

УДК 616.72-002-053.2:615.356

Л.І. Омельченко

Д-вітамінний статус і актуальні питання його корекції у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.4(72):115-118; doi 10.15574/PP.2017.72.115

Мета — оцінити ефективність застосування препарату вітаміну D₃ (Аквадетрим вітамін D₃, водний розчин, в 1 краплі — 500 МО) для корекції дефіциту вітаміну D або його недостатності в дітей з ювенільним ідіопатичним артритом.

Пацієнти та методи. Обстежено 56 дітей віком 3–15 років з ювенільним ідіопатичним артритом і 10 здорових дітей контрольної групи. Вміст 25 (ОН) D у сироватці крові визначено з використанням комерційних наборів Vitamin D₃-screening Kit (Швейцарія) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Результати. У всіх пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом виявлено зниження рівня 25 (ОН) D у сироватці крові (18±0,84 нг/мл) порівняно з показниками здорових дітей (39,98±3,11 нг/мл). Найбільш низькі концентрації 25 (ОН) D у сироватці крові були в пацієнтів із високою активністю захворювання. Призначення вітаміну D₃ (Аквадетрим вітамін D₃) у дозах 2000–5000 МО на добу протягом від 1 до 2 місяців сприяло нормалізації рівнів 25 (ОН) D у сироватці крові і позитивно впливало на клінічний перебіг захворювання.

Висновки. Дітям з ЮІА показано монітування рівнів 25 (ОН) D у сироватці крові для оцінки їх вітамін D статусу і вибору добових доз вітаміну D₃ для корекції дефіциту або D-вітамінної недостатності в організмі.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, вітамін D статус, корекція.

D-vitamin status and topical issues of its correction in patients with juvenile idiopathic arthritis

L.I. Omelchenko

SI «Institute of Paediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Objective: to evaluate the vitamin D₃ (Aquadetrim vitamin D₃, aqueous solution, which contains 500 IU in 1 drop) effectiveness for correction of vitamin D deficiency or its insufficiency in children with juvenile idiopathic arthritis.

Material and methods. In total 56 children aged 3–15 years old with juvenile idiopathic arthritis and 10 apparently healthy children of the control group were examined. The 25 (OH) D serum concentration was determined using commercial Vitamin D₃-screening Kit (Switzerland) in accordance with the manufacturer's instructions.

Results. In all patients with juvenile idiopathic arthritis, the blood serum level of 25 (OH) D (18±0.84 ng/ml) was found to be lower than in the children of control group (39.98±3.11 ng/ml). The lowest serum concentrations of 25 (OH) D were in the patients with high activity of the disease. The administration of vitamin D₃ (Aquadetrim vitamin D₃) at doses of 2000–5000 IU per day for 1 to 2 months normalized the 25 (OH) D serum levels and positively influenced the clinical course of the disease.

Conclusions. Children with juvenile idiopathic arthritis need to monitor 25 (OH) D serum levels to assess their vitamin D status and select daily doses of vitamin D₃ to correct deficiency or D-vitamin deficiency.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, vitamin D status, correction.

Д-вітамінний статус і актуальні питання його корекції у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит

Л.І. Омельченко

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», г. Київ

Цель — оценить эффективность применения препарата витамина D₃ (Аквадетрим витамин D₃, водный раствор, в 1 капле — 500 МЕ) для коррекции дефицита витамина D или его недостаточности у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Пациенты и методы. Обследованы 56 детей в возрасте 3–15 лет с ювенильным идиопатическим артритом и 10 здоровых детей контрольной группы. Содержание 25 (ОН) D в сыворотке крови определено с использованием коммерческих наборов Vitamin D₃-screening Kit (Швейцария) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Результаты. У всех пациентов с ювенильным идиопатическим артритом выявлено снижение уровня 25 (ОН) D в сыворотке крови (18±0,84 нг/мл) по сравнению с показателями здоровых детей (39,98±3,11 нг/мл). Наиболее низкие концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови были у пациентов с высокой активностью заболевания. Назначение витамина D₃ (Аквадетрим витамин D₃) в дозах 2000–5000 МЕ в сутки в течение от 1 до 2 месяцев способствовало нормализации уровней 25 (ОН) D в сыворотке крови и положительно влияло на клиническое течение заболевания.

Выводы. Детям с ювенильным идиопатическим артритом показано мониторинг уровней 25 (ОН) D в сыворотке крови для оценки их витамин D статуса и выбора суточных доз витамина D₃ для коррекции дефицита или D-витаминной недостаточности в организме.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, витамин D статус, коррекция.

Вступ

Дослідження, проведені в останні десятиліття з питань забезпеченості вітаміном D хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), свідчать, що в більшості пацієнтів спостерігається недостатність або дефіцит цього вітаміну. Зокрема, результати мета-аналі-

зу публікацій з цього питання, наведені в бібліотеках Кохрана, Medline та Embase мережі, за 2000–2011 рр. показали, що дефіцит вітаміну D в організмі мають 82% дітей з ЮІА, і найвищий його ступінь відмічається при системному варіанті захворювання [10].

Індикатором забезпеченості організму людини вітаміном D на теперішній час у всіх країнах світу прийнято вважати рівень його циркулюючої в сироватці крові форми — 25 (ОН) D.

Згідно із прийнятими критеріями, дефіцит вітаміну D вважається при зниженні рівня 25 (ОН)D менше 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостатня забезпеченість — 21–29 нг/мл (50,1–74,9 нмоль/л), достатній рівень — 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) [1].

За даними окремих авторів [4], середній рівень 25 (ОН) D у сироватці крові дітей з ЮІА в активній фазі захворювання становить $17,7 \pm 11,6$ нг/мл, при цьому в 53,2% випадків він менше 15 нг/мл. Найбільш низькі концентрації 25 (ОН) D у сироватці спостерігаються в пацієнтів із високим ступенем активності та найбільш вираженими імунологічними змінами в організмі і швидко прогресуючим перебігом захворювання.

У хворих з активним ЮІА та частими загостреннями хвороби одночасно з низьким рівнем забезпеченості вітаміном D відмічається підвищення рівня паратгормону, значне зниження мінеральної щільності кісткової тканини [5], у крові зменшується активність лужної фосфатази та вміст білокзв'язуваного кальцію, спостерігаються ознаки зниження метаболічних процесів у кістковій тканині [7].

Сучасні уявлення про фізіологічну роль вітаміну D включають його вплив не тільки на мінеральний обмін, але й на інші види обміну речовин в організмі, процеси проліферації та дозрівання клітин, функціональний стан різних органів і систем.

Імуномодулюючі ефекти вітаміну D, які можуть впливати на головні ланки патогенезу і клінічний перебіг системних захворювань сполучної тканини та ЮІА, пов'язані з дією на процеси проліферації, дозрівання і функцію дендритних клітин та притаманними йому властивостями пригнічувати диференціацію Т-клітин у Т-хелпери 1-го типу, з впливом на активність Т-хелперів 17-го типу і Т-регуляторних клітин, а також на продукцію про- та протизапальних цитокінів, процеси розвитку, диференціації, функцію і апоптоз В-лімфоцитів [9].

Виконані в ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології НАМН України» дослідження з вивчення забезпеченості вітаміном D хворих на ЮІА свідчать, що недостатність вітаміну D в організмі спостерігається у 60,7%, а значний дефіцит відмічається у 14,3% пацієнтів переважно із системним та швидко прогресуючим полі-

артикулярним варіантом ЮІА в активній фазі хвороби. У таких хворих підвищується вміст у сироватці крові прозапального цитокіну ФНП- α та його розчинних рецепторів (ФНП-Р 55, ФНП-Р 75), змінюються показники ліпідного обміну і значно збіднюється організм кальцієм за показниками вмісту кальцію в сироватці та еритроцитах крові [2, 3].

Систематизація наведених наукових даних закордонних публікацій та результати власних досліджень обґрунтовують доцільність проведення досліджень щодо корекції D-вітамінного статусу у хворих на ЮІА препаратами вітаміну D₃ і вивчення впливу додаткового прийому цього вітаміну на клінічний перебіг захворювання та якість життя.

Мета дослідження — оцінити ефективність застосування препарату вітаміну D₃ (Аквадетрим вітамін D₃, водний розчин в 1 краплі — 500 МО) для корекції дефіциту вітаміну D або його недостатності в дітей, хворих на ЮІА.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 56 дітей віком 3–15 років з ЮІА, з них 29 дівчат і 27 хлопчиків, середня тривалість захворювання становила $3,9 \pm 2,2$ року.

Верифікація діагнозу ЮІА проведена згідно з наказом МОЗ України від 22.10.2012 № 832 «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит».

У всіх хворих вивчено скарги, анамнез захворювання та анамнез життя; проведено оцінку «залучення суглобів» у патологічний процес; досліджено серологічні критерії: ревматоїдний фактор, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду, ANA, — HLB₂₇, при визначенні ступеня активності хвороби враховано гострофазові показники швидкого осідання еритроцитів та С-реактивного протеїну. Усім дітям виконано ультразвукове дослідження «залучених» у патологічний процес суглобів у режимі енергетичного доплера для виявлення синовітів та оцінки ступеня змін кровотоку в синовіальній оболонці.

Рівень 25 (ОН) D визначено в сироватці крові з використанням комерційних наборів Vitamin D₃ — Screeningkit, Швейцарія, відповідно до інструкції фірми виробника. Обстеження проведено в динаміці до призначення препарату вітаміну D₃ та через 1 або 2 місяці з початку його прийому.

Добова доза вітаміну D₃ визначена залежно від рівня забезпеченості організму хворої дити-

ни цим вітаміном і становила при його недостатності 2000 МО, а при дефіциті — 4000–5000 МО.

Контрольними показниками при оцінці результатів лабораторних досліджень були дані, отримані при обстеженні 10 здорових дітей того ж віку, що й хворі на ЮІА.

Достовірність різниць оцінено за допомогою *t* критерію Стюдента. Різниця між порівнювальними величинами вважалася достовірною при $p < 0,05$.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. Усі дослідження та лікування хворих проведені за згодою хворих дітей та/або їхніх батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених досліджень показали, що в дітей, хворих на ЮІА, відмічалася зниження вмісту 25 (ОН) D у сироватці крові. Середній рівень цього метаболіту в сироватці крові становив $18,67 \pm 0,48$ нг/мл проти $9,98 \pm 3,11$ нг/мл у здорових дітей.

Найбільш низькі показники вмісту 25 (ОН) D у сироватці крові відмічалися при активності хвороби II–III ступеня і були в межах $9,27$ – $20,69$ нг/мл, у хворих з активністю ЮІА I–II ступеня простежувалася залежність ступеня зниження вмісту 25 (ОН) D від сезону року, найбільш виражений дефіцит вітаміну D відмічався у пацієнтів, які не отримували у зимово-весняний період року препаратів цього вітаміну. Вміст 25 (ОН) D у сироватці крові у них коливався від 7 нг/мл до $20,34$ нг/мл, середній рівень становив $15,18 \pm 0,24$ нг/мл. В осінній період року показники забезпеченості вітаміном D у хворих з ЮІА (оліго- та поліартрит) I–II ступенів активності підвищувалися і коливалися від 17 нг/мл до 30 нг/мл ($26,33 \pm 0,51$ нг/мл).

У результаті виконаних досліджень доведено, що прийом вітаміну D₃ на тлі комплексного лікування ЮІА протягом 1 місяця сприяв поліпшенню забезпеченості хворих цим вітаміном, але рівень 25 (ОН) D у сироватці крові в них не досягав оптимальної концентрації і спостерігався в межах 31 – 42 нг/мл.

Продовження прийому вітаміну D ще на 1 місяць дало змогу в більшості хворих (78,3%) досягти оптимально високої забезпеченості (рівень 25 (ОН) D — 45 – 60 нг/мл), а в інших 21,7% — бажаного достатнього рівня забезпеченості цим вітаміном: 25 (ОН) D у сироватці крові в межах 40 – 50 нг/мл.

Як свідчить наш клінічний досвід, достатній рівень вітаміну D у сироватці крові позитивно впливає на клінічний перебіг хвороби, зменшує прояви м'язової слабкості, частоту артралгій, остеопенії та вираженість остеопорузу у хворих, тим самим підвищуючи якість їхнього життя.

На думку окремих авторів, корекція дефіциту вітаміну D в організмі сприяє зменшенню активності ЮІА [4], але залишаються невирішеними питання щодо добових і курсових доз вітаміну D, які можуть бути застосовані у хворих для нормалізуючого впливу на імунопатологічні механізми розвитку аутоімунного запалення при ЮІА, оскільки обмежуючим фактором є гіперкальціємічний ефект високих доз цього вітаміну [6].

Потребують подальшого вивчення питання стандартизації рівнів вітаміну D у сироватці крові в дитячій популяції населення та при захворюванні на ЮІА [10]. Залишаються нез'ясованими питання впливу ступеня забезпеченості хворих вітаміном D на ефективність різних базисних хворобомодифікуючих препаратів і генно-інженерної біологічної терапії [8].

Отримані в нашому дослідженні результати та наведені дані літератури обґрунтовують доцільність індивідуалізованого підходу при виборі добової дози (2000–5000 МО) та визначенні тривалості курсу прийому препаратів вітаміну D₃ (1–2 місяці) для досягнення у хворих оптимальної забезпеченості цим вітаміном, що потребує моніторингу рівнів 25 (ОН) D у сироватці крові хворих.

Після досягнення достатньої забезпеченості організму вітаміном D хворим на ЮІА в осінньо-зимово-весняний періоди роки можна продовжити прийом його препаратів у підтримувальних дозах (500–2000 МО на добу) або припинити прийом із наступним повторенням через 2–3 місяці курсів вітаміну D₃ у зазначених вище дозах (2000–5000 МО на добу) протягом 1–2 місяців. Такий підхід обґрунтований тим, що, за сучасними уявленнями, вітаміну D притаманні кумулятивні властивості. Цей вітамін накопичується в печінці в непаренхіматозних клітинах, з яких транспортується в гепатоцити, де утворюється його транспортна форма 25 (ОН) D, рівень якої в сироватці крові відображає ступінь забезпеченості організму вітаміном D. Після досягнення достатньої забезпеченості запасів вітаміну D у його депо в організмі для підтримки нормального рівня 25 (ОН) D у сироватці крові вистачає на 2–3 місяці, тому після цього терміну пропо-

нується проводити повторні курси прийому препаратів вітаміну D₃.

Висновки

Отримані дані підтверджують, що у хворих на ЮІА спостерігається зниження забезпеченості організму вітаміном D порівняно з показниками здорових дітей.

Для об'єктивної оцінки ступеня недостатності вітаміну D в організмі усіх пацієнтів слід визначити рівень 25 (ОН) D у сироватці крові.

Призначення препаратів вітаміну D₃ (Аквадетрим вітамін D₃) сприяє підвищенню забезпеченості вітаміном D хворих на ЮІА

до оптимального рівня, що позитивно впливає на перебіг захворювання та якість життя пацієнтів.

Перспективними є подальші дослідження з уточнення сироваткових рівнів 25 (ОН) D у дітей з різними варіантами клінічного перебігу ЮІА з урахуванням активності хвороби та застосованої терапії, а також дослідження порогових доз вітаміну D, які впливають на імунну систему пацієнтів, сприяючи нормалізації її змін і зменшенню активності аутоімунного запального процесу в організмі.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. В.В. Поворознюка, Р. Плутовські. — Донецьк, 2014. — 261 с.
2. Забезпеченість вітаміном D, стан кальцієвого та ліпідного обміну в дітей з системними хворобами сполучної тканини / Л.І. Омельченко, О.М. Муквіч, В.Б. Ніколаєнко [та ін.] // Матеріали XI Конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (7–9 жовтня 2015 р., м. Київ) // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2015. — Т. 8, № 1. — С. 69.
3. Людвік Т.А. Вміст 25-гідроксиколекальциферолу в сироватці крові дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / Т.А. Людвік // Перинатология и педиатрия. — 2015. — № 3. — С. 63–65.
4. Association between vitamin D deficiency and disease activity in juvenile idiopathic arthritis / E. Comak, C.S. Dogan, A. Uslu-Gokceoglu [et al.] // Turkish Journal of Pediatrics. — 2014. — Vol. 56. — P. 626–631.
5. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis / S. Stagi, F. Bertini, L. Cavalli [et al.] // J. Rheumatol. — 2014. — Vol. 41 (9). — P. 1884–1892.
6. Maruotti N.L. Vitamin D and the immune system / N.L. Maruotti, F.P. Cantatore // J. Rheumatol. — 2010. — Mar.; Vol. 37 (3). — P. 491–495.
7. Serum 25-hydroxyvitamin D and biochemical markers of bone metabolism in patients with juvenile idiopathic arthritis / R.V. Muneke, M.T. Terreri, O.A. Peracchi [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2013. — Jan.; Vol. 46 (1). — P. 98–102.
8. Vitamin D deficiency in patients with either rheumatic diseases or inflammatory bowel diseases on biologic therapy / V. Bruzzese, A. Zullo, A. Picchianti Diamanti [et al.] // Intern. Emerg. Med. — 2016. — Sep.; Vol. 11 (6). — P. 803–807.
9. Von Scheven E. Vitamin D supplementation in the pediatric rheumatology clinic / E. Von Scheven, J.M. Burnham // Curr. Rheumatol. Rep. — 2011. — Apr.; Vol. 13 (2). — P. 110–116.
10. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence / M.K. Nisar, F. Masood, P. Cookson [et al.] // Clin. Rheumatol. — 2013. — Jun.; Vol. 32 (6). — P. 729–734.

Сведения об авторах:

Омельченко Людмила Ивановна — д.мед.н., проф., зав. отделения болезней соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-92-51.
Статья поступила в редакцию 02.08.2017 г.