

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА Д И ЛЕЧЕНИЯ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛОМ НА ИСХОДЫ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

УЗ «Минская областная детская клиническая больница»¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

В проспективное, когортное исследование включено 46 детей в возрасте 2,1 (1,5; 4,1) года, перенесших постдиарейный гемолитико-уремический синдром (ГУС) в 2013–2017 гг. В 98 % случаев выявлен дефицит и недостаточность витамина Д (93 % и 5 % соответственно) в дебюте ГУС с медианой значения 8,4 (5,4; 15,2) нг/мл. Отмечается существенная разница уровней 25(ОН)Д крови в зависимости от тяжести ГУС ($p = 0,004$). 10 детей на диализной терапии получили лечение холекальциферолом (вит. Д₃): 9 – по 6000 МЕ и 1 – по 4000 МЕ в день на протяжении 20 дней. В этой группе удалось допиться более существенного нарастания 25(ОН)Д крови в сравнении с пациентами на диализе и без дотации витамина Д (с 7,5 (5,5; 9,4) до 35,9 (25,2; 47,1) ($p = 0,005$) и с 7,0 (3,0; 12,7) до 12,5 (7,4; 16,2) нг/мл ($p = 0,006$)). Не выявлено влияния терапии вит. Д₃ на длительность анурии (ранний исход), но установлена положительная корреляционная связь с неблагоприятным отдаленным исходом ($r_s = 0,35$, $p < 0,05$)).

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, дети, дефицит витамина Д, лечение холекальциферолом, исходы.

К. А. Sudnouskaya, S. V. Baiko, A. V. Sukalo

INFLUENCE OF VITAMIN D DEFICIENCY AND TREATMENT WITH CHOLECALCIPHEROL ON OUTCOMES OF CHILDREN WITH HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME

A prospective, cohort study included 46 children aged 2,1 (1,5; 4,1) years who had post-diarrhea hemolytic uremic syndrome (HUS) for the period 2013–2017. In 98 % of cases, vitamin D deficiency and insufficiency (93 % and 5 %, respectively) were revealed in HUS onset with a median level 8,4 (5,4; 15,2) ng/ml. There is a significant difference in the levels of blood 25(OH)D depending on the severity of HUS ($p = 0,004$). 10 children on dialysis therapy received treatment with cholecalciferol (Vit. D₃): 9 – 6000 IU and 1 – 4000 IU per day for 20 days. In this group, a more substantial increase in blood 25 (OH) D was achieved in comparison with patients on dialysis and without Vit. D₃ (from 7,5 (5,5; 9,4) to 35,9 (25,2; 47,1) ($p = 0,005$) and from 7,0 (3,0; 12,7) to 12,5 (7,4; 16,2) ng/ml ($p = 0,006$)). No effects of therapy Vit. D₃ for the duration of anuria duration (early outcome), but a positive correlation was established with an unfavorable long-term outcome ($r_s = 0,35$, $p < 0,05$)).

Key words: hemolytic uremic syndrome, children, vitamin D deficiency, cholecalciferol treatment, outcomes.

Со времени открытия витамина Д интерес к его роли в организме постоянно растет. Это обусловлено выявлением его новых эффектов по влиянию на различные органы и системы в дополнение к уже хорошо известным механизмам его участия в фосфорно-кальциевом обмене и костном метаболизме [1]. Идентифицировано 2776 позиций генома, занимаемых рецептором витамина Д (VDR), и 229 генов, демонстрирующих значительные изменения в экспрессии в ответ на витамин Д [2]. VDR был обнаружен в самых разных тканях, кроме тонкой кишки, почек и костей, в таких как мозг, сердце, желудок, поджелудочная железа, активированные Т и В лимфоциты, кожа и гонады [3]. Активность 1α -гидроксилазы была выявлена в культивируемых клетках кожи, толстой кишки, предстательной железы, молочной железы, легких и головного мозга [4]. Нормализация уровня витамина Д в крови человека ассоциирована со снижением риска развития бронхиальной астмы, гриппа, инфекций дыхательных путей, аутоиммунных и опухолевых заболеваний, диабета, а также способствует улучшению состояния костной ткани и общего состояния здоровья [5].

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) остается одной из лидирующих причин развития острого почечного повреждения у детей раннего возраста, часто требующего проведения заместительной почечной терапии с использованием диализных технологий. По результатам ранее проведенных исследований выявлено, что в дебюте ГУС часто имеется дефицит витамина Д [6]. Учитывая то, что установлена роль витамина Д в процессах дифференцировки и пролиферации эпителиальных клеток различных органов [7], возникла необходимость оценки влияния дотации витамина Д на эти процессы у детей в остром периоде ГУС, при котором часто отмечается некроз эпителия почечных канальцев.

Цель исследования – установить частоту встречаемости дефицита и недостаточности витамина Д у детей в дебюте ГУС, выявить взаимосвязи гиповитаминоза Д и тяжести ГУС, определить оптимальные дозы холекальциферола (вит. Д₃) для нормализации общего витамина Д (25(ОН)Д) крови, оценить влияние терапии вит. Д₃ на ранний и долгосрочный исход заболевания.

Материалы и методы

Для исследования обеспеченности витамином Д пациентов в дебюте ГУС проведено проспективное исследование, которое включало 46 детей (23 мальчика и девочки) в возрасте 2,1 (1,5; 4,1) лет, перенесших постдиарейный ГУС с июня 2013 года по июль 2017 года, и получавших лечение в Республиканском центре детской нефрологии и заместительной почечной терапии на базе УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска. Все пациенты были

разделены на 2 группы: 1-я – с ГУС легкой и средней степенью тяжести (без диализа) – 10 человек и 2-я – с тяжелым ГУС (нуждавшихся в диализной терапии) – 36 детей. Больше количество измерений 25(ОН)Д произведено в летние месяцы (май-октябрь) у 40 (87 %) пациентов.

У 9 пациентов 2-й группы с выявленным дефицитом витамина Д проведено лечение холекальциферолом по схеме: при уровне общего 25(ОН)Д крови < 10 нг/мл начальная доза холекальциферола – 6000 ЕД в день, при 10–19,9 нг/мл – 4000 ЕД в день. Длительность лечения составила 20 дней с контролем 25(ОН)Д крови в последний день приема вит. Д₃.

С целью выявления взаимосвязей между исходными уровнями витамина Д в дебюте ГУС и его исходом проведено обследование 45 из 46 детей через 3,2 (2,3; 4,1) года от момента заболевания. Краткосрочный исход ГУС оценивался по длительности анурии, а долгосрочный по наличию или отсутствию патологической протеинурии (ПУ) (> 96 мг/м²/сут) и/или патологической альбуминурии (АУ) (> 30 мг/сут или соотношение альбумин/креатинин разовой мочи > 30 мг/г) и/или артериальной гипертензии (АГ) и/или снижения расчетной (по прикроватной формуле Шварца) скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м².

Обеспеченность организма витамином Д оценивалась по уровню общего печеночного метаболита 25(ОН)Д крови, включающего 25(ОН)Д₂ и 25(ОН)Д₃. Дефицит витамина Д определялся при уровне 25(ОН)Д крови менее 20 нг/мл, недостаточность – при 20–29 нг/мл.

25(ОН)Д и паратиреоидный гормон (ПТГ) крови определялись методом электрохемилюминисценции на аппарате Cobas e411 и Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием реагентов Roche Diagnostics GmbH (Германия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10. Для количественных значений с нормальным распределением признаков рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ($M \pm SD$), применяли параметрические методы сравнения (t-критерий Стьюдента); при распределении отличном от нормального, рассчитывали медиану и межквартильный интервал (Ме (P25; P75)) и использовали непараметрические методы сравнения (U-критерий Манна-Уитни). Качественные показатели представлены частотами и процентами. При исследовании таблиц сопряженности независимых групп использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2), в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия χ^2 , применяли точный критерий Фишера. Для связанных выборок применяли критерий Уилкоксона. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 98 % случаев выявлен дефицит и недостаточность витамина Д (93 % и 5 % соответственно) у детей в дебюте ГУС с медианой значения 8,4 (5,4; 15,2) нг/мл. Уровень 25(ОН)Д не различался в летние (май-октябрь) и зимние (ноябрь-апрель) месяцы (8,4 (5,4; 16,4) и 8,3 (3,0; 9,7) нг/мл соответственно, $p = 0,42$).

Группы пациентов без диализа (1-я группа) и нуждавшиеся в такой терапии (2-я группа) не различались по возрасту, в 1-й группе преобладали мальчики (таблица 1). Также в таблице 1 представлены зна-

лучили вит. Д₃ в дозе 6000 МЕ в сутки, а второй – 4000 МЕ в сутки. Возраст детей на момент заболевания ГУС был 2,3 (1,6; 3,7) года, 3 мальчиков и 7 девочек. Через 20 дней лечения вит. Д₃ отмечалось существенное нарастание 25(ОН)Д крови с 7,5 (5,5; 9,4) до 35,9 (25,2; 47,1) нг/мл ($p = 0,005$). У 5 (50 %) детей удалось нормализовать 25(ОН)Д крови (30–49 нг/мл), а у 3 (30 %) перейти с уровня дефицита витамина Д на уровень недостаточности (20–29 нг/мл) и у 2 (20 %) на повышенный уровень (50–99 нг/мл) (рисунок). К концу лечения ГУС у детей,

Таблица 1. Характеристика пациентов с ГУС

Параметры	Группы		p
	1-я (n = 10)	2-я (n = 36)	
Возраст, лет	2,3 (1,4; 4,1)	2,1 (1,5; 4,0)	0,99 ¹
Пол, м : д	7 : 1	16 : 20	0,048 ²
Лейкоциты × 10 ⁹ /л	11,7 (10,4; 19,2)	14,2 (11,5; 25,8)	0,19 ¹
Превышение верхней границы нормы АЛАТ, разы	1,0 (0,6; 2,2)	4,7 (2,7; 5,9)	< 0,001 ¹
Длительность анурии, дни	0	10,0 (6,0; 13,5)	< 0,001 ¹
Поражение ЦНС, %	0	11,1	0,56 ²
ИВЛ, %	0	22,2	0,17 ²
25(ОН)Д, нг/мл	16,8 (10,5; 21,0)	7,3 (3,8; 11,4)	0,004 ¹
ПТГ, нг/мл	24,0 (20,2; 53,0)	37,8 (18,5; 60,1)	0,57 ¹

Примечания:

¹ U-критерий Манна-Уитни;

² двусторонний вариант точного критерия Фишера.

чения факторов неблагоприятного долгосрочного исхода ГУС [8, 9]: превышение аланинаминотрансферазы (АЛАТ) верхней границы нормы при поступлении в клинику и длительность анурии значительно различались между группами. Выявлена существенная разница уровней 25(ОН)Д крови в зависимости от тяжести ГУС ($p = 0,004$) при отсутствии различий между значениями паратиреоидного гормона (ПТГ) (таблица 1).

Лечение холекальциферолом получили 10 детей, нуждавшихся в диализной терапии. У 9 пациентов значения 25(ОН)Д были меньше 10 нг/мл, а у 1 в пределах 10–19,9 нг/мл (рисунок), по этому первые по-

которые не получала вит. Д₃ без ($n = 4$) и с диализной терапией ($n = 24$), изменения уровня 25(ОН)Д крови были не столь существенными с 8,9 (6,6; 11,2) до 10,1 (7,5; 12,2) нг/мл ($p = 0,72$) и с 7,0 (3,0; 12,7) до 12,5 (7,4; 16,2) нг/мл ($p = 0,006$) соответственно. Степень нарастания 25(ОН)Д ($\Delta 25(ОН)Д$) крови была значительно выше в группе, получавших диализ и лечение вит. Д – $30,7 \pm 14,2$ нг/мл против $3,9 \pm 6,0$ нг/мл ($p < 0,001$) у пациентов без такой терапии.

Из 46 детей у которых определялся 25(ОН)Д крови в дебюте ГУС у 45 человек удалось оценить функцию почек в анамнезе заболевания и выделить 2 группы пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом. К группе неблагоприятного исхода отнесены пациенты имевшие ПУ и/или АУ и/или АГ и/или снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Характеристика пациентов представлена в таблице 2. Группы исследуемых были сопоставимы по возрасту и полу, но различались по длительности катамнеза ($p = 0,018$). Неблагоприятный долгосрочный исход ГУС ассоциирован с выраженностью лейкоцитоза ($p = 0,043$), длительностью анурии ($p < 0,001$), необходимостью проведения диализа ($p = 0,003$) и ИВЛ (0,012) в острый период заболевания. Исходный уровень 25(ОН)Д крови в дебюте ГУС не различался между группами ($p = 0,17$), в тоже время с более высокими значениями витамина Д крови при разрешении ГУС связан неблагоприятный исход ($p = 0,037$) (таблица 2).

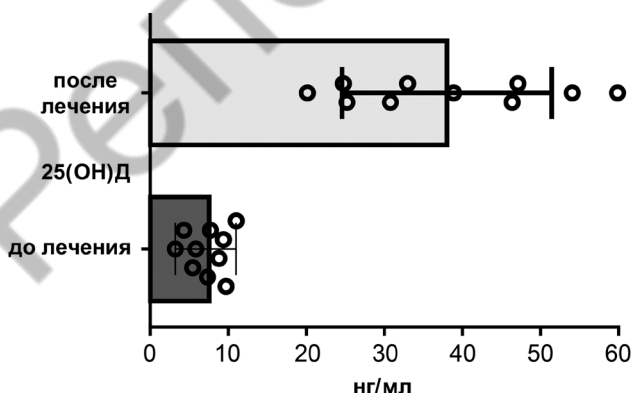


Рисунок. Динамика изменения значений 25(ОН)Д крови до и после лечения холекальциферолом (Ме (P25; P75))

Таблица 2. Характеристика пациентов с ГУС в зависимости от исхода заболевания

Параметры	Исход		p
	благоприятный (n = 27)	неблагоприятный (n = 18)	
Возраст, лет	5,6 (4,5; 6,8)	6,0 (4,5; 9,2)	0,27 ¹
Пол, м : д	14 : 13	9 : 9	0,90 ²
Катамнез ГУС, лет	2,7 (1,9; 3,7)	3,4 (3,1; 5,1)	0,018 ¹
В дебюте ГУС:			
Лейкоциты × 10 ⁹ /л	12,5 (10,4; 19,2)	18,9 (13,3; 28,1)	0,043 ¹
Превышение верхней границы нормы АЛАТ, разы	2,9 (1,1; 4,7)	5,5 (2,4; 5,9)	0,11 ¹
Длительность анурии, дни	5,0 (0,0; 9,0)	12,0 (9,0; 19,0)	<0,001 ¹
Потребность в диализе, % (n)	63,0 (17)	100 (18)	0,003 ³
Поражение ЦНС, % (n)	3,7 (1)	16,7 (3)	0,28 ³
ИВЛ, % (n)	3,7 (1)	33,3 (6)	0,012 ³
Пролеченные вит. Д ₃ , n (%)	11,1 (3)	33,3 (6)	0,13 ³
25(ОН)Д, нг/мл при поступлении	10,5 (5,4; 18,4)	7,5 (4,5; 9,7)	0,17 ¹
25(ОН)Д, нг/мл при выписке	11,7 (6,8; 16,5)	19,0 (12,8; 25,2)	0,037 ¹
ПТГ, нг/мл при поступлении	37,8 (26,8; 58,9)	30,7 (16,4; 56,8)	0,42 ¹
ПТГ, нг/мл при выписке	20,8 (12,4; 39,2)	26,0 (16,1; 69,5)	0,51 ¹

Примечания:

¹ U-критерий Манна – Уитни;

² χ^2 Пирсона;

³ двусторонний вариант точного критерия Фишера.

У 66,7 % (6/9) человек, пролеченных холекальциферолом, определялся неблагоприятный исход ГУС в сравнении с 33,3 % (12/36) без таковой терапии (p = 0,13). Выявлены положительные корреляционные связи средней силы между отдаленным неблагоприятным исходом ГУС и уровнем витамина Д при выписке из стационара ($r_s = 0,35$, p < 0,05) и длительностью анурии ($r_s = 0,65$, p < 0,05), такая же закономерность выявлена у пациентов не получавших вит. Д₃ – ($r_s = 0,39$, p < 0,05) и ($r_s = 0,52$, p < 0,05) соответственно.

Для уточнения влияния терапии вит. Д₃ на длительность анурии была выделена группа детей только с анурией (n = 34), 10 из которых получали терапию холекальциферолом. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Не выявлено значимых различий в длительности анурии между пациентами с и без терапии вит. Д₃ (11 (7; 19) и 10 (6; 13) дней соответственно, p = 0,38).

Таким образом, несмотря на наличие дефицита и недостаточности витамина Д в дебюте постдиарейного ГУС; эффективную терапию холекальциферолом, приводящую к существенному увеличению 25(ОН)Д крови, которое не оказало влияния на длительность анурии в остром периоде заболевания, но было ассоциировано с неблагоприятным исходом в долгосрочном периоде.

Литература

1. *Christakos, S., Hewison M., Gardner D. G., Wagner C. L., Sergeev I. N., Rutten E., Pittas A. G., Boland R., Ferrucci L., Bikle D. D. Vitamin D: Beyond bone. Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2013. –Vol. 1287. – P. 45–58.*

2. *Ramagopalan, S. V., Heger A., Berlanga A. J., Maugeri N. J., Lincoln M. R., Burrell A., Handunnetthi L., Handel A. E., Disanto G., Orton S. M., Watson C. T., Morahan J. M., Giovannoni G., Ponting C. P., Ebers G. C., Knight J. C. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution // Genome Res. – 2010. – Vol. 20(10). – P. 1352–60.*

3. *Holick, M. F. Vitamin D: a millennium perspective // J. Cell Biochem. – 2003. – Vol. 88(2). – P. 296–307.*

4. *Holick, M. F. Vitamin D deficiency // N Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357(3). – P. 266–81.*

5. *Watson, L. (2012). 10 things you need to know about vitamin D. Available at: <https://drlisawatson.com/10-things-you-need-to-know-about-vitamin-d> [Accessed 28 January 2020].*

6. *Байко, С. В., Сукало А. В., Судновская К. А. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, лечение и исходы (одноцентровое исследование) // Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 282–299.*

7. *de Almeida, L. F. Vitamin D Actions on Cell Differentiation, Proliferation and Inflammation / L. F. de Almeida, T. M. Coimbra // Int. J. Complement. and Alt. Med. – 2017. – Vol. 6, № 5. – P. 00201.*

8. *Байко, С. В. Почечная недостаточность у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, факторы прогрессирования и неблагоприятного исхода, профилактика и лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 / С. В. Байко; Бел. гос. мед. ун-т. – Минск, 2018. – 45 с.*

9. *Байко, С. В. Ключевые предикторы неблагоприятного исхода постдиарейного гемолитико-уремического синдрома у детей / С. В. Байко // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 5. – С. 8–13.*

Поступила 04.03.2020 г.