

УДК 616.22-002-053.2-092-074

**М.Р. Романько**

# Рекурентні епізоди гострого обструктивного ларингіту в дітей: можливі причини та підходи до профілактики

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 15-22. doi 10.15574/SP.2021.115.15

**For citation:** Romanko MR. (2021). Recurrent episodes of viral croup in children: potential causes and approaches to its prevention. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 15-22. doi 10.15574/SP.2021.115.15

Гострий обструктивний ларингіт — одна з найпоширеніших причин обструкції верхніх дихальних шляхів у дітей віком до 6 років. Часті гострі респіраторні інфекції (ГРІ) та обтяжений алергологічний анамнез можуть бути тригерами у виникненні рекурентних епізодів гострого обструктивного ларингіту.

**Мета** — вивчити статус вітаміну D у дітей раннього віку із гострим обструктивним ларингітом; встановити ефективність застосування саплементав холекальциферолу для попередження рекурентних епізодів захворювання.

**Матеріали та методи.** Обстежено 128 дітей віком від 4 місяців до 3 років із гострим обструктивним ларингітом. Оцінку статусу вітаміну D проведено за допомогою визначення рівня 25 (ОН) D у сироватці крові. Контрольні дослідження виконано через 12 тижнів. Спостереження в катамнезі тривало протягом трьох років.

**Результати.** У 32,8±4,1% (42/128) госпіталізованих дітей з гострим обструктивним ларингітом зафіксовано в анамнезі часті ГРІ (понад 6 епізодів на рік). Рекурентні епізоди гострого обструктивного ларингіту частіше виникали в дітей з обтяженим алергоанамнезом порівняно з пацієнтами без алергії — у 46,4±9,4% (13/28) проти 23,0±4,2% (23/100), (p=0,028). На момент залучення до дослідження оптимальну концентрацію 25 (ОН) D (30–100 нг/мл) мали 47,6±4,4% (61/128) дітей. Рівень 25 (ОН) D у крові дітей, що регулярно отримували саплемента, на момент контролю становив 33,5 нг/мл (27,2–44,5). Пацієнти з рівнем 25 (ОН) D >30 нг/мл рідше хворіли на рекурентні ГРІ (0/29) протягом періоду спостереження порівняно з дітьми, що мали рівень 25 (ОН) D 20–30 нг/мл (25,0±10,8%, 4/16), (p=0,023). У дітей з концентрацією 25 (ОН) D >30 нг/мл шанси на виникнення повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту в майбутньому були нижчими у 9 разів (OR=9,00; 95% CI: 1,55–52,27), а шанси на легший перебіг гострого обструктивного ларингіту були нижчими в 11,4 раза (OR=11,40; 95% CI: 1,20–108,29).

**Висновки.** У 46,1±4,4% дітей з гострим обструктивним ларингітом зафіксовано недостатній рівень забезпечення вітаміном D. У разі підвищення концентрації 25 (ОН) D у сироватці крові >30 нг/мл зменшувалася частота рекурентних респіраторних вірусних інфекцій (p=0,023); знижувалися шанси на виникнення повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту та на тяжчий перебіг гострого обструктивного ларингіту.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** рекурентні епізоди, гострий обструктивний ларингіт, діти, причини, профілактика.

## Recurrent episodes of viral croup in children: potential causes and approaches to its prevention

**M.R. Romanko**

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Viral croup is one of the most common causes of upper respiratory tract obstruction in children under 6 years of age. Frequent acute respiratory infections (ARIs) and a burdened history of allergies might be triggers for recurrent episodes of viral croup.

**Purpose** — to study vitamin D status in infants with viral croup and the efficacy of cholecalciferol supplements for recurrent episodes prevention.

**Materials and methods.** Hospital-based survey included 128 children aged 4–36 months with viral croup. Vitamin D status was evaluated by measuring serum 25 (OH) D levels. Control studies were performed after 12 weeks. A prospective follow-up study lasted for three years.

**Results.** 32.8±4.1% (42/128) of hospitalized children with viral croup had a history of frequent episodes of ARIs (>6 episodes per year). Recurrent episodes of viral croup were more frequent in children with a burdened history of allergies compared to those who did not have allergies — 46.4±9.4% (13/28) vs. 23.0±4.2% (23/100) (p=0.028). At the time of enrollment, 47.6±4.4% (61/128) of children had optimal concentration of 25 (OH) D (30–100 ng/ml). Serum 25 (OH) D levels in children who regularly received supplements were 33.5 ng/ml (27.2–44.5) at the time of control. Patients with a level of 25 (OH) D >30 ng/ml were less likely to have recurrent ARIs (0/29) during the observation period compared to those with a level of 25 (OH) D 20–30 ng/ml (25.0±10.8%, 4/16) (p=0.023). In children with a concentration of 25 (OH) D >30 ng/ml, the risks for recurrent episodes of viral croup in the future were 9 times lower (OR=9.00; 95% CI: 1.55–52.27), and the risks of more mild viral croup course were 11.4 times lower (OR=11.40; 95% CI: 1.20–108.29).

**Conclusions.** Insufficient levels of vitamin D were recorded in 46.1±4.4% of children with viral croup. When the concentration of 25 (OH) D in serum increased to >30 ng/ml, the frequency of recurrent ARIs decreased (p=0.023); the risks for recurrent episodes of viral croup decreased, as well as the risks of more severe viral croup course.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the author.

**Key words:** recurrent episodes, viral croup, children, causes, prevention.

## Рекуррентные эпизоды острого обструктивного ларингита у детей:

### возможные причины и подходы к профилактике

**М.Р. Романько**

Национальный университет охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

Острый обструктивный ларингит — одна из самых распространенных причин обструкции верхних дыхательных путей у детей в возрасте до 6 лет. Частые острые респираторные инфекции (ОРИ) и отягощенный алергологический анамнез могут выступать триггерами в возникновении рекуррентных эпизодов острого обструктивного ларингита.

**Цель** — изучить статус витамина D у детей с острым обструктивным ларингитом у детей раннего возраста; определить эффективность саплементов холекальциферола для предупреждения рекуррентных эпизодов заболевания.

**Материалы и методы.** Обследованы 128 детей в возрасте от 4 месяцев до 3 лет с острым обструктивным ларингитом. Оценка статуса витамина D проведена с помощью определения уровня 25 (ОН) D в сыворотке крови. Контрольные исследования выполнены через 12 недель. Наблюдение в катмезе продолжалось в течение трех лет.

**Результаты.** У 32,8±4,1% (42/128) госпитализированных детей с острым обструктивным ларингитом зафиксированы в анамнезе частые эпизоды ОРИ (более 6 эпизодов в год). Рекуррентные эпизоды острого обструктивного ларингита чаще возникали у детей с отягощенным аллергоанамнезом по сравнению с пациентами без аллергии — в 46,4±9,4% (13/28) против 23,0±4,2% (23/100), (p=0,028). На момент включения в исследование оптимальную концентрацию 25 (ОН) D (30–100 нг/мл) имели 47,6±4,4% (61/128) детей. Уровень 25 (ОН) D в крови детей, которые регулярно получали саплементы, на момент контроля составлял 33,5 нг/мл (27,2–44,5). Пациенты с уровнем 25 (ОН) D >30 нг/мл реже болели рекуррентными ОРИ (0/29) в течение периода наблюдения по сравнению с детьми, которые имели уровень 25 (ОН) D 20–30 нг/мл (25,0±10,8%, 4/16) (p=0,023). У детей с концентрацией 25 (ОН) D >30 нг/мл шансы на возникновение повторных эпизодов острого обструктивного ларингита в будущем были ниже в 9 раз (OR=9,00; 95% CI: 1,55–52,27), а шансы на более легкое течение острого обструктивного ларингита были ниже в 11,4 раза (OR=11,40; 95% CI: 1,20–108,29).

**Выводы.** У 46,1±4,4% детей с острым обструктивным ларингитом зафиксирован недостаточный уровень обеспечения витамином D. При повышении концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови >30 нг/мл уменьшалась частота рекуррентных респираторных вирусных инфекций (p=0,023) уменьшались шансы на возникновение повторных эпизодов острого обструктивного ларингита и на более тяжелое течение острого обструктивного ларингита.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом указанного учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** рекуррентные эпизоды, острый обструктивный ларингит, дети, причины, профилактика.

## Вступ

Однією з найпоширеніших причин обструкції верхніх дихальних шляхів (ВДШ) у дітей віком від 6 місяців до 6 років є гострий обструктивний ларингіт — ГОЛ (синдром крупу, псевдокруп, гострий стенозуючий ларинготрахейт, ларингіт зі стенозом гортані, стеноз підв'язкового простору, набряково-інфільтративний стеноз, вірусний круп). Це — захворювання, що загрожує життю дитини та може бути спричинене різними етіологічними чинниками [17]. У переважній більшості випадків ГОЛ має вірусну етіологію, причому у 75% збудником є вірус парагрипу, найчастіше 1-го типу [14].

В англomовній літературі існує умовний поділ ГОЛ на 2 підтипи: «*viral croup*» і «*spasmodic croup*». Суттєвими відмінностями спастичного крупу від вірусного є короткочасні, виключно нічні напади інспіраторної задишки, відсутність лихоманки та часте рецидивування [24,28]. Спастичний круп може бути викликаний як інфекційними, так і неінфекційними агентами. Зазвичай спастичний круп пов'язаний з atopією та обтяженим сімейним анамнезом.

Окрім цього, в закордонній літературі можна зустріти термін «*atypical croup*» — круп, що характеризується аномальним перебігом і нехарактерними проявами. Так, у 2019 р. R. Hanna та співавт. опублікували дані систематичного огляду на основі 41 публікації за цією тематикою, метою якого була систематизація даних щодо визначення, діагностики та лікування атипичного крупу. За отриманими даними, під атипичним перебігом різні дослідники мали на увазі круп, що повторювався понад

4 разів на рік, мав затяжний або тяжкий перебіг, потребував госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, симптоми якого тривали понад 7 днів і/або був викликаний незвичним патогеном [9].

Окремо виділяють ще так звані «*recurrent croup*», який, відповідно до клінічних рекомендацій із діагностики та управління крупом Американської академії сімейної медицини (AAPF — American Academy of Family Physician), встановлюють за наявності понад 2 епізодів ГОЛ на рік [29]. Також існує думка, що круп можна вважати рецидивним, якщо протягом року в дитини зареєстровано 3 і більше епізоди цього захворювання [2].

В Україні клініцисти використовують класифікацію, запропоновану В.Ф. Учайкіним і М.С. Савенковою (2001 р.), згідно з якою, ГОЛ підрозділяють на первинний (виник уперше в житті), повторний (виник удруге в житті) та рецидивний (понад 3 рази в анамнезі) [32]. Частота рекуррентних епізодів ГОЛ, за даними різних джерел, становить від 5% до 30–40% [2,24].

Причини виникнення рекуррентних епізодів ГОЛ можуть бути різними: аномалії розвитку гортані, інтубація трахеї в анамнезі, гастро-езофагеальний рефлюкс, первинне тубінфікування, бронхіальна астма, інші алергічні захворювання, імунологічні порушення, генетична схильність, рецидивні ГРІ тощо [4,5,11, 16,22,25]. Зазначені чинники ризику можуть також призводити до атипичного перебігу крупу.

Вважається, що у виникненні рекуррентних епізодів ГОЛ особливе місце посідають алергологічні чинники. При цьому atopію дослідники розглядають не тільки як тригер, що запускає

механізм виникнення рекурентних епізодів ГОЛ [3,6], але й припускають, що саме алергічна реакція на вірусний антиген є ключовою причиною виникнення рекурентних епізодів цього захворювання [1].

Поряд із цим, результати цілого ряду наукових досліджень вказують на роль рекурентних ГРІ у виникненні повторних епізодів ГОЛ у дітей [7,13,23]. Існує думка, що вірусна інфекція підвищує чутливість організму до вірусних антигенів та алергенів, що може бути чинником виникнення нових епізодів захворювання [1]. Так, у 2019 р. W. Feleszko та співавт. опублікували систематичний огляд 84 статей, метою якого стало вивчення методів профілактики рецидивних інфекцій ВДШ у дітей, у тому числі з рекурентними епізодами ГОЛ. На основі отриманих результатів автори дійшли висновку, що ефективними методами профілактики рецидивних інфекцій ВДШ є вакцинація та застосування бактеріальних лізатів. Стосовно рекурентних епізодів ГОЛ в огляді вказано, що на сьогодні немає вакцин, спрямованих на віруси, які є етіологічними агентами цього захворювання, хоча може бути корисним застосування бактеріальних лізатів, але для остаточних висновків необхідні подальші дослідження [7].

Останнім часом активно вивчають роль вітаміну D (ВД) у протиінфекційному захисті. Встановлено, що клітини імунної системи здатні до експресії рецепторів вітаміну D (VDR), а окремі імунокомпетентні клітини (моноцити, макрофаги, дендритні клітини, епітеліальні клітини, В- і Т-клітини) здатні самі синтезувати  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [20,26], який у поєднанні з VDR стимулює синтез антимікробних пептидів — кателіцидину та  $\beta$ -дефензину [30]. Систематичні огляди і метааналізи показують ефективність використання саплементів ВД для профілактики ГРІ [8,10,15,19].

Окрім цього, результати досліджень, проведених в Україні та світі, вказують на ефективність застосування ВД для лікування алергологічних захворювань. Установлено, що саплементи ВД знижують частоту загострень БА і потребу в застосуванні системних глюкокортикостероїдів [18]; у дітей із комбінованою алергічною патологією зафіксовано достовірно нижчі рівні ВД порівняно з пацієнтами з одним алергічним захворюванням [31]; між рівнем  $25(\text{OH})\text{D}$  і загального IgE у сироватці крові встановлено нелінійний зв'язок [27].

Саме тим, що ГОЛ належить до невідкладних станів у педіатрії, а профілактика повтор-

них епізодів цього захворювання залишається не вирішеною проблемою, обґрунтовано напрям цього дослідження.

**Мета** дослідження — вивчити статус вітаміну D у дітей із ГОЛ у дітей раннього віку; встановити ефективність застосування саплементів холекальциферолу для попередження рекурентних епізодів захворювання.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі інфекційного відділення лікування ГРІ та їх ускладнень КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1» після одержання висновку етичної комісії при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (нині — Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика). Дослідження здійснено згідно з етичними принципами медичного дослідження, проведеного на людях, прийнятими Гельсінською декларацією у 2008 році. Від батьків дітей, які брали участь у дослідженні, отримано інформовану згоду.

До первинного обстеження залучено 128 дітей (суцільна безперервна вибірка) віком від 4 місяців до 3 років із ГОЛ. Дослідження проведено протягом осінньо-зимового періоду 2015–2018 років.

Для залучення пацієнтів до дослідження використано такі критерії: діти з ГОЛ; вік пацієнтів від 0 до 3 років; наявність інформованої згоди, законний представник дитини вважався надійним і спроможним слідувати протоколу, виконувати план візитів та застосування препаратів згідно з призначенням.

Згідно з критеріями вилучення, до дослідження не увійшли діти з іншими захворюваннями органів дихання (туберкульоз, бронхіальна астма, вади розвитку легень тощо); D-резистентним або D-залежним рахітом, порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну (ФКО) іншого генезу; а також ті, які застосовували препарати, здатні впливати на метаболізм ВД та ФКО; і діти з органічними захворюваннями будь-якої локалізації.

Діагноз «Гострий обструктивний ларингіт» встановлено згідно з чинним на момент дослідження протоколом надання медичної допомоги при невідкладних станах у дітей на шпитальному та дошпитальному етапах [21]. Тяжкість перебігу ГОЛ оцінено за шкалою Westley (The Westley Croup Score) [33].

До стандартного переліку діагностичних процедур додано анкетування батьків за спе-

ціально розробленим опитувальником, визначення рівнів 25 (ОН) D, кальцію загального та іонізованого, неорганічного фосфору, лужної фосфатази, рівнів сироваткового Ig A та загального Ig E (лабораторія ТОВ «Нова діагностика», ліцензія АВ 539668 від 22.04.2010, Свідоцтво про реєстрацію № 12651020000001838 від 20.10.2004).

Рівень 25 (ОН) D у сироватці крові визначено електрохемілюмінесцентним методом на аналізаторі «Elesys 2010» («RocheDiagnostics», Німеччина) із використанням тест-систем «Cobas».

Статус ВД оцінено згідно з рекомендаціями експертів Міжнародного ендокринологічного суспільства. Рівень 25 (ОН) D у сироватці крові менше 20 нг/мл вважали дефіцитом; 20–29 нг/мл – недостатнім; 30–99 нг/мл – достатнім; 100–200 нг/мл – потенційно небезпечним; понад 200 нг/мл – токсичним [12].

Залежно від базового рівня 25 (ОН) D дітям рекомендовано застосування саплементів ВД: при рівні цього метаболіту понад 20 нг/мл – у дозі 400–500 МО/добу, при рівні 25 (ОН) D менше 20 нг/мл – 1000 МО/добу. Діти з ознаками рахіту, що потребували терапевтичного втручання, з подальшого дослідження виключалися.

Контрольні дослідження проведено в середньому через 12 тижнів (весняний період): огляд дитини, реєстрація частоти епізодів ГРІ та ГОЛ за даний період, оцінка рівня 25 (ОН) D, показників ФКО та окремих показників імунного статусу в сироватці крові.

Катамнестичне спостереження за дітьми виконано протягом 3 років. Батьки дітей вели щоденник, у якому протягом періоду спостереження реєстрували епізоди ГРІ та ГОЛ, їх частоту за вказаний період.

Отримані результати дослідження опрацьовано статистично за допомогою стандартизованих засобів Microsoft Excel 2010 та пакету прикладних програм Statistica 10.0. Характер розподілу визначено за критерієм Shapiro–Wilk. Якісні показники наведено у вигляді абсолютних величин та їхніх похибок ( $M \pm m$ ), з них розраховано відносні (%), у форматі  $n/N$ , де  $n$  – кількість випадків, а  $N$  – розмір відповідної групи. Враховуючи асиметричний характер розподілу, описову статистику для кількісних показників наведено у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху –  $Me (Q_1-Q_3)$ , де  $Me$  – медіана,  $Q_1$ ;  $Q_3$  – 25 та 75 квартилі. Порівняння якісних показників проведено за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона. Кількісні показники оці-

нено за критерієм Mann–Whitney U – для незалежних груп та критерієм Wilcoxon – для залежних груп. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез прийнято  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед когорти пацієнтів, які увійшли в дослідження, переважали діти з ГОЛ середнього ступеня тяжкості ( $57,0 \pm 4,4\%$ , 73/128), але майже половина ( $43,0 \pm 4,4\%$ , 55/128) госпіталізованих дітей мали легкий перебіг ГОЛ. Відомо, що пацієнтам із легким ступенем тяжкості ГОЛ показано амбулаторне лікування, але, незважаючи на це, в Україні і світі такі діти часто госпіталізуються, що більшою мірою пов'язано із занепокоєнням батьків, особливо в тих випадках, коли ГОЛ діагностується вперше. Дітей з тяжким перебігом ГОЛ до дослідження не залучали, оскільки підлягали госпіталізації до відділення реанімації та інтенсивної терапії.

У  $71,9 \pm 4,0\%$  (92/128) пацієнтів на момент госпіталізації зафіксовано перший епізод ГОЛ, у  $15,6 \pm 3,2\%$  (20/128) дітей такий діагноз встановлено вдруге, а  $12,5 \pm 2,9\%$  (16/128) пацієнтів протягом життя мали 2 і більше епізодів ГОЛ. У  $32,8 \pm 4,1\%$  (42/128) обстежених відмічено часті епізоди ГРІ (понад 6 епізодів на рік).

Співвідношення хлопчики/дівчатка становило  $2:1$  –  $67,2 \pm 4,1\%$  (86/128) хлопчиків проти  $32,8 \pm 4,1\%$  (42/128) дівчаток ( $p = 0,000$ ). Отримані результати співпадають із даними літературних джерел, згідно з якими, хлопчики хворіють частіше [30].

Серед дітей, залучених до дослідження,  $38,3 \pm 4,3\%$  (49/128) були віком 24–36 міс.,  $32,8 \pm 4,1\%$  (42/128) – віком 12–24 міс.,  $28,9 \pm 4,0\%$  (37/128) пацієнтів – віком до 1-го року.

На основі аналізу анамнестичних даних встановлено, що у  $48,4 \pm 4,4\%$  (62/128) обстежених дітей був обтяжений алергологічний анамнез, із них у  $21,0 \pm 5,2\%$  (13/62) спостерігалися випадки алергічних реакцій, у  $79,0 \pm 5,2\%$  (49/62) пацієнтів – обтяжений сімейний алергоанамнез, а у  $24,2 \pm 5,4\%$  (15/62) дітей власні алергічні реакції розвивалися на тлі обтяженого сімейного алергоанамнезу.

Під час дослідження виявлено чинники, що могли підвищувати ризик розвитку дефіциту ВД. Зокрема, встановлено, що на момент залучення до дослідження саплементи ВД отримували лише  $29,7 \pm 4,0\%$  (38/128) дітей, а четвертій частині пацієнтів ( $26,6 \pm 3,9\%$ , 34/128) взагалі ніколи не проводили постнатальної профі-

лактики рахіту. Більшість батьків цих дітей посилалися на відсутність рекомендацій щодо необхідності застосування препаратів холекальциферолу від педіатра/лікаря загальної практики.

Крім того, у дітей, батьки яких позитивно відповіли на запитання щодо проведення саплементації, була різна тривалість застосування добавок холекальциферолу. Серед обстежених не було жодної дитини, яка б отримувала саплементи ВД із народження до 3 років відповідно до національних рекомендацій. Протягом 2 років ВД отримували лише  $2,1 \pm 1,5\%$  (2/94). Тривалість саплементації коливалася від 6 до 12 міс. у  $27,6 \pm 4,6\%$  (26/94) пацієнтів, а  $29,9 \pm 4,7\%$  (28/94) пацієнтів отримували саплементи холекальциферолу менше 6 міс. Під час опитування  $24,2 \pm 3,8\%$  (31/128) батьків указували на те, що їм не повідомляли, якою має бути тривалість саплементації.

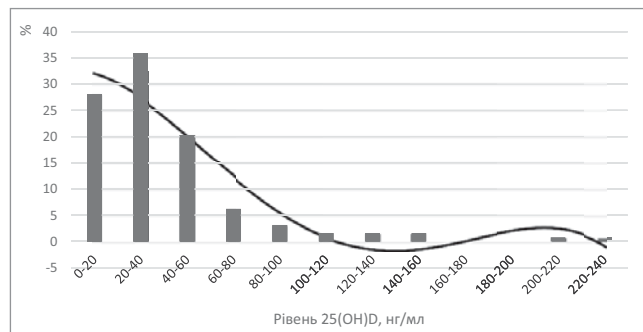
У пацієнтів, залучених до першого етапу дослідження, зафіксовано досить широкий розкид індивідуальних значень рівнів 25 (ОН) D у сироватці крові: від 3,7 до 233,8 нг/мл, при цьому медіана рівня 25 (ОН) D дорівнювала 32,1 нг/мл (19,3–47,6), (рис. 1).

Рівень забезпеченості ВД у обстежених дітей був різним. Концентрацію 25 (ОН) D, яка становила 30–100 нг/мл і забезпечувала широкий спектр екстраоскелетних ефектів, мали лише  $47,6 \pm 4,4\%$  (61/128) дітей, у  $46,1 \pm 4,4\%$  (59/128) пацієнтів рівень цього метаболіту був менше 30 нг/мл, у  $28,1 \pm 4,0\%$  (36/128) – менше 20 нг/мл, а у  $15,6 \pm 3,2\%$  (20/128) – навіть нижче 15 нг/мл. Серед обстеженого контингенту у  $6,3 \pm 2,1\%$  (8/128) пацієнтів, яких у подальшому вилучили з дослідження, рівень 25 (ОН) D у сироватці крові був надмірним і перевищував 100 нг/мл.

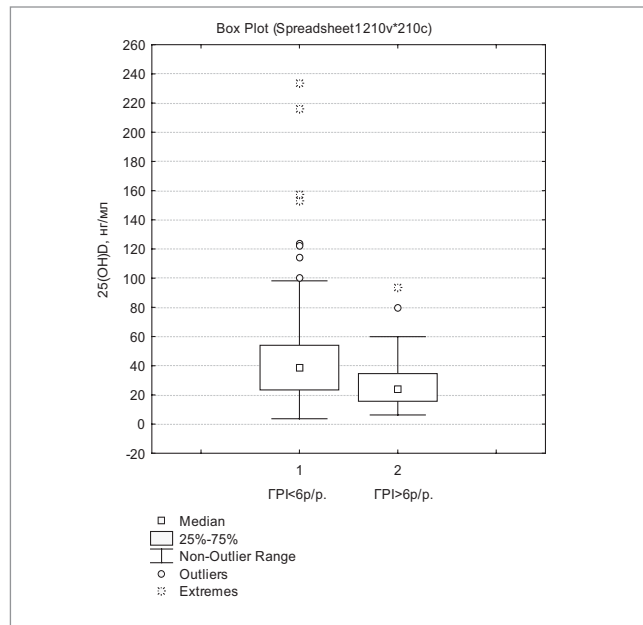
Під час дослідження встановлено, що в дітей із частими епізодами ГРІ в анамнезі медіана концентрації 25 (ОН) D (24,1 нг/мл (15,6–34,6)) була нижчою порівняно з дітьми з поодинокими епізодами ГРІ (38,4 нг/мл (23,4–54,0)), ( $p=0,000$ ), (рис. 2).

Аналіз отриманих результатів показав, що в дітей з епізодами ГОЛ в анамнезі концентрація 25 (ОН) D у сироватці крові була нижчою порівняно з дітьми, в яких на момент залучення до дослідження ГОЛ діагностовано вперше, – 23,0 нг/мл (16,0–32,5) проти 39,0 нг/мл (23,9–54,3),  $p=0,000$  (рис. 3).

Крім того, пацієнти з двома і більше епізодами ГОЛ в анамнезі мали достовірно нижчі рівні



**Рис. 1.** Рівень 25 (ОН) D у сироватці крові дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом

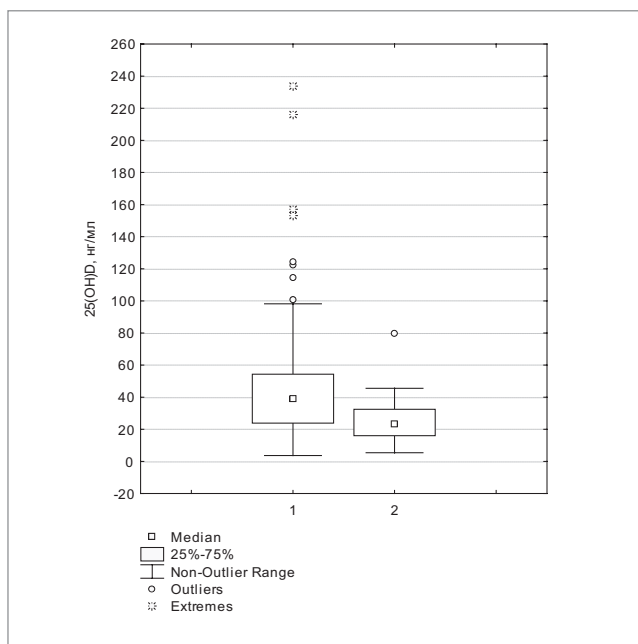


**Рис. 2.** Рівень 25 (ОН) D у сироватці крові дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом залежно від частоти епізодів гострих респіраторних інфекцій в анамнезі

загального кальцію та фосфору порівняно з дітьми, уперше госпіталізованими з таким діагнозом – відповідно 2,4 ммоль/л (2,4–2,5) проти 2,5 ммоль/л (2,4–2,6), ( $p=0,011$ ) та 1,6 ммоль/л (1,4–1,8) проти 1,8 ммоль/л (1,6–1,9), ( $p=0,024$ ).

Встановлено, що в пацієнтів із ГОЛ середнього ступеня тяжкості концентрація 25 (ОН) D була нижчою порівняно з дітьми з легким перебігом ГОЛ – 24,3 нг/мл (15,1–35,2) проти 42,8 нг/мл (30,3–63,5), ( $p=0,000$ ). Ці пацієнти мали достовірно нижчі рівні загального та іонізованого кальцію і фосфору порівняно з дітьми з легким перебігом ГОЛ – відповідно 2,5 ммоль/л (2,4–2,6) проти 2,5 ммоль/л (2,5–2,6), ( $p=0,029$ ); 1,1 ммоль/л (1,0–1,1) проти 1,1 ммоль/л (1,0–1,3), ( $p=0,005$ ) та 1,7 ммоль/л (1,5–1,8) проти 1,8 ммоль/л (1,6–1,9), ( $p=0,013$ ).

Проведений аналіз показав, що пацієнти з рівнем 25 (ОН) D менше 20 нг/мл достовірно



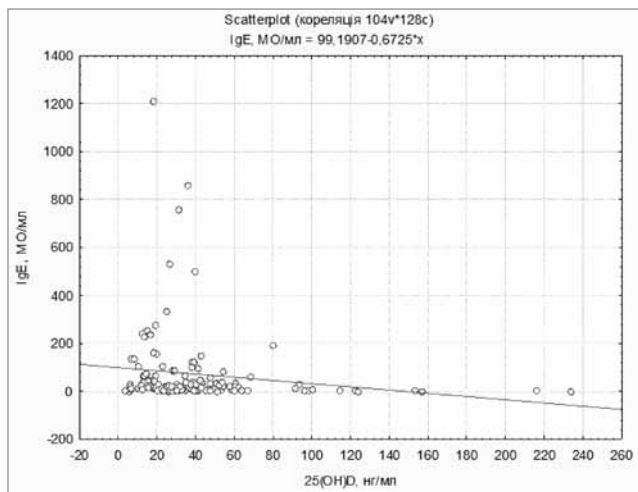
Примітки: 1 – ГОЛ уперше; 2 – >2 епізодів ГОЛ.

**Рис. 3.** Рівень 25 (ОН) D у сироватці крові дітей раннього віку залежно від кількості епізодів гострого обструктивного ларингіту на момент первинного обстеження

частіше мали часті епізоди ГРІ в анамнезі порівняно з обстеженими з рівнем 25 (ОН) D понад 20 нг/мл:  $50,0 \pm 8,3\%$  (18/36) проти  $26,1 \pm 4,6\%$  (24/92), ( $p=0,017$ ).

У дітей, що мали концентрацію 25 (ОН) D понад 30 нг/мл, достовірно рідше виникали повторні епізоди ГОЛ ( $15,9 \pm 4,4\%$ , 11/69) порівняно з пацієнтами, що мали рівень цього метаболіту ВД менше 30 нг/мл ( $42,4 \pm 6,4\%$ , 25/59), ( $p=0,000$ ).

Шанси на легкий перебіг ГОЛ були в 6,9 раза вищими в обстежених дітей, що мали рівень 25 (ОН) D у сироватці крові понад 40 нг/мл (OR=6,92; 95% CI: 3,09–15,51).



**Рис. 4.** Кореляційний зв'язок між концентрацією 25 (ОН) D та рівнем загального IgE у дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом

Аналіз отриманих результатів показав, що пацієнти з алергією в анамнезі мали нижчі рівні 25 (ОН) D у сироватці крові порівняно з дітьми без випадків алергії – 21,3 нг/мл (12,0–29,1) проти 38,4 нг/мл (22,5–53,7), ( $p=0,000$ ). Крім того, у пацієнтів з обтяженим сімейним алергоанамнезом концентрація 25 (ОН) D у крові також була нижчою порівняно з дітьми без обтяженого особистого і сімейного алергоанамнезу – 28,1 нг/мл (18,2–39,3) проти 39,0 нг/мл (19,8–54,0), ( $p=0,011$ ).

У дітей з обтяженим алергоанамнезом частіше виникали рекурентні епізоди ГОЛ:  $46,4 \pm 9,4\%$  (13/28) проти  $23,0 \pm 4,2\%$  (23/100) ( $p=0,028$ ). Поряд із цим, у  $89,3 \pm 5,8\%$  (25/28) цих дітей відмічався ГОЛ середнього ступеня тяжкості проти  $48,0 \pm 5,0\%$  (48/100) дітей без обтяженого алергоанамнезу, що переважно мали легкий перебіг ГОЛ ( $p=0,000$ ).

Кореляційний аналіз за Спірменом дав змогу встановити статистично достовірний щільний зворотний зв'язок середньої сили ( $r=-0,299$ ,  $p=0,000$ ) між концентрацією 25 (ОН) D і загальним IgE (рис. 4).

Опитування батьків під час контрольного обстеження показало, що загалом  $65,6 \pm 4,2\%$  (84/128) дітей отримували препарати холекальциферолу на постійній основі:  $23,4 \pm 3,7\%$  (30/128) – у дозі 400 МО;  $28,1 \pm 4,0\%$  (36/128) – у дозі 500 МО;  $14,1 \pm 3,1\%$  (18/128) – у дозі 1000 МО. У  $34,4 \pm 4,2\%$  (44/128) випадків батьки дітей не виконували рекомендацій і проводили саплементацию ВД власним дітям нерегулярно або ж діти не отримували препаратів ВД взагалі.

Протягом 3 років катамнестичного спостереження діти, що регулярно отримували саплементи ВД, достовірно рідше потрапляли до категорії дітей, які часто хворіють на ГРІ, порівняно з тими, що в катамнезі мали нерегулярне застосування холекальциферолу:  $5,9 \pm 2,6\%$  (5/84) проти  $29,5 \pm 6,9\%$  (13/44), ( $p=0,001$ ). Своєю чергою, діти з регулярною саплементацию ВД достовірно рідше мали в катамнезі рекурентні епізоди ГОЛ:  $3,6 \pm 2,0\%$  (3/84) проти  $22,7 \pm 6,3\%$  (10/44) ( $p=0,002$ ) пацієнтів із нерегулярним застосуванням саплементів холекальциферолу.

Концентрація 25 (ОН) D у крові дітей, батьки яких сумлінно виконували рекомендації і з'явилися для проведення контрольних досліджень, дорівнювала  $33,5$  нг/мл (27,2–44,5) з індивідуальними коливаннями від 20,1 нг/мл до 176 нг/мл.

Встановлено, що пацієнти, які на момент проведення контрольних досліджень мали

рівень 25 (ОН) D у сироватці крові 20–30 нг/мл, частіше хворіли на рекурентні ГРІ ( $25,0 \pm 10,8\%$ , 4/16) протягом періоду спостереження порівняно з дітьми, що мали рівень 25 (ОН) D у крові, який перевищував 30 нг/мл (0/29), ( $p=0,023$ ). Аналіз показав, що в дітей із рівнем 25 (ОН) D на момент контрольного обстеження в межах 20–30 нг/мл, достовірно частіше зустрічалися повторні епізоди ГОЛ у катанезі ( $50,0 \pm 12,5\%$ , 8/16) порівняно з пацієнтами, що мали концентрацію цього метаболіту ВД у межах 30–50 нг/мл ( $10,0 \pm 6,7\%$ , 2/20), ( $p=0,022$ ). Шанси на виникнення повторних епізодів ГОЛ у майбутньому були у 9 разів вищими в дітей з рівнем 25 (ОН) D у сироватці крові, що на момент контрольних обстежень не перевищував 30 нг/мл (OR=9,00; 95% CI: 1,55–52,27).

Тяжкий перебіг ГОЛ (середнього ступеня тяжкості) в катанезі мали пацієнти з рівнем 25 (ОН) D у сироватці крові 20–30 нг/мл ( $37,5 \pm 121\%$ , 6/16) порівняно з дітьми, що мали на момент контролю концентрацію 25 (ОН) D у крові 30–50 нг/мл ( $5,5 \pm 4,9\%$ , 1/20), ( $p=0,043$ ). Шанси на тяжкий перебіг ГОЛ були в 11,4 раза вищими в пацієнтів із концентрацією 25 (ОН) D у сироватці крові на момент контролю <30 нг/мл (OR=11,40; 95% CI: 1,20–108,29).

### Висновки

Рекурентні епізоди гострого стенозуючого ларинготрахеїту спостерігалися в більш ніж

чверті обстежених дітей раннього віку, причому у  $15,6 \pm 3,2\%$  мав місце другий епізод хвороби, а  $12,5 \pm 2,9\%$  пацієнтів госпіталізувалися з приводу цього захворювання втретє та навіть більше.

У  $46,1 \pm 4,4\%$  дітей з гострим обструктивним ларингітом зафіксовано недостатній рівень забезпечення вітаміном D, причому пацієнти з повторними епізодами гострого стенозуючого ларинготрахеїту мали статистично нижчу медіану концентрацій 25 (ОН) D у сироватці крові — 23,0 нг/мл проти 39,0 нг/мл у дітей із першим епізодом захворювання.

Частота повторних випадків гострого стенозуючого ларинготрахеїту зростала до  $46,4 \pm 9,4\%$  у дітей з обтяженим алергічним анамнезом, а між концентрацією 25 (ОН) D та загальним IgE існував тісний зворотний зв'язок середньої сили ( $r=-0,299$ ,  $p=0,000$ ).

Досягнення рівня 25 (ОН) D у сироватці крові вище 30 нг/мл шляхом профілактичного застосування саплементів холекальциферолу сприяло зниженню частоти рекурентних респіраторних вірусних інфекцій ( $p=0,023$ ), зменшувало шанси на виникнення повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту (OR=9,00), а в разі розвитку гострого стенозуючого ларинготрахеїту сприяло легшому перебігу цього захворювання (OR=11,40).

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abaeva NG, Vernigora ND, Safronenko LA, Karpov VV, Lukashevich MG, Disenbaeva LG, Golovina EM. (2018). Recidiviruyushchij obstruktivnyy laringit u detej: problemy i puti resheniya. Klinicheskaya praktika. 9 (3): 4–9. [Абаева НГ, Вернигора НД, Сафроненко ЛА, Карпов ВВ, Лукашевич МГ, Дисенбаева ЛГ, Головина ЕМ. (2018). Рецидивирующий обструктивный ларингит у детей: проблемы и пути решения. Клиническая практика. 9 (3): 4–9].
2. Bower J, McBride JT. (2015). Croup in Children (Acute Laryngotracheobronchitis). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015: 762–6.e1. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00061-8>.
3. Car'kova SA. (2016). Ostryj stenoziruyushchij laringotraheit u detej. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 61 (1): 96–103. [Царькова СА. (2016). Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 61 (1): 96–103].
4. Coughran A, Balakrishnan KMaY, Vaezaafshar R, Capdarest-Arest N, Hamdi O, Sidell DR. (2021). The Relationship between Croup and Gastroesophageal Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis. Laryngoscope. 131 (1): 209–217. URL: [doi.org/10.1002/lary.28544](https://doi.org/10.1002/lary.28544).
5. Defendi GL. (2019). Croup. Medscape. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/962972-overview>.
6. Duval M, Tarasidis G, Grimmer JF, Muntz HR, Park AH, Smith M, Meier J. (2015). Role of operative airway evaluation in children with recurrent croup: a retrospective cohort study. Clinical Otolaryngology. 40 (3): 227–233.
7. Feleszko W, Marengo R, Vieira AS, Ratajczak K, Mayorga Butron JL. (2019). Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. Clinical Otolaryngology. 44 (4): 502–510.
8. Gruber-Bzura BM. (2018). Vitamin D and influenza-prevention or therapy? International journal of molecular sciences. 19 (8): 2419.
9. Hanna R, Lee F, Drummond D, Yunker WK. (2019). Defining atypical croup: A case report and review of the literature. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 127: 109686.
10. Herasimchuk TS. (2016). Udосконалення профілактики респіраторних інфекцій у дітей раннього віку та прогнозування

- ix рекурентного перебігу [дисертація]. Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя].
11. Hiebert JC, Zhao YD, Willis EB. (2016). Bronchoscopy findings in recurrent croup: A systematic review and meta-analysis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 90: 86–90.
  12. Holick MF, Binkley NC, Bishoff-Ferrari HA. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 96 (7): 1911–1930.
  13. Jeon IS, Cho WJ, Lee J, Kim HM. (2018). Epidemiology and clinical severity of the hospitalized children with viral croup. *Pediatric Infection and Vaccine*. 25 (1): 8–16.
  14. Johnson DW. (2016). Croup. *American family physician*. 94 (6): 476–478.
  15. Jolliffe DA, Camargo Jr CA, Slutsky JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, Martineau AR. (2021). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. URL: doi. org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6.
  16. Lin SC, Lin HW, Chiang BL. (2017). Association of croup with asthma in children: A cohort study. *Medicine*. 96 (35): e7667. URL: doi. org/10.1097/MD.00000000000007667.
  17. Maidannyk VH. (2015). Hostryi obstruktyvnyi larynhit (krup) u ditei: ohliad suchasnykh klinichnykh rekomendatsii. *Zdorov'ia Ukrainy*. 4 (35): 22–23. [Майданник ВГ. (2015). Гострий обструктивний ларингіт (круп) у дітей: огляд сучасних клінічних рекомендацій. *Здоров'я України*. 4 (35): 22–23].
  18. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, Griffiths CJ. (2016). Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 5,9 (9): CD011511. doi. org/10.1002/14 651858.CD011511.pub2.
  19. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Goodall EC. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 356: i6583.
  20. Medrano M, Carrillo—Cruz E, Montero I, Perez—Simon JA. (2018). Vitamin D: effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. *International journal of molecular sciences*. 19 (9): 2663.
  21. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2004). Pro zatverdzhennia klinichnykh protokoliv nadannia medychnoi dopomohy pry nevidkladnykh stanakh u ditei na shpytальnomu ta do shpytальnomu etapakh. *Nakaz MOZ Ukrainy № 437*. [Міністерство охорони здоров'я України. (2004). Про затвердження клінічних Протоколів надання медичної допомоги при невідкладних станах у дітей на шпитальному та до шпитальному етапах. Наказ МОЗ України № 437]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0437282-04/>.
  22. Mozzhuhina LI, Chelnokova OG, Kogut TA, Salova AL. (2019). Sindrom krupa i pervichnoe inficirovanie mikobakteriyami tuberkuleza u detej. *Medicinskij sovet*. 2: 216–219. [Мозжухина ЛИ, Челнокова ОГ, Когут ТА, Салова АЛ. (2019). Синдром крупа и первичное инфицирование микобактериями туберкулеза у детей. *Медицинский совет*. 2: 216–219].
  23. Pruijkkonen H, Dunder T, Renko M, Pokka T, Uhari M. (2009). Risk factors for croup in children with recurrent respiratory infections: a case-control study. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 23 (2): 153–159.
  24. Safronenko LA, Davydova AP, Karpov VV, Lukashevich MG, Novikov VA. (2017). Problemy lecheniya stenoziruyushchego laringotraheita u detej (rezul'taty 35-letnego opyta). *Vestnik otorinolaringologii*. 82 (3): 19–21. [Сафроненко ЛА, Давыдова АП, Карпов ВВ, Лукашевич МГ, Новиков ВА. (2017). Проблемы лечения стенозирующего ларинготрахеита у детей (результаты 35-летнего опыта). *Вестник оториноларингологии*. 82 (3): 19–21].
  25. Samieva GU, Abdirashidova GA, Sobirova SHB. (2017). Prognosticheskoe znachenie spektra citokinov i ih izmeneniya pri pervichnyh i recidiviruyushchih laringotraheitah u detej. *Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya. Innovacionnye issledovaniya: problemy vnedreniya rezul'tatov i napravleniya razvitiya*. Ufa: Omega Sajns. [Самиева ГУ, Абдирашидова ГА, Собирова ШБ. (2017). Прогностическое значение спектра цитокинов и их изменения при первичных и рецидивирующих ларинготрахеитах у детей. *Международная научно-практическая конференция. Инновационные исследования: проблемы внедрения результатов и направления развития*. Уфа: Омега Сайнс].
  26. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. (2018). Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*. 10 (11): 1656.
  27. Savilahti EM, Makitie O, Kukkonen AK, Andersson S, Viljakainen H, Savilahti E, Kuitunen M. (2016). Serum 25-hydroxyvitamin D in early childhood is nonlinearly associated with allergy. *International archives of allergy and immunology*. 170 (3): 141–148.
  28. Sharma BS, Shekhawat DS, Sharma P, Meena C, Mohan H. (2015). Acute respiratory distress in children: croup and acute asthma. *The Indian Journal of Pediatrics*. 82 (7): 629–636.
  29. Smith DK, McDermott AJ, Sullivan JF. (2018). Croup: diagnosis and management. *American family physician*. 97 (9): 575–580.
  30. Teymoori—Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. (2019). The interplay between vitamin D and viral infections. *Reviews in medical virology*. 29 (2): e2032. doi. org/10.1002/rmv.2032.
  31. Tiazhka OV, Selska ZV. (2015). Zabezpechenist' vitaminom D ditei z riznymi formami alerhichnykh zakhvoriuvan. *Sovremennaia pedyatryia*. 7: 89–91. [Тяжка ОВ, Сельська ЗВ. (2015). Забезпеченість вітаміном D дітей з різними формами алергічних захворювань. *Современная педиатрия*. 7: 89–91].
  32. Uchajkin VF. (2001). *Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam u detej*. Moskva: GEOTAR media: 824. [Учайкин ВФ. (2001). *Руководство по инфекционным болезням у детей*. Москва: ГЭОТАРмедиа: 824].
  33. Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. (1979). Nebulized Racemic Epinephrine by IPPB for the treatment of Croup. A double-blind study. *Survey of Anesthesiology*. 23 (4): 254.

## Відомості про авторів:

**Романько Марія Романівна** — аспірант каф. педіатрії № 2 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044) 201-32-15). <http://orcid.org/0000-0003-1603-9471>.

Стаття надійшла до редакції 05.01.2021 р., прийнята до друку 20.04.2021 р.