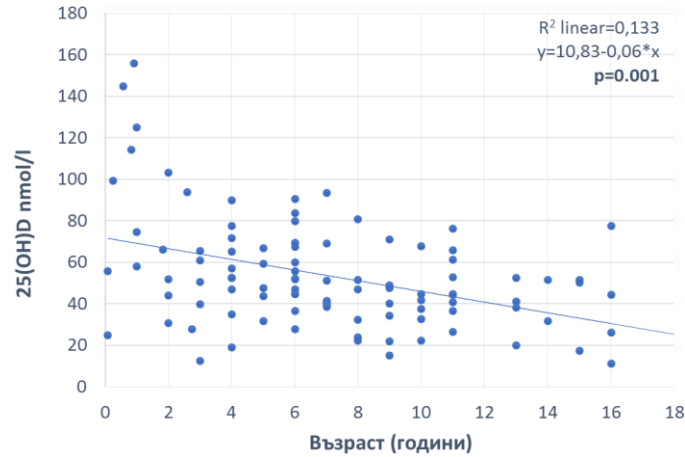
Възрастов а група	Статус на витамин D	Mean	Median	N	Min	Max	%*
< 1 год.	Дефицит	24.85	24.85	1	24.	24.85	11.1
	Недостатъчност	62.66	58.03	3	55.	74.40	33.3
	Препоръчително ниво	127.79	125.00	5	99.00	155.0	55.55
	ОБЩО	94.64	99.17	9	24.85	155.9	100
1 – 6 год.	Дефицит	35.70	36.51	13	12.30	47.65	34.21
	Недостатъчност	57.88	58.17	16	39.83	71.46	42.1
	Препоръчително ниво	82.21	83.75	9	52.20	103.0	2.68
	ОБЩО	56.05	52.42	38	12.30	103.0	100
>6 год.	Дефицит	34.01	36.62	34	11.11	48.81	61.81
	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
	Total	45.01	41.85	55	11.11	93.44	100

Таблица 21: 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. Тя е статистически значима ($p=0.001$). Подобен резултат получават

Mansbach, и сътр. през 2009 год. при популационно проучване на статуса на витамин D на децата в САЩ. Във възрастовата група 6 – 11 год, те наблюдават значимо по-ниски серумни нива на витамин D, в сравнение с групата на децата между 1 и 5 години [197].



Фигура 6: Зависимост на нивото на витамин D от възрастта в контролната група

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% [165], като липсват данни относно това, дали е отчетна суплементацията с витамин D в тази възрастова група, а тя има масов характер.

Хитрова и сътр. съобщават за средно ниво на витамин D, изследвано от пълна връв при новородени - 49 nmol/l. То значително корелира със статуса на витамин D при майката. Нивото на дефицит се оценява на 50.9% от новородените. След суплементация на 8-ма седмица след раждането нивата варират, но общият извод е, че въпреки приетия витамин D кърмачетата, които при раждането са били с дефицит, остават с поднормени нива [189].

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. [179]. В сравнение с тези данни, получените от нас резултати показват значително по-висока честота на дефицит в тази група. Вероятни причини са липсата на достатъчно и адекватно излагане на слънчева светлина, намален прием на витамин D-съдържащи храни и не на последно място, повишените нужди във връзка с натрупването на достатъчна пикова костна маса по време на пубертета.

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 22.

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.

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 22: Статус на витамин D в контролната група – полово разпределение

*Разлика в средните серумни концентрации на витамин D по признака пол.

3. Група на острата пневмония

3.1. Статус на витамин D

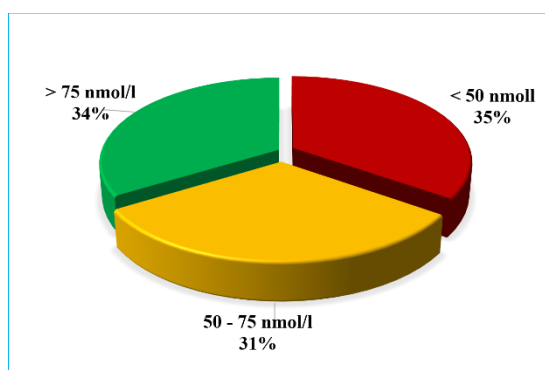
При всички 98 болни деца, установихме следното:

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 23: Статус на витамин D в групата на острата пневмония

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

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.



Фигура 7: Статус на витамин D в групата на острата пневмония

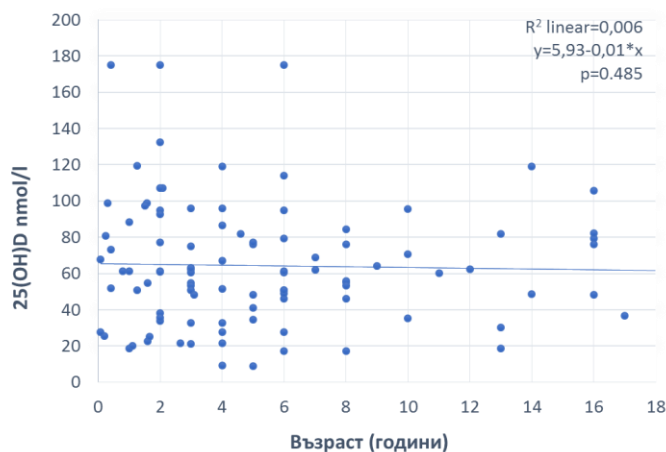
3.2. Възрастови групи

Възрастов а 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	175.0 0	33.3
	ОБЩО	69.23	64.67	12	18.51	175.0 0	100
1 – 6 год.	Дефицит	32.94	34.64	20	9.07	49.71	41.6
	Недостатъчност	62.14	62.69	10	53.61	70.64	20.83
	Препоръчително ниво	101.94	96.41	18	75.13	175.0 0	37.5
	ОБЩО	64.90	62.54	48	9.07	175.0 0	100
>6 год.	Дефицит	36.57	37.56	11	17.31	49.02	28.04
	Недостатъчност	58.96	60.47	16	50.80	69.67	42.10
	Препоръчително ниво	92.39	88.77	11	76.03	119.0 0	28.94
	ОБЩО	62.15	60.47	38	17.31	119.0 0	100

Таблица 24: Статус на витамин D във възрастните групи на острата пневмония

Тежкия дефицит е по-рядко срещан в групата на болните, в сранение 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.

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



Фигура 8: Зависимост на нивото на витамин D от възрастта в групата на острата пневмония

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

3.3. Пол

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

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

Няма разлика в статуса на витамин D по признака пол.

4. Подгрупи усложнена/неусложнена пневмония

4.1. Статус на витамин D

На таблица 25 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 nmol/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 26: Статус на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония

От 36 деца с усложнена пневмония, 11 са били с нива < 50 nmol/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% [143].

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.

Възрасто- ва 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	175.0 0	21.05
	ОБЩО	50.10	35.30	19	9.07	175.0 0	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 27: Статус на витамин D във възрастовите групи на усложнена и неусложнена пневмония

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 nmol/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.

4.3. Пол

От неусложнена пневмония са боледували 23 момчета и 39 момичета. Наблюдаваният 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. Няма разлика в нивата на витамин D между половете, независимо дали пневмонията е усложнена или не.

Възрасто- ва 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	132.3	47.82
	ОБЩО	75.43	73.14	23	27.85	132.3	100
							0
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	175.0	35.89
	ОБЩО	69.70	62.15	39	20.12	175.0	100
							0
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	175.0	27.27
	ОБЩО	62.90	55.17	11	21.47	175.0	100
						0	0
P=0.279							

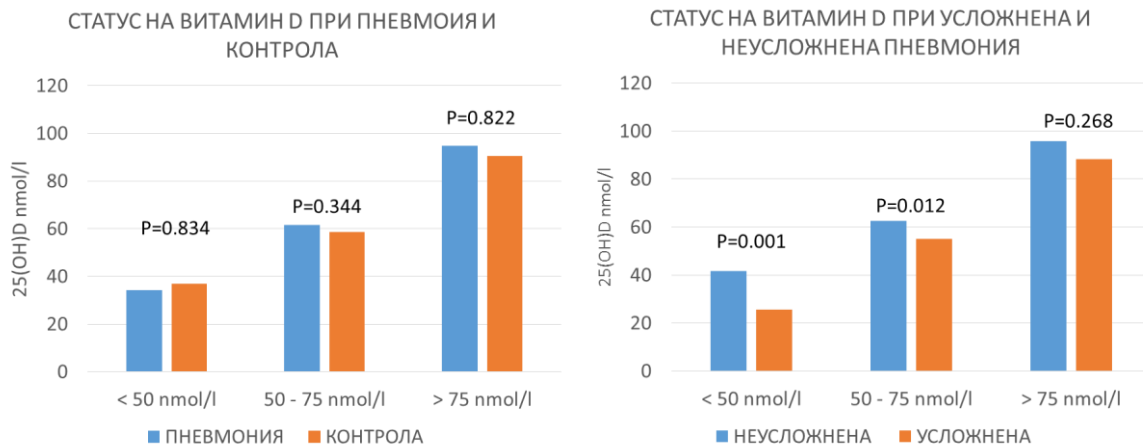
Таблица 28: Полово разпределение на статуса на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония

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

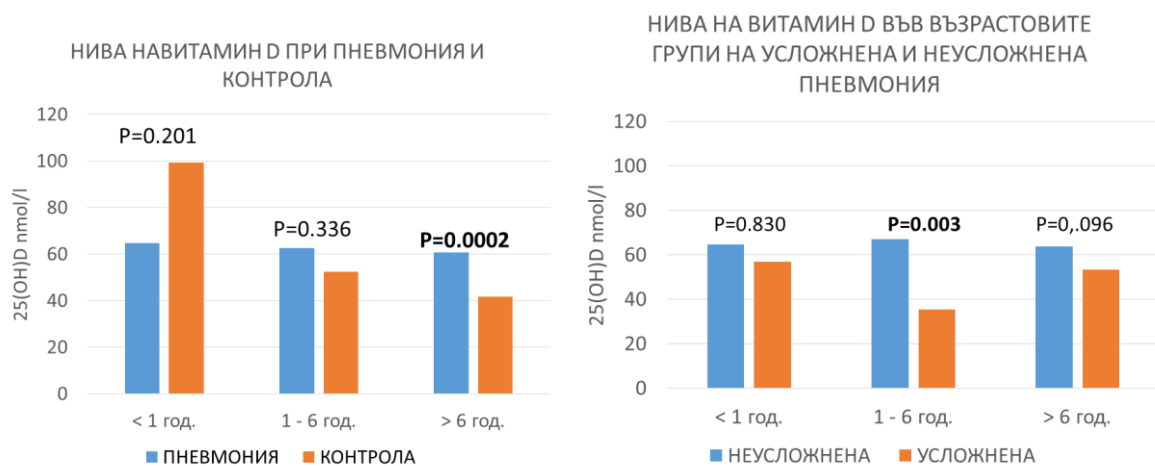
Фигура 10: Сравнение статуса на витамин D между усложнена и неусложнена пневмония

Серумните концентрации между болни и здрави деца при различните норми за дефицит, недостатъчност и препоръчителни нива не се различават значимо (фигура 8 и 9).

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. Този проблем [113] 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.



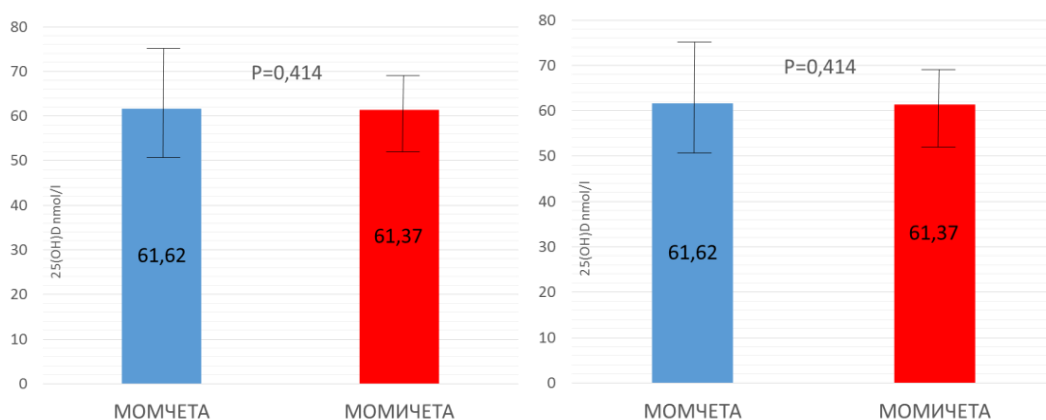
Фигура 11: Сравнение нивата на витамин D между възрастовите групи на острата пневмония и контрола

Фигура 12: 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.

1.2. Пол

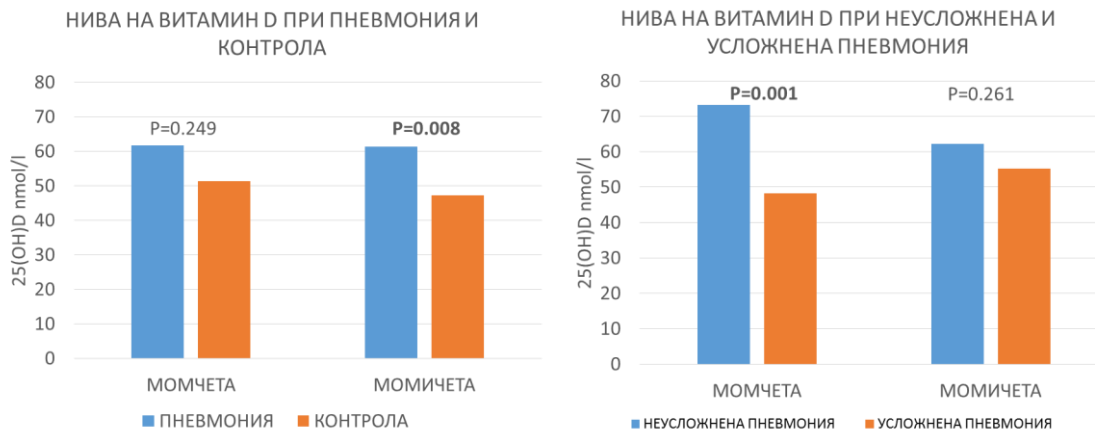
Нивата на витамин D при момчета и момичета в групата на здравите деца не се различават значимо (фигури 13 и 14). Същият извод може да се направи и в групата на болните.



Фигура 13: Сравнение нивата на витамин D между половете в групата на острата пневмония

Фигура 14: Сравнение нивата на витамин D между половете в контролната група

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



Фигура 15: Сравнение нивата на витамин D между двата пола при пневмония и контрола

Фигура 16: 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 [198]. [199]. 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 [200]. 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 зависимости 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

	Прием на витамин D (IU/дневно)						Ниво на витамин D nmol/l
	да	Median	Mean	Ниво на витамин D nmol/l	не	ОБЩО	
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 29: Честота и средно количество на приема на витамин D

На таблица 29 е обобщен приемът на витамин D в съответната средна дневна доза и медиана при приемащите и не приемащите участници.

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. Възрастови групи

Съществува очаквана силна положителна корелация на приема на витамин D със серумното ниво на витамина. При суплементираните болни деца във възрастовите 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.

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 подобрене на общото здравословно състояние чрез повишаване вноса на витамини и микроелементи и профилактика на хроничните заболявания [201].

Възрастова група	Прием на витамин D (IU/дневно)	Прием на витамин D				n	Ниво на Витамин D		P
		Mean	Median	Min	Max		Mean	Median	
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 30: Зависимост на нивото на витамин D от прием на витамин D по възрастови групи при изследваните деца

В настоящето проучване, нивото на суплементация в групата на острата пневмония е 66.6% за възрастта < 1 год.; 34,78 за възрастта 1-6 год. и 25.8% за децата > 6 год. Повече здрави, отколкото болни деца <1 год. приемат витамин D, а именно 75% от изследваните. Едва 7,89% от здравите деца > 6 год. получават витамин D, а > 6 год. делът на суплементираните е 20%.

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

Както е видно от таблица 30 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 [161].

Значението на допълнителния прием на витамин D е голямо. Независимо от приеманото количество се установява силна положителна корелация между нивата на витамин D и приема на витамин D във всички възрастови групи. Дори 200 IU/дневно, което е ½ от препоръчителната минимална дневна доза, според референтните организации осигурява значимо повишаване на серумната му концентрация. За осигуряване на препоръчителни стойности над 75 nmol/l, обаче според нашите данни е необходим прием от минимум 600 IU/дневно. За да бъде този извод приложим за общата популация, обаче е необходимо изследване на престоя на слънце, приемът на витамин D-съдържащи храни и не на последно място – по-голяма извадка [202].

По-високото ниво на суплементация на децата с неусложнена пневмония е основен фактор, определящ по-високите им нива на витамин D в сравнение със здравите контроли. От друга страна, ниското ниво на суплементация при децата с усложнена пневмония е фактор, определящ тяхното сигнификантно по-ниско ниво в сравнение с пациентите с неусложнена пневмония.

Необходимо е вниманието да се насочи към профилактика на дефицита на витамин D при здравите деца, извън кърмаческата възраст, включително повишаване информираността, относно начините на набавянето му.

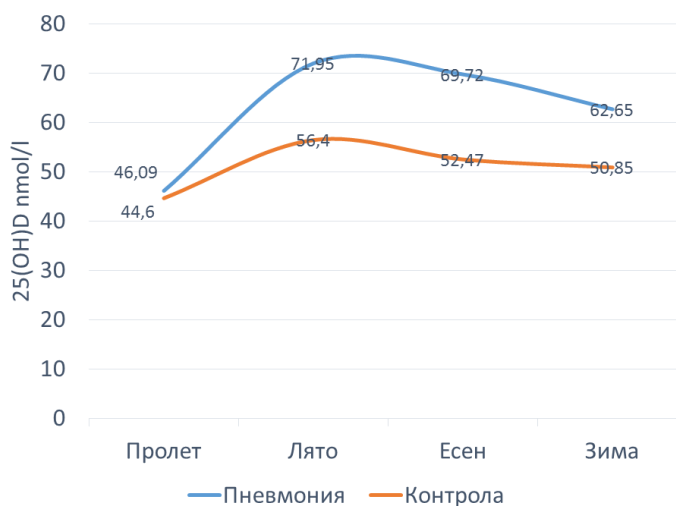
4. СЕЗОННО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ

Проучването обхваща четирите сезона в България. На таблица 31 са представени средните стойности на витамин D. Най-ниски са нивата през пролетта и зимата, т.е. сезоните с най-малко слънцеогряване, а най-високи – през лятото и есента.

Сезон		Ниво на витамин D (nmol/l)		P
		Пневмония	Контрола	
Пролет	Mean	50.55	48.21	0.759
	Median	46.09	44.60	
	N	24	33	
	Minimum	9.07	11.11	
	Maximum	107.10	125.0	
	SD	26.38	25.78	
Лято	Mean	75.29	69.74	0.415
	Median	71.95	56.4	
	N	18	10	
	Minimum	33.98	36.88	
	Maximum	129.0	144.70	
	SD	27.48	36.55	
Есен	Mean	70.77	51.82	0.078
	Median	69.72	52.47	
	N	18	23	
	Minimum	25.02	12.30	
	Maximum	175.0	93.88	
	SD	35.47	25.54	
Зима	Mean	64.71	54.94	0.145
	Median	62.65	50.85	
	N	31	36	
	Minimum	9.20	24.85	
	Maximum	175.0	155.90	
	SD	29.49	22.87	

Таблица 31: Сезонно разпределение на нивата на витамин D при изследваните групи

Не се отчита статистически значима разлика между средните нива на витамин D през отделните сезони в групата на здравите и болните деца. Независимо, че при болните деца нивата на витамин D са по-високи, отколкото при здравите, тестът на Mann-Whitney и медианният тест не отчитат значима разлика между тях.

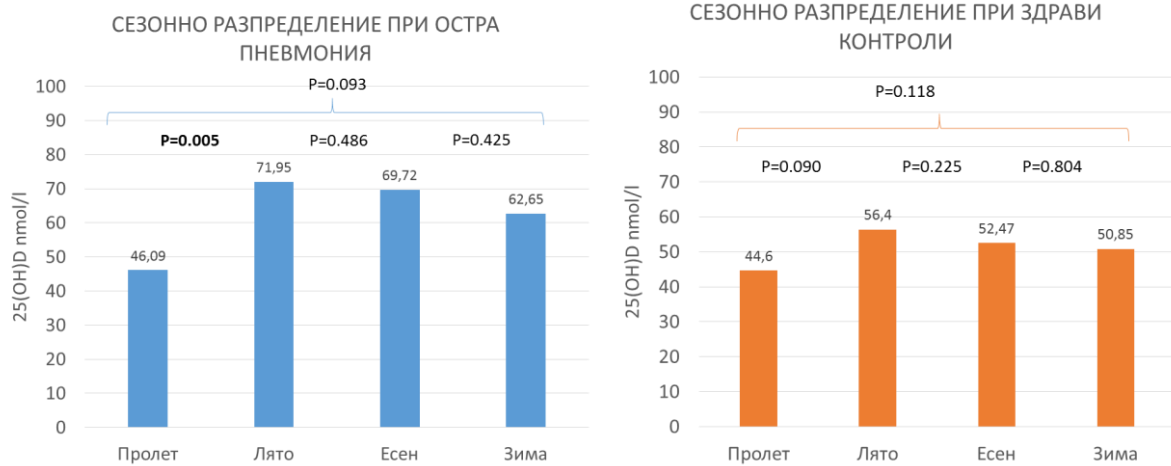


Фигура 17: Крива на разпределението на нивата на витамин D по сезони

Най-високи серумни концентрации при изследваните деца са измерени през лятото (м. август) и ранната есен (м. септември), а най-ниски – през зимата (м. декември и м. януари) и пролетта (м. март и м. април). Наблюдаваната тенденция е в синхрон със сезонно-детерминираната динамика на серумните концентрации на витамин D. По-високите нива през лятото се дължат предимно на кожния синтез, а зимно-пролетните месеци се характеризират с изчерпване на циркулиращия 25(OH)D в комбинация с намалено слънцегряване и недостатъчен ентерален прием (фигура 17). В изследваните групи не се намира статистически значима разлика в концентрациите на витамин D между отделните сезони, с изключение на пролет – лято в групата на острите пневмонии ($p < 0.05$). Кривите на сезонното разпределение при болни и здрави следват идентичен ход. Изглежда наличието на болест не оказва влияние върху динамиката на витамин D, независимо, че нивата при здравите деца са синуфикантно по-ниски, отколкото при болните. Вълнообразният ход на кривата, описана от измерените серумни концентрации през отделните месеци се дължи на нехомогенното разпределение на участниците през отделните месеци на проучването.

Не се потвърждава влиянието на сезона върху серумните концентрации на витамин D в извадката от болни и здрави деца. Вероятните причини за това са малкият брой участници, нехомогенното им разпределение по сезони и наличието на суплементация с витамин D. Подобно заключение прави Еле и сътр., при изследване статуса на витамин D на

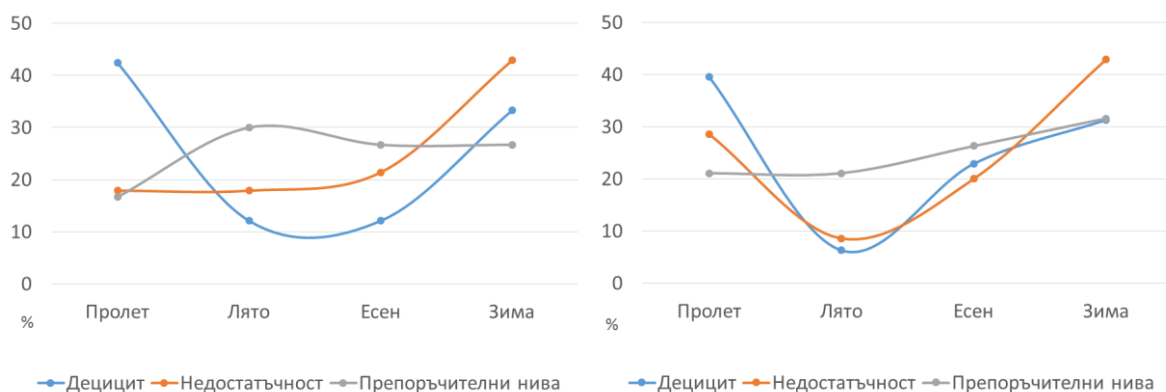
румънското население. Във възрастта 0 – 3 год. изследователите не намират значими разлики в нивата на витамин D през отделните сезони, каквато се установява при възрастните. Целогодишно, те отчитат нива от 107 – 125 nmol/l в групата на децата до 3 год. [203]. Като причини се посочват провеждането на задължителната профилактика на рахита при кърмачетата и приемът на добавки, съдържащи витамин D.



Фигура 18: Сезонно разпределение в групата на острата пневмония

Фигура 19: Сезонно разпределение в групата на здравите контроли

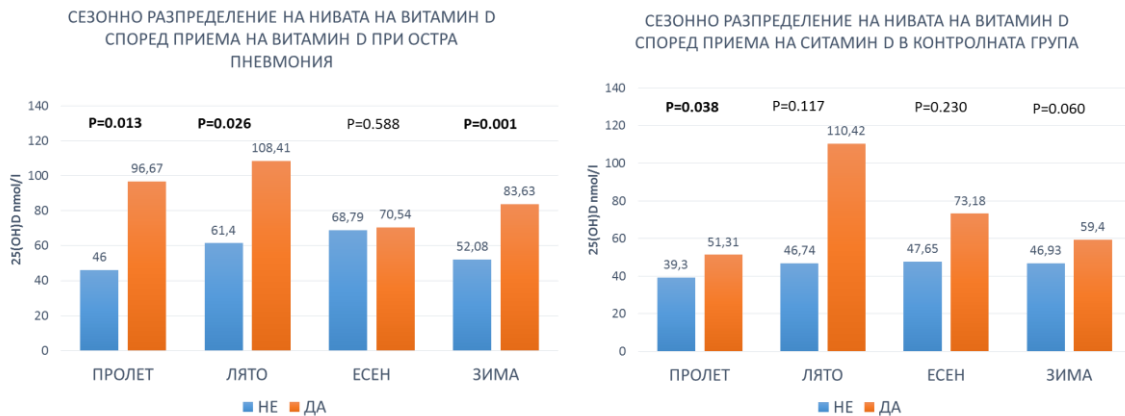
Делът на дефицитни нива, както при болни, така и при здрави е най-висок през сезоните пролет и зима, и най-нисък през лятото и есента. Недостатъчност при болните има основно през зимата, а при здравите – през зимата и пролетта.



Фигура 20: Сезонно разпространение на дефицит, недостатъчност и препоръчителни нива в групата на острата пневмония

Фигура 21: Сезонно разпространение на дефицит, недостатъчност и препоръчителни нива в групата на здравите контроли

Потърсихме значима разлика в нивата на витамин D при децата, неприемащи витамин D в двете изследвани групи в зависимост от сезона. В групата на здравите контроли такава не се намери. В групата на острата пневмония значима е разликата в нивата на витамин D между сезоните пролет и есен ($p=0,035$).



Фигура 22: Сезонно разпределение на нивата на витамин D, според приема на витамин D в групата на острата пневмония

Фигура 23: Сезонно разпределение на нивата на витамин D, според приема на витамин D в контролната група

От фигури 22 и 23 прави впечатление, че при здравите несуплементирани деца нивото на витамин D не надминава границата за дефицит от 50 nmol/l, независимо от сезона, докато при суплементираните то достига препоръчителни стойности. При болните деца е налице същата тенденция, но дефицит се наблюдава само при неприемащите витамин D през пролетта. Тези по-високи нива при болните деца се дължат на вероятно по-ефективния престой на слънце и прием на витамин D-съдържащи хранителни продукти. Те обаче не са достатъчни и влизат в рамките на дефицит и недостатъчност. Здравите несуплементирани деца в изследваната група не достигат ниво от 50 nmol/l. При тях дефицитът е разпространен във всички сезони.

В изследваните групи препоръчителни нива се установяват предимно при децата, приемащи витамин D.

В заключение,

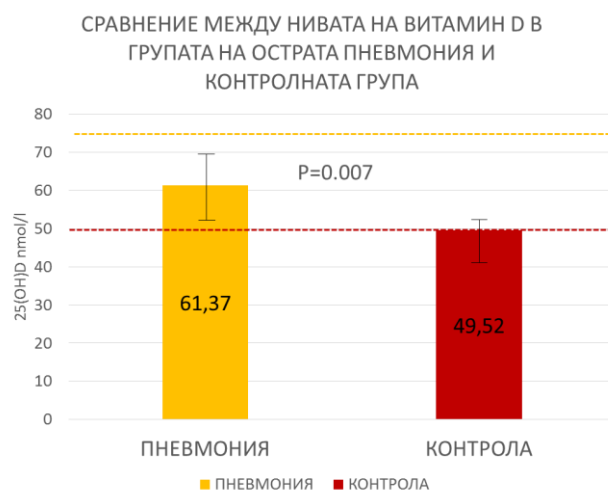
- Потвърждаваме важното значение на допълнителния прием на витамин D за поддържане на достатъчните му нива в серума, независимо от сезона.
- Дефицитът на витамин D при здравите деца е разпространен целогодишно. Информираността относно ефективните начини за повишаване серумните

концентрации на витамин D в детската възраст трябва да бъде основен аспект от профилактичните мерки за намаляване честотата на дефицита.

- Нашата страна е една от европейските държави със сравнително висока слънчева радиация – 2177 часа годишно или средно около 6 часа дневно, основно през месеците юли и август [204]. За сравнение, по интензивност на слънцегряване държавата ни се нарежда след Турция, Италия, Гърция и Испания и преди Франция, Чехия, Германия и Скандинавските държави. Наличието на дефицит на витамин D у нас с най-голяма вероятност се дължи на използването на слънцезащитни средства, замърсяването на въздуха и консумацията на бедни на витамин D хранителни продукти. След отчитане на многобройните фактори, довеждащи до дефицит в детската възраст някои държав, в частност Полша обновиха препоръките си за профилактика, както и насочиха вниманието на специалистите към изследване нивото на витамин D във всички възрасти [205]

5. 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).

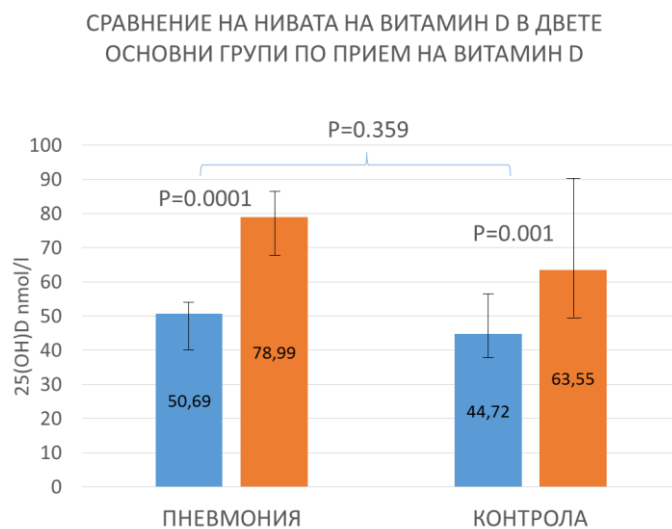


Фигура 24: Сравнение нивата на витамин D между групата на острата пневмония и контролната група

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.

Сравнихме нивата на витамин D, изключвайки децата, които са приемали витамин D, за да установим дали значимата разлика в нивата се запазва. Полученият резултат показва, че при липса на прием на витамин D нивото на здравите деца е 44.72 nmol/l (N=102 M=48.29 SE=2.31 SD=20.95), а при болните деца, то е 50.69 nmol/l (N=98 M=58.52 SE=3.34 SD=29.54). Двете стойности не се различават значимо (p=0,359).

Серумните концентрации на суплементираните деца и в двете групи са значимо по-високи, отколкото на неприемащите. Това отново подчертава важността на допълнителния прием на витамин D за поддържане на достатъчни серумни концентрации. Децата приемали средно 600 IU/дневно имат препоръчителни нива > 75 nmol/l, докато средния прием от 200 IU/дневно не е достатъчен за достигането им. Този резултат потвърждава необходимостта от спазване препоръките на ЮМ за дневен прием от поне 600 IU в детската възраст [206].

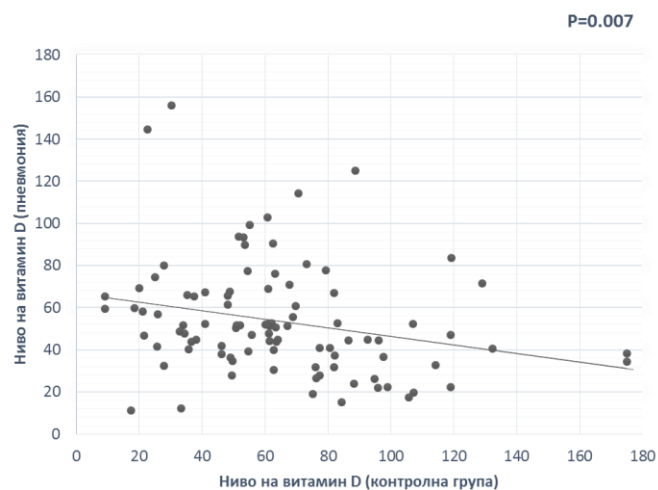


Фигура 25: Сравнение нивата на витамин D между групата на острата пневмония и контролната група, според приема на витамин D

Турско проучване, включващо 63 деца с пневмония < 5 година възраст и здрави контроли, проведено от Şişmanlar et al не намира разлика между нивата на витамин D при пациенти с пневмония и здрави контроли. Средните нива са > 75 nmol/l. Сходно проучване на Hashemian от 2017 год. при 40 здрави и 40 болни деца в Иран също не доказва значима

разлика. Нивата са в рамките на недостатъчността (65 – 75 nmol/l). Намира се разлика обаче в нивата на болни и здрави във възрастта 2-5 години. Две канадски проучвания от 2009 год. на Roth DE, J и McNally също не намират разлика в нивата на витамин D между здрави и болни деца с инфекции на долните дихателни пътища. На база липсата на разлики, изследователите заключават, че нивото на витамин D не играе основна роля в развитието на тези инфекции, но всички посочват наличието на високи дялове дефицитни нива, независимо от липсата или наличието на болест. Наред с необходимостта от продължаване на проучванията с по-големи извадки и за по-дълги периоди от време, те насочват вниманието към изготвяне на здравни политики за превенция на хиповитаминоза D.

Тъй като нивата на витамин D при здравите и болните не са значимо различни при неприемащите витамин D деца, считаме че серумните концентрации на витамин D не са от съществено значение за възникването на заболяването остра пневмония в детската възраст.



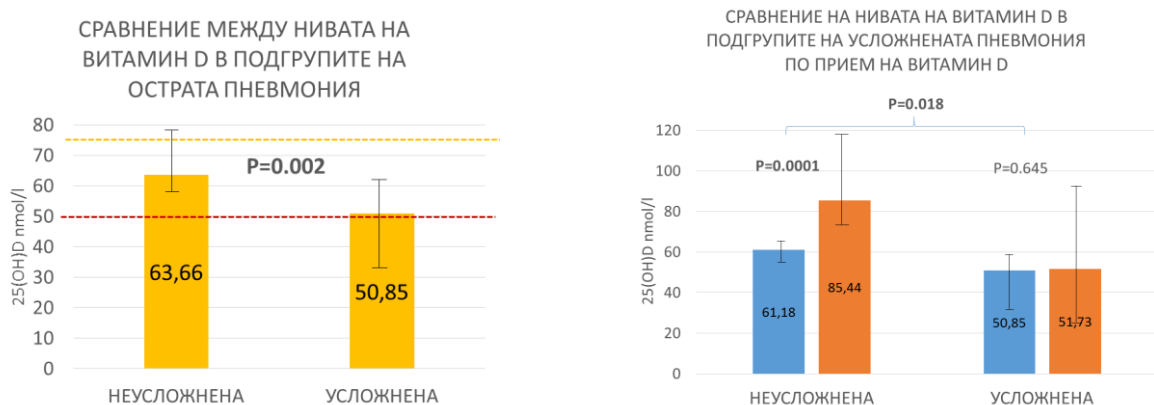
Фигура 26: Корелационна зависимост между нивата на витамин D при здрави и болни деца (диаграма на разсейването)

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.

Възможно е профилактичният ефект на витамин D да се изявява при по-високи серумни нива, както е посочено в литературата [207]. 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 ниви 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.

6. 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). 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 27: Разлика в нивата на витамин D при усложнена и неусложнена пневмония

Фигура 28: 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 и 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 27 и 28).

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 [139].

7. АНАЛИЗ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ ЗА ТЕЖЕСТ НА ПРОТИЧАНЕ НА ПНЕВМОНИЯТА

1. Наличие на усложнения

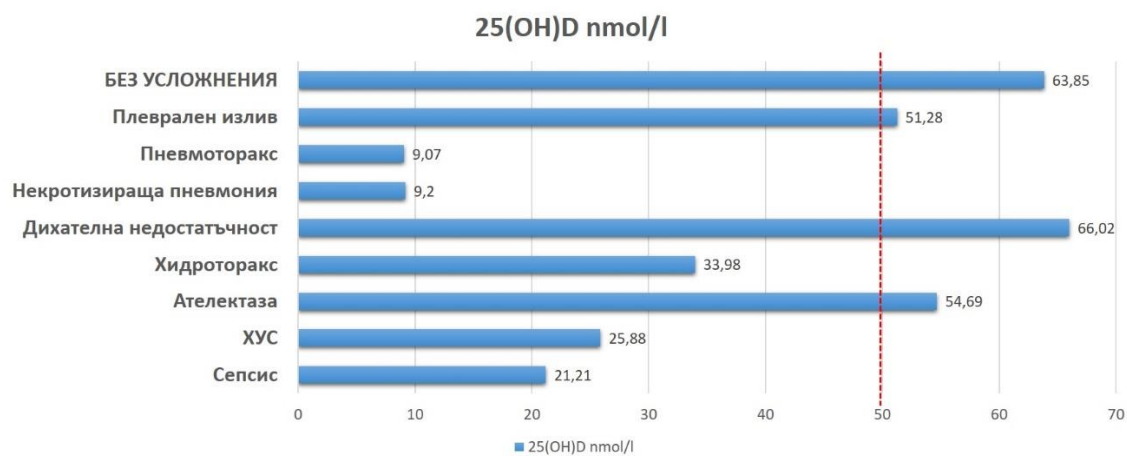
36.7 % от болните деца са постъпили с или са развили в хода на заболяването определени усложнения. При тези болни, усложненията са изключително белодробни (94.4%) и само при 5,6% са наблюдавани извънбелодробни усложнения (таблица 32)

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 32: 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, тежкят 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 ($p=0.047$).



Фигура 29: Нива на витамин D при различните усложнения в групата на острата пневмония

При изследване статуса на витамин D при 236 деца с доказана вирусна пневмония, Guo и сътр. установяват значимо по-ниски нива при нуждаещите се от апаратна вентилация (60 деца), в сравнение с останлите в извадката ($p=0,001$).

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.

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 33).

Процедура		n	Ниво на витамин D		Възраст	P
			Median	Mean	Median	
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 33: Видове процедури при лечението на усложнената пневмония и зависимости от нивото на витамин D

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 pmol/l се асоциират 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 [77]. При 511 деца, приети в интензивно отделение с животозастрашаващи състояния (епилептичен статус, дихателна недостатъчност, астматичен статус, неврохирургични усложнения,

диселектролитемии) не са измерени значимо по-ниски нива на витамин D с изключение на пациентите в септичен шок. Установява се обаче дефицит при 40.1% от всички [208].

В настоящето проучване също 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 34). 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.

		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	61.37
	Mean	13.82±3.36	51.52
	%	34.7%	34.7
P		0.0001	

Таблица 34: Зависимост на продължителността на болничния престой от нивото на витамин D.

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 pmol/l по време на престоя, поради което предлагат мониториране на статуса на витамин D при всички тежко болни деца. [209]

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 [210].

4. Антибиотична терапия – вид и продължителност

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).

		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	

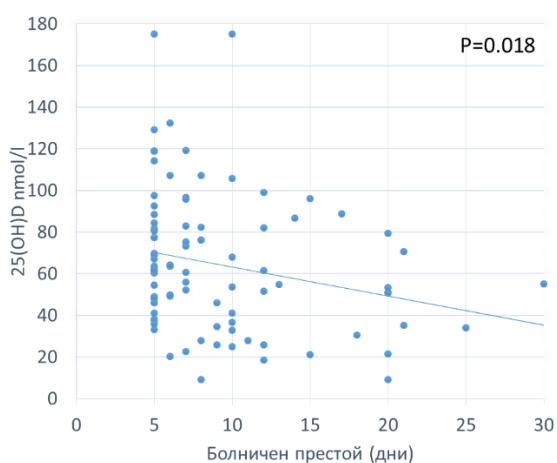
Таблица 35: Зависимост на продължителността на антибиотичното лечение от нивото на витамин D.

		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

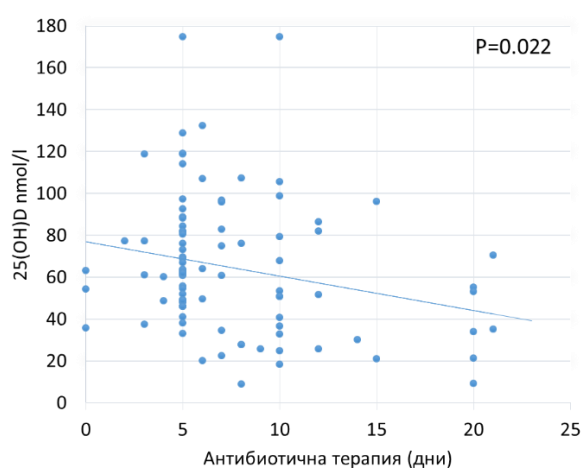
Таблица 36: Зависимост на броя антибиотици, използване при лечението от нивото на витамин D.

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 30: Зависимост на нивото на витамин D от продължителността на болничния престой (диаграма на разсейването)



Фигура 31: Зависимост на нивото на витамин D от продължителността на АБ-терапия (диаграма на разсейването)

Както е видно от фигури 30 и 31, съществува значима негативна корелация между нивото на витамин D и продължителността на антибиотичната терапия, както и болничния престой.

5. Възпалителни маркери

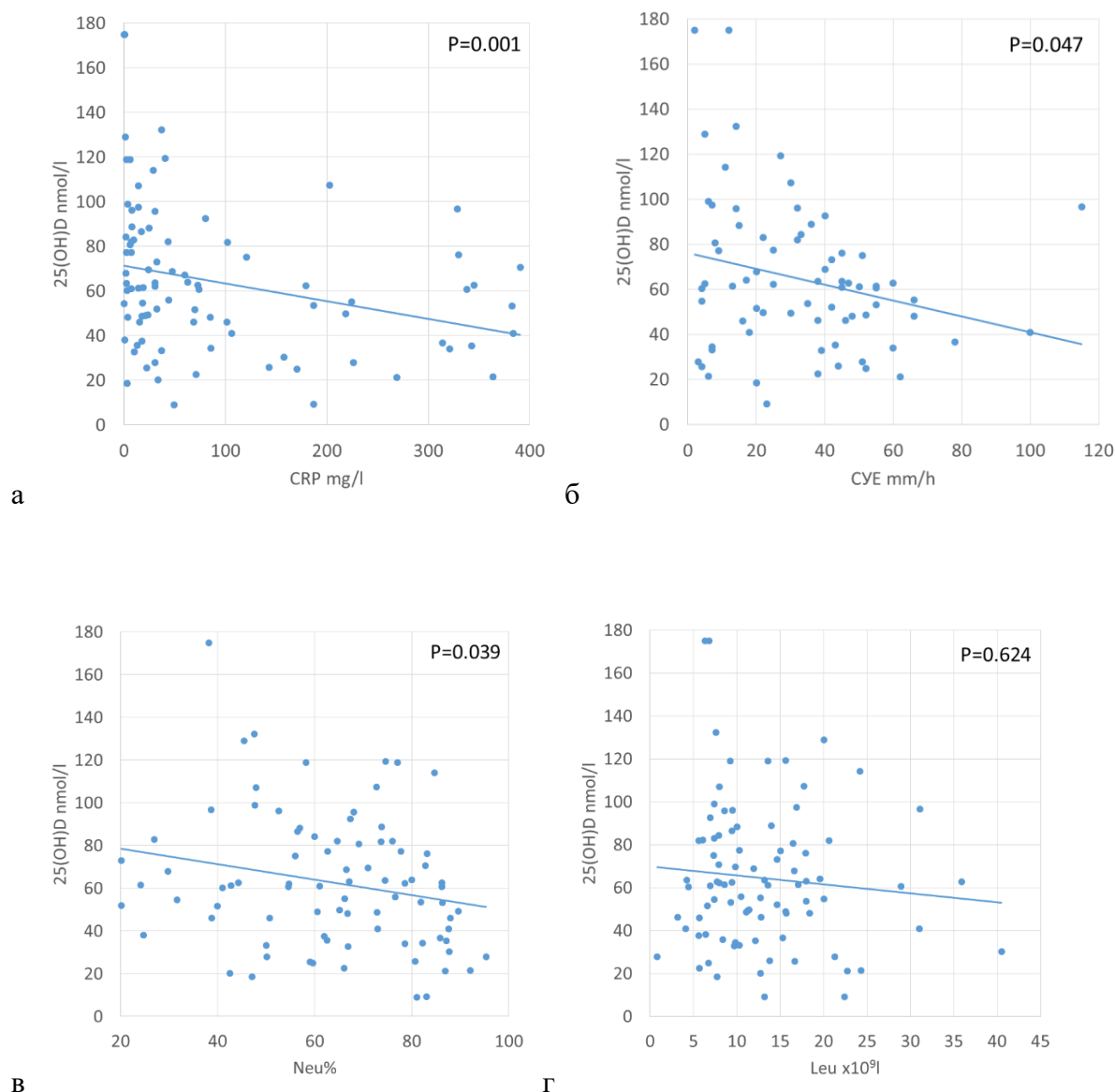
Поради липса на скала за оценка тежестта на пневмонията в детската възраст в настоящето проучване се позоваваме на някои обективни лабораторни данни, отразяващи тежестта на възпалителния отговор при презентацията на заболяването в болничното заведение, а именно: CRP, СУЕ, левкоцитен брой, наличие на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

		Възпалителни маркери					
		CRP mgr./L	СУЕ mm/h	Leu x10 ⁹ l	Lym %	Мо %	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 37: Зависимости между нивото на витамин D и показателите на възпалителна активност.

Както е видно от таблица 37 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.

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.



Фигура 32: Зависимост между нивото на витамин D и а. CRP; б. CYE; в. Neu; г. Leu (диаграми на разсейването)

Изследването на CRP е широко застъпено в клиничната практика и се счита за един надежден показател за величината на възпалителния отговор, макар да не е специфичен за разграничаване на бактериална от вирусна инфекция. Силната му негативна корелация със серумния витамин D насочва мисленето към хипотезата за ключовата роля на витамин D при ефективността на имунния отговор. Недостатъчната му серумна концентрация би могла да доведе до увеличена продукция на проинфламаторни цитокини. В условията на дефицит и недостатъчност отпада потискащия ефект на 1,25(OH)₂D върху експресията на гените за IL-6 и IL-1, които са основни фактори при синтеза на CRP в черния дроб. Следователно неговите серумни концентрации биха били значително по-високи. От друга страна,

увеличената конверсия на циркулиращата форма в активен витамин D от алвеоларните макрофаги в условия на възпалителен процес в белодробната тъкан само по себе си ще доведе до бърз спад в серумните концентрации на витамин D, тъй като този механизъм е мощен и не е подложен на бъбречна регулация. Ние установяваме още 2 маркера на възпалителна активност, които са значимо повишени (СУЕ, Neu%) при значимо понижени нива на 25(ОН)D. 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 [211]. В настоящето изследване измерването на 25(ОН)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.

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 [212, 213].

8. 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

Липсата на точкова система за оценка тежестта на пневмонията в педиатричната практика води до различия в интерпретацията ѝ, според различните проучвания.

СЗО дефинира пневмонията при децата като състояние, характеризиращо се с кашлица, затруднено дишане, тахипнея и диспнея при деца на възраст 2-59 месеца, докато „тежка пневмония“ включва горното определение и т.нар. „опасни признаци“ като невъзможност за прием на течности, персистиращо повръщане, летаргия, стридор, конвулсии, тежка малнутриция [109]. Подобни критерии са подходящи за условия с ограничен диагностичен ресурс, тъй като имат висока чувствителност, но ниска специфичност. В развития свят критериите се разработват с цел да улеснят лечебно-диагностичния процес. Британската торакална общност и Асоциацията по детски инфекциозни болести препоръчват използването на някои физикални показатели за оценка на тежестта като наличие на фебрилитет, тахипнея, дехидратация, цианоза, както и определени характеристики и усложнения на заболяването като наличие на инфилтрат, плеврален излив, необходимост от механична вентилация [214, 215]. Придържайки се към този подход, проведехме сравнителен анализ на качествените променливи, отразяващи симптомите при постъпването, спрямо нивото на витамин D. Методът за сравнение е описан в обяснението под таблица 38.

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 38). 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 38: 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

В това проучване, децата с тираж и бронхиално дишане при постъпването са основно пациенти с усложнена пневмония от инфилтративен тип, с прогресиращ плеврален излив, лекувани с 2 и повече антибиотика и значимо по-дълъг болничен престой, в сравнение с останалите пациенти. Тираж и бронхиално дишане сами по себе си могат да се считат за симптоми, определящи по-голяма тежест на заболяването при постъпването. От клинична гледна точка те са рискови фактори за по-тежко протичане. 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 [216]. 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 понижени нива на витамин D в условията на усложнен белодробен възпалителен процес. Нямаме информация за предходно изследване статуса на витамин D при нито едно от хоспитализираните деца, поради което не можем да потвърдим изчерпване серумното ниво на витамин D, вследствие тежък възпалителен процес.

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

ай-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 [217]. 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 [218]. 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 [219]. Голямо проучване върху хоспитализирани деца с тежка пневмония в Непал идентифицира витамин D като независим рисков фактор за неуспех от медикаментозното лечение и удължено време за възстановяване. Рискът за неблагоприятен ход на заболяването значително се увеличава при дефицитни нива. Изследователите не установяват значимо повишаване на риска при деца с недостатъчност (50-75 nmol/l) и достатъчни нива (>75 nmol/l) [141].

Показател		N	Ниво на витамин D		p	Ниво на CRP		p
			Mean	Median		Mean	Median	
Тип пневмония			Mean	Median		Mean	Median	
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	33,98	0,002	158,59	178,72	0,116
	не	85	61,99	62,65		82,99	30,83	
Неуспех от антибиотичната терапия	да	43	53,21	51,65	0,004	160,71	138,22	0,001
	не	55	73,21	64,04		43,44	24,10	
Усложнения	да	36	71,82	50,85	0,001	162,3	150,33	0,0001
	не	62	71,88	63,65		54,50	24,10	
Плеврален излив	да	24	55,89	51,28	0,047	179,62	164,16	0,003
	не	74	67,11	62,92		68,36	30,36	

Таблица 39: Сравнителен анализ на нивата на витамин D и CRP при някои от показателите на тежест на протичане на пневмонията

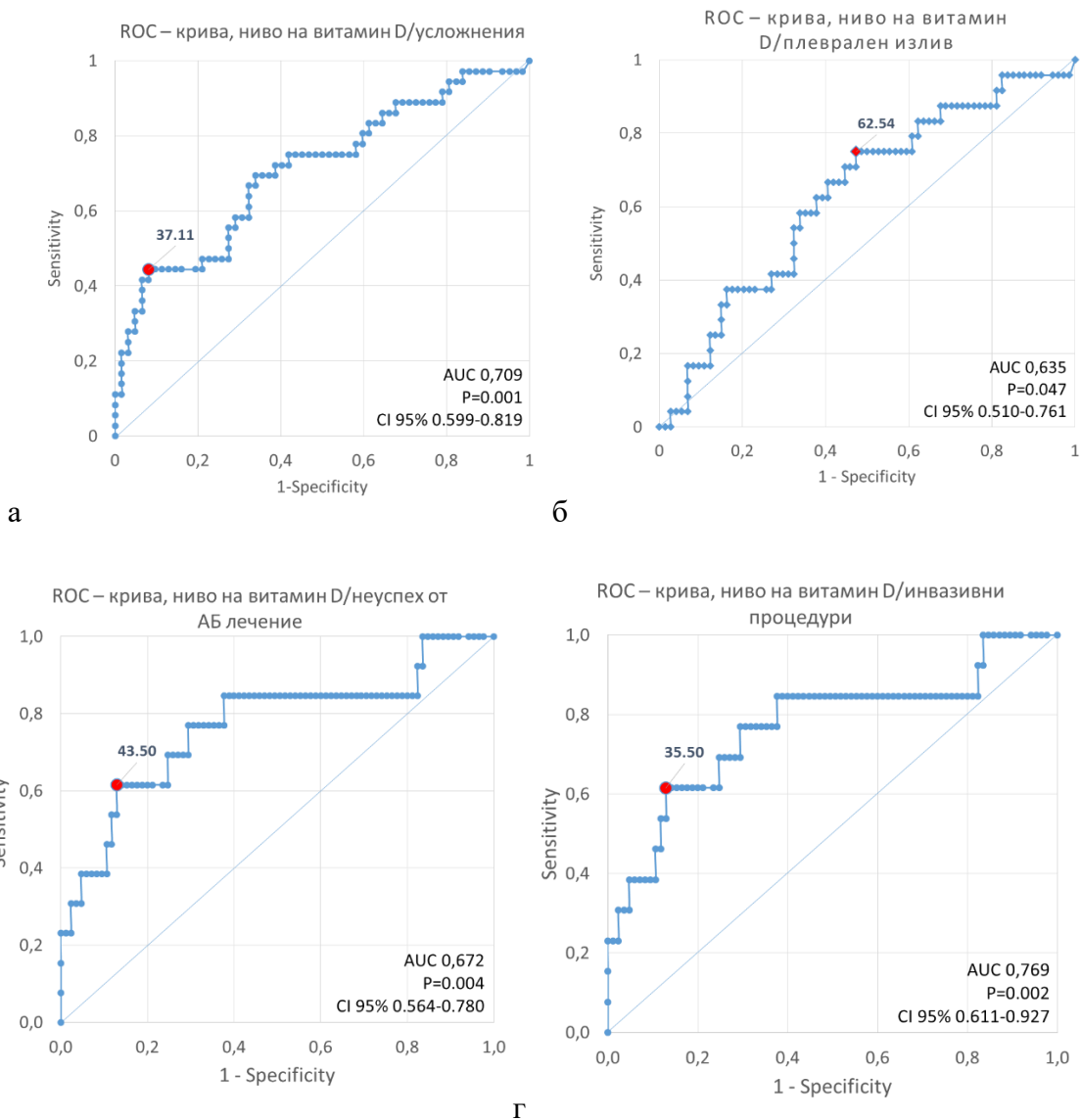
При изследване корелационните зависимости между лабораторните показатели при постъпването (CRP, СУЕ, WBC, Neu, Lymf, Мо, 25(OH)D) и показателите за тежест в настоящето проучване (продължителност на болничния престой, продължителност на антибиотичната терапия, наличие на плеврален излив, необходимост 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 39 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 дефинираа 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 подобрение 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.

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.



Фигура 33: 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)

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 ($p > 0.005$).

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 40 представя 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 40: Показатели на предиктивна стойност на витамин D и CRP

Интерпретацията на данните от таблица 40 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, проведохме 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 41: Сравнителен анализ на риска при различни нива на серумен витамин D

От таблица 41 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 анализи 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 комплексна 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 (граница, 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

VI. 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 желния 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
 - a. прием в интензивно отделение
 - b. по-голяма вероятност от прилагане на инвазивни процедури при хоспитализирани с остра пневмония деца
 - c. значително по-дълъг болничен престой
 - d. със значително по-продължителна антибиотична терапия
 - e. по-голяма вероятност за използване на повече от 1 антибиотик
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 (ЕС) са единодушни относно препоръчителния прием на витамин D, покриващ нуждите на $\geq 97.5\%$ от световното население, дори в условията на минимален кожен синтез (таблица 5, посочена в литературен обзор). В съответствие с тези данни, препоръчваме суплементацията в съответните възрастови групи да е следната (таблица 40):

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 дозы за осигуряване на ниво над 75 nmol/l

Таблица 42: Препоръки за дневен прием на витамин D в IU

Увеличаване хранителната консумация на витамин D - съдържащи храни, в частност морски продукти [178, 220]:

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 43: Хранителни източници на витамин D

VII. 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

VIII. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 (Индивидуална карта за контролната група):

СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев” ЕАД – София
КЛИНИКА ПО ПУЛМОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

Дата:

Име на детето:
Възраст:
Дата на раждане:
Място на раждане:
Родител/настойник (име, възраст):
Контакти:

Перинатална анамнеза:

Тегло при раждането:
Данни за протичането на бременността, усложнения при раждането, Apgar, апаратна вентилация кувьоз, фототерапия, родови травми:

Честота на респираторните инфекции (колко пъти годишно, какви):
Хоспитализации (повод):
Форма на прием на Вит. Д:
Доза на Вит. Д:
Продължителност на приема на Вит. Д:
Прием на витамини (какви, продължителност, дози):
Хранителни добавки (какви, продължителност, дози):
Прием на имуномодулатори, имуностимулатори, витамини, хранителни добавки към момента на изследването (какви, дози, продължителност):
Естествено хранене (продължителност):
Изкуствено хранене (продължителност, вид адаптирано мляко, друго мляко):
Вредни навици на родителите:
Време на излагане на слънчева светлина (слънцезащ.лосиони):Ин
Алергии:

25 ОН витамин D (ng/ml)		норма	недостиг	дефицит
-------------------------	--	-------	----------	---------

Приложение 2 (Индивидуална карта за пациентите):

СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев” ЕАД – София
КЛИНИКА ПО ПУЛМОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

Дата:

Име на детето:
Възраст:
Дата на раждане:
Място на раждане:
Родител/настойник (име, възраст):
Контакти:

Перинатална анамнеза:

Тегло при раждането:
Кислородотерапия:
Неонатални инфекции:
Друго (протичане на бременността, усложнения при раждането, Аргар, апаратна вентилация кувьоз, фототерапия, родови травми):

Честота на респираторните инфекции (колко пъти годишно, какви):
Предишни хоспитализации (повод):
Форма на прием на Вит. Д:
Доза на Вит. Д:
Продължителност на приема на Вит. Д:
Прием на витамини (какви, продължителност, дози):
Хранителни добавки (какви, продължителност, дози):
Прием на имуномодулатори, имуностимулатори, витамини, хранителни добавки към момента на хоспитализацията (какви, дози, продължителност):
Естествено хранене (продължителност):
Изключително хранене (продължителност, вид адаптирано мляко, друго мляко):
Вредни навици на родителите:
Време на излагане на слънчева светлина (слънцезащ.лосиони):
Алергии:

Анамнеза:

Настоящи оплаквания:
Продължителност на оплакванията преди хоспитализацията (дни):
Амбулаторно лечение преди хоспитализацията:
Параклинични изследвания:
ПКК
CRP
Рентгенография на б. дроб:
Характеристика на пневмонията (интерстициална, лобарна, усложнена)
Причинител:
Рентгенологични промени, характерни за рахит:
Други изследвания:
Лечение:
Продължителност на лечението (дни):
Съпътстващи инфекции:
Усложнения:
Продължителност на болничния престой (дни):
Терапия за дома (продължителност):
Време за пълно оздравяване (дни):

25 ОН витамин D (ng/ml)		норма	недостиг	дефицит
-------------------------	--	-------	----------	---------

Приложение 3:

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ

С настоящата декларация аз, долуподписаният родител / настойник на..... роден/а на..... искам да потвърдя, че се запознах обстойно с целта и задачите на научния проект “Проучване ролята на хиповитаминоза D за възникването и тежестта на протичането на възпалителните заболявания на долните дихателни пътища чрез сравнително изследване нивата на витамин D при деца с остра пневмония и здрави контроли”, като за целта проведох личен разговор с изследователя.

Давам съгласието си за участие на моето дете в проекта при следните условия:

а/ запознат (-а) съм с метода на изследване чрез еднократно вземане на проба венозна кръв.

б/ смятам, че изводите на изследователите ще допринесат за подобряване здравното състояние на болни от пневмония деца, особено на онези, при които се наблюдава повишен риск от развитието на остри или хронични обострени възпалителни процеси в белите дробове. Вярвам, че анализът на резултатите от проучването биха могли да доведат до намаляване заболяемостта от пневмония.

в/ уведомен (-а) съм, че аз или моето дете няма да получим паричен или друг материален стимул.

г/ ще имам право да се запозная с крайните резултати на проучването, ако пожелаая.

д/ уведомен (-а) съм, че резултатите от изследването няма да бъдат предоставени на лица, неучастващи в проекта, и с тях няма да се злоупотребява по никакъв начин.

е/ ще оставя моето дете (в случай, че възрастта му позволява) да вземе крайното решение за участие в проучването, след като му разясня на достъпен език гореизложеното.

Родител / настойник.....Подпис.....

гр. София

Дата:

IX. ЛИТЕРАТУРНИ ИЗТОЧНИЦИ

- [1] Holick MF. Phylogenetic and Evolutionary Aspects of Vitamin D from Phytoplankton to Humans. Academic Press, Inc. 1989:7 – 43.
- [2] Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2062–72.
- [3] Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—A review of recent evidence. *Autoimmune Rev.* 2013;12(10):976-89.
- [4] Baggerly CA, Cuomo RE, French CB, Garland CF, Gorham ED et al. Sunlight and Vitamin D: Necessary for Public Health. *J Am Coll Nut.* 2015;34(4):359-65.
- [5] Negri A. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D₃ complex. *Nephrology.* 2006;11(6):510-5.
- [6] Banks M, Holick MF. Molecular Mechanism(s) Involved in 25-Hydroxyvitamin D's Antiproliferative Effects in CYP27B1-transfected LNCaP Cells. *Anticancer Res.* 2015;35:3773-80.
- [7] Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Hum Genet.* 1993 92(2):183-8.
- [8] Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E et al. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(4):954-9.
- [9] Bikle DD, Gee E. Free, and not total, 1,25-dihydroxyvitamin D regulates 25-hydroxyvitamin D metabolism by keratinocytes. *Endocrinology.* 1989;124(2):649-54.
- [10] Свинаров Д. Виамин Д - класика и ренесанс. Каменова М, editor. София: Българска академия на науките и изкуствата; 2018.
- [11] Gil A, Plaza-Diaz J, Messa MD. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72:87-95.
- [12] Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev.* 2018;76:60–76.
- [13] Naveh-Many T, Marx R, Keshet E, Pike IW, Silver J. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the parathyroid in vivo. *J Clin Invest.* 1990;86:1968–75.
- [14] Anderson P. The pleiotropic effects of vitamin D in bone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:190-4.

- [15] DeLuca G. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39(5):458-84.
- [16] González P, Boland R. Vitamin D receptor levels and binding are reduced in aged rat intestinal subcellular fractions. de Boland AR. *Biogerontology.* 2008;9(2):109-18.
- [17] Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciaprini C, Rocchi G et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine.* 2009;45(3):190-7.
- [18] Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra a, Richards DF, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *Exp Med.* 2002;195(5):603-16.
- [19] Brumbaugh PF, Haussler MR. 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol receptors in intestine. II. Temperature-dependent transfer of the hormone to chromatin via a specific cytosol receptor. *J Biol Chem.* 1974;249(4):1258-62..
- [20] Brumbaugh PF, Haussler MR. α ,25-dihydroxycholecalciferol receptors in intestine. I. Association of 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol with intestinal mucosa chromatin. *J Biol Chem.* 1974 249(4):1251-7.
- [21] Hughes MR, Haussler MR. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in parathyroid glands. Preliminary characterization of cytoplasmic and nuclear binding components. *J Biol Chem.* 1987;253(4):1065-73.
- [22] Endres B, DeLuca HF, Kato S. Metabolism of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) in vitamin D receptor-ablated mice in vivo. *Biochemistry* 2000;39(8):2123-9.
- [23] Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath J. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005;29(1):21-30.
- [24] Wang Y, Zhu J, DeLucA HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys.* 2012;523(1):123-33.
- [25] Girgis CM, Mokbel N, Cha KM, Houweling PJ, Abboud M et al. The vitamin D receptor (VDR) is expressed in skeletal muscle of male mice and modulates 25-hydroxyvitamin D (25OHD) uptake in myofibers. *Endocrinology.* 2014;155(9):3227-37.
- [26] Pike JW, Meyer MB, Lee SM, Onal M, Benkusky NA. The vitamin D receptor: contemporary genomic. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1146-54.
- [27] The Weizmann Institute of Science. (2017). GeneCards – the human gene database. изтеглено от <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=VDR>
- [28] Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev.* 2004;25(1):45-71.
- [29] MacDonald PN, Terpening CM, Haussler CA, Haussler MR, Whitfield GK. Phosphorylation of serine 208 in the human vitamin D receptor. The predominant amino acid phosphorylated by casein kinase II, in vitro, and identification as a significant phosphorylation site in intact cells *J Biol Chem.* 1993 Mar 25; 268(9):6791-9. *J Biol Chem.* 1993;268(9):6791-9.

- [30] Kongsbak M, Levring TB, Geisler C, Rode M. The vitamin D receptor and T cell function. *Front Immunol.* 2013;4:1-10.
- [31] Freedman LP. Increasing the complexity of coactivation in nuclear receptor signaling. *Cell.* 1999;97:5-8.
- [32] Pike JW, Meyer MB, Lee SM, Onal M, Benkusky NA. The vitamin D receptor: contemporary genomic. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1146-54.
- [33] Esteban L, Eisman J, Gardiner E. Vitamin D receptor promoter and regulation of receptor expression. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editors. New York: Elsevier/Academic Press; 2005.
- [34] Santiso-Mere D, Sone T, Hilliard GM, Pike JW, McDonnell DP. Positive regulation of the vitamin D receptor by its cognate ligand in heterologous expression systems. *Mol Endocrinol.* 1993;7(7):833-9.
- [35] Hosoya Y, Kato S. Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and to, 25(OH)D. *Endocrinology* 1999;140:2224-31.
- [36] Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26:332-687
- [37] Holick MF, Garabedian F. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Favus MJ, editor. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2006.
- [38] Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(6).
- [39] Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes. *J Immunology.* 1986;57(1):159-63.
- [40] Ashenafi S, Mazurek j, Rehn A, Lemma B, Aderaye G et al. Vitamin D₃ Status and the Association with Human Cathelicidin Expression in Patients with Different Clinical Forms of Active Tuberculosis. *Nutrients.* 2018;10(6):E721.
- [41] Liu PT, Stenger S, LI H, Wenzel L, Tan BH et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770-3.
- [42] Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J. Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity. *Ann N Y Acad Sc.* 2014;1317:84-91.
- [43] Battersby AJ, Kampmann B, Burl S. Vitamin D in Early Childhood and the Effect on Immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Clin Dev Immunol.* 2012;430972.
- [44] Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008;37(1):113-9.
- [45] Liu PT, Stenger S, LI H, Wenzel L, Tan BH et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770-3.

- [46] Bartley J. Vitamin D: emerging roles in infection and immunity. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(12):1359-69.
- [47] Suzuki Y, Inokuchi S, Takazawa K, Umezawa K, Saito T et al. Introduction of human β -defensin-3 into cultured human keratinocytes and fibroblasts by infection of a recombinant adenovirus vector. *Burns.* 2011;37(1):109-16.
- [48] de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb ID, Howard BV et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care.* 2008;31:701-7.
- [49] Garrow JS. *Human nutrition and dietetics.* London: Churchill Livingstone; 1999.
- [50] Subramanian K, Bergman P, Henriques-Normark B. Vitamin D Promotes Pneumococcal Killing and Modulates Inflammatory Responses in Primary Human Neutrophils. *J Innate Immun.* 2017;9(4):375-86.
- [51] Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080-6.
- [52] Williams B, Williams AJ, Anderson ST. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(10):941-2.
- [53] Agmon - Levin N, Theodor E, Segal RM. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):256-66.
- [54] Hayes CE, Hubler SR, Moore JR, Barta LE, Praska CF et al. Vitamin D actions on CD4 (+) T cells in autoimmune disease. *Front Immuno.* 2015;18:100-7.
- [55] D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest.* 1998 101(1):252-62.
- [56] Chambers ES, Nanzer AM, Richards D, Ryanna K, Freeman AT et al. Serum 25-dihydroxyvitamin D levels correlate with CD4+Foxp3+ T-cell numbers in moderate/severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:542-4.
- [57] Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MJ. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain.* 2009;132:1146-460.
- [58] Willheim M, Thien R, Schratlbauer K, Bajna E, Holub M et al. Regulatory effects of 1- α -25-dihydroxyvitamin D₃ on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3739-44
- [59] Lysandropoulos AP, Jaquier E, Jilek S, Pantaleo G, Schlupe M et al. Vitamin D has a direct immunomodulatory effect on CD8+ T cells of patients with early multiple sclerosis and healthy control subjects. *J Neuroimmunol.* 2011;233:240-4.
- [60] Yu S, Cantorna M. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105:5207-12.
- [61] Vasquez A, Manso j, Cannell J. The clinical importance of vitamin D (cholecalciferol): a paradigm shift with implications for all healthcare providers. *Altern Ther Health Med.* 2004;10(5):28-36: 7, 94.

- [62] Yap KS, Morand EF. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: continued evolution. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:242-9.
- [63] Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179:1634–47.
- [64] Heine G, Anton K, Henz BM, Worm M. 1- α -25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production in vitro. *Eur J Immunol*. 2002;32:3395–404.
- [65] Hartmann B, Heine G, Babina M, Steinmeyer A, Zügel U, Radbruch A, et al. Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy*. 2011;66(4):540-8.
- [66] Hyppönen E, Läärä E. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500-3.
- [67] Hanwell HF, Banwell B. Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812:202–12.
- [68] Zhang Y, Leung DY, Richers B, Liu Y, Remigio LK et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol*. 2012;188(5):127-35.
- [69] McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, Taylor B, Broadley S. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol*. 2018;265(12):2893-905.
- [70] Zhang Y, Leung DY, Richers B, Liu Y, Remigio LK et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol*. 2012;188(5):127-35.
- [71] Karin M, Lin A. NF-kappaB at the crossroads of life and death. *Nat Immunol*. 2002;3(3):221-7.
- [72] Wang Q, Zhu Z, Lu Y, Tu X, He J. Relationship between serum vitamin D levels and inflammatory markers in acute stroke patients. *Brain Behav*. 2018;8(2):e00885.
- [73] Huang Y, Fu L, Yang Y. Age-related vitamin D deficiency is associated with the immune response in children with community-acquired pneumonia. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2017;63(1):1-7.
- [74] Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes*. 2014;2:76-89.
- [75] Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanach N. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine*. 2010;77:552-7
- [76] Barker T, Martins TB, Kjeldsberg CR, Trawick RH, Hill HR. Circulating interferon-g correlates with 1,25(OH)D and the 1,25(OH)D-to-25(OH)D ratio. *Cytokine*. 2012;60:23-6.
- [77] Ponnarmeni S, Kumar Angurana S, Singhi S, Bansal A, Dayal D et al. Vitamin D deficiency in critically ill children with sepsis. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36(1):15-21.

- [78] Reid D, Toole BJ, Knox S, Talwar D, Harten J et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(5):1006-11.
- [79] Jorde R, Sneve M, Torjesen PA, Figenschau Y, Gøransson LG et al. No effect of supplementation with cholecalciferol on cytokines and markers of inflammation in overweight and obese subjects. *Cytokine.* 2010;50(2):175-80.
- [80] Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):754-9.
- [81] Meerza D, Naseem I, Ahmed j. Vitamin D be a potential treatment for Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolic Syndrome. Can Clinical Research and Reviews.* 2010;4:245–8.
- [82] Derakhshanian H, Javanbakht MH, Zarei M, Djalali E, Djalali M. Vitamin D increases IGF-I and insulin levels in experimental diabetic rats. *Growth Horm IGF Res.* 2017;36:57-9.
- [83] Wang Y, He D, Ni C, Zhou H, Wu S et al. Vitamin D induces autophagy of pancreatic β -cells and enhances insulin secretion. *Mol Med Rep.* 2016;14:2644–50.
- [84] Tai K, Need AJ, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition.* 2008;3:279–85.
- [85] Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *CJASN.* 2009;9:1515-22.
- [86] Beveridge L, Witham. M. Vitamin D and the cardiovascular system. *Osteoporos Int.* 2013;8:2167-80.
- [87] Mheid AJ, Patel RS, Tangpricha V, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur Heart J.* 2013;2(36):310-5.
- [88] Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol.* 2011;5:575-84.
- [89] Halline AG, Davidson N, Skarosi SF, Sitrin MD, Tietze C et al. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on proliferation and differentiation of Caco-2 cells. *Endocrinology.* 1994;134:1710-7.
- [90] Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Garland, Baggerly K et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317:1234-43.
- [91] Garland CF, Gorham ED, Mohr CB, Grant W, Giovannucci E et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):708-11.
- [92] Mohr SE, Garland CF, Gorham ED, Grant Wb. Ultraviolet B irradiance and vitamin D status are inversely associated with incidence rates of pancreatic cancer worldwide. *Pancreas.* 2010;39:669–74.
- [93] Mohr SB, Gorham ED, Garland CF, Grant WB, Garland FC. Low ultraviolet B and increased risk of brain cancer: an ecological study of 175 countries. *Neuroepidemiology.* 2010;35:281–90.

- [94] Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB, Garland FC. Ultraviolet B irradiance and incidence rates of bladder cancer in 174 countries. *Am J Prev Med.* 2010;38:296–302.
- [95] DeLuca G. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39(5):458-84.
- [96] Wrzosek M, Łukaszkiwicz J, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piątkiewicz P et al. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Rep.* 2013;65(2):271-8.
- [97] Jordan T, Siuka D, Rotovnik NK, Pfeifer M. COVID-19 and Vitamin D- a Systematic Review. *Zdr Varst.* 2022 Mar 21;61(2):124-132
- [98] Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(5):1308-1316
- [99] Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh-Navaei R et al. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021 Nov;75(11):e14675
- [100] Wang Z, Joshi A, Leopold K, Jackson S, Christensen S et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Mar;96(3):281-287
- [101] Miraglia Del Giudice M, Indolfi C, Dinardo G, Decimo F, Decimo A, et al. Vitamin D status can affect COVID-19 outcomes also in pediatric population. *PharmaNutrition.* 2022 Dec;22:100319
- [102] Shah K, Varna VP, Pandya A, Saxena D. Low vitamin D levels and prognosis in a COVID-19 pediatric population: a systematic review. *QJM.* 2021 Nov 5;114(7):447-453
- [103] Bayramoğlu E, Akkoç G, Ağbaş A, Akgün Ö, Yurdakul K, S et al. The association between vitamin D levels and the clinical severity and inflammation markers in pediatric COVID-19 patients: single-center experience from a pandemic hospital. *Eur J Pediatr.* 2021 Aug;180(8):2699-2705
- [104] Wang Z, Joshi A, Leopold K, Jackson S, Christensen S et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Mar;96(3):281-287
- [105] Menshawey E, Menshawey R, Nabeih OA. Shedding light on vitamin D: the shared mechanistic and pathophysiological role between hypovitaminosis D and COVID-19 risk factors and complications. *Inflammopharmacology.* 2021 Aug;29(4):1017-103
- [106] Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK et al. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Oct;32(10):2141-2158

- [107] Pinheiro MM, Fabbri A, Infante M. Cytokine storm modulation in COVID-19: a proposed role for vitamin D and DPP-4 inhibitor combination therapy (VIDPP-4i). *Immunotherapy*. 2021 Jun;13(9):753-765
- [108] Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J et al. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med*. 2020 Aug 26;18(1):322
- [109] WHO, „World Health Organisation Pneumonia and diarrhea progress report,“ 2016.
- [110] Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CAJ. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169:384–90.
- [111] Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3:300–3.
- [112] Camargo CA, Davaasambuu Ganmaa A, Frazier L, Kirchberg F, Stuart J et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation and Risk of Acute Respiratory Infection in Mongolia. *Pediatrics*. 2012;130(3):561-7.
- [113] Martineau AP, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:6583.
- [114] Salimpour R. Rickets in Teheran. Study of 200 cases. *Arch Dis Child*. 1975;50(1):63-6.
- [115] Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062–72.
- [116] Williams B, Williams AJ, Anderson ST. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(10):941-2.
- [117] Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case–control study. *Lancet*. 2000;355:618-21.
- [118] Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya, Black RE, Group WCHER. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*. 2005;365(9465):1147-52.
- [119] González P, Boland R. Vitamin D receptor levels and binding are reduced in aged rat intestinal subcellular fractions. de Boland AR. *Biogerontology*. *Biogerontology*. 2008;9(2):109-18.
- [120] Yildiz I, Unuvar E, Zeybek U, Toptas B, Cacina C et al. The role of vitamin D in children with recurrent tonsillopharyngitis. *Ital J Pediatr*. 2012;38:25.
- [121] Nseir W, Mograbi J, Abu-Rahmeh Z, Mahamid M, Abu-Elheja O et al. The association between vitamin D levels and recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Int J Infect Dis*. 2012;16(10):735-8.
- [122] Mulligan JK, White DR, Wang EW, Sansoni SR, Moses H et al. Vitamin D3 deficiency increases sinus mucosa dendritic cells in pediatric chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147:773-81.

- [123] Mulligan JK, Nagel W, O'Connell BP, Wentzel J, Atkinson C et al. Cigarette smoke exposure is associated with vitamin D3 deficiencies in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:342-9.
- [124] Teele D, Klein J, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis*. 1989;160:83–94.
- [125] Marchisio P, Nazzari E, Torretta S, Esposito S, Principi N. Medical prevention of recurrent acute otitis media: an updated overview. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12:611-20.
- [126] Pappas DE, Owen Hendley J. Otitis media. A scholarly review of the evidence. *Minerva Pediatr*. 2003;55:407-14.
- [127] Thornton KA, Marin C, Mora-Plazas M, Villamor E. Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:585-93.
- [128] Cayir A, Turan MI, Okzan O, Cayir Y. Vitamin D levels in children diagnosed with acute otitis media. *J Park Med Assoc*. 2014;64:1274–7.
- [129] Esposito S, Rigante D, Principi N. Do children's upper respiratory tract infections benefit from probiotics? *BMC Infect Dis*. 2014;14:194.
- [130] Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr*. 2004;50:364-8.
- [131] Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:563.
- [132] Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3:300–3.
- [133] Roth DE, Shah R, lack RE, Baqui AF. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr*. 2010;99:389-93.
- [134] Randolph AG, Yip WK, Falkenstein-Hagand K, Weiss ST, Janssen R et al. Vitamin D-binding protein haplotype is associated with hospitalization for RSV bronchiolitis. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:231-7.
- [135] Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr*. 2009;6:297-9.
- [136] Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Tropical Doctor*. 2016;47(1):77-84.

- [137] Muhe L, Lulseged S, Mason KE. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet*. 1997;349:1801–4.
- [138] Li W, Guo L, Li H, Sun C, Cui X et al. Polymorphism rs2239185 in vitamin D receptor gene is associated with severe community-acquired pneumonia of children in Chinese Han population: a case–control study. *Eur J Pediatr*. 2015;174:621-9.
- [139] JRen J, Sun B, Miao P, Feng X. Correlation between serum vitamin D level and severity of community acquired pneumonia in young children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013;15:519-21.
- [140] Zhou W, Zuo X, Li J, Yu Z. Effects of nutrition intervention on the nutritional status and outcomes of pediatric patients with pneumonia. *Minerva Pediatr*. 2016;68(1):5-10
- [141] Haugen J, Basnet S, Hardang IM, Sharma A, Sharma M et al. Vitamin D status is associated with treatment failure and duration of illness in Nepalese children with severe pneumonia. *Pediatr Res*. 2017;82:986–93.
- [142] Guo L, Li W, Cheng X, Li H, Sun C et al. Relationship Between Vitamin D Status and Viral Pneumonia in Children. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2017;30(2):86-91.
- [143] Iqbal S, Mosenkis EV, Jain P, Wiles A, Lerner J et al. Vitamin D in Pediatric Inpatients With Respiratory Illnesses. *Hosp Pediatr*. 2013;3(4):371-6.
- [144] McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K et al. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infections. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:981–8.
- [145] Heider N, Nagi AG, Khan KM. Frequency of nutritional rickets in children admitted with severe pneumonia. *J Pak Med Assoc*. 2010;60(9):729-32.
- [146] Jat K, Kaur² J, Guglani³ V. Vitamin D and Pneumonia. *J Pulm Med Respir Res*. 2016;2(1).
- [147] Wang Y, Tang CI, Che M, Wang X, Li A. Prognostic value of vitamin D in patients with pneumonia:. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;16(9):2267-73.
- [148] Remmelts HF, van de Garde E, Meijvis S, Meijvis S, Peelen E et al. Addition of Vitamin D Status to Prognostic Scores Improves the Prediction of Outcome in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Inf Dis*. 2012;55(11):1488–94.
- [149] Holter JC, Ueland T, Norseth J, Brunborg C, Frøland SS et al. Vitamin D Status and Long-Term Mortality in Community-Acquired Pneumonia: Secondary Data Analysis from a Prospective Cohort. *PLOS One*. 2016;11(7):e0158536..
- [150] Matthews LR, Ahmed Y, Griggs DD, Danner MD. Severe Vitamin D Deficiency Increases the Incidence, Length of Stay and Hospital Costs in Surgical Intensive Care Unit Patients with Ventilated-Associated Pneumonia. *JACS*. 2012(215):S67.

- [151] Choudhary N, Gupta P. Vitamin D supplementation for severe pneumonia: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2011;49:449-54.
- [152] Das RR, Singh M, Panigrahi I, Naik SS. Vitamin D Supplementation for the Treatment of Acute. *ISRN Pediatrics.* 2013;2013:459160.
- [153] Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, Mughal MZ, Masher MI et al. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet.* 2012;379(9824):1419–27.
- [154] Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2008;19(2):73-8.
- [155] Ванкова М, Боянов М. Недостатъчност на витамин Д и нейното коригиране - кратък преглед на литературата. *Медицински преглед.* 2013;49(3).
- [156] Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R. Does Vitamin D Sufficiency Equate to a Single Serum 25-Hydroxyvitamin D Level or Are Different Levels Required for Non-Skeletal Diseases? *Nutrients.* 2013;5(12):5127–39.
- [157] Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RI, Smardin J, Burns LA et al. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One.* 2010;5(6):e11088.
- [158] Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CAJ. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(9):1595-603
- [159] Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol.* 2009;19(7):468-83.
- [160] Ford ES, Zhao G, Tsai J, Li C. Vitamin D and all-cause mortality among adults in USA: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Linked Mortality Study. *Int J Epidemiol.* 2011;40(4):998-100
- [161] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911 - 30.
- [162] Bouillon R, Verlinden L, Verstuyf A. Is vitamin D2 really bioequivalent to vitamin D3? *Endocrinology* 2016;157:3384–7.
- [163] Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet.* 2010;376(9736):180-8.

- [164] Esposito S, Lelil M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis.* 2015;15:487.
- [165] Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 144:138-45.
- [166] Absoud M, Cummins C, Lim MI, Wassmer E, Shaw N. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: a Great Britain population based study. *PLoS One.* 2011;6(7):e22179.
- [167] Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br J Nutr.* 2013;1-8.
- [168] Gonzalez-Gross M, Valtuena J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M et al. HELENA Study Group, Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr.* 2012;107(5):755–64.
- [169] Rabbani A, Alavian SM, Motlagh ME, Ashtiani MT, Ardalan G et al. Vitamin D insufficiency among children and adolescents living in Tehran, Iran. *J Trop Pediatr.* 2009;55(3):189-91.
- [170] Siddiqui M, Kamfar HZ. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in adolescent school girls in Western region, Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2007;28(3):441–4.
- [171] Flores M, Sánchez-Romero LM, Macías N, Lozada A, Díaz E et al. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Instituto Nacional de Salud Pública; 2011.
- [172] Ganji V, Zhang X, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the U.S. population based on assay-adjusted data. *J Nutr.* 2012;142(3):498-507.
- [173] Whiting SJ, Langlois KA, Vatanparast H, Greene-Finestone LS. The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: an examination in children and adults with and without supplement use. 2011;94(1):128–35.
- [174] Zhu Z, Zhan J, Shao J, Chen W, Chen L et al. High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou. *China BMC Public Health.* 2012;12:126-2458-12-126.
- [175] Poopedi MA, Norris SA, Pettifor IM. Factors influencing the vitamin D status of 10-year-old urban South African children. *Public Health Nutr.* 2011;14(2):334–9.
- [176] Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(3):372-7.

- [177] Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т и сътр. Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на Витамин Д в българската популация. *Ендокринология*. 2012;3(3):122-34..
- [178] Борисова А-М. Препоръки за диагностика, профилактика и лечение на дефицит и недостатъчност на витамин Д. Борисова А-М, editor. София2013.
- [179] Йорданова Д, Стефанова Е, Казакова К, Тодорова З, Свиначков Д и сътр. Витамин D - статус на българските деца в училищна възраст. София: Арбилис; 2019:31-8.
- [180] Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E et al. High prevalence of vitaminD insufficiency in black and white women residing in the Northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007;137.
- [181] Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter F. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res*. 2007;28-33.
- [182] Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(1):141-60.
- [183] Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122:1142-52..
- [184] Rosen J, Abrams S, Aloia J, Brannon P, Clinton S et al. IOM Committee Members Respond to Endocrine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1146 –52.
- [185] Vidailhet MI, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briand A et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the committee on nutrition of the french society of paediatrics. *Archives de Pediatrie*. 2012;19(3):316-28.
- [186] Георгиева Е, Анадолийска А, Жилкова К, Балева М, Петкова Б и сътр. Ниво на витамин Д и бронхообструктивен синдром при деца. *Педиатрия*. 2012;52(3):43-6.
- [187] Великова Ц, Лазова С, Переновска П, Митева Д, Великов П и сътр. Витамин Д статус при деца с хронични белодробни заболявания. *Съвременна медицина*. 2018;62(2):10-6.
- [188] Nitrova-Nikolova S, Nikolov A. Vitamin D and pregnancy. *Akush Ginekol*. 2015;54(5):23-8.
- [189] Хитрова С. Динамика на витамин Д при преждевременно родени деца с гестационна възраст под 32 седмици и тегло под 1500 грама. София: Медицински университет - София; 2015.
- [190] Меков Е, Славова Я. Витамин D дефицит и недостатъчност при пациенти с ХОББ. *Торакална медицина*. 2014;14(6):18-32.
- [191] WHO. Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities. Evidence summaries. WHO Press; 2014.

- [192] Uwaezuoke SN, Ayuk AC. Prognostic scores and biomarkers for pediatric community-acquired pneumonia: how far have we come? *Pediatric Health Med Ther.* 2017;8:9–18.
- [193] Afsharpaiman S, Izadi M, Ajudani R, Khosravi MH. Pleural Effusion in Children: A Review Article and Literature Review. *IJMR.* 2016;3(1):365-70.
- [194] Brook I. Microbiology of empyema in children and adolescents. *Pediatrics.* 1990;85(5):722-6
- [195] Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux, Pittet D, Ricou B et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):396-402.
- [196] Цочева И, Исаев В, Парина С, Райчева П, Переновска П и сътр. Значение на серумните биомаркери за тежестта на придобитата в обществото пневмония при хоспитализирани деца. *Медицински преглед.* 2015;51(5):27-32.
- [197] Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CJ. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Among US Children Aged 1 to 11 Years: Do Children Need More Vitamin D? *Pediatrics.* 2009;124(5):1404–10.
- [198] Hill T, Cotter A, Mitchell S, Boreham CA, Murray L et al. Vitamin D status and its determinants in adolescents from the Northern Ireland Young Hearts 2000 cohort. *Br J Nutr.* 2008;99(5):1061-7
- [199] Kolokotroni O, Papadopoulou A, Raftopoulos V, Kouta C, Lamnisis D et al. Association of vitamin D with adiposity measures and other determinants in a cross-sectional study of Cypriot adolescents. *Public Health Nutr.* 2015;18:112–21.
- [200] Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM, Whiting SJ, Taylorl RW et al. Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5-14 y. *J Nutr.* 2005;35(1):2602-8.
- [201] Multivitamin/mineral Supplements - Fact Sheet for Health Professionals. CDC; 2015.
- [202] Shaikh U, Byrd RS, Auinger P. Vitamin and mineral supplement use by children and adolescents in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey: relationship with nutrition, food security, physical activity, and health care access. *Archives of pediatrics and adolescent medicine.* 2009;163(2):150-7.
- [203] Ene MC, Tertiu O, Vrancianu O, Chifiriuc MC. Vitamin D status in adult and pediatric romanian population. *Romanian archives of microbiology and immunology.* 2018;77(3):198-212.
- [204] ECA&D, „Месечни обобщения за времето в страната,“ София, 2010, retrieved from: European Climate Assessment & Dataset: The daily European land temperature — European Environment Agency (europa.eu)

- [205] Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023 Jan 30;15(3):695
- [206] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM et al. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *J Am Diet Assoc*. 2011 Apr;111(4):524-7.
- [207] Charoenngam N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 1;22(19):10659
- [208] Madden K, Feldman HA, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):421-8. doi: 10.1542/peds.2011-3328
- [209] Daval D, Kumar S, Sachdeva N, Kumar R, Singh, M et al.. Fall in Vitamin D Levels during Hospitalization in Children. *Int J Pediatr*. 2014;2014:291856.
- [210] Vo P, Koppel C, Espinola JA, Mansbach JM, Celedon JC et al. Vitamin D Status at the Time of Hospitalization for Bronchiolitis and Its Association with Disease Severity. *J Pediatr*. 2018;203:416-22.
- [211] Haugen J, Chandyo RK, Ulak M, Mathisen M, Rasnet S et al. 25-Hydroxy-Vitamin D Concentration Is Not Affected by Severe or Non-Severe Pneumonia, or Inflammation, in Young Children. *Nutrients*. 2017;9(1):52.
- [212] Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcq L et al. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4623–32.
- [213] Dhungel A, Alam M. Efficacy of vitamin D in children with pneumonia: a randomized control trial study. *Janaki College Journal of Medical Science*. 2016;3(1):5-13.
- [214] Harris M M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66(20):1-23.
- [215] Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25-76.
- [216] Williams D, Zhu Y, Grijalva C, Self W, Harrell F et al. Predicting Severe Pneumonia Outcomes in Children. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20161019.
- [217] Seligman, R, Ramos-Lima LF, Oliveira V, Sanvicente C, Pacheco E et al. Biomarkers in community-acquired pneumonia: A state-of-the-art review. *Clinics*. 2012;67(11):1321–5.

[218] Remmelts HF, van de Garde E, Meijvis S, Meijvis S, Peelen E et al. Addition of Vitamin D Status to Prognostic Scores Improves the Prediction of Outcome in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Inf Dis*. 2012;55(11):1488–94.

[219] Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):447.

[220] NIH, „Health Professional Fact Sheet,“ National Institute of Health, USA.

[221] Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev*. 2004;25(1):45-71.

[222] Amado CA, García-Unzueta MT, Fariñas MC, et al. Vitamin D nutritional status and vitamin D regulated antimicrobial peptides in serum and pleural fluid of patients with infectious and noninfectious pleural effusions. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016 Jul;16(1):99

[223] NIH, „Health professional Fact Sheet“.

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ОРИГИНАЛНОСТ

Декларирам, че всички представени данни в настоящия дисертационен труд са от собствени изследвания и резултатите, обсъжданията и изводите не са заимствани от други източници без цитиране.

Дата:
гр. София

Подпис:
/д-р Надежда Римпова/