

УДК 616.379-00864-053.5/.7:57.08'161.2

©Н. І. Максєва, В. М. Цимбал

*Харківський національний медичний університет***КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНІВ ВІТАМІНУ D У КРОВІ ДІТЕЙ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ**

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНІВ ВІТАМІНУ D У КРОВІ ДІТЕЙ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ. У статті наведено результати дослідження рівня вітаміну D у крові 42 дітей із цукровим діабетом 1 типу та 15 дітей контрольної групи. Виявлено достовірне зниження показників вітаміну D (недостатність, дефіцит) у крові дітей із цукровим діабетом 1 типу порівняно з групою контролю, а також зв'язок між дефіцитом або недостатністю вітаміну D та розвитком діабетичної нефропатії.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЕЙ ВИТАМИНА D В КРОВИ ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА. В статье представлены результаты исследования уровня витамина D в крови 42 детей с сахарным диабетом 1 типа и 15 детей контрольной группы. Выявлено достоверное снижение показателей витамина D (недостаточность, дефицит) в крови детей с сахарным диабетом 1 типа в сравнении с группой контроля, а также связь между дефицитом или недостаточностью витамина D и развитием диабетической нефропатии.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF VITAMIN D IN BLOOD FOR CHILDREN WITH DIABETES TYPE 1. The article presents research results of vitamin D blood levels in 42 children with type 1 diabetes and 15 children from control group. A significant decline of vitamin D blood levels (insufficiency, deficiency) in children with Type 1 diabetes compared with the control group and the relationship between deficiency or insufficiency vitamin D and the development of diabetic nephropathy were determined.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична нефропатія, вітамін D, діти.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая нефропатия, витамин D, дети.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic nephropathy, vitamin D, children.

**ВСТУП.** За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі нараховується більше однієї мільярда людей, які мають дефіцит чи недостатність вітаміну D. Сучасні наукові уявлення про біологічну роль вітаміну D в організмі в останні роки вивчало багато вчених, що дозволило істотно змінити погляди на його фізіологічну роль. На рівні геному метаболіти вітаміну D виявляють свій фізіологічний ефект, схожий за дією до стероїдних гормонів [1]. Експериментальними дослідженнями встановлено, що вітамін D бере участь у проліферації та диференціації клітин різних органів і тканин, у процесі імунної відповіді, функціональної активності серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, клітин кісткової та м'язової тканин [2]. Крім того, вітамін D має профілактичний ефект відносно розвитку діабету. Науковці зі США з'ясували наявність взаємозв'язку між концентрацією вітаміну D у сироватці крові людини та розвитком у неї цукрового діабету (ЦД) 1 типу. Достатній рівень вітаміну D у молодому віці може знизити ризик розвитку в майбутньому ЦД на 50 % [3, 4].

Дослідження на тваринах показують, що вітамін D також впливає на нирки, а саме: має виражену протизапальну дію, знижує протеїнурію, стримує прогресування гломерулярного та тубулоінтерстиціального фіброзу, послаблює продукування фіброгенних цитокінів та запобігає гіпертрофії клубочків. Крім того, вітамін D гальмує активність ренін-ангіотензинової системи, яка стимулює продукування цитокінів, що сприяють розвитку нефросклерозу та є головним медіатором прогресування діабетичної нефропатії (ДН) [5]. За даними різних авторів, від 30 до 50 % пацієнтів,

які захворіли на ЦД у дитячому віці, помирають від ниркової недостатності [6, 7]. На цей час наявні поодинокі роботи, які експериментально доводять позитивний ефект вітаміну D на прогресування хронічної ниркової недостатності. Вітамін D-статус у дітей, клінічне значення та ренопротекторна дія вітаміну D у хворих на ЦД 1 типу дітей недостатньо вивчені.

Мета дослідження - дослідити рівень вітаміну D у дітей із цукровим діабетом 1 типу та з'ясувати наявність зв'язку його рівня з формуванням ДН.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 42 дитини (22 хлопчики та 20 дівчаток), хворих на ЦД 1 типу, віком від 6 до 17 років. Діти були поділені на групи: 1-ша група (n=24, середній вік 14,64±1,63 року) - хворі з тривалістю цукрового діабету більше 5 років та нормоальбумінурією, 2-га група (n=18, середній вік 12,09±0,93 року) - пацієнти з тривалістю ЦД більше 5 років та ДН у стадії мікроальбумінурії (МАУ). До групи контролю включено 15 практично здорових дітей аналогічного віку, які не мали скарг, клінічних ознак, анамнестичних даних, які б свідчили про наявність будь-якого хронічного захворювання протягом останніх двох місяців гострих. Для обстеження дітей використовувалися загальноприйняті методи згідно з протоколом обстеження дітей за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р.). Визначали рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), МАУ, креатиніну та сечовини крові, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Визначення рівня МАУ в добовій сечі проводили шляхом осадження поліетиленгліколю комплексом «антиген-антитіло» методом кінцевої

## Педіатрія

точки за допомогою стандартного набору виробництва «ISES» (Італія). Визначали ШКФ розрахунковим методом, за формулою Шварца. Рівень вітаміну D у крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням комерційного набору «25-OH Vitamin D ELISA AssayKit» фірми «EagleBiosciences, Inc.» на імуноферментному аналізаторі «LabLine-90».

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів EXCELL FOR WINDOWS та STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS. З метою характеристики групи для ознак з розподілом відповідно до закону Гаусса визначали середнє арифметичне значення (X), його статистичну похибку (SX), стандартне відхилення (S). Для вибірок з розподілом, що відрізняється від нормального, визначали медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Lq - нижній квартиль; Uq - верхній квартиль). Для порівняння двох вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW). Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ . При порівнянні показників, які характеризувалися порівнянням більше 2 точок, використовували H-критерій дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса (KW), а відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні. Ризик виникнення події розраховували за допомогою RR(відносний ризик) з вказівкою 95 % інтерва-

лу. Для визначення функціональної залежності між кількісними та якісними показниками використовували процедуру логістичної регресії. Для оцінки сили зв'язку між чинником та виходом застосовували нормоване значення коефіцієнта Пірсона (C'), а інтерпретацію одержаних значень статистичних критеріїв проводили згідно з рекомендаціями «Rea&Parkeг».

Клінічне дослідження схвалила Комісія з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету. Всі учасники та їх батьки дали письмову інформовану згоду.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** У дітей всіх груп виявлена тривала гіперглікемія, що підтверджує високий рівень HbA1c, без групових відмінностей (всі  $p > 0,05$ ) (табл. 1). При обстеженні встановлено, що у 33 % пацієнтів 1-ї групи та 44 % хворих 2-ї групи має місце зниження ШКФ (104 (69; 124) та 106 (77; 117) мл/хв відповідно), що, вочевидь, пов'язано з виснаженням фізіологічних компенсаторних механізмів та прогресуванням ДН, ще до появи МАУ. При дослідженні МАУ відзначено статистично значуще підвищення цього показника у дітей 2-ї групи порівняно з 1-ю групою пацієнтів (46,8 (55,6; 77,4) та 11,9 (7,0; 19,7) мг/добу відповідно ( $p < 0,001$ )). Результати вивчення показників перебігу ЦД 1 типу наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Статистичні характеристики деяких показників перебігу ЦД

Показник	Статистичний показник	Діти, хворі на ЦД 1 типу		P
		1-ша група (n=24)	2-га група (n=18)	
Тривалість ЦД, роки	$X \pm Sx$	7,32±0,52	9,23±0,69	$\gamma=0,07632$
HbA <sub>1c</sub> , %	Me	8,28	8,65	$p^2=0,6329$
	Lq	7,45	7,98	
	Uq	9,32	9,82	
ШКФ, мл/хв	Me	104	106	$P_{i-2}=0, 1101$
	Lq	69	77	
	Uq	124	117	
МАУ, мг/добу	Me	11,9	46,8	$p^2=0,0000$
	Lq	7,0	55,6	
	Uq	19,7	77,4	

Після проведеного аналізу статистичних характеристик множинного порівняння показника вітаміну D у крові зазначимо, що H-критерій Краскела-Уолліса високозначущий, а саме:  $H=26,53789$ ,  $p=0,0000$ . Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики різних груп статистично значуще відрізняються між собою, а рівень лабораторних показників, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи.

Дослідження вмісту вітаміну D у крові виявило статистично значуще зниження його рівня у дітей 1-ї та 2-ї груп (22,03 (17,23; 24,44) і 14,42 (12,02; 19,63) нг/мл відповідно) порівняно з групою контролю (30,65 (28,45; 35,05) нг/мл,  $p < 0,001$ ) (рис. 1). Згідно з рекомендаціями ВООЗ та загальноприйнятими класифікаціями, рівень 25(OH)D у сироватці крові 30 нг/мл і більше розцінювали як достатній, вітамін D у межах 20-29 нг/мл - як недостатність, рівень менше 20 нг/мл - як дефіцит вітаміну D. Встановлено, що показники вітаміну D у крові були

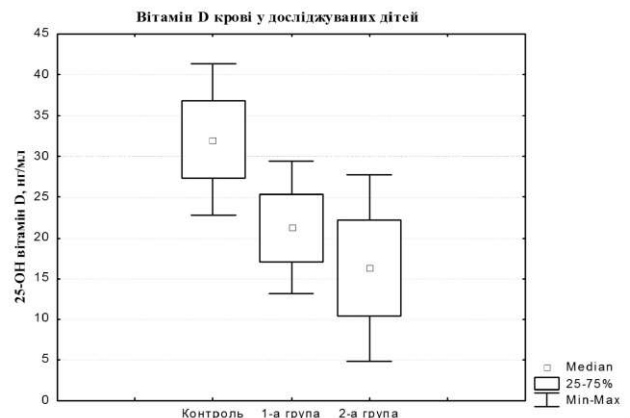


Рис. 1. Рівні вітаміну D у крові дітей із ЦД 1 типу та контрольної групи.

достовірно нижчими в пацієнтів з ДН порівняно з дітьми з нормаальбумінурією ( $p=0,0056$ ). Також відзначено, що питома вага пацієнтів з мікроальбумінурією, які мають дефіцит вітаміну D, статистично значуще вища, ніж дітей без ДН (77,8 % проти 41,7 %,  $p=0,0244$ ). З'ясовано, що діти з ЦД 1 типу та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування ДН у 2,6 раза вищий, ніж пацієнти з ЦД без дефіциту вітаміну D ( $RR=2,625 [1,048; 6,640]$ ,  $\chi^2=4,102$ ,  $p<0,05$ ). А зв'язок між дефіцитом вітаміну D та розвитком ДН був розцінений як відносно сильний ( $C'=0,48$ ). Процедура логістичної регресії підтверджує, що недостатність ( $OR=1,84$ ,  $p<0,05$ ) та дефіцит вітаміну D ( $OR=2,94$ ,  $p<0,05$ ) пов'язані з наявністю ДН, віком, статтю, тривалістю діабету та рівнем глікемічного контролю.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, одержані результати демонструють вірогідне зниження показників вітаміну D (недостатність або дефіцит) у крові дітей із цукровим діабетом 1 типу. Встановлено наявність статистично значущого сильного зв'язку між дефіцитом або недостатністю вітаміну D та розвитком ДН.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Потребують подальшого вивчення ефекти метаболітів вітаміну D на формування та прогресування ДН у дітей. Вважаємо доцільним дослідження рівня вітаміну D-зв'язуючого білка порівняно з іншими показниками пошкодження тубулярного апарату нирок при ЦД. Перспективним є дослідження особливостей метаболізму сполучної тканини у дітей з ЦД, що дозволить вивчити механізми формування ДН та обґрунтувати профілактичні засоби ренопротекції.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Vitamin D receptor and its protective role in diabetic nephropathy / X. Guan, H. Yang, W. Zhang [et al.] // *Chin. Med. J.* - 2014. - Vol. 127(2). - P. 365-369.
2. Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: a nested case-control study / E. D. Gorham, C. F. Garland, A. A. Burgi [et al.] // *Diabetologia.* - 2012. - Vol. 55. - P. 3224-3227.
3. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide / S. B. Mohr, C. F. Garland, E. D. Gorham [et al.] // *Diabetologia.* - 2008. - Vol. 51. - P.1391-1398.
4. Vitamin D levels in subjects with and without type 1 diabetes residing in a solar rich environment / L. Bierschenk, J. Alexander, C. Wasserfall [et al.] // *Diabetes Care.* - 2009. - Vol. 32. - P.1977-1979.
5. Risk assessment for vitamin D / J. Hathcock, A. Shao, R. Vieth, R. Heaney // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2007. - Vol. 85. - P. 6-18.
6. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression / Y. S. Kanwar, J. Wada, L. Sun [et al.]. - *E. Biol. Med.* - 2008. - Vol. 233(1). - P. 4-11.
7. Иванов Д. Д. Диабетическая болезнь почек / Д. Д. Иванов // *Клиническая практика.* - 2008. - № 3 (24). - С. 86-88.

Отримано 11.02.15