

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ ПАНКРЕАТИТОВ

АРИПОВА Н.Н., ХАМРАЕВ А.А.

Ташкентская медицинская академия

ХУЛОСА

ПАНКРЕАТИТ РИВОЖЛАНИШИДА D ВИТАМИНИНИНГ АҲАМИЯТИ

Арипова Н.Н., Хамраева А.А.

Мақолада D витамини етишмовчилигининг турли касалликларнинг ривожланишида гипатогенетик роли ҳақидаги адабиётлар шарҳи келтирилган. Гиперкальцемиа ва ўткир панкреатит хавфи ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш зарурлиги таъкидланган. Беморларни даволаш жараёнида витамини «D»ни буюришни мақсадга мувофиқлиги учун кейинги тадқиқотлар ўтказиш муҳимлиги кўрсатилган.

Калит сўзлар: панкреатит, D витамини, остеопения, остеопороз.

SUMMARY

THE VALUE OF VITAMIN D IN THE DEVELOPMENT OF PANCREATITIS

Aripova N.N., Khamraev A.A.

The article presents a review of the literature on the pathogenetic role of vitamin D deficiency in the development of various diseases. The necessity of studying the association between hypercalcemia and the risk of acute pancreatitis is emphasized. The importance of conducting further studies for the reasonability of prescribing vitamin D in the treatment regimens of patients is demonstrated.

Keywords: pancreatitis, vitamin D, osteopenia, osteoporosis.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ ПАНКРЕАТИТОВ

Ариповой Н.Н., Хамраева А.А.

Ташкентская медицинская академия

В статье представлен обзор литературы о патогенетической роли недостатка витамина D в развитии различных заболеваний. Подчеркнута необходимость изучения ассоциации между гиперкальциемией и риском развития острого панкреатита. Продемонстрирована важность проведения дальнейших исследований для целесообразности назначения витамина D в схемы лечения больных.

Ключевые слова: панкреатит, витамин D, остеопения, остеопороз.

В последние годы в всем мире отмечается выраженное снижение уровня витамина D, ассоциированное с ростом частоты развития тяжелых хронических заболеваний, что диктует необходимость пересмотра отношения к данному вопросу. Широкое распространение состояний, связанных с дефицитом витамина D, побуждает исследовательский поиск ученых в этой сфере с участием большей выборки больных. На сегодняшний день показана роль некоторых терапевтических заболеваний в развитии недостаточности витамина D [3, 15, 20]. Продемонстрировано, что снижение абсорбции жиров и жирорастворимых витаминов в кишечнике может быть связано с глютенной энтеропатией, хроническим панкреатитом или циррозом печени [3]. В тоже время, усиление катаболизма либо снижение синтеза витамина D и его метаболитов также могут привести к его дефициту. В частности, прием препаратов, метаболизирующихся системой цитохрома P-450 (барбитураты, противосудорожные средства, ри-

фампицин) будут способствовать ускоренному метаболизму и выведению из организма данного витамина [8]. Кроме того повышение активности метаболизма на фоне низкого потребления кальция и/или гиперпаратиреоза также способствуют риску развития гиповитаминоза D [8]. Другими факторами снижения уровня кальцидиола (25-OH-D) и других метаболитов могут быть такие соматические заболевания или состояния, как нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность, гипопаратиреоз, сахарный диабет, гипонатризм и другие. Такие медицинские процедуры, как перитониальный или программный гемодиализ, прием глюкокортикостероидов также могут привести к гиповитаминозу D [8]. Экспериментальные и клинические исследования указывают на значение дефицита витамина D в риске развития артериальной гипертензии, атеросклероза, неопластических процессов, аутоиммунных заболеваниях, хронических воспалительных заболеваниях, патологии репродуктивной системы [3, 8, 10].

В нормальных условиях пища является источником 10% циркулирующего в кровотоке витамина D, 90% витамина образуется в коже под воздействием солнечного света [6]. В кровотоке он находится в составе липопротеидов или связан с витамин D-связывающим белком. Эти витамины сами не обладают физиологической активностью, метаболизм их осуществляется в печени при участии микросомального цитохрома P450 2R1 (Cyp2R1) и митохондриального цитохрома P450 (Cyp27A1) 25-гидроксилазы с образованием 25-(ОН) витамин D, и в почках – при участии митохондриального Cyp27B1 1,25-гидроксилазы с образованием метаболически активной формы 1,25 (ОН)2D3 (кальцитриол) [28]. Последняя реакция регулируется паратгормоном по механизму обратной связи и концентрацией ионизированного кальция в плазме крови. Клеткой-мишенью образовавшегося активного метаболита являются энтероциты, клетки петли Генля и остеобласты [32]. Его кальциемическое действие связано с повышением абсорбции Ca в энтероцитах, ускорением реабсорбции кальция в почках и торможением секреции паратгормона. Иммуномодулирующее действие связано с активизацией клеточного звена иммунной системы, его влияние на рост и дифференцировку клеток – активизацией фактора роста остеобластов, промиелоцитов и миелобластов [9].

Механизм действия активной формы витамина D слиганд-активируемым фактором транскрипции и связыванием гетеродимера с витамин-D-чувствительным участком ДНК [30] гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках [5]. По мнению авторов, существуют инегеномные сигнальные пути действия: черезпаракринные, аутокринные и интракринные механизмы регуляции, включая образование цитокинов, участие в процессах воспаления и фиброза, иммунного ответа и регуляцию активности ренин-ангиотензиновой системы (РААС) [13, 23, 24]. Следует отметить влияние 1,25 (ОН)2D3 на дифференцировку и пролиферацию поперечнополосатых мышц и кальций зависимых механизмов мышечного сокращения. 1,25 (ОН)2D3 в высоких концентрациях реализуются главным образом на уровне клеток – лимфоцитов и моноцитов / макрофагов [10].

Механизм супрессивного действия витамин D на воспалительный процесс связан ингибированием синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа) моноцитами и Т-лимфоцитами [32]. Доказано наличие дефицита витамина D у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, тяжелого течения туберкулеза [2]. Активация бактериями Толл-подобных рецепторов (TLR) в макрофагах экспрессирует VDR и CYP27B1, обуславливая индукцию антимикробного пептида кателицидина и их гибели. С другой стороны, витамин D регулирует клеточную целостность эпителия и состав микрофлоры

кишечника, и, по мнению авторов, осуществляет контроль иммунного ответа, толерантность и определяет влияние кишечной микробиоты на иммунную систему [2, 16]. Наряду с этим, кишечные VDR непосредственно участвуют в подавлении индуцированного бактериями ядерного фактора активации каппа В (NF-κB)[2].

Согласно литературным данным, у больных с хроническим панкреатитом на фоне внешне секреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ) нарушается абсорбция алиментарных жиров и жирорастворимых витаминов, усугубляя синдром мальнутриции [7, 12]. Риск дефицита витамина D у пациентов с ХП выше, чем в общей популяции (57,6%; 95% ДИ 43,9–70,4) [26]. Клинические данные показали, что примерно 40% пациентов сострыми хроническим панкреатитом имеют тяжелый дефицит витамина D; этот показатель может достигать 60% пациентов с хроническим панкреатитом [31]. В ряде исследований показана высокая эффективность перорального приема витамина D в нормализации сывороточного уровня этого витамина у лиц с заболеваниями поджелудочной железы [1]. Согласно последним панъевропейским и российским рекомендациям, пациентам с ХП и ВНПЖ при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции показана заместительная ферментная терапия [4].

Как было отмечено ранее, активное превращение 25(ОН)D3 в 1,25(ОН)2D3 также отмечается активированными макрофагами тканей, обуславливая риск развития воспаления [19, 31]. По мнению авторов, сниженная регуляция кровяного уровня 25(ОН)D3 и 1,25(ОН)2D3 у больных панкреатитом, по-видимому, являются защитным механизмом предотвращения развития гиперкальциемии, которая может усугубить панкреатит. Чтобы предотвратить гиперкальциемию 1,25(ОН)2D3 индуцирует подавление высвобождения паратгормона, активности CYP27B1 в почках [19, 21]. Помимо почек, CYP27B1 также экспрессируется в различных внепочечных тканях: толстая кишка, паращитовидная железа, предстательная железа, молочная железа, мозг, плацента и поджелудочная железа, для местного производства 1,25(ОН)2D3[29]. Внепочечный синтез 1,25(ОН)2D3 не регулируется паратгормоном и не связан с поддержанием кальциевого гомеостаза крови [11]. Продуцируемые в этих тканях молекулы 1,25(ОН)2D3, действуют через аутокринные и паракринные механизмы. По мнению авторов, внепочечная продукция 1,25(ОН)2D3 может иметь пагубные последствия, такие как развитие острого панкреатита [18]. При этом происходит повышение цитозольной концентрации кальция восприимчивых ацинарных клеток поджелудочной железы, активация протеазы кротической гибели этих клеток [18, 22]. Bangetal. обнаружили связь между снижением уровня 25(ОН)D3 в крови и повышением концентрации С-реактивного

белка, что указывает на связь острого воспаления поджелудочной железы со значительным снижением уровня 25(OH)D3 в крови [14].

По данным различных исследователей, у пациентов с хроническим панкреатитом имеется дефицит витамина D, так как их сывороточный уровень 25(OH)D3 был ниже 20 нг/мл [14, 27]. Mannetal. также обнаружили снижение уровня 1,25(OH)2D3 в сыворотке крови у пациентов с хроническим панкреатитом на 40–60% по сравнению со здоровыми людьми [25, 17].

Резюмируя вышесказанное хотелось бы отметить, в настоящее время сведения о наличии ассоциации между гиперкальциемией и риском развития острого панкреатита размыты. Этот факт побуждает ученых проводить дальнейший углубленный исследовательский поиск. В случае подтверждения отрицательной связи, потребуются пересмотр ведения больных с хроническим панкреатитом, поскольку в подавляющем большинстве у обследованных лиц определяются признаки наличия остеопении или остеопороза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бидеева Т.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии. // Медицинский совет. 2019. №3. С. 156–160.
2. Егшатын Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Каштанова Д.А. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний. // Остеопороз и остеопатии. 2014. Т. 17(3). С. 27–30.
3. Зазерская И.Е. и др. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины. – С-Пб: ООО «Эко-Вектор», 2017. 151 с.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2014. Т. 24(4). С. 70–97.
5. Куликов В.А., Гребенников И.Н. Роль витаминов D и K в развитии сосудистой кальцификации и атеросклероза // Вестник ВГМУ. 2012. Т. 11(4). С.
6. Лашкова Ю.С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему // Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12(1). С. 46–51.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом // Терапевтический архив. 2016. Т. 88(2). С. 81–89. doi: 10.17116/terarkh201688281-89.
8. Наумов А.В. Гормон D3 как витамин для коморбидных состояний: кому, когда и как? // Трудный пациент. 2018. Т.16(3). С.20–27.
9. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение – Пер с англ. М. – С-Пб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. 560 с.
10. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. – М.: Анахарсис, 2005. 152 с.
11. Adams J.S., Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. // Arch BiochemBiophys. 2012. Vol. 523. P. 95–102.
12. Afghani E., Sinha A., Singh V.K. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. // Nutr Clin Pract. 2014. Vol. 29. P. 295–311.
13. Artaza J.N., Norris K.C. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells // J. Endocrinol.– 2009. Vol. 200. P. 207–221.
14. Bang U.C., Novovic S., Andersen A.M., Fenger M., Hansen M.B., et al. Variations in serum 25-hydroxyvitamin D during acute pancreatitis: an exploratory longitudinal study. // Endocr Res. 2011. Vol. 36. P. 135–141.
15. Dawson-Hughes B. et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults // Osteoporos. Int. 2010. Vol. 21. P. 1151–11548.
16. Deng Q.F., Chu H., Wen Z., Cao Y.S. Vitamin D and Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. // Ann Clin Lab Sci. 2019. Vol. 49(1). P. 134–142.
17. Duggan S.N., Smyth N.D., Murphy A., Macnaughton D., O’Keefe S.J., et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. // Clin Gastroenterol Hepatol.- 2014. Vol. 12. P. 219–228.
18. Frick T.W. Herole of calcium in acute pancreatitis. // Surgery. 2012. Vol. 152. P. 157–163.
19. Han Z., Margulies S.L., Kurian D., Elliott M.S. Vitamin D Deficiency in Patients with Pancreatitis: Is Vitamin D Replacement Required? // Pancreat Disord Ther. 2016. Vol. 172 (6). doi:10.4172/2165-7092,1000172
20. Holick M.F. et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96, Suppl. 7. P. 1911–1930.
21. Jones G., Prosser D.E., Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. // J Lipid Res. 2014. Vol. 55. P.13–31.
22. Li J., Zhou R., Zhang J.1., Li Z.F. Calcium signaling of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of pancreatitis. // World J Gastroenterol. 2014. Vol. 20. P. 16146–16152.
23. Li Y.C. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-

- angiotensin system // J. Clin. Invest. 2002. Vol. 110. P. 229–238.
24. Liu P.T. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response // Science. – 2006. Vol. 311. P. 1770–1773.
25. Mann S.T., Stracke H., Lange U., Klör H.U., Teichmann J. Vitamin D3 in patients with various grades of chronic pancreatitis, according to morphological and functional criteria of the pancreas. // Dig Dis Sci. 2003. Vol. 48. P. 533–538.
26. Martínez-Moneo E., Stigliano S., Hedström A. et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. // Pancreatology. 2016. Vol. 16(6). P. 988–994. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.008
27. Parrish C.R., Krenitsky J. et al. Preliminary results of vitamin D status in patients admitted to a tertiary care center with pancreatitis. // Nutr Clin Pract. 2009. Vol. 24. P. 138–139.
28. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D – effects on skeletal and extraskkeletal health and the need for supplementation. // Nutrients. 2013. Vol. 10. 5(1). P. 111–148.
29. Zehnder D., Bland R., Williams M.C., McNinch R.W., Howie A.J., et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. // J Clin Endocrinol Metab. 2001. Vol. 86. P. 888–894.
30. Zemleni J. Handbook of vitamins. – 4 ed. 2007. 593 p.
31. Zhiyong Han, Samantha L Margulies, Divya Kurian, Mark S Elliott. Vitamin D Deficiency in Patients with Pancreatitis: Is Vitamin D Replacement Required? // Pancreatic Disorders & Therapy. 2016. Vol.6(3). P. DOI: 10,4172/2165-7092,1000172.
32. Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? // Br. J. Nutr. 2003. Vol. 89. P. 552–572.

РОЛЬ АНТИДОНОРСКИХ АНТИТЕЛ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

АБДУЛЛАЕВ Ш.С., ШАРАПОВ О.Н.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
нефрологии и трансплантации почек,
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан*

XULOSA

BUYRAK TRANSPLANTATSIYASIDA DONORGA QARSHI ANTITANALARNING O'RNI

Abdullaev Sh.S., Sharapov O.N.

Respublika ixtisoslashgan nefrologiya va buyrak transplantatsiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent pediatriya tibbiyot instituti, O'zbekiston

Retseptientlarda oldindan mavjud bo'lgan antidonor antitanalari bo'lishi mumkin yoki buyrak transplantatsiyasidan keyin HLAga qarshi yoki anti-HLA bo'lmagan antitanalar rivojlanishi mumkin. Antitanalar donorga xos (DX) va donorga xos bo'lmagan (DX bo'lmagan) bo'lishi mumkin va ularni bemorning qonida mavjudligi rad etish xavfini oshirishi va transplantatsiyaning yashab qolishini yomonlashtirishi mumkin.

Transplantatsiyadan oldin ham, keyin ham anti-HLA antitanalarini aniqlashning yangi yuqori sezgir va o'ziga xos usullaridan foydalanish erta yoki kechki transplantatsiya rad etilishiga moyil bo'lgan bemorlar guruhini aniqlash imkonini beradi. Bundan tashqari, buyrak transplantatsiyasidan oldin sensibilizatsiya darajasini aniqlash anti-HLA antitanalarini yo'q qilish yoki ularni ishlab chiqarishni kamaytirish uchun immunosuppressiv dorilar va plazmaferezni yetarli darajada qo'llash imkonini beradi. Maqolada buyrak transplantatsiyasi natijalari bilan oldindan mavjud bo'lgan va yangi hosil bo'lgan antitanalarning mavjudligi o'rtasidagi munosabatlar muhokama qilinadi.

Kalit so'zlar: buyrak transplantatsiyasi, donorga xos antitanalar, HLAga qarshi antitanalar, transplantatning rad etilishi.

SUMMARY

THE ROLE OF ANTI-DONOR ANTIBODIES IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Abdullaev Sh.S., Sharapov O.N.

Republican specialized scientific and practical medical center of nephrology and kidney transplantation, Tashkent pediatric medical institute, Uzbekistan

Kidney transplant recipients may have pre-transplant alloantibodies or develop anti-HLA and non-HLA antibodies after transplantation. Although these antibodies may be donor-specific or non-donor-specific, their presence may increase the risk for acute and chronic rejection, thereby decreasing allograft survival.