

грузки железом как возможного этиологического фактора патологии печени. Полученные данные согласуются с литературными, согласно которым синдром перегрузки железом развивается достаточно медленно и манифестирует, как правило, после 45 лет [7].

Также следует отметить, что у пациентов 2 группы имела место тенденция к уменьшению уровня трансферрина, что, возможно, обусловлено снижением белковосинтетической функции печени, прогрессирующей с возрастом.

При обследовании больных на маркеры вирусных гепатитов были получены следующие результаты. В 1 группе положительные маркеры были выявлены у 11 (45,8 %; 95 % ДИ 27,9–64,9 %) пациентов. Во 2 группе этот показатель был существенно ниже — 4 случая (18,2 %; 95 % ДИ 6,7–39,1 %). Различия в частоте выявления маркеров вирусных гепатитов были статистически значимы ($\chi^2 = 3,99$, $p = 0,045$), на основании чего можно сделать вывод, что в пожилом возрасте вирусные гепатиты имеют меньшее значение в формировании заболеваемости печени.

Заключение

Результаты проведенного исследования показывают, что для больных пожилого возраста, страдающих хроническими гепатитами, характерны нарушения обмена липидов, проявляющиеся в высоких концентрациях холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Также у данной когорты пациентов определяются высокие

уровни сывороточного железа и ферритина, являющиеся проявлениями синдрома перегрузки железом. В целом можно сделать вывод, что у пациентов старшей возрастной группы метаболические нарушения, вероятно, играют более существенную роль в развитии и прогрессировании хронических диффузных заболеваний печени, чем у лиц молодого возраста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Катикова, О. Ю. Болезни печени в пожилом возрасте: клинические проявления, особенности патогенеза, лечение / О. Ю. Катикова // Клиническая геронтология. — 2004. — № 7. — С. 41–45.
2. Тюльтева, Л. А. Пожилой пациент в практике гастроэнтеролога: трудности обследования и лечения / Л. А. Тюльтева, Т. П. Денисова // Клиническая геронтология. — 2008. — № 9. — С. 30–31.
3. Карнейро де Мур, М. Неалкогольный стеатогепатит / М. Карнейро де Мур // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 2. — С. 12–15.
4. Фадеенко, Г. Д. Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г. Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 3(13). — С. 9–17.
5. Буеверов, А. О. Жирная печень: причины и последствия / А. О. Буеверов // Практикующий врач. — 2002. — № 1. — С. 36–38.
6. Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике / С. П. Щербина [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2005. — № 5 (50). — С. 23–28.
7. Богуш, Л. С. Алгоритм диагностики нарушений обмена железа у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / Л. С. Богуш // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — № 3. — С. 142–148.
8. Майер, К. П. Гепатит и последствия гепатита: практ. рук / К. П. Майер; пер. с нем.; под ред. А. А. Шептулина. — М.: Гэотар-Мед., 2004. — 716 с.
9. Факторы прогрессирования хронических гепатитов и циррозов печени / Е. Ю. Еремина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 6. — С. 101–106.

Поступила 02.03.2012

УДК 616.36–004:577.161.2

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА Д У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Е. Г. Малаева

Гомельский государственный медицинский университет

В последние несколько лет возрос интерес к изучению синтеза, метаболизма и действия витамина Д в связи с мировой тенденцией к снижению его поступления и появлением новых знаний о механизмах действия его активных метаболитов в организме человека. По данным некоторых исследований, дефицит витамина Д ассоциируется с повышением риска развития инфекционных заболеваний. В результате данного исследования установлено, что у пациентов с циррозом печени с недостаточностью/дефицитом витамина Д чаще диагностированы бактериальные инфекции, что требует определения статуса витамина Д и при необходимости — его коррекции у пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: витамин Д, иммунная система, бактериальные инфекции, цирроз печени.

CONTENT OF VITAMIN D IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

E. G. Malayeva

Gomel State Medical University

The interest in studying synthesis, metabolism and effect of vitamin D has increased recently due to the world tendency to decrease its intake and due to new knowledge about the mechanisms of its active metabolite effects in human organism. According to certain research, deficiency of vitamin D is associated with the increased risk for the development of infectious diseases. As a result of the given study it has been established that patients with liver cirrhosis and with vitamin D deficiency often diagnose bacterial infections, which needs to determine the status of vitamin D and if necessary to correct its content in the patients with liver cirrhosis.

Key words: vitamin D, immune system, bacterial infections, liver cirrhosis.

Введение

В настоящее время сформировано представление о витамине D как о стероидном прегормоне, превращающемся в организме в активный метаболит — D-гормон, обладающий наряду с мощным регулирующим влиянием на обмен кальция рядом других важных биологических функций. Под термином «витамин D» объединяют группу сходных по химическому строению двух форм витамина: D₂ и D₃ [1].

Витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм с пищей и содержится преимущественно в продуктах растительного происхождения (злаковые растения, рыбий жир, сливочное масло, молоко, яичный желток), он относится к числу жирорастворимых витаминов и в организме метаболизируется с образованием производных, обладающих сходным с витамином D₃ действием.

Содержание витамина D₃ (холекальциферола) мало зависит от поступления извне, он образуется из находящегося в коже предшественника (провитамина D₃) под влиянием ультрафиолетовых лучей и зависит от кожной пигментации, широты расположения региона, продолжительности дня, времени года, погодных условий и площади кожного покрова, не прикрытого одеждой. Другой важный источник витамина D — пищевые продукты. Особенно богата им жирная рыба, такая как сельдь, скумбрия, лосось, в то время как молочные продукты, яйца содержат небольшое количество этого витамина [1].

Доказано, что для проявления биологической активности витамин D₃ проходит два этапа превращения с образованием его активных метаболитов. В метаболизме двух форм витамина D участвуют различные ферменты.

Первый этап метаболизма витамина D осуществляется, главным образом, в печени, которая поглощает из кровотока до 70 % витамина D₃, он распределяется по клеткам печени — ретикулоцитам и гепатоцитам. Ретикулоциты по отношению к витамину выполняют роль депо, откуда он постепенно транспортируется в гепатоциты. В гепатоцитах с помощью цитохрома P450 (как митохондриального, так и микросомального) происходит образование активного метаболита витамина D — 25-гидроксивитамина D (25ОНD). Большинство исследований посвящено изучению роли CYP27A1, который локализуется преимущественно в печени и имеет высокое сродство к витамину D [1, 2].

Образовавшаяся в печени первая активная форма 25ОНD переносится с помощью транспортных белков в почки, где подвергается дальнейшему превращению с образованием гормонально активных соединений, сре-

ди которых наиболее важное физиологическое значение имеют 2 метаболита — 1,25-дигидрокси-холекальциферол (1,25(ОН)2D) и 24,25-дигидрокси-холекальциферол (24,25(ОН)2D). Концентрация сывороточного 1,25(ОН)2D составляет около 0,1 % уровня 25ОНD [3]. При этом необходимо учитывать, что различные биологически активные формы витамина принимают участие в регуляции одних и тех же процессов, но на разных его звеньях. Поэтому для регуляции физиологических процессов в организме очень важным фактором является наличие определенного соотношения основных метаболитов витамина D₃.

В последние годы показано, что способностью синтезировать метаболиты витамина D₃ обладают клетки многих органов и тканей. Обусловлено это тем, что 25ОНD конвертируется в 1,25(ОН)2D с помощью митохондриального фермента P450 CYP27B1, который находится не только в клетках проксимальных почечных канальцев, но и других клетках организма — иммунных, эпителиальных, костной ткани, паратиреоидных желез. Регуляция CYP27B1 в клетках проксимальных почечных канальцев осуществляется паратиреоидным гормоном (стимулирует экспрессию) и фактором роста фибробластов-23 (ингибирует экспрессию). На концентрацию паратиреоидного гормона в свою очередь по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень самого активного метаболита витамина D₃, так и концентрация ионизированного кальция в плазме крови [1, 2].

Катаболизм 25ОНD и 1,25(ОН)2D происходит с участием митохондриального CYP24. Макрофаги могут экспрессировать нефункциональную альтернативную форму CYP24 в цитоплазме, которая потенциально конкурирует с субстратом митохондриального фермента, следствием чего является снижение катаболизма 25ОНD и 1,25(ОН)2D в этих клетках [2]. При этом в клетках, находящихся в очаге воспаления, по сравнению со здоровыми клетками этого же органа отмечается локальное повышение концентрации активных метаболитов витамина D₃, что имеет выраженный защитный характер.

Мишенью активных метаболитов витамина D являются рецепторы витамина D (VDR), которые располагаются не только в костной ткани, кишечнике и почках, но и других тканях организма, обеспечивая его плейотропные эффекты (рисунок 1). Активный VDR влияет на транскрипцию по крайней мере 913 генов и различные процессы — начиная от метаболизма кальция до синтеза антимикробных пептидов [4, 5].

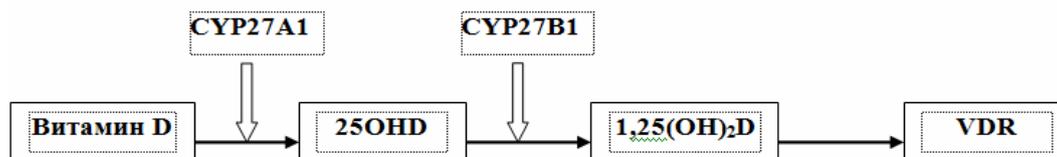


Рисунок 1 — Метаболизм витамина D

Витамин D₃ оказывает эффекты на геномном и негеномном уровне [2–9]. На уровне генома его активные метаболиты связываются со специфическими рецепторными белками. Гормонорецепторный комплекс связывается с хроматином, следствием чего является избирательная стимуляция процесса транскрипции ДНК, приводящая к биосинтезу новых молекул мРНК и трансляции соответствующих белков, которые участвуют в физиологическом ответе. Негеномный механизм регулирует неядерный транспорт кальция и активность ферментов, которые витамин D₃ осуществляет посредством влияния на структуру и функцию клеточных мембран.

Исходя из научных знаний можно сделать вывод, что витамин D₃ принимает участие в регуляции:

- 1) пролиферации и дифференцировки клеток всех органов и тканей;
- 2) белкового, липидного, минерального обмена в организме, синтеза рецепторных белков, ферментов, гормонов;
- 3) функциональной активности многих органов и систем, в том числе желудочно-кишечного тракта;
- 4) врожденного и адаптивного иммунитета.

Таким образом, недавно установлены новые особенности метаболизма и механизмов действия витамина D, которые оказывают влияние на патогенез некоторых заболеваний человека. Исследования молекулярных механизмов, лежащих в основе развития ответа на воспаление и инфекцию, привели к более детальному пониманию клеточного ответа на витамин D через VDR. Но в настоящее время остается недостаточно изученным вопрос о молекулярных механизмах дисфункции VDR при заболеваниях человека, что не позволяет назначать витамин D в качестве лекарства.

Учитывая, что метаболизм витамина D происходит с участием печени и его дефицит ассоциируется с повышением риска развития инфекционных заболеваний [3, 4], представляет интерес изучение концентрации метаболитов витамина D у пациентов с циррозом печени и установление ассоциации с развитием инфекций.

Цель исследования

Изучение взаимосвязи между концентрацией витамина D и тяжестью поражения печени, а также частотой развития бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени.

Материал и методы исследования

Обследовано 20 пациентов с циррозом печени, которым проведены клинические, лабораторно-инструментальные (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуграфия органов брюшной полости и почек) исследования согласно «Временным протоколам (стандартам) обследования и лечения больных с патологией органов пищеварения в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях» (2002). Концентрация активного метаболита витамина D — 25 ОНD в сыворотке крови определялась иммунохимическим методом. Статус витамина D определялся по следующим критериям содержания 25 ОНD в сыворотке крови: выше 50 нмоль/л — норма, 50–25 нмоль/л — недостаточность, 25–12,5 нмоль/л — дефицит, менее 12,5 нмоль/л — тяжелый дефицит. Репрезентативность выборки обеспечена случайным отбором пациентов для исследования.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета «Statistica», 6.1. Проверка соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Для описания вариационных рядов в случае нормального распределения признака использовались выборочная средняя (X), стандартное отклонение (σ). Сравнение качественных характеристик проводилось с использованием критерия χ^2 . Вероятность справедливости нулевой гипотезы признавалась при значениях $P > 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследовано 20 пациентов с циррозом печени в возрасте $46,9 \pm 13,6$ года, среди которых 9 женщин и 11 мужчин. В результате исследования недостаточность и дефицит витамина D выявлены у 13 (65 %) пациентов с циррозом печени, из них недостаточность витамина D обнаружена у 6 (46,1 %), дефицит — у 6 (46,1 %), тяжелый дефицит — у 1 (7,8 %) пациента. У 7 (53,8 %) пациентов со снижением уровня 25 ОНD выявлено снижение уровня кальция и фосфора сыворотки крови. При проведении корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь между концентрацией 25 ОНD и фосфора ($R = 0,48$, $P = 0,04$).

Тяжесть поражения печени определялась согласно классу тяжести цирроза по Child-Pugh. В обследование включены 5 (25 %) пациентов с циррозом класса тяжести В и 15 (75 %) — класса С. По данным литературы, при выраженной печеночной недостаточности снижается синтез 25ОНД [1]. По нашим данным, у 4 (80 %) больных класса В и 9 (60 %) класса С уровень 25 ОНД снижен. Недостаточность витамина Д диагностирована у 2 (40 %) больных класса В и 4 (26,7 %) — класса С, дефицит витамина Д — у 1 (20 %) больного класса В и 5 (33,3 %) — класса С, тяжелый дефицит витамина Д — у 1 (20 %) больного класса В. При проведении сравнительного анализа не выявлено достоверных различий между частотой и степенью снижения 25 ОНД у пациентов с циррозом печени классов тяжести В и С.

Бактериальные инфекции чаще диагностированы у пациентов с циррозом печени с недостаточностью/дефицитом витамина Д — у 11 (84,6 %) по сравнению с больными с нормальным уровнем витамина Д — у 4 (57,1 %). Из лабораторных показателей, отражающих степень воспалительного процесса, изучались уровни С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антистрептолизина-О (АСЛ-О). У 9 (69,2 %) пациентов с циррозом печени с недостаточностью/дефицитом витамина Д уровень СРБ был повышен (> 5 мг/л), у 2 (15,4 %) был повышен уровень РФ и АСЛ-О. По данным сравнительного анализа, не выявлено достоверных различий между уровнем указанных лабораторных показателей в группах больных циррозом печени с нормальным/сниженным значением витамина Д. При проведении корреляционного анализа установлена обратная взаимосвязь между уровнем 25 ОНД и АСЛ-О ($R = -0,45$, $P = 0,05$).

Заключение

По данным исследования, у большинства пациентов с циррозом печени (65 %) выявлено снижение сывороточного уровня активного метаболита витамина Д. Выявленные изменения его статуса у пациентов с циррозом печени могут быть связаны с несколькими причинами: снижением инсоляции в зимний период времени (больные были обследованы в декабре 2010 – феврале 2011 гг.) и поступления витамина Д с пищей, мальабсорбцией, нарушением гидроксилирования витамина Д в печени, снижением синтеза витамин Д связывающего белка в результате печеночной дисфункции. Однако в нашем исследовании не выявлено достоверных различий между частотой и степенью снижения 25 ОНД у пациентов с циррозом печени классов тяжести В и С. Возможно, это связано с тем, что в исследование не были включены пациенты класса тяжести А и количество обследованных пациентов было небольшим. Изучение концентрации витамина Д в зависимости от этиологиче-

ского фактора не проводилось. По данным литературы, у 85 % больных циррозом печени алкогольной этиологии и у 47 % больных первичным билируриным циррозом установлено снижение 25 ОНД.

По данным исследования, у пациентов с циррозом печени с недостаточностью/дефицитом витамина Д имеется склонность к более частому развитию бактериальных инфекций (84,6 %) по сравнению с больными с нормальным уровнем витамина Д (57,1 %). Это может быть обусловлено тем, что витамин Д оказывает супрессивное действие на адаптивную иммунную систему, ингибируя пролиферацию клеток, синтез иммуноглобулинов и замедляя дифференцировку предшественников В-клеток в плазматические клетки; обеспечивает интегрирующую и регулирующую роль в активации и реализации врожденного иммунного ответа на микробные патогены; регулирует уровень про- и противовоспалительных цитокинов. Доказано, что назначение витамина Д в средней дозе 547 МЕ/сут в течение 2–5 лет приводит к снижению уровня СРБ на 23 %, а у пациентов отделения ИТАР назначение высоких доз витамина Д (500 МЕ) снижает уровень СРБ и ИЛ-6 по сравнению с назначением низких доз (200 МЕ) ($P < 0,05$) [2, 3, 4]. По нашим данным, не выявлено достоверных различий уровня СРБ в группах больных циррозом печени с нормальным/сниженным уровнем витамина Д. Однако установлена обратная взаимосвязь между уровнем 25 ОНД и АСЛ-О.

Установленная взаимосвязь между концентрацией 25 ОНД и фосфора позволит использовать фосфор в качестве скринингового теста для определения метаболизма витамина Д.

Таким образом, изучение статуса витамина Д у пациентов с циррозом печени является актуальным и при снижении 25 ОНД должна проводиться его коррекция с целью снижения риска осложнений, связанных с дефицитом витамина Д.

Дальнейшее изучение витамина D и VDR поможет объяснить патогенез различных заболеваний человека и найти новые подходы для их профилактики и лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шварц, Г. Я. Витамин D и D-гормон / Г. Я. Шварц. — М.: Анахарсис, 2005. — 152 с.
2. Bikle, D. Nonclassic Actions of Vitamin D / D. Bikle // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol. 94. — P. 26–34.
3. Adams, J. S. Update in Vitamin D / J. S. Adams, M. Hewison // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95. — P. 471–478.
4. Sun, J. Vitamin D and mucosal immune function / J. Sun // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 26. — P. 591–595.
5. Demay, M. B. Mechanism of Vitamin D Receptor Action / M. B. Demay // Ann. N Y Acad. Sci. — 2006. — Vol. 1068. — P. 204–213.
6. Vitamin D: modulator of the immune system / F. Baekke [et al.] // Curr. Opin. Pharmacol. — 2010. — Vol. 10. — P. 482–496.
7. Bikle, D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways / D. Bikle // Curr. Osteoporos. Rep. — 2009. — Vol. 7. — P. 58–63.
8. Holick, M. F. Medical progress: vitamin D deficiency / M. F. Holick // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 266–281.
9. Albert, P. J. Vitamin D: the alternative hypothesis / P. J. Albert, A. D. Proal, T. G. Marshall // Autoimmun. Rev. — 2009. — Vol. 8. — P. 639–644.