

И.К. Ашерова¹, О.Б. Ершова², Е.А. Охалкина², К.Ю. Белова²

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

¹ГУЗ ЯО «Детская клиническая больница № 1»,

²Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль, РФ

Мальабсорбция жирорастворимых витаминов характерна для больных муковисцидозом (МВ). Для ее оптимальной коррекции необходим регулярный мониторинг уровня 25 гидроксид-витамина D (25ОНD) в сыворотке крови. Оценивали содержание витамина D у больных МВ во взаимосвязи с возрастом, полом, тяжестью заболевания, концентрацией кальция в сыворотке крови, минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) и уровнем эластазы 1 (Э-1) в кале. Концентрация 25(ОН)-D в сыворотке, а также уровень кальция в сыворотке крови и суточной моче были определены у 24 больных МВ в возрасте от 5 до 17 лет (17 мальчиков). Измерение МПКТ поясничного отдела позвоночника (L₂-L₄) проведено методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Группу контроля составили 24 больных хроническими заболеваниями легких соответствующего возраста и пола. Все больные МВ имели пограничный или низкий уровень 25(ОН)-D (<40 нг/мл) в соответствии с определением МакКенна. У 41,7% (10) пациентов выявлена недостаточность витамина D (<20 нг/мл), 16,7% (4) больных имели значительно сниженный уровень витамина D (<10 нг/мл). В группе контроля снижение 25(ОН)-D менее 20 нг/мл было только у 16,7% (4) пациентов. Средние значения 25(ОН)-D у больных МВ были снижены в течение всего года в сравнении с контролем. Недостаточность витамина D не зависела от возраста и пола. Взаимосвязи содержания 25(ОН)-D с тяжестью заболевания и МПКТ выявлено не было. Содержание кальция в сыворотке было снижено в 33,3% (8) случаев, но корреляции с уровнем 25(ОН)-D не обнаружено. Значения Э-1 в стуле были снижены у 83,3% (20) пациентов с МВ, в 16,7% (4) случаев панкреатическая активность была нор-

Контактная информация:

Ашерова Ирина Карловна – к.м.н., зав. отделением пульмонологии ГУЗ ЯО

Детская клиническая больница № 1

Адрес: 150003 г. Ярославль, пр. Ленина, 12/76

Тел.: (4852) 25-24-43, E-mail: irina_asheroва@mail.ru

Статья поступила 25.01.12, принята к печати 7.02.12.

мальной. Корреляции экзокринной функции поджелудочной железы, измеряемой по уровню Э-1, и концентрацией 25(OH)-D и кальция в сыворотке крови не выявлено. Несмотря на адекватную терапию панкреатическими ферментами и отсутствие клинических симптомов мальабсорбции, содержание 25(OH)-D остается низким у детей и подростков с МВ.

Ключевые слова: витамин D, муковисцидоз, гиповитаминоз, мальабсорбция, минеральная плотность костей, дети, подростки.

Malabsorption of liposoluble vitamins is common in patients with cystic fibrosis (CF), and regular monitoring of serum 25-hydroxy-vitamin D (25OHD) is necessary for adequate correction. Serum vitamin D in CF patients was estimated in relation with age, sex, CF severity, serum calcium, bone mineral density (BMD) and activity of elastase-1 (E-1) in stool. Serum 25(OH)D, serum calcium and urinary calcium excretion were determined in 24 patients with CF (17 males) aged 5–17 years. BMD was determined in lumbar vertebrae (L₂–L₄) by dual energy X-ray absorptiometry. 24 patients in similar age and with similar sex distribution with other chronic pulmonary diseases were examined as control group. All CF patients had borderline or low serum 25(OH)D (<40 ng/ml) according to McCann definition. Vitamin D insufficiency (<20 ng/ml) was diagnosed in 10 CF patients (41,7%), including 4 patients (16,7%) with very low serum vitamin D (<10 ng/ml). As for control group, serum 25(OH)D <20 ng/ml occurred only in 4 cases (16,7%). Mean serum 25(OH)D was lower in CF patients than in control during all the year through. Vitamin D deficiency did not depend on age and sex. The study did not show correlation between serum 25(OH)D and CF severity. Low serum calcium occurred in 8 CF patients (33%), but there was no correlation of serum calcium and serum 25(OH)D. E-1 activity in stool was decreased in 20 CF patients (83,3%), 4 CF patients (16,7%) had normal pancreatic activity. There was no correlation of exocrine pancreatic function (determined as stool E-1 activity) and serum 25(OH)D and calcium in CF patients. Serum 25(OH)D was decreased in children and adolescents with CF in spite of adequate therapy by pancreatic enzymes and absence of malabsorption signs.

Key words: vitamin D, cystic fibrosis, vitamin deficiency, malabsorption, bone mineral density, children, adolescents.

Муковисцидоз (МВ) – наиболее частое моногенное заболевание представителей белой расы, обусловленное мутацией гена МВТР (трансмембранного регулятора проводимости МВ), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. В связи с совершенствованием терапевтических технологий и ростом выживаемости больных клиницистам приходится все чаще сталкиваться с разного рода осложнениями МВ. Одним из наиболее часто встречающихся состояний, отягчающих течение МВ, является остеопороз. Согласно международным рекомендациям по здоровью и болезням костей при МВ «Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis», от 50 до 75% взрослых больных имеют низкую минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и высокую частоту переломов [1]. По результатам недавно проведенного исследования 130 взрослых больных, наблюдающихся в московском центре МВ, было показано, что распространенность низкой МПКТ составляет 41,2% (средний возраст 21 год) [2]. У больных МВ имеется множество факторов риска развития остеопении: панкреатическая недостаточность, хроническая респираторная инфекция с высоким уровнем цитокинов, влияющих на метаболизм костной ткани, дефицит физической активности, нарушение продукции половых гормонов, частая необходимость назначения системных глюкокортикостероидов.

Вторичный дефицит жирорастворимых витаминов, в т.ч. и витамина D, является характерным проявлением мальабсорбции при МВ [3]. Известно, что полной коррекции недостаточности функции поджелудочной железы при МВ достигнуть невозможно [4]. Сывороточные концентрации витамина D зависят от его эндогенной продукции, которая в свою очередь определяется уровнем инсоляции. Пищевой источник витамина D лишь компенсирует недостаток выработки эндогенного витамина. В России, в зоне около 55⁰ северной широты, к которой относится Ярославская область, солнечное излучение способно обеспечить образование витамина D₃ в коже около 4 мес в году (с середины апреля до середины августа) [5]. Таким образом, сезонный дефицит витамина D является проблемой и здорового населения региона. Всасывание витамина D как жирорастворимого витамина в тонком кишечнике требует наличия в пище достаточного количества жиров, усвоение которых страдает при МВ. Важным условием всасывания витамина D является достаточная секреция желчи, пассаж которой также затруднен. Кроме того, у пациентов с МВ может нарушаться гидроксигирование предшественников витамина D, холе- и эргокальциферола в печени, которые в норме метаболизируются до кальцидиола [6]. Не исключена и возможность его ускоренной экскреции до контакта с ферментом 25-гидроксилазой в результате энтеропеченочной рециркуляции [7]. Снижение производства и потребления витамина

D, обусловленное дефицитом витамин D-связывающего протеина, осуществляющего транспорт из кишечника в клетчатку, является также хорошо известным фактом [8]. Отсутствие достаточного количества подкожно-жировой клетчатки у большинства больных МВ также снижает возможность депонирования витамина D, необходимого для его использования в зимнее время года. Кроме того, многие больные вынуждены активно избегать воздействия солнечных лучей из-за способности ряда антибиотиков вызывать фотосенсибилизацию. Нарушение абсорбции витамина D в кишечнике в условиях недостаточного его образования в коже вследствие скудной инсоляции влечет за собой плохое всасывание кальция, снижение синтеза остеокальцина – основного маркера формирования кости. Длительно сохраняющийся низкий уровень витамина D в конечном итоге нарушает минерализацию костного матрикса. Гормональной активностью в отношении поддержания постоянной концентрации кальция в сыворотке крови обладает кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Он образуется из кальцидиола (25-гидрокси-витамин D (25(OH)-D) в почках под воздействием паратиреоидного гормона. Его определение в сыворотке крови является наиболее точным показателем обеспеченности организма витамином D. Согласно градации МакКенна с соавт. [9], концентрация 25(OH)-D в норме у здоровых лиц превышает 40 мкг/л. При его снижении менее 40 мкг/л говорят о гиповитаминозе D, уровень ниже 20 мкг/л свидетельствует о недостаточности витамина D, а содержание 25(OH)-D менее 10 мкг/л расценивается как его дефицит.

Целью нашего исследования явилось изучение уровня витамина D и некоторых показателей кальций-фосфорного обмена у больных МВ, наблюдаемых в Ярославском региональном центре, и их сопоставление с уровнем МПКТ.

Материалы и методы исследования

Основную группу составили 24 пациента с МВ в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст $12,2 \pm 6,1$ лет). Диагноз МВ был подтвержден высоким содержанием хлоридов в потовой жидкости и данными генетического обследования. В соответствии с балльной оценкой Швахмана–Брасфилда преобладали сохранные больные (75% – 18), 25% (6) пациентов оценивались как среднетяжелые и тяжелые. Для подтверждения недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у всех больных был исследован уровень эластазы 1 в стуле – фермента, который не меняет своей структуры при прохождении через желудочно-кишечный тракт и содержание которого не зависит от заместительной терапии ферментами. Все больные получали Креон в дозах от 6000 до 10 000 единиц активности по липазе на кг массы тела в сутки. На фоне заместительной терапии клини-

ческих признаков экзокринной недостаточности поджелудочной железы не было ни у одного больного. Из 24 пациентов у 3 больных экзокринная функция поджелудочной железы не страдала, что подтверждалось клинически и лабораторно, включая нормальные значения эластазы 1 (>200 мкг/г стула) и наличие мягких мутаций в гене МВТР. В каждом из этих случаев аллель II класса (F508del, N1303K) была спарена с аллелем IV и V классов ($3849+10\text{kbC}>\text{T}$, E92K, $3272-16\text{T}>\text{A}$), что является достаточным для сохранения функции поджелудочной железы.

В качестве группы сравнения были обследованы 24 пациента в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст $12,9 \pm 4,3$ лет) с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), куда были включены больные с врожденными пороками бронхолегочной системы (14), синдромом Картагенера (2), среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой (8). Больные подбирались в соответствии с полом и возрастом (табл. 1).

Для характеристики фосфорно-кальциевого обмена определяли уровень общего кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови, экскрецию кальция с мочой за сутки.

Концентрацию 25(OH)-D в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тестовых систем фирмы IDS (США). Забор крови осуществляли дважды – в феврале–марте и августе–сентябре.

Всем больным была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) в поясничном (L_2-L_4) отделе позвоночника на денситометре «HOLOGIC». Уровень минерализации скелета оценивали по показателю Z-score, который характеризует МПКТ по отношению к средневозрастной норме референтной базы прибора и выражается в единицах стандартного отклонения (SD). В соответствии с критериями ВОЗ нормальную МПКТ диагностировали при Z-score >-1 SD, остеопению – при Z-score <-1 SD, но $>-2,5$ SD, остеопороз – при Z-score $<-2,5$ SD.

Результаты

Несмотря на отсутствие у больных МВ клинических проявлений панкреатической недостаточности на фоне заместительной терапии микросферическими ферментами, ни у одного больного не было обнаружено нормального содержания 25(OH)-D согласно критериям МакКенна и соавт. [9]. В 83,3% (20) случаев были выявлены гиповитаминоз и недостаточность витамина D, у 16,7% (4) больных обнаружен его дефицит. В группе контроля в 16,7% (4) случаев уровень 25(OH)-D соответствовал норме, у 79,2% (19) детей расценивался как гиповитаминоз и недостаточность и лишь у одного больного (4,2%) выявлен дефицит витамина D (табл. 2).

Средние значения содержания витамина D в зависимости от времени года в каждой группе

Таблица 1

Сравнительная характеристика некоторых показателей больных МВ и ХНЗЛ

Основные показатели	Больные МВ (n=24)	Больные ХНЗЛ (n=24)
Возраст, годы	12,2±6,1	12,9±4,3
Доля мальчиков, %	17 (70,8%)	17 (70,8%)
Массо-ростовой индекс, %	92,3±8,3	95,1±5,2
Рост, см	153,0±25,8	154,5±28,1
ОФВ ₁ , % от должных величин	83,2±9,8	88,3±10,8
ФЖЕЛ, % от должных величин	86,2±7,8	90,3±9,5

Таблица 2

Градации содержания 25(ОН)-D у больных МВ и ХНЗЛ

Содержание витамина D	Больные МВ (n=24)	Больные ХНЗЛ (n=24)
Норма (>40 нг/мл)	0	16,7% (4)
Гиповитаминоз D (<40 нг/мл)	41,7% (10)	66,7% (16)
Недостаточность витамина D (<20 нг/мл)	41,7% (10)	12,5% (3)
Дефицит витамина D (<10 нг/мл)	16,6% (4)	4,1% (1)

Таблица 3

Сравнительная характеристика содержания 25(ОН)-D у больных МВ и ХНЗЛ в зависимости от времени года

Время исследования	Содержание 25(ОН)-D у больных МВ, нг/мл (n=24)	Содержание 25(ОН)-D у больные ХНЗЛ, нг/мл (n=24)
Зима	16,28±8,54	22±13,1
Лето	27,9±13,2	34,52±9,4

достоверно различались (табл. 3), причем уровень 25(ОН)-D в группе МВ был ниже, чем у больных ХНЗЛ, как в летние, так и в зимние месяцы, хотя эти различия не были достоверными.

Содержание витамина D в обеих группах не зависело от возраста, пола больных, объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), степени тяжести МВ, оцениваемой в баллах по шкале Швахмана–Брасфилда.

Снижение МПКТ по Z-критерию было выявлено у 14 больных МВ (58,3%). В 10 случаях изменения соответствовали остеопении, в 4 – остеопорозу. У 13 больных ХНЗЛ Z-критерий был определен в диапазоне <-1 SD, но >-2,5 SD. Остальные больные имели нормальные значения МПКТ. МПКТ больных МВ (1,2±0,6 SD) не различалась от таковой при ХНЗЛ (1,15±0,8 SD).

Снижение содержания общего кальция в крови у больных МВ было выявлено у 8 (33,3%) обследованных, в контрольной группе – у 2 (8,3%). Взаимосвязи с концентрацией сывороточного 25(ОН)-D выявлено не было. Содержание фосфора в сыворотке крови соответствовало возрастным

нормативам. Для больных МВ была характерна гипокальциурия, которая была обнаружена в 54,2% (13) случаев. Снижение экскреции кальция с мочой могло быть обусловлено необходимостью поддержания нормального уровня кальция в сыворотке при сниженной его абсорбции в кишечнике. Уровень щелочной фосфатазы не отклонялся от нормы у всех больных.

Как указано выше, показатели содержания эластазы 1 свидетельствовали о значительном снижении внешнесекреторной функции поджелудочной железы у 20 (83,3%) больных МВ, у 4 (16,7%) пациентов содержание эластазы 1 было нормальным. Однако, связи степени панкреатической недостаточности с уровнем 25(ОН)-D и содержанием кальция в сыворотке крови нами выявлено не было, что, возможно, свидетельствует об адекватности терапии панкреатическими ферментами.

Обсуждение

Несмотря на противоречивые данные относительно абсорбции и экскреции нутриентов, влияющих на

яющих на состояние костного метаболизма, все исследователи сходятся во мнении, что всасывание витаминов D, K и кальция неадекватно потребностям пациентов с МВ. Несмотря на время года, географическую широту проживания имеются многочисленные доказательства недостаточности витамина D у больных МВ [9]. Большинство пациентов имеют уровень витамина D ниже половины нормальных значений (20 нг/мл), 5–10% – откровенно низкую его концентрацию (<10 нг/мл), в финальной стадии заболевания дефицит витамина D имеет место у 25–33% пациентов [10, 11]. В нашей популяционной подгруппе мы получили уровень витамина D <20 нг/мл в 58,3% (14) случаев, причем в 16,7% (4) концентрация 25(OH)-D была ниже 10 нг/мл. Видимо, это связано с низким уровнем инсоляции и неадекватным солнечным излучением не более 4 месяцев в году.

В работе R.K. Lark и соавт. [7] сообщается, что у взрослых больных, несмотря на заместительную терапию панкреатическими ферментами, абсорбция витамина D₂ при пероральном введении тестируемой дозы (2500 мкг) осуществляется менее, чем на 50% нежеле в группе контроля. Сходные данные получены относительно 25(OH)-D. Концентрация 25(OH)-D в сыворотке крови пациентов с МВ в течение 36 ч после однократного приема 2500 мкг препарата не возрастает по сравнению с контролем, где она удваивается в ответ на дотацию витамина D₂.

Роль витамина D в формировании костной ткани трудно оспаривать, поэтому, на первый взгляд, кажется непонятным отсутствие связи уровня 25(OH)-D в сыворотке крови с МПКТ. Данные о взаимосвязи МПКТ с уровнем 25(OH)-D сыворотки разноречивы, однако неудачи поиска корреляций вполне ожидаемы, поскольку МПКТ отражает состояние костной ткани, которое формируется на протяжении всей жизни индивидуума, а концентрация витамина D в сыворотке колеблется от одного времени года к другому. Тем более что здоровье костной ткани определяется множеством других факторов, не связанных с витамином D. В то же время длительно сохраняющийся низкий уровень витамина D нарушает минерализацию костного матрикса [12]. Есть данные, свидетельствующие о том, что длительная витаминная дотация в сочетании с адекватной

заместительной терапией панкреатической недостаточности позволяет повысить уровень 25(OH)-D в сыворотке крови больных МВ до нормальных значений [13].

В настоящее время коррекция дефицита витамина D в российских центрах у больных МВ проводится эмпирически, без учета содержания его в сыворотке, что не позволяет контролировать его компенсацию и своевременную коррекцию. Ситуация осложняется еще и тем, что специфические клинические симптомы, даже при наличии выраженного дефицита, обычно отсутствуют, в то время как все международные рекомендации по дозированию витамина D на сегодня основываются на его сывороточной концентрации.

Мы придерживаемся доз, рекомендованных Европейским консенсусом по питанию больных МВ, которые составляют от 400 до 2000 МЕ [14, 15]. В рутинной практике, при отсутствии возможности ежегодного мониторинга уровня витамина D в сыворотке, отправными точками для подбора дозы являются возраст и время года. Усилия, направленные на увеличение МПКТ особенно важны в процессе роста в детстве и юности. Подходы, направленные на максимизацию физических упражнений, увеличение количества употребляемых молочных продуктов, являются вполне оправданными. В эффективности последней рекомендации мы не раз убеждались на примере детей с непереносимостью белка коровьего молока. После введения в рацион молочных продуктов через 2–3 года у них отмечался существенный рост МПКТ.

Заключение

Таким образом, дефицит витамина D у больных МВ может развиваться по нескольким причинам. Только проблемами нарушенного всасывания нельзя объяснить снижение костной массы, однако, это один из множества факторов, обуславливающих формирование связанного с МВ заболевания костей. Несмотря на отсутствие клинических проявлений панкреатической недостаточности на фоне заместительной терапии ферментами, больным МВ требуется постоянная дотация витамина D. Оптимальным является ежегодный контроль уровня витамина D в сыворотке и его коррекция в зависимости от степени выраженности дефицита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aris RM, Peter AM, Bachrach LK, et al. Consensus statement: Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. & Metabolism*. 2005; 90 (3): 1888–1896.
2. Красовский С.А., Баранова И.А., Демин Н.В., Амелина Е.Л. Минеральная плотность костной ткани, частота деформации позвонков и периферических переломов у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2011; 5: 71–78.
3. Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D Deficiency in Cystic Fibrosis. *Intern. J. Endocrinol*. 2010. doi:10.1155/2010/218691
4. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного

тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001.

5. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. М.: Международный фонд охраны матери и ребенка, 2006: 48.

6. Baroncelli GI, De Luca F, Magazzu G, et al. Bone demineralization in cystic fibrosis: evidence of imbalance between bone formation and degradation. *Pediatric Research*. 1997; 41 (3): 397–403.

7. *Lark RK, Lestet GE, Ontjes DA, et al.* Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2001; 73 (3): 602–606.

8. *Coppenhaver D, Kueppers F, Schidlow D, et al.* Serum concentrations of vitamin D-binding protein (group-specific component) in cystic fibrosis. *Human Genetics.* 1981; 57 (4): 399–403.

9. *McKenna M.J., Freaney R.* Secondary hyperparathyroidism in elderly: Means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int.* 1998; 8 (2): 3–6;

10. *Ott SM, Aitken ML.* Osteoporosis in patients with cystic fibrosis. *Clin. Chest Med.* 1998; 19: 555–567.

11. *Aris RM, Renner JB, Winders AD, et al.* Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living to adulthood with cystic fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 186–193.

12. *Donovan Jr DS, Papadopoulos A, Staron RB, et al.* Bone

mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1892–1899.

13. *Михайлов Е.Е., Короткова Т.А., Демин Н.В. и др.* Частота дефицита витамина D среди подростков московской выборки. *Научно-практическая ревматология.* 2005; 1: 85–90.

14. *Dorlochter L, Aksnes L, Fluge G.* Faecal elastase-1 and fat-soluble vitamin profiles in patients with cystic fibrosis in Western Norway. *European Journal of Nutrition.* 2002; 41 (4): 148–152.

15. *Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А., Шеленева Н.Е.* Поражение поджелудочной железы при муковисцидозе. *Эксп. и клин. гастроэнтерология.* 2010; 8: 98–105.

16. *Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al.* Nutrition in patient with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1: 64.