

УДК 616.72-002.77:616.15-055.2:577.161.2+615.36

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, О.М. Кравець

Роль корекції дефіциту вітаміну D₃ в оптимізації лікування анемії у жінок з аутоімунними захворюваннями

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 7-10; doi 10.15574/PP.2021.85.7

For citation: Davydova IuV, Lymanskaya AY, Kravets OM. (2021). The role of vitamin D₃ deficiency correction in optimizing the treatment of anemia in women with autoimmune diseases. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 7-10. doi 10.15574/PP.2021.85.7

Мета — провести аналіз ефективності корекції дефіциту вітаміну D у лікуванні анемії в жінок із системним червоним вовчаком (СЧВ).

Матеріали та методи. Проаналізовано задокументовані одночасні рівні 25-гідроксिवітаміну D, гемоглобіну, феритину, сироваткового заліза в групі жінок із СЧВ, які звернулися для прекоцепційного консультування. Усі жінки були в межах 5–6 місяців у ремісії щодо активності СЧВ. Усього залучено 54 жінок, у яких виявлено розлади обміну заліза (зниження феритину, гемоглобіну, сироваткового заліза). Дефіцит вітаміну D визначено при рівні <30 нг/мл, а анемію — при гемоглобіні <120 г/л. Групу 1 становили 32 жінки з рівнем вітаміну D <30 нг/мл, які отримували антианемічну терапію сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою, корекцію дефіциту вітаміну D препаратом Олідетрим 2000 (Польфарма), а групу 2 — жінки з рівнем вітаміну D <30 нг/мл (n=22), які отримували антианемічну терапію сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою та вітамінний комплекс із вмістом вітаміну D 400 Од. За основними демографічними показниками (вік, освіта, соціально-економічний рівень) групи були зіставними. В обох групах після лікування протягом 4 тижнів контролювали показники обміну заліза та рівень 25-гідроксिवітаміну D.

Результати та висновки. У жінок із СЧВ існує високий ризик анемії хронічного запалення, яка може поєднуватися із залізодефіцитною анемією. Для поліпшення результатів лікування пропонується ввести до комплексної терапії саплементацію високою дозою вітаміну D (препарат Олідетрим 2000), що сприяє ефективності корекції дефіциту цього вітаміну, а також настанню тривалого відновлення депо заліза, підвищення концентрації гемоглобіну.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дефіцит вітаміну D, вагітні, системний червоний вовчак, саплементація.

The role of vitamin D₃ deficiency correction in optimizing the treatment of anemia in women with autoimmune diseases

Iu.V. Davydova, A.Y. Lymanskaya, O.M. Kravets

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

The aim is to analyze the effectiveness of correction vitamin D deficiency in the treatment of anemia in women with systemic lupus erythematosus (SLE).

Materials and methods. Concomitant documented levels of 25-hydroxyvitamin D, hemoglobin, ferritin, and serum iron in a group of women with SLE who applied for preconception counseling were analyzed. All women were in remission for SLE activity within 5 to 6 months. A total of 54 women were involved in iron metabolism disorders (decreased ferritin, hemoglobin, serum iron). Vitamin D deficiency was detected at <30 ng/ml, and anemia at hemoglobin <120 g/l. Group 1 consisted of 32 women with vitamin D levels <30 ng/ml who received antianemic therapy with ferrous sulfate with ascorbic acid, correction of vitamin D deficiency with Olidetrin 2000 U (Polpharma), and group 2 — women with vitamin D levels <30 ng/ml (n=22) who received antianemic therapy with ferrous sulfate with ascorbic acid and a vitamin complex containing vitamin D 400 U. The groups were comparable by the main demographic indicators (age, education, socio-economic level). In both groups, iron metabolism and 25-hydroxyvitamin D levels were monitored in 4 weeks after treatment.

Results and conclusions. Women with SLE have a high risk of chronic inflammatory anemia development, which can be combined with iron deficiency anemia. To improve the results of treatment, it is proposed to introduce supplementation with a high dose of vitamin D (Olidetrin 2000 U), into complex therapy which contributes to the effectiveness of correction of deficiency of this vitamin, as well as the onset of long-term recovery of iron store, hemoglobin concentration. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of women was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interest.

Key words: vitamin D deficiency, pregnant women, systemic lupus erythematosus, supplementation.

Роль коррекции дефицита витамина D₃ в оптимизации лечения анемии у женщин с аутоиммунными заболеваниями

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, О.М. Кравец

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель — провести анализ эффективности коррекции дефицита витамина D в лечении анемии у женщин с системной красной волчанкой (СКВ).

Материалы и методы. Проанализированы задокументированные одновременно уровни 25-гидроксивитамина D, гемоглобина, ферритина, сывороточного железа в группе женщин с СКВ, обратившихся для прекоцепционного консультирования. Все женщины были в пределах 5–6 месяцев в ремиссии по активности СКВ. Всего включено 54 женщины, у которых обнаружено нарушение обмена железа (снижение ферритина, гемоглобина, сывороточного железа).

Дефицит витамина D определен при уровне <30 нг/мл, а анемия — при гемоглобине <120 г/л. Группу 1 составили 32 женщины с уровнем витамина D <30 нг/мл, получавшие антианемическую терапию сульфатом железа с аскорбиновой кислотой, коррекцию дефицита витамина D препаратом Олидетрим 2000 (Польфарма), а группу 2 — женщины с уровнем витамина D <30 нг/мл (n=22), получавшие антианемическую терапию сульфатом железа с аскорбиновой кислотой и витаминный комплекс с содержанием витамина D 400 Ед. По основным демографическим показателям (возраст,

образование, социально-экономический уровень) группы были сопоставимы. В обеих группах после лечения в течение 4 недель контролировали показатели обмена железа и уровень 25-гидроксивитамина D.

Результаты и выводы. У женщин с СКВ существует высокий риск анемии хронического воспаления, которое может сочетаться с железодефицитной анемией. Для улучшения результатов лечения предлагается ввести в комплексную терапию саплементацию высокой дозой витамина D (препарат Олидетрим 2000), что способствует эффективности коррекции дефицита этого витамина, а также наступлению длительного восстановления депо железа, повышению концентрации гемоглобина.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дефицит витамина D, беременные, системная красная волчанка, саплементация.

На сьогодні існує достатньо даних щодо впливу дефіциту вітаміну D на різні ланки метаболізму, а отримані нові уявлення про біологічні функції вітаміну D дали змогу пояснити певні клінічні наслідки дефіциту вітаміну D. Враховуючи активну роль вітаміну D у регуляції кісткового та мінерального обміну, а також його участь у широкому спектрі біологічних дій, включаючи зміцнення м'язів, вплив на клітинну проліферацію та диференціацію, модуляцію імунної системи, а також певні результати взаємозв'язку дефіциту вітаміну D та еритропоезу, деякі автори аналізують потенційний вплив цього вітаміну на рівень гемоглобіну [2,6].

Враховуючи багатofакторну етіологію анемії, її можна класифікувати на різні підтипи, такі як залізодефіцитна анемія (анемія з дефіцитом поживних речовин) та анемія запалення (її ще називають анемією хронічного захворювання). Вітамін D через регуляторний вплив на запальні цитокіни та гепсидин може відігравати значну роль у попередженні обох видів анемії, зокрема анемії запалення.

Встановлено, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з розвитком анемії в різних популяційних групах, зокрема в тих, де є передумови для анемії хронічного захворювання (анемії запалення), іноді асоційованої із залізодефіцитною анемією. Потенційний механізм такого впливу полягає в зменшенні прозапальних цитокінів вітаміном D, а також пряме пригнічення транскрипції мРНК гепсидину. Так, останні дослідження *in vitro* свідчать, що механізм, покладений в основу такого впливу, включає дію вітаміну D на запальні цитокіни та антимікробний пептид, гепсидин (гормон, відповідальний за регулювання системних концентрацій заліза). Також є дані, що адекватна концентрація вітаміну D в організмі позитивно впливає на еритропоез. На сьогодні доведено, що інші кальціотропні гормони, фактор росту фібробластів 23 (FGF-23) і паратиреоїдний гормон беруть участь у метаболізмі заліза та еритропоезі [1,5,6].

Залізодефіцитна анемія сьогодні є поширеною проблемою в галузі охорони здоров'я і може додатково ускладнювати хронічні захворювання, що призводить до втоми, задишки та зниження фізичної працездатності, негативно впливає на стан вагітної та плода, а віддалені наслідки дефіциту заліза у вагітної, навіть за умов відсутності зниження гемоглобіну, включають порушення когнітивної функції в нащадків, погіршення пам'яті, швидкості навчання, що прослідковується до 19 років після народження [7,8].

Тому надважливо в прекоцепційному періоді виявити дефіцит заліза або залізодефіцитну анемію та провести відповідну корекцію і лікування. На окрему увагу в такому аспекті заслуговують жінки репродуктивного віку, які мають хронічні захворювання, у тому числі хвороби аутоімунного генезу, етіологія, патогенез, особливості лікування яких має значення для виникнення анемії.

Мета дослідження — провести аналіз ефективності корекції дефіциту вітаміну D у лікуванні анемії в жінок із системним червоним вовчаком (СЧВ).

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз задокументованих одночасних рівнів 25-гидроксивітаміну D, гемоглобіну, феритину, сироваткового заліза в групі жінок із СЧВ, які звернулися для прекоцепційного консультування. Усі жінки були в межах 5–6 місяців у ремісії щодо активності СЧВ. Усього залучено 54 жінок, у яких виявлено розлади обміну заліза (зниження феритину, гемоглобіну, сироваткового заліза). Дефіцит вітаміну D визначено при рівні <30 нг/мл, а анемію — при гемоглобіні <120 г/л. Групу 1 становили 32 жінки з рівнем вітаміну D <30 нг/мл, які отримували антианемічну терапію сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою, корекцію дефіциту вітаміну D препаратом Олидетрим 2000 Од (Польфарма), а групу 2 — жінки з рівнем вітаміну D <30 нг/мл ($n=22$),

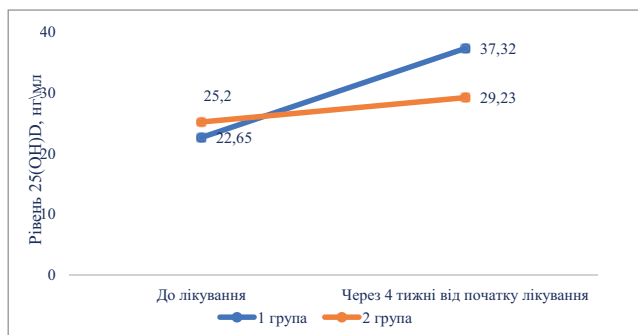


Рис. 1. Динаміка 25-гідроксिवітаміну D на тлі саплементції вітаміном D у різному дозуванні

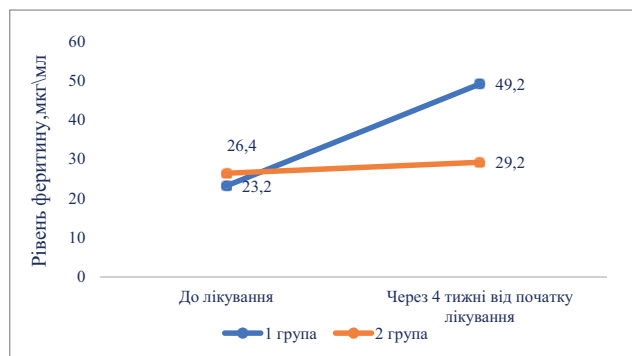


Рис. 2. Динаміка феритину на тлі комплексного лікування

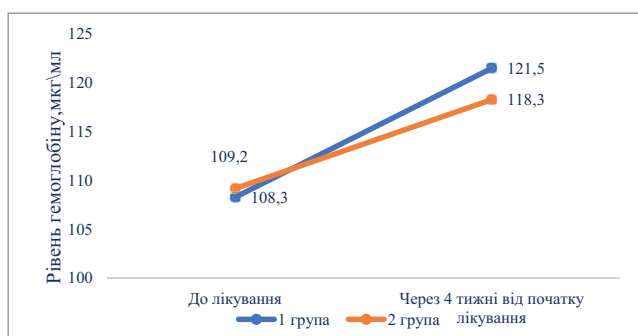


Рис. 3. Динаміка гемоглобіну в досліджуваних групах на тлі лікування

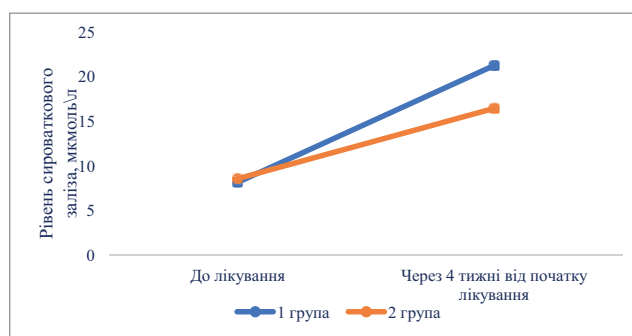


Рис. 4. Динаміка показника сироваткового заліза на тлі комплексного лікування

які отримували антианемічну терапію сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою та вітамінний комплекс із вмістом вітаміну D 400 Од. За основними демографічними показниками (вік, освіта, соціально-економічний рівень) групи були зіставними. В обох групах після лікування протягом 4 тижнів контролювали показники обміну заліза та рівень 25-гідроксिवітаміну D.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

У групі 1 спостерігалось швидке відновлення концентрації вітаміну D порівняно з групою 2 (рис. 1). Слід зазначити, що саплементція високими дозами вітаміну D у когорті жінок високого ризику є більш виправданою за призначення саплементції в нижчих дозах.

Крім того, за показниками обміну заліза, у групі 1 вдалося досягнути вищих показників феритину (рис. 2), ніж у групі 2, при тому, що показники гемоглобіну зросли в обох групах (рис. 3). Тобто швидше відновилося депо заліза

в групі 1, що дало змогу сподіватися на триваліший ефект від лікування, хоча, за нашою стратегією, після зростання гемоглобіну на 10 г/л за 3–4 тижні лікування сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою 200 мг/добу слід перейти в режим підтримуючої дози 100 мг/добу ще на 60 дб.

Слід зазначити, що в обох групах зросла концентрація сироваткового заліза, однак динаміка зростання була вищою в групі 1 (рис. 4). Утім, показники сироваткового заліза після лікування були в нормальних референсних значеннях, що свідчить про відсутність надмірного зростання заліза в сироватці на тлі лікування іонним препаратом заліза та дає змогу припустити відсутність оксидантного стресу.

Позитивним результатом цього комплексного підходу слід вважати і такий суб'єктивний показник, як підвищення якості життя, зникнення проявів залізодефіцитної анемії (підвищена втомлюваність, слабкість, запаморочення). По досягненню усіма жінками обох груп 6 місяців ремісії СЧВ рекомендували прекоцепційну підготовку, яка включала Олідетрим 2000 Од, Дуфастон у II фазі циклу 10 мг/добу, препарат із вмістом фолієвої кислоти 5 мг. Упродовж наступних трьох місяців настала бажана вагітність у 92,0% жінок. У жодної жінки не виявили зниження феритину та гемоглобіну.

Беручи до уваги існуючі докази асоціації саме з анемією хронічного запалення, вітамін D може бути особливо важливим для запобігання анемії у групах із потенційним статусом запалення, зокрема при патології, органом-мішенню для якої стають нирки. У таких пацієнток вірогідним є зменшення продукування еритропоєтину, резистентність до еритропоєтину та знижена здатність перетворювати 25(ОН)D в активну гормональну форму через зміну функціональної маси нирок, поряд із підвищенням концентрації FGF-23, і зростання рівня прозапальних цитокінів, що сприяє вивільненню гепсидину. Тому саме вплив вітаміну D на зниження експресії прозапальних цитокінів і на пригнічення експресії гепсидину може призводити до мобілізації депо заліза, поліпшення еритропоезу й синтезу гемоглобіну [1,8].

Однак гепсидин ще не доступний для комерційного вимірювання у звичайній клінічній практиці. Передбачається, що в майбутньому, враховуючи регуляторну роль вітаміну D на експресію мРНК гепсидину, введення пре-

парату Олідетрим 2000 Од до комплексної терапії анемії хронічного захворювання може позитивно вплинути на результат. Утім, враховуючи останні досягнення щодо визначення ролі вітаміну D у гомеостазі заліза, необхідні подальші клінічні випробування для підтвердження причинно-наслідкового зв'язку між вітаміном D та анемією, а також для визначення оптимального дозування вітаміну D, ідеальної популяції для терапії та бажаної форми вітаміну D [1,3].

Висновки

У жінок із СЧВ існує високий ризик анемії хронічного запалення, яка може поєднуватися із залізодефіцитною анемією. Для поліпшення результатів лікування пропонується ввести до комплексної терапії саплементацию високою дозою вітаміну D (препарат Олідетрим 2000 Од), що сприяє ефективності корекції дефіциту цього вітаміну, а також настанню тривалого відновлення депо заліза, підвищення концентрації гемоглобіну.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Bacchetta J, Chun RF, Gales B et al. (2014). Antibacterial responses by peritoneal macrophages are enhanced following vitamin D supplementation. *PLoS One*. 9: e116530.
2. Jin HJ, Lee JH, Kim MK. (2013). The prevalence of vitamin D deficiency in iron-deficient and normal children under the age of 24 months. *Blood Res*. 48: 40–45.
3. Nairz M, Haschka D, Demetz E, Weiss G. (2014). Iron at the interface of immunity and infection. *Front Pharmacol*. 5: 152.
4. Nemeth E, Ganz T. (2014). Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 28: 671–681.
5. Shin JY, Shim JY. (2013). Low vitamin D levels increase anemia risk in Korean women. *Clin Chim Acta*. 421: 177–180.
6. Sim JJ, Lac PT, Liu IL et al. (2010). Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol*. 89: 447–452.
7. Zittermann A. (2006). Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 92: 39–48.
8. Zughaier SM, Alvarez JA, Sloan JH et al. (2014). The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. *J Clin Transl Endocrinol*. 1: 19–25.

Відомості про авторів:

Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., магістр державного управління, зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-69. <https://orcid.org/0000-0001-9747-1738>.

Лиманська Аліса Юріївна — пров.н.с. відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-0639-7005>.

Кравець О.М. — «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 12.11.2020 р.; прийнята до друку 10.03.2021 р.