

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 Д<sub>3</sub> (Аквадетрим вітамін Д<sub>3</sub>, 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 D<sub>3</sub>-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 ( $18 \pm 0,84$  нг/мл) порівняно з показниками здорових дітей ( $39,98 \pm 3,11$  нг/мл). Найбільш низькі концентрації 25 (ОН) D у сироватці крові були в пацієнтів із високою активністю захворювання. Призначення вітаміну Д<sub>3</sub> (Аквадетрим вітамін Д<sub>3</sub>) 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 моніторингування рівнів 25 (ОН) D у сироватці крові для оцінки їх вітамін D статусу і вибору добових доз вітаміну Д<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub> (Aquadetrim vitamin D<sub>3</sub>, 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 D<sub>3</sub>-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 ( $18 \pm 0.84$  ng/ml) was found to be lower than in the children of control group ( $39.98 \pm 3.11$  ng/ml). The lowest serum concentrations of 25 (OH) D were in the patients with high activity of the disease. The administration of vitamin D<sub>3</sub> (Aquadetrim vitamin D<sub>3</sub>) 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 D<sub>3</sub> 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.И. Омельченко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

**Цель** — оценить эффективность применения препарата витамина Д<sub>3</sub> (Аквадетрим витамин Д<sub>3</sub>, 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 D<sub>3</sub>-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 ( $18 \pm 0,84$  нг/мл) по сравнению с показателями здоровых детей ( $39,98 \pm 3,11$  нг/мл). Наиболее низкие концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови были у пациентов с высокой активностью заболевания. Назначение витамина Д<sub>3</sub> (Аквадетрим витамин Д<sub>3</sub>) 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 мониторингирование уровней 25 (ОН) D в сыворотке крови для оценки их витамин D статуса и выбора суточных доз витамина Д<sub>3</sub> 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.

Імуномодуючі 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- $\alpha$  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 D<sub>3</sub> і вивчення впливу додаткового прийому цього вітаміну на клінічний перебіг захворювання та якість життя.

**Мета** дослідження – оцінити ефективність застосування препарату вітаміну D<sub>3</sub> (Аквадетрим вітамін D<sub>3</sub>, 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, – HLB<sub>27</sub>, 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 D<sub>3</sub> – Screeningkit, Швейцарія, відповідно до інструкції фірми виробника. Обстеження проведено в динаміці до призначення препарату вітаміну D<sub>3</sub> та через 1 або 2 місяці з початку його прийому.

Добова доза вітаміну D<sub>3</sub> 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 Стьюдента. 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, відмічалось 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 D<sub>3</sub> 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 остеопорозу 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 імунopatологічні 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 D<sub>3</sub> (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 D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub>.

### 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 визначати рівень 25 (ОН) D у сироватці крові.

Призначення препаратів вітаміну D<sub>3</sub> (Аквадетрим вітамін D<sub>3</sub>) 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 у 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) // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. — 2015. — Т. 8, № 1. — С. 69.
3. Людвік Т.А. Вміст 25-гідроксиколекальциферолу в сироватці крові дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / Т.А. Людвік // Перинатологія і педіатрія. — 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.