

УДК.: 616

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.16>

ОЦЕНКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ С ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Юлия ЯРОВАЯ, к.м.н., доцент,**Марина ЛОЗОВСКАЯ**, д.м.н., профессор,**Светлана КРЫЛОВА**, зав. Централизованной клинико-диагностической лабораторией,**Елена ВАСИЛЬЕВА**, к.м.н., доцент,**Людмила КЛОЧКОВА**, к.м.н., доцент,**Геннадий СТЕПАНОВ**, к.м.н., доцент

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

e-mail: julia_yarovaya@mail.ru

Резюме.

Учитывая широкую распространённость недостаточной обеспеченности витамином D, дозозависимое воздействие кальцитриола на противотуберкулезный иммунитет, на базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ ДИБ №3 обследовано 52 ребенка в возрасте 1-14 лет за период 2021–2023гг. Критерием включения было наличие положительной реакции на пробу с АТР и/или IGRA-теста. Критериями невключения являлись иммунодефицитные заболевания, проведение иммуносупрессивной терапии. Определение содержания кальцитриола в сыворотке крови пациентов выявило: недостаточность витамина D у 19,2%, умеренно-выраженный дефицит – у 40,4%, тяжелый дефицит – у 32,6% пациентов. Среднее содержание кальцитриола в сыворотке крови всех пациентов составило $15,71 \pm 1,13$ нг/мл. У детей с туберкулезной инфекцией с признаками активности по иммунологическим пробам при наличии дефицита витамина D (содержание кальцитриола менее 20 нг/мл) вероятность диагностики активных форм туберкулеза выше, чем при недостаточности и нормальном содержании данного витамина (OR= 8,05 ДИ [2,03- 32,01] Se = 0,71; RR = 1,86 ДИ [1,14- 3,03] Se = 0,24; F= 0.00285, ϕ =0,440).

Ключевые слова: дети, витамин D, латентная туберкулезная инфекция, туберкулез.

Summary. Assessment of Vitamin D Status in Children with Tuberculosis Infection.

Taking into account the widespread prevalence of insufficient supply of vitamin D, the dose-dependent effect of calcitriol on anti-tuberculosis immunity, 52 children aged 1-14 years were examined at the tuberculosis department of St. Petersburg State Budgetary Institution of St. Petersburg Children's Infectious Hospital No. 3 for the period 2021–2023. The inclusion criterion was a positive reaction to the RTA test and/or IGRA test. Exclusion criteria included immunodeficiency diseases and immunosuppressive therapy. Determination of the calcitriol content in the blood serum of patients revealed the following: vitamin D deficiency in 19.2%, moderate deficiency in 40.4%, and severe deficiency in 32.6% of patients. The average calcitriol content in the blood serum of all patients was 15.71 ± 1.13 ng/ml. In children with tuberculosis infection with signs of activity according to immunological tests in the presence of vitamin D deficiency (calcitriol content less than 20 ng/ml), the probability of diagnosing active forms of tuberculosis is higher than in the case of deficiency and normal content of this vitamin (OR= 8.05 DI [2.03-32.01] Se = 0.71; RR = 1.86 DI [1.14- 3.03] Se = 0.24; F = 0.00285, ϕ =0.440).

Keywords: children, vitamin D, latent tuberculosis infection, tuberculosis.

Rezumat. Evaluarea aportului de vitamina D la copiii cu infecție tuberculoasă.

Având în vedere prevalența pe scară largă a aprovizionării insuficiente cu vitamina D, efectul dependent de doză al calcitriolului asupra imunității antituberculoase, au fost examinați 52 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 14 ani la Departamentul de tuberculoză a Instituției bugetare de stat din Sankt Petersburg a Spitalului Clinic nr. 3 pentru perioada 2021–2023. Criteriul de includere a fost prezența unei reacții pozitive la testul ATP și/sau testul IGRA. Criteriile de non-includere au fost bolile imunodeficienței și terapia imunosupresoare. Determinarea conținutului de calcitriol în serul sanguin al pacienților a relevat: deficit de vitamina D la 19,2%, deficit moderat la 40,4%, deficit sever la 32,6% dintre pacienți. Conținutul mediu de calcitriol în serul sanguin al tuturor pacienților a fost de $15,71 \pm 1,13$ ng/ml. La copiii cu infecție tuberculoasă cu semne de activitate conform testelor imunologice în prezența deficienței de vitamina D (conținut de calcitriol mai mic de 20 ng/ml), probabilitatea diagnosticării formelor active de tuberculoză este mai mare decât în cazul deficitului și nivelurilor normale ale acestei vitamine. (OR= 8,05 DI [2,03-32,01] Se = 0,71; RR = 1,86 DI [1,14- 3,03] Se = 0,24; F = 0,00285, ϕ =0,440).

Cuvinte cheie: copii, vitamina D, infecție tuberculoasă latentă, tuberculoză.

Введение.

Туберкулез остается одной из ведущих проблем здравоохранения. На развитие заболевания туберкулезом у инфицированных МБТ (микобактериями туберкулеза) лиц оказывает сочетание неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов. Определить активность МБТ в организме возможно методами специфической иммунодиагностики, основанной на выявлении ответной реакции организма на антигены ESAT-6, CFP-10, экспрессируемых МБТ при их активном метаболизме и размножении. К данным тестам относятся IRGA-тесты, основанные на высвобождении интерферона-гамма (T-SPOT. TB, тест QuantiFERON-TB, тест TB-feron) и внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), положительные реакции данных проб свидетельствуют о риске заболевания туберкулезом у детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) [3]. Эндогенными факторами риска туберкулеза являются заболевания и состояния, снижающие иммунитет, к которым относится недостаточная обеспеченность витамином D [4,5].

Витамин D осуществляет регуляцию иммунного ответа организма [1,2,6,8]. Активная форма данного витамина, кальцитриол $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ через воздействие на соответствующий ядерный рецептор (VDR), участвует в осуществлении всех звеньев реакции гиперчувствительности замедленного типа [2,5,6,8]. Также кальцитриол оказывает иммуномодулирующее воздействие на дифференцирование В-клеток, регуляцию секреции цитокинов, выраженность эффектов интерферона [2,6,8]. Важное значение имеет прямое действие активной формы витамина D на МБТ путем индукции синтеза в моноцитах, макрофагах и нейтрофилах антимикробных пептидов: кателицидина и β -дефензинов, обладающих непосредственным бактерицидным эффектом на возбудитель туберкулеза [1,2,5]. Неактивная форма витамина ДЮ, кальцидиол ($25(\text{OH})\text{D}$), предшественник кальцитриола имеет длительный период полураспада (около 2-3 недель), благодаря чему используется для определения уровня обеспеченности витамином D путем измерения содержания его в сыворотке или в плазме крови [4].

В настоящее время установлено дозозависимое воздействие витамина D на иммунитет: от уровня кальцидиола выявлена зависимость выраженности экспрессии рецепторов VDR, TLR2/TLR4, последовательно

оказывающих влияние на регуляцию иммунных реакций, уровней цитокинов, что приводит к развитию воспалительных реакций [2,6,8]. Доказано, что у лиц, инфицированных МБТ в случае содержания кальцидиола более 20 нг/мл иммунные клетки с фагоцитарной активностью инициируют собственную экспрессию VDR рецепторов и фермента 1- α -гидроксилазы, что приводит к увеличению выработки данными клетками кальцитриола с последующей активизацией синтеза антимикробных пептидов. У лиц, инфицированных МБТ, при содержании кальцидиола в ниже уровня 20 нг/мл инициации врожденного иммунного ответа не происходит [8].

В мире широко распространены недостаточность и дефицит витамина D [7,8]. Полноценная диета, инсоляция в большинстве случаев не обеспечивают потребность в данном витамине D [2,7]. Особенно низкая обеспеченность витамином D наблюдается у жителей северных широт [6]. Учитывая распространенность низкой обеспеченности витамином D, его дозозависимое воздействие на противотуберкулезный иммунитет, актуальным является проведение исследования, позволяющего у детей с туберкулезной инфекцией с признаками активности МБТ по результатам иммунологических проб определить обеспеченность витамином D и вероятность диагностики активного туберкулеза при различном уровне содержания витамина D.

Целью исследования было определение обеспеченности витамином D детей с туберкулезной инфекцией с признаками активности МБТ и вероятности диагностики у них активного туберкулеза при различном уровне содержания витамина D.

Материалы и методы.

На базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ ДИБ №3 проведено проспективное исследование 52 детей в возрасте от 1 года до 14 лет за 2021–2023 гг. Критерием включения было наличие положительной реакции на пробу с АТР и/или теста TB-feron. Критериями не включения являлись иммунодефицитные заболевания, проведение иммуносупрессивной терапии. Исследование включало комплексное фтизиатрическое обследование, включая проведение мультиспиральной компьютерной томографии, бронхоскопического исследования по показаниям, иммунологических тестов (пробы с АТР и/или теста TB-feron), лабораторных исследований. Клиническое обследование проводилось с выявлением признаков перенесенного рахита, таких как: расширенная

апертура грудной клетки, деформация грудины, искривление ног, увеличение лобных, теменных бугров черепа. Обеспеченность витамином D пациентов определяли путем измерения в сыворотке крови концентрации кальцидиола. Забор крови проводили детям проводился забор крови утром натощак. Уровень содержания 25(OH)D в сыворотке крови оценивали согласно Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей»: недостаточность витамина D соответствовала концентрации кальцидиола в пределах менее 30 – до 20 нг/мл (или менее 75 до 50 нмоль/л), умеренно-выраженный дефицит – менее 20 до 10 нг/мл (или менее 50 до 25 нмоль/л), тяжелый (выраженный) дефицит витамина D – менее 10 нг/мл (или менее 25 нмоль/л) [4].

Среди обследованных пациентов мальчиков было 46,2%, девочек – 53,8%. Возраст детей от 1 года до 14 лет. Средний возраст обследованных детей составил $8,7 \pm 0,5$ лет, медиана – 8,1 лет.

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения StatSoft STATISTICA. Оценка результатов лабораторных показателей включала методы описательной статистики. Количественные показатели на нормальность распределения оценены с использованием теста Шапиро-Уилка ($W=0,9012$ при $\alpha=0,05$). Результаты приведены как среднеарифметические величины с ошибкой среднего арифметического ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости категориальных переменных был проведен анализ четырехпольных таблиц сопряженности с расчетом показателей отношения шансов (OR), отношения рисков (RR) с 95% доверительным интервалом, двустороннего критерия Фишера (при $\alpha=0,05$), силу связи между категориальными переменными оценивали с помощью критерия ϕ с Крамера.

Результаты.

Обследованные дети были уроженцами Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 71,2% случаев. Вакцинированы против туберкулеза были 96,2% пациентов. Контакт с больными туберкулезом установлен в 38,5% случаев., выделение МБТ зарегистрировано у 15 источников заболевания.

У 96,2% пациентов были положительные результаты пробы с АТР, у меньшего количества детей (3,8% случаев) - положительный результат теста ТВ-Feron при отрицательной реакции на АТР. Оценка динамики иммунологических проб (пробы Манту и пробы с АТР) до госпитализации детей показала, что длительность инфицирования МБТ с признаками активности продолжалась до одного года у 76,9% пациентов. При клиническом обследовании у 76,9% детей были выявлены остаточные изменения после перенесенного рахита, в том числе: развернутую апертуру грудной клетки – в 71,2%, деформации грудины – в 21,2%, искривление ног – в 9,6%, увеличенные лобные бугры – в 1,9% случаев.

У обследованных пациентов были диагностированы активные формы туберкулеза – у 33 детей (63,5%), ЛТИ – у 19 детей (36,5%). Пациенты с активным туберкулезом в большинстве случаев переносили ограниченные формы неосложненного течения – в 57,5% случаев (данные таблицы 1).

Оценка концентрации кальцидиола в сыворотке крови выявила недостаточную обеспеченность витамином D у 92,3% пациентов. Нормальная обеспеченность данным витамином была у 7,7% детей. Недостаточность витамина D выявлена у 19,2%, умеренно-выраженный дефицит – у 40,4%, тяжелый дефицит – у 32,6% детей. Среднее содержание кальцидиола у всех

Таблица 1.

Клинические формы у детей с активным туберкулезом

Клинические формы туберкулеза	Кол-во пациентов	% случаев
Ограниченные формы неосложненного течения, в том числе:	19	57,6
▪ туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	9	27,3
▪ первичный туберкулезный комплекс	7	21,2
▪ очаговый туберкулез	1	3,0
▪ инфильтративный туберкулез	1	3,0
▪ туберкулезный плеврит	1	3,0
Формы осложненного течения, в том числе:	14	42,4
▪ диссеминированные формы	3	9,1
▪ осложненные формы	11	33,3
Всего	33	100

Таблица № 2

Градация обеспеченности витамином D детей с туберкулезной инфекцией

Уровни содержания кальцидиола в сыворотке крови	Пациенты с различной обеспеченностью витамином D		Уровень кальцидиола, нг/мл
	кол-во	%	M ± m
Нормальное содержание и недостаточность витамина D, в том числе	14	26,9	26,89±1,59
• Нормальное содержание: 30 нг/мл и более	4	7,7	34,40±2,24
• Недостаточность: менее 30 до 20 нг/мл	10	19,2	23,88±0,92
Дефицит витамина D, в том числе:	38	73,1	11,73±0,72
• умеренно-выраженный: менее 20 до 10 нг/мл	21	40,4	15,17±0,63
• тяжелый: менее 10нг/мл	17	32,6	7,49±0,41
Всего	52	100	15,71±1,13

Таблица 3.

Варианты течения туберкулезной инфекции у обследованных детей при различной обеспеченности витамином D

Течение туберкулезной инфекции у обследованных детей	Уровень кальцидиола в сыворотке крови							
	1 группа - 20 нг/мл и более				2 группа - менее 20 нг/мл			
	нормальное содержание: 30нг/мл и более		недостаточность: менее 30 до 20 нг/мл		умеренно-выраженный дефицит: менее 20 до 10 нг/мл		тяжелый дефицит: менее 10 нг/мл	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Активные формы туберкулеза, n=33, в том числе:	-		4		14	66,7	15	88,2
• неосложненное течение, n = 19	-		4		7	33,3	8	47,1
• осложненные формы, n = 14	-		-		7	33,3	7	41,2
Латентная туберкулёзная инфекция, n = 19	4		6		7	33,3	2	11,8
Всего, n = 52	4		10		21	100,0	17	100,0

Таблица 4

Вероятность диагностика активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции у обследованных детей с различной обеспеченностью витамина D

Течение туберкулезной инфекции / уровень кальцидиола в сыворотке крови	менее 20 нг/мл – дефицит витамина D	20 нг/мл и более – недостаточность и нормальное содержание	Всего
Активный туберкулез	29	4	33
Латентная туберкулезная инфекция	9	10	19
OR= 8,05 ДИ [2,03- 32,01] Se = 0,71 RR = 1,86 ДИ [1,14- 3,03] Se = 0,24			

пациентов составило $15,71 \pm 1,13$ нг/мл. Градация обеспеченности витамином D при различном уровне снижения кальцидиола у обследованных детей представлена в таблице № 2.

У всех пациентов с тяжелым дефицитом витамина D были клинические признаки перенесенного рахита (100,0 % случаев, $n=17$), у детей с умеренно-выраженным дефицитом – в 76,2% случаев ($n=21$), с недостаточностью и нормальным содержанием – у 7 из 14 детей.

Варианты течения туберкулезной инфекции у детей при различном уровне обеспеченности витамином D представлены в таблице № 3. У пациентов с тяжелым дефицитом витамина D активный туберкулез был диагностирован наиболее часто – в 88,2% случаев, с умеренным дефицитом – в 66,7% случаев. Из 10 детей с недостаточностью витамина D у 6-ти наблюдалась ЛТИ; с нормальным уровнем кальцидиола – у всех 4-х.

Анализ распределения детей с активным туберкулезом и детей с ЛТИ при уровне кальцидиола в сыворотке крови 20 нг/мл и выше (недостаточность и нормальное содержание витамина D) и при его содержании менее 20 нг/мл (дефицит витамина D) определил, что вероятность диагностики активного туберкулеза больше при дефиците витамина D ($F=0.00285$, $\phi=0,440$, данные таблицы № 4).

Вероятность осложненного течения среди пациентов с активными формами туберкулеза и с дефицитом витамина D была 48,3% ($n=29$), в то время как у детей с активным туберкулезом и с недостаточностью витамина D - не наблюдалось.

Обсуждение результатов. У детей с туберкулезной инфекцией с признаками активности по иммунологическим пробам (пробе с АТР и/или IGRA тестов) выявлена низкая обеспеченность витамином D в 92,3% случаев, в том числе: недостаточность – у 19,2%, умеренный дефицит – у 40,4%, тяжелый дефицит – у 32,6% пациентов. Среднее содержание кальцидиола в сыворотке крови всех обследованных детей составило $15,71 \pm 1,13$ нг/мл. У пациентов не было заболеваний органов и систем, которые могли бы влиять на поступление, метаболизм и выведение данного витамина. Выявление у 76,9% пациентов изменений после перенесенного рахита свидетельствовало о длительном состоянии низкой обеспеченности витамином D. Вероятность диагностики туберкулеза у детей с положительной реакцией на АТР и/или IGRA-теста и наличием дефицита витамина D была выше, чем при его недостаточности и нормальном содержании ($OR=8,05$ ДИ [2,03- 32,01] $Se=0,71$; $RR=1,86$ ДИ [1,14- 3,03] $Se=0,24$; $F=0.00285$, $\phi=0,440$).

Выводы.

1. У 92,3% детей с туберкулезной инфекцией и признаками активности МБТ низкая обеспеченность витамином D. Среднее содержание кальцидиола в сыворотке крови всех обследованных пациентов составило $15,71 \pm 1,13$ нг/мл.

2. Недостаточность витамина D была у 19,2%, умеренно-выраженный дефицит – у 40,4%, тяжелый дефицит – у 32,6% пациентов.

3. У детей с туберкулезной инфекцией с признаками активности по иммунологическим пробам при наличии дефицита витамина D (содержание кальцидиола менее 20 нг/мл) вероятность диагностики туберкулеза выше, чем при его недостаточности и нормальном содержании ($OR=8,05$ ДИ [2,03- 32,01] $Se=0,71$; $RR=1,86$ ДИ [1,14- 3,03] $Se=0,24$; $F=0.00285$, $\phi=0,440$).

Литература.

1. Беляева И.В., Николаев А.В., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. Кателицидины, витамин d и туберкулез. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2013;3:3-18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20308726>
2. Ланец И.Е., Гостищева Е.В. Современные взгляды на роль витамина D в организме человека. Научное обозрение. Медицинские науки. 2022;5:39-45. Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1288>
3. Лозовская М.Э., Н.А. Никифорова Н.А., Л.Н. Хамчиева Л.Н., Васильева Е.Б., Яровая Ю.А., Гурина О.П., Шорина А.В. Результаты применения известных диагностических тестов и нового теста *in vitro* (TB-feron) с антигенами ESAT6-CFP10 у детей. Медальянс. 2022;10 (4):19-26.
4. Национальная программа. Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ; 2018: 96с. Баранов А.А., Тутельян Л.К. Мошетова Л.К. (ред.) Недостаточность витамина D у детей. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/D01783/?anchor=paragraph_u531q
5. Мальцев С.В. Современные данные о витамине D – метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача. Практическая медицина. 2020;18 (4): 8-22.
6. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. *Vitamin D: modulator of the immune system*. Curr Opin Pharmacol. 2010 Aug;10(4):482-96.
7. Cashman KD. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocrine Connection*. 2022 Jan 11; 11(1): e210282.
8. Cesario R., Attanasio R., Caputo M., Castello R., Chiodinet I., Falchetti A. and al. *Italian association of clinical endocrinologists (AME) and Italian chapter of the American association of clinical endocrinologists (AACE) position statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults*. Nutrients. 2018 Apr 27;10(5): 546.