

УДК 577.161.2:616.72-002.77-053.2
АССОЦИИИ УРОВНЯ ВИТАМИНА D С МАРКЕРАМИ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

М. Г. Мысливец, Н. С. Парамонова

Гродненский государственный медицинский университет

Цель: оценить уровень витамина D в сыворотке крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом, проживающих в Гродненском регионе, по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц, установить его ассоциацию с активностью воспалительного процесса.

Материалы и методы. Обследовано 123 ребенка, среди них 42 пациента с ювенильным ревматоидным артритом, 40 детей с артритами, не ассоциированными с аутоиммунной патологией, и группа сравнения, состоящая из 41 пациента. Содержание общего витамина D [25(OH)D total] в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Уровень 25(OH)D в группе пациентов с ЮРА в среднем составил 19,0 (12,9–24,3) нг/мл. Выявлена отрицательная статистически значимая корреляционная связь между показателями СОЭ, С-реактивным белком, серомукоидом и уровнем общего 25(OH)D в сыворотке крови.

Заключение. Выявленные ассоциации указывают на связь сниженного уровня витамина D и течения, прогрессирования ЮРА у детей.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, витамин D, воспаление.

THE ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D AND THE MARKERS OF DISEASE ACTIVITY
IN PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

M. G. Myslivets, N. S. Paramonova

Grodno State Medical University

Aim: to assess the blood serum level of vitamin D in patients with juvenile rheumatoid arthritis living in Grodno region in comparison with that of healthy ones and to establish its association with the activity of the inflammatory process.

Material and methods. 123 patients were examined and among them there were: 42 patients with juvenile rheumatoid arthritis, 40 children with arthritis, without autoimmune diseases and the group of comparison consisting of 41 patients. Vitamin D [25(OH)D total] serum level was evaluated by ELISA test.

Results. The average blood serum level of 25(OH)D in patients with juvenile rheumatoid arthritis was 19.0 (12.9–24.3) ng/mL. The significant negative correlation between ESR, CRP, seromucoid and blood serum level of 25(OH)D have been determined.

Conclusion. The revealed associations are indicative of the association of vitamin D deficiency and course, progression of juvenile rheumatoid arthritis in children.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, vitamin D, inflammation.

Введение

Связь дефицита витамина D с такими патологическими состояниями, как остеопороз, остеомаляция, рахит не вызывает сомнений [1]. Однако помимо влияния на кальций-фосфорный гомеостаз и ремоделирование костной ткани современные исследования доказали плеiotропное действие витамина D на другие физиологические процессы в организме посредством регуляции экспрессии около 500 из 20 488 генов в геноме человека [2]. В связи с этим дефицит витамина D относится к факторам, ассоциированным с риском развития аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитных состояний, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, метаболического синдрома и сахарного диабета 1 типа, психических расстройств и др. [3].

Данные метаанализа, проведенного J. Hilger и др. (проанализировано 195 исследований из 44 стран мира), показали, что 37,3 % обследованных

из популяции имели уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл, а у новорожденных и детей во всех странах этот показатель был ниже по сравнению с аналогичным в других возрастных группах [4]. По литературным данным, распространенность гиповитаминоза D составляет от 1 до 78 % в общей популяции, а среди здоровых детей по данным некоторых авторов достигает 14–25 % [5]. У жителей Республики Беларуси также наблюдается дефицит ежедневного приема с пищей витамина D, что проявляется в аналогичных тенденциях по содержанию данного микронутриента. Так, в современных исследованиях выявлено, что около 40 % здоровых детей имеют уровень витамина D ниже оптимального значения [5, 6].

Открытие новых внекостных эффектов витамина D стало возможным благодаря обнаружению рецепторов к витамину D (VDR) более чем в 40 тканях-мишенях. Установлено, что VDR находятся в первичных лимфоидных

органах (тимус, костный мозг), моноцитах, дендритных клетках, В-лимфоцитах, CD4+ Т-клетках и др. [7]. Следовательно, активация VDR в этих клетках инициирует каскад иммунорегуляторных процессов. Так, витамин D ослабляет презентацию антигена дендритным клеткам, тормозит Th1-клеточную дифференцировку и производство Th1-цитокинов, регулирует баланс Th1-/Th2-клеточного ответа в сторону Th2-ответа, оказывает ингибирующее влияние на клетки Th17, способствует развитию Treg-клеток, подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10) [8, 9]. Для понимания иммуномодулирующего эффекта витамина D3 важно и наличие во многих иммунокомпетентных клетках витамин-D3-гидроксилазной активности, что подтверждает возможность синтеза этими клетками его гормонально-активной формы [3, 7].

По современным представлениям ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризуется деструктивно-воспалительным поражением суставов, развивается у детей в возрасте младше 16 лет [9]. Из группы ревматических болезней ЮРА по распространенности занимает первое место в детской популяции. Доказано, что в основе развития ЮРА основную роль играет дисбаланс между активностью различных субпопуляций CD4+-лимфоцитов и избыточным синтезом провоспалительных цитокинов: IL-2, IL-17, IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 [9, 10]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов в дальнейшем лежит в основе неоангиогенеза, повреждения синовиальной оболочки сустава, хряща (а впоследствии и кости), также в основе развития системных проявлений болезни и трансформации острого иммунного воспаления (свойственного ранней стадии ювенильного артрита) в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур.

Таким образом, достаточная обеспеченность витамином D несомненно важна для предотвращения аутоиммунных заболеваний, и в частности, ювенильного ревматоидного артрита. Значимый научный и практический интерес представляет изучение роли витамина D в патогенезе данного заболевания, влияния гиповитаминоза D на активность и прогрессирование ЮРА.

Цель исследования

Оценить уровень витамина D в сыворотке крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом, проживающих в Гродненском регионе, по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц, установить его ассоциацию с активностью воспалительного процесса.

Материалы и методы

На базе отделения УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» обследо-

вано 123 ребенка. Комплекс клинического обследования пациентов включал: оценка общего состояния и суставного статуса, лабораторные обследования (общий анализ крови и мочи, определение уровней общего кальция и фосфора, серомукоида, С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическим цитруллинными пептидам (анти-ЦЦП) по общепринятым методикам и инструментальное обследование.

В дальнейшем дети были разделены на 3 группы согласно нозологической форме.

Группа 1 (n = 42) — дети с ЮРА, диагноз верифицирован в соответствии с классификационными критериями Международной лиги ревматологических ассоциаций ILAR. Мальчиков было 13 (30,95 %), девочек — 29 (69,05 %). Возраст пациентов составил 13 (7,4–15,3) года.

Группа 2 (n = 40) включала пациентов с артритами, не ассоциированными с аутоиммунной патологией. Мальчиков было 22 (55 %), девочек — 18 (45 %). Возраст детей составил 10,7 (4,1–15,1) года.

Группу 3 (группа сравнения, (n = 41) составили дети в возрасте от 1 до 17 лет без аутоиммунных и воспалительных заболеваний, которые были госпитализированы в отделение плановой хирургии для оперативного вмешательства (грыжесечение, варикоцеле, крипторхизм). Мальчиков было 24 (58,5 %), девочек — 17 (41,5 %). Возраст детей составил 14,2 (10,6–15,3) года. Среди пациентов группы 1 преобладали девочки (69,05 %) по сравнению с пациентами групп 2 и 3 (45 %, $\chi^2 = 0,06$, $p < 0,05$ и 41,5 %, $\chi^2 = 0,77$, $p < 0,05$ соответственно). Критериями включения пациентов в исследование были: возраст менее 18 лет, информированное согласие родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании, соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии, отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии, отсутствие приема препаратов, содержащих витамин D, на регулярной основе, или влияющих на его обмен.

Оценку уровня витамина D в сыворотке крови проводили с использованием наборов DRG 25-OH Vitamin D (total) ELISA EIA-5396 для твердофазного меченного ферментом иммуноферментного анализа. Определяли содержание общего 25-гидрокси-холекальциферола (25(OH)D total = 25(OH)D3 + 25(OH)D2). В соответствии с рекомендациями Международного эндокринологического общества [11], содержание 25(OH)D в сыворотке крови > 30 нг/мл рассматривалось как оптимальное, 20–29 нг/мл — как недостаточность, менее 20 нг/мл — как дефицит, менее 10 нг/мл — как выраженный дефицит. Забор крови для определения 25(OH)D всем

исследуемым проводился в период с октября по февраль. Выраженность болевого синдрома определялась по 100-миллиметровой визуальной-аналоговой шкале боли (ВАШ).

Статистический анализ результатов исследования осуществляли непараметрическими методами с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel» и «Statistica», 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). При сравнении частот (процентов) использовался метод Фишера. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы (Me), величины верхней (Q_{75}) и нижней квартилей (Q_{25}), в тексте значения переменных приведены в формате Me (Q_{25} – Q_{75}). Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Для оценки различий количественных признаков между дву-

мя независимыми группами использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки связи между переменными применяли непараметрический корреляционный анализ по критерию Спирмана (r_s). Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование общего витамина D в сыворотке крови позволило установить, что уровень 25(OH)D примерно одинаков у пациентов групп 1 и 2 и составил 19 (12,9–24,3) нг/мл и 22,6 (15,2–28,2) соответственно, $p > 0,05$. Выявлено, что концентрация 25(OH)D у пациентов с ЮРА достоверно ниже, чем у детей группы 3 — 35,9 (21,15–42,3), $p < 0,05$. При сравнении уровня 25(OH)D у пациентов групп 2 и 3 получены статистически значимые различия показателя: 22,6 (15,2–28,2) и 35,9 (21,15–42,3) нг/мл соответственно, $p < 0,05$ (рисунок 1).

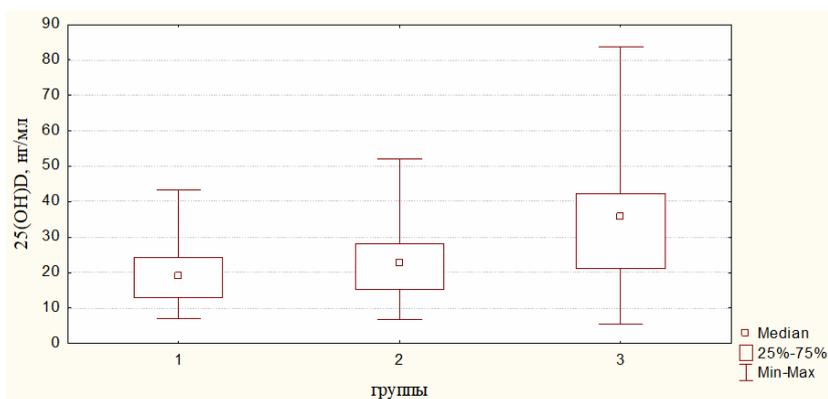


Рисунок 1 — Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у обследованных пациентов ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$)

При детальном анализе выявлено, что у пациентов с ЮРА достоверно чаще (93,3 % случаев) уровень витамина D был ниже оптимального в сравнении с группой 3 (31,7 % случаев), $\chi^2 = 20,61$, $p < 0,05$. Из них недостаточность определена у 10 (23,8 %) детей, дефицит и крайне выраженный дефицит — у 22 (52,4 %) и 3 (7,1 %) пациентов соответственно. При сравнении среднего уровня 25(OH)D у детей группы 2 получены схожие результаты: в 82,5 % случаев уровень витамина D был ниже оптимального, $\chi^2 = 19,27$, $p < 0,05$. Следует отметить, что дефицит 25(OH)D чаще определялся у пациентов с ЮРА, чем в группе 2 (52,4 и 30 % соответственно), $\chi^2 = 3,36$, $p < 0,05$.

При сопоставлении лабораторных маркеров активности заболевания с сывороточной концентрацией общего витамина D установлена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем 25(OH)D и показателями СОЭ ($r_s = -0,38$, $p = 0,01$), СРБ ($r_s = -0,41$, $p = 0,007$), серомукоидом ($r_s = -0,33$, $p = 0,03$) (рисунок 2). Не выявлена корреляционная связь между

уровнем 25(OH)D и РФ ($r_s = -0,04$, $p = 0,78$), а также анти-ЦЦП ($r_s = -0,32$, $p = 0,12$).

При оценке боли с использованием визуальной аналоговой шкалы ВАШ (мм) установлено: интенсивность боли у пациентов с ЮРА составила 65 (35–85) мм. Продолжительность утренней скованности у этой группы в среднем была 42,5 (20–80) минуты. Анализ ассоциации ВАШ и продолжительности утренней скованности с уровнем 25(OH)D показал: при более низких показателях витамина D увеличивалась как продолжительность утренней скованности ($r_s = -0,50$, $p = 0,0007$), так и выраженность болевого синдрома ($r_s = -0,31$, $p = 0,04$).

Среди обследованных пациентов группы 1 у 90,5 % (38 детей) диагностирован серонегативный вариант ЮРА. Анализ активности заболевания показал, что достоверно чаще диагностировали I степень — 17 (40,5 %) детей, $\chi^2 = 11,09$, $p < 0,05$, со II степенью было 11 (26,2 %) человек, с III — 3 (7,1 %) пациентов. В неактивной стадии были 11 (26,2 %) детей.

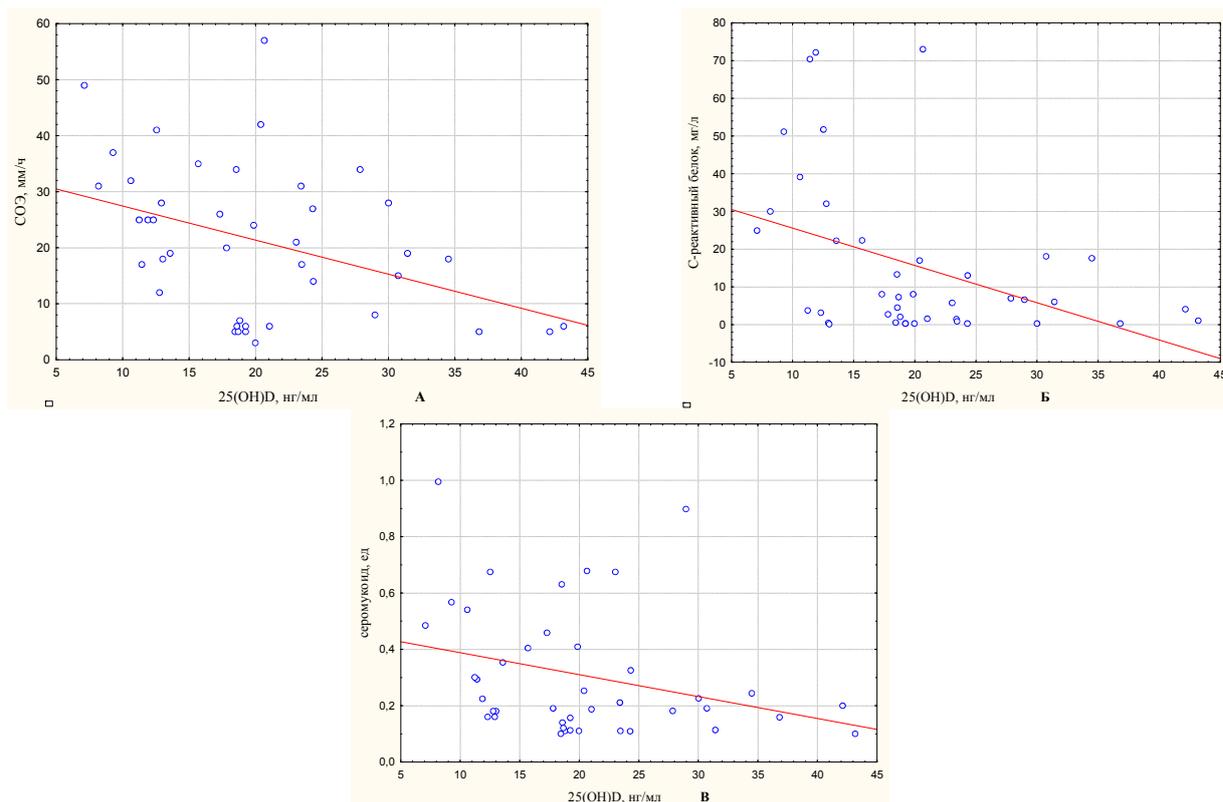


Рисунок 2 — Диаграммы коррелирующих взаимосвязей между уровнем 25(OH)D и показателями СОЭ (А), СРБ (Б), серомукоида (В) у пациентов с ЮРА

Сопоставление среднего уровня 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с ЮРА со степенью активности показало, что при II степени активности концентрация 25(OH)D была достоверно ниже (15,7 (10,6–20,4)), чем у обследованных с I степенью (19,9 (13–24,3), $p < 0,05$) и без активности (19,9 (18,68–36,82), $p < 0,007$).

Похожие данные были получены и в работе S. Stagi: у 87,5 % детей с ЮРА выявлен уровень 25(OH)D ниже оптимального значения в сравнении с группой контроля и установлена обратная взаимосвязь низкого уровня 25(OH)D с активностью заболевания [12]. Аналогичные данные подтверждены в работах Сомак (турецкая популяция) [13] и I. Bouaddi (арабская популяция) [14], в то время как исследования Ch. Relajo (американская популяция) не выявили корреляционных связей между концентрацией 25(OH)D и показателями активности ЮРА [15]. Важно отметить, что и в экспериментальном исследовании на животных (смоделирован артрит, обусловленный нарушениями коллагена 2 типа) показан протективный эффект витамина D в прогрессировании артрита до тяжелых форм [16].

Заключение

1. У пациентов с ЮРА средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови достоверно ниже по сравнению аналогичным показателем у здоровых детей. В этой группе пациентов чаще выявлялся дефицит 25(OH)D.

2. Сывороточная концентрации общего витамина D взаимосвязана со степенью активности ЮРА. При II степени активности заболевания показатель 25(OH)D достоверно ниже, чем у детей с I степенью и без активности.

3. Установлены достоверные отрицательные корреляционные взаимосвязи между 25(OH)D и уровнем СОЭ, СРБ, серомукоида.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wacker, M. Vitamin D — effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation / M. Wacker, M. F. Hollick // *Nutrients*. — 2013. — Vol. 5, № 1. — P. 111–148.
2. Hart, P. H. Vitamin D supplementation, moderate sun exposure, and control of immune diseases / P. H. Hart // *Discov Med*. — 2012. — Vol. 13, № 73. — P. 397–404.
3. Vitamin D3: a helpful immunomodulator / M. Di Rosa [et al.] // *Immunology*. — 2011. — Vol. 134. — P. 123–139.
4. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide / J. Hilger [et al.] // *British Journal of Nutrition*. — 2014. — Vol. 111, № 1. — P. 23–45.
5. Hollick, M. F. Medical progress: vitamin D deficiency / M. F. Hollick // *N. Engl J Med*. — 2007. — Vol. 357. — P. 266–281.
6. Почкайло, А. С. Минеральная плотность костной ткани и обеспеченность витамином D здоровых белорусских детей / А. С. Почкайло, О. Ю. Самоховец // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2012. — № 3 (7). — С. 101–102.
7. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations / J. J. McGrath [et al.] // *Steroid Biochem. Mol. Biol*. — 2010. — Vol. 121, № 1–2. — P. 471–477.
8. Hewison, M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme / M. Hewison // *Rheum. Dis Clin North Am*. — 2012. — Vol. 38. — P. 125–139.
9. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis / E. Bellucci [et al.] // *ClinExpRheumatol*. — 2016. — Vol. 34. — P. 780–793.

10. Wen, H. Vitamin D, Immunoregulation, and Rheumatoid Arthritis / H. Wen, J. F. Baker // Journal of Clinical Rheumatology. 2011. — Vol. 17, № 2. — P. 102–107.

11. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice / M. F. Holick [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, № 7. — P. 191–193.

12. Determinants of vitamin D level in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis / S. Stagi [et al.] // J Rheumatol. — 2014. — Vol. 41. — P. 1884–1892.

13. Association between vitamin D deficiency and disease activity in juvenile idiopathic arthritis / E. Comak [et al.] // Turk J Pediatr. — 2014. — Vol. 56. — P. 31–626.

14. Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis / I. Bouaddi [et al.] // BMC Musculoskeletal Disorders. — 2014. — Vol. 15. — P. 1471–2474.

15. 25-Hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: is there an association with disease activity? / Ch. Pelajo [et al.] // Rheumatol Int. — 2012. — Vol. 32. — P. 3923–3929.

16. Cantorna, M. T. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis / M. T. Cantorna, C. E. Hayes, H. F. DeLuca // J. Nutr. — 1998. — Vol. 128. — P. 68–72.

Поступила 30.08.2017

УДК 616-053.3:613.221

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ВСКАРМЛИВАНИЯ НА ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В Г. ГОМЕЛЕ

А. А. Козловский¹, В. А. Мельник¹, Е. В. Курашевич²,
А. А. Козловский¹ (мл.), Е. О. Лопатенко¹

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельская городская центральная детская клиническая поликлиника, филиал № 3

Цель: провести сравнительную оценку помесечных прибавок длины, массы тела, окружности головы и окружности грудной клетки здоровых доношенных детей первого года жизни, находящихся на различных видах вскармливания.

Материал и методы. По результатам ретроспективного исследования историй развития ребенка, проведенного в филиале № 3 ГУЗ «Гомельская городская центральная детская клиническая поликлиника», проанализированы помесечные прибавки основных показателей физического развития 200 доношенных детей грудного возраста.

Результаты. Выявлено ускоренное увеличение массы тела, окружностей головы и грудной клетки в I квартале жизни и некоторое отставание этих параметров в другие периоды (по сравнению с рекомендуемыми ВОЗ нормативами). При этом средний прирост длины тела практически не отличался от стандартов. В целом же к 12 месяцам у большинства детей средние приросты массы тела и длины тела, окружности головы и грудной клетки не отличались от стандарта. Лишь у девочек, находящихся на искусственном вскармливании, отмечен недостаточный прирост длины тела по сравнению со стандартом (22,34 и 25 см соответственно; -10,6 %), а у находящихся на естественном вскармливании зафиксировано снижение среднего прироста окружности грудной клетки на 10,4 %.

Заключение. Установлены неравномерные темпы прироста основных показателей физического развития современных детей первого года жизни, не зависящие от вида вскармливания.

Ключевые слова: дети, здоровье, физическое развитие, виды вскармливания.

THE EFFECT OF DIFFERENT TYPES OF FEEDING ON THE BASIC PARAMETERS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF INFANTS LIVING IN GOMEL DURING THEIR FIRST YEAR OF LIFE

A. A. Kozlovsky¹, V. A. Melnik¹, E. V. Kurashovich²,
A. A. Kozlovsky¹ (jr), E. O. Lopatenko¹

¹Gomel State Medical University

²Gomel City Central Children`s Out-Patient Clinic, Branch No.3

Aim of research: to carry out comparative assessment of monthly gains of length, body mass, head circumference, and chest circumference in healthy full-term infants during their first year of life receiving different types of feeding.

Material and methods of research. We have analyzed monthly gains of the basic parameters of physical development of 200 full-term infants by the results of the retrospective survey of histories of infant development performed at Branch No. 3 of state health institution «Gomel City Central Children`s Out-Patient Clinic».

Results. We have revealed accelerated gains of body mass, head circumference, and chest circumference in the first quarter and some lag of these parameters in other periods (as compared to the parameters recommended by the WHO). At the same time, the gain of body length practically did not differ from the standard one. On the whole, the average gains of body mass and body length, head circumference, and chest circumference in most the infants by 12 months did not differ from the standard ones. Only the girls receiving artificial feeding noted an inadequate gain of body length in comparison with the standard one (22.34 and 25 cm correspondingly; -10.6 %), and those who were receiving natural feeding detected a decrease of the average gain of chest circumference by 10.4 %.

Conclusion. We have found uneven rates of gains of the basic parameters of physical development in contemporary infants during their first year of life which do not depend on the type of feeding.

Key words: infants, health, physical development, types of feeding.