

Л.І. Омельченко, д.м.н., професор, головний науковий співробітник відділення дитячої ревматології та аутоімунних захворювань ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Вітамін D у практиці дитячого ревматолога

Підвищена увага до вітаміну D у медичному світі загалом і дитячій ревматології зокрема пов'язана з тим, що до кінця XX століття було накопичено наукові дані, які доводять: вітамін D уже не може розглядатися тільки як один із головних регуляторів мінерального обміну в організмі. Він контролює багато видів обміну речовин, процеси проліферації та диференціювання клітин різних тканин, впливає на функціональний стан життєво важливих органів і систем, зокрема кістково-м'язової, серцево-судинної та ін. Вітамін D у край потрібний для нормального зростання й розвитку дитини та здоров'я людини в усі періоди життя.

Молекулярний механізм дії гормонально активної форми цього вітаміну – кальцитріолу (1,25-дигідроксिवітаміну D – 1,25(OH)2D) реалізується при взаємодії з рецепторами вітаміну D (VDR), що експресуються на різних клітинах, у тому числі імунологічних (макрофагах, дендритних клітинах, Т-лімфоцитах), хондроцитах, синовіоцитах тощо.

Натепер накопичено великий обсяг інформації про те, що вітамін D підтримує фізіологічний стан імунної системи, впливаючи на всі ланки імунної відповіді організму людини. Кальцитріол, взаємодіючи з VDR імунних клітин, пригнічує дозрівання та диференціювання дендритних клітин і секрецію інтерлейкіну-12 (IL-12), стимулює фагоцитоз і блокує здатність фагоцитів до презентації антигена, пригнічує процеси проліферації Т-клітин і диференціювання їх у Th1 і Th17, інгібує синтез молекул костимуляції та прозапальних цитокінів, стимулює апоптоз активованих В-лімфоцитів і зменшує синтез аутоантитіл, підтримує баланс різних популяцій Т-лімфоцитів і забезпечує формування толерантності організму до антигенів власних тканин за рахунок збільшення Т-регуляторних (T-reg) клітин (Hewison, 2012).

Саме імунорегуляторними ефектами кальцитріолу зумовлений великий інтерес учених і клініцистів до вітаміну D при багатьох захворюваннях, зокрема аутоімунних. Імуномодуляторні ефекти вітаміну D реалізуються двома шляхами, основним з яких є геномний. Його механізм наочно простежується на прикладі гальмування синтезу активованими Т-клітинами (Th1) прозапальних цитокінів (IL-2, фактора некрозу пухлини (ФНП) тощо). Спочатку 1,25(OH)2D проникає в клітину та зв'язується з ядерним рецептором (VDR). Цей комплекс безпосередньо чи через систему факторів транскрипції зв'язується з активними ділянками цільових генів і гальмує синтез прозапальних цитокінів, які беруть участь у реакціях запалення та підтримують активність запального процесу в організмі (рис. 1).

У наш час доведено також вплив вітаміну D на взаємодію й активацію генів, які відповідають за схильність організму до аутоімунної патології. Зокрема, виявлено вплив вітаміну D на епістаз гена RPTN2 та перехресні комбінації генів: GC+RPTN2, CYP2R1+VDR, VDR+RPTN2, наявність яких характерна для ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА), ревматоїдного артриту, неспецифічного виразкового коліту й інших аутоімунних хвороб. Показано, що активація гена RPTN2 безпосередньо залежить від концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих (Ellis, Seurraeh, Li et al., 2013).

Можливий також негеномний механізм дії, коли кальцитріол зв'язується з VDR поверхневих клітинних мембран, модифікує їхні функції, змінюючи функціональний стан імунокомпетентних клітин, але цей шлях дії вітаміну D ще недостатньо вивчений.

Дані сучасних наукових досліджень свідчать, що для основної маси населення світу характерна недостатня забезпеченість вітаміном D і це є одним із чинників ризику багатьох інфекційних, неопластичних процесів, аутоімунних, автозапальних та інших захворювань (Yankovskaya, 2013).

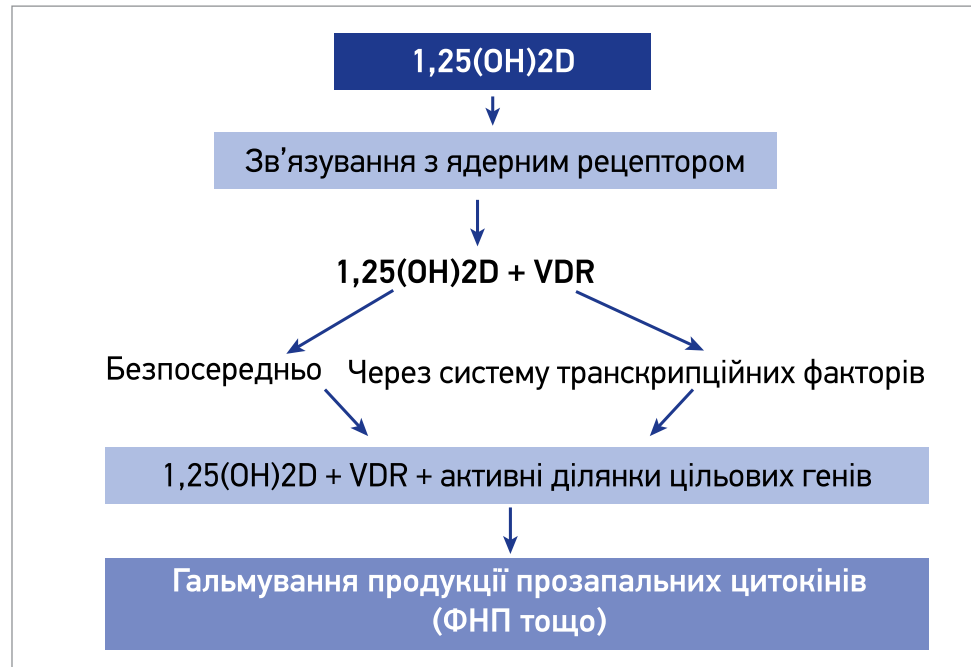


Рис. 1. Геномний шлях реалізації імуноотропного ефекту вітаміну D

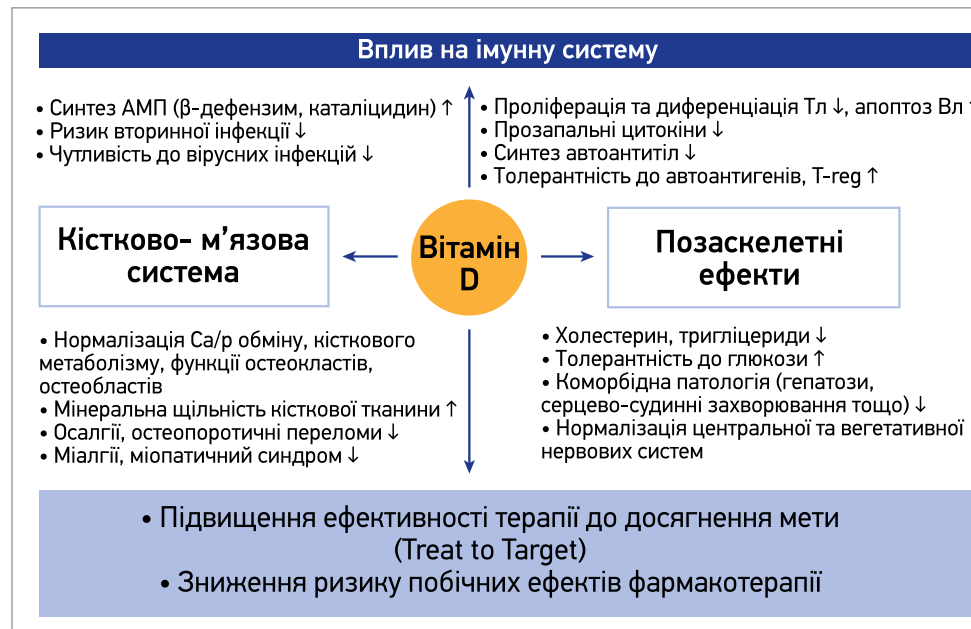


Рис. 2. Протекторна й ад'ювантна роль вітаміну D при ревматичних хворобах у дітей

Проведені за останнє десятиліття випробування з питань забезпеченості вітаміном D дітей із ревматичними захворюваннями довели наявність у більшості пацієнтів недостатності чи дефіциту цього вітаміну в організмі. Зокрема, в результаті метааналізу публікацій 2000-2011 років, які представлені в Кокранівській бібліотеці, базах Medline та Embase, було показано, що дефіцит вітаміну D в організмі мають 82% дітей з ЮІА й найбільший його ступінь спостерігається при системному варіанті захворювання (Niser, Masood, Cookson et al., 2013).

Індикатором забезпеченості організму людини вітаміном D натепер у всіх країнах прийнято вважати концентрацію його транспортної форми – 25(OH)D – кальцидіолу, що циркулює в сироватці крові.

Відповідно до прийнятих у Варшаві (Польща) в жовтні 2012 року експертами з країн Центральної Європи критеріїв, дефіциту вітаміну D відповідає зниження вмісту 25(OH)D у сироватці до рівнів <20 нг/мл (<50 нмоль/л), недостатній забезпеченості – його концентрація в межах

21-29 нг/мл (50,1-74,9 нмоль/л), достатнім вважається рівень 30-50 нг/мл (75-125 нмоль/л).

За даними E. Comak і співавт. (2014), середній рівень 25(OH)D у сироватці крові дітей з ЮІА в активній фазі становив 17,7±11,6 нг/мл, при цьому в 53,2% випадків він був <15 нг/мл. Найнижчі концентрації 25(OH)D у сироватці спостерігалися в пацієнтів із високим ступенем активності хвороби, вираженими імунологічними змінами в організмі та швидким прогресуванням перебігу захворювання.

У хворих з активними ЮІА та частими загостреннями одночасно з низьким рівнем забезпеченості вітаміном D спостерігалися підвищення рівня паратгормона в сироватці крові, значне зниження мінеральної щільності кісткової тканини (Stagi, Bertini, Cavelli et al., 2014).

Виявлено також, що при ЮІА у хворих знижувалися активність лужної фосфатази та вміст білок-зв'язаного кальцію в крові, відзначалися ознаки пригнічення метаболічних процесів у кістковій тканині та розвитку остеопорозу, насамперед у дітей, які отримували глюкокортикоїди (Munekata, Terreri, Peracchi et al., 2013).



Л.І. Омельченко

В огляді Міжнародної протиревматичної ліги (ILAR, 2015) наведено результати оцінки мінеральної щільності кісткової тканини у дівчат-підлітків із системним червоним вовчаком (СЧВ), які продемонстрували її значне зниження майже в половині пацієнток, які не приймали добавок вітаміну D (Caetano, Terreri, Ortiz, 2015).

У сироватці крові хворих на СЧВ виявлено низький вміст кальцидіолу, що асоціюється з підвищеною активністю В-лімфоцитів, збільшенням продукції інтерферону-α та необхідністю інтенсивнішої терапії (Ritterhouse et al., 2011). При цьому у хворих із низьким вмістом у крові кальцидіолу (<20 нг/мл) часто розвивається проліферативний нефрит із високою протеїнурією та виявляється потовщення комплексу інтима-медіа сонних артерій із ризиком розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

В осіб з іншими нозологічними формами ревматичних захворювань також простежується зниження забезпеченості організму вітаміном D. Про зниження вмісту кальцидіолу в сироватці крові в європейців дорослого віку при системній склеродермії повідомляють Y. Arnsop і співавт. Тяжкість захворювання та ступінь фіброзних змін шкіри у хворих мають зворотний зв'язок зі ступенем зниження вмісту вітаміну D у сироватці крові.

Згідно з результатами досліджень за участю пацієнтів із високою активністю ювенільного дерматоміозиту, середня концентрація 25(OH)D у сироватці була значно знижена порівняно з дітьми, які мали низьку активність захворювання (Robinson et al., 2012). Також автори встановили зв'язок низького вмісту 25(OH)D у сироватці крові хворих із наявністю ідіопатичної запальної міопатії.

В Україні в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» протягом багатьох років вивчається питання забезпеченості вітаміном D дітей із різними нозологічними формами ревматичних захворювань та уточнюються ризики розвитку в них дефіциту цього вітаміну, розробляються методи профілактичного та лікувального застосування різних препаратів вітаміну D.

Результати проведених клінічних спостережень свідчать, що найвагомішими причинами недостатності та дефіциту вітаміну D в організмі дітей із ревматичними захворюваннями є:

- недостатне (менш як 2 години на добу) перебування на свіжому повітрі в умовах природної інсоляції. Діти уникають прямого сонячного опромінення у зв'язку з основною хворобою, переважно проводять свій вільний час у приміщеннях, унаслідок чого значно знижується синтез вітаміну D у шкірі з його попередників під впливом ультрафіолетового опромінення;

- низький вміст вітаміну D у продуктах харчування, недостатне вживання риби та морепродуктів, яєць від птиць вільного виходу, молока менш як 2 склянки на добу, а також свіжих овочів і фруктів, що збільшує раціон не тільки на вітамін D, а й інші вітаміни та макро- й мікроелементи;

- наявність коморбідної патології, найперше з боку органів і систем, які забезпечують надходження, засвоєння та метаболізм вітаміну D в організмі (шлунково-кишковий

