

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ

Витчук А.В.¹, Мешкова Р.Я.¹, Ковригина Н.В.¹, Аксенова Е.В.¹, Слабкая Е.В.¹, Волкова Е.В.², Битюцкая В.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Россия, Смоленск

² Областной центр аллергологии и иммунологии ОГБУЗ КБ №1, Россия, Смоленск

ROLE OF VITAMIN D IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

Vitchuk A.V.¹, Meshkova R.Ya.¹, Kovrigina N.V.¹, Aksenova S.A.¹, Slabkaya E.V.¹, Volkova E.V.², Bityutskaya V.V.²

¹ Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

² Smolensk Regional Department of Allergy and Clinical Immunology, Russia, Smolensk

Открытие самых разнообразных неклассических эффектов витамина D, одним из которых является иммуномодулирующий, послужило стимулом для изучения роли витамина D в патогенезе многих заболеваний [1]. В последнее десятилетие ведутся исследования взаимосвязи витамина D с развитием и течением патологий, связанных с дегрануляцией тучных клеток (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, острая крапивница, хроническая спонтанная крапивница (ХСК) [2]). Кальцитриол – гормонально активный метаболит витамина D, способен тормозить активацию и дегрануляцию тучных клеток, а также образование мастоцитов в костном мозге [3,4]. Имеются сведения успешного применения витамина D в терапии ХСК, а уровень кальцидиола – неактивного метаболита витамина D рассматривается в качестве одного из возможных биомаркеров заболевания [5, 6, 7]. Однако вовлечение отдельных метаболитов витамина D, характер экспрессии рецепторов к витамину D (VDR) в патогенезе ХСК остается малоизученным.

Целью данного исследования было изучение патогенетической роли метаболитов витамина D (кальцитриола, кальцидиола, эргокальциферола), рецепторов к витамину D (VDR) у больных ХСК.

Материалы и методы. В исследование было

включено 72 больных ХСК, группу контроля составили 59 доноров. Диагноз ХСК устанавливали согласно международному консенсусу по крапивнице [8]. Среди пациентов преобладали женщины – 56 (95% ДИ 68.1-87.3%), мужчин – 16 (95% ДИ 12.7-31.9%). Средний возраст в группе больных составил 43.7±3.08 лет. Гендерный и возрастной состав контрольной группы соответствовал группе больных: 49 женщин (95% ДИ 73.5-92.4%) и 10 мужчин (95% ДИ 7.6-26.5%), средний возраст 41.24±4.24 лет. Все обследованные лица не принимали какие-либо препараты метаболитов витамина D в течение не менее 6 месяцев до обследования. Для уменьшения сезонных влияний на обмен витамина D забор крови у всех обследованных проводили в течение 3-х последовательных месяцев (с февраля по апрель). Концентрации метаболитов витамина D (кальцитриола, кальцидиола, эргокальциферола), VDR мононуклеаров периферической крови определяли методом ИФА с использованием тест-систем Cloud-CloneCorp. (Houston, USA) на ридере фирмы Dynex Technologies, длиной волны 450 нм. Диапазон нормальных значений метаболитов витамина D равен для кальцидиола от 30 до 70 нг/мл, для кальцитриола – от 25 до 87 пг/мл, для эргокальциферола >4 нг/мл. Определение концентрации кальцидиола используется в настоящее время в качестве показателя, наиболее точно

отражающего уровень витамина D [1]. Снижение концентрации кальцидиола ниже 30 нг/мл оценивалось как гиповитаминоз D, снижение ниже 10 нг/мл как критический уровень витамина D. Выделение мононуклеаров периферической крови осуществляли методом седиментации в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина по Воупт (1968). Статистическую оценку результатов проводили с использованием U-критерия Мана-Уитни, определения 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки корреляционных связей применяли метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования. Витамин D поступает в организм двумя путями: с пищей и в результате синтеза в коже под влиянием УФ-лучей [1]. Нами было изучено содержание эргокальциферола – метаболита витамина D, который поступает с пищей и в организме превращается в кальцидиол. В обеих группах содержание эргокальциферола оказалось ниже нормальных значений. Так в группе больных ХСК этот показатель был равен 2.3 ± 0.26 нг/мл, в группе контроля 1.9 ± 0.16 нг/мл ($p > 0.05$).

Изучение содержания кальцидиола у больных ХСК показало, что у $62.5 \pm 10.9\%$ пациентов имел место гиповитаминоз D, а у $12.5 \pm 6.9\%$ критический уровень витамина D. В группе контроля гиповитаминоз D выявлен у $50.0 \pm 19.6\%$ обследованных, при этом снижения до критического уровня не отмечалось. Средняя концентрация кальцидиола в группе больных ХСК составила 29.8 ± 1.91 нг/мл и не отличалась от показателя в контроле 29.7 ± 1.49 нг/мл. Полученные нами результаты наличия гиповитаминоза D, вплоть до критического уровня кальцидиола, у пациентов с ХСК соответствуют литературным данным [7]. Данный метаболит является неактивным и используется различными клетками, в том числе иммунной системы, для синтеза гормонально активной формы [1]. Тогда как синтез кальцитриола подвержен регуляции в соответствии с потребностью в нём клеток и слабо зависит от содержания кальцидиола [1].

У больных с ХСК нами впервые изучен уровень гормонально активного метаболита витамина D, обладающего иммуномодулирующей активностью. Оказалось, что у $20.8 \pm 8.5\%$ пациентов

ХСК имело место снижение уровня кальцитриола ниже нижней границы нормы, тогда как в контрольной группе данный показатель был равен $38.5 \pm 9.7\%$. Возможно, у пациентов ХСК синтез кальцитриола находится на несколько более высоком уровне, чем у лиц здорового контроля. Это может быть связано с увеличением потребности различных клеток, включая клетки иммунной системы, в гормональном влиянии витамина D. Средняя концентрация кальцитриола у больных ХСК была сопоставима с данными в контрольной группе и составила соответственно 39.7 ± 3.27 пг/мл и 36.1 ± 3.38 пг/мл. Как видно из полученных данных у большинства больных с ХСК уровень гормонально активного метаболита поддерживается на нормальном уровне, несмотря на гиповитаминоз D.

Реализация гормональных эффектов кальцитриола возможна только после взаимодействия его со специфическими рецепторами (VDR) клеток [9]. При изучении экспрессии VDR мононуклеарными клетками крови установлено, что у пациентов с ХСК имеет место тенденция к повышению концентрации данных рецепторов по сравнению с группой контроля, соответственно -1.16 ± 0.23 нг/мл и 0.69 ± 0.1 нг/мл соответственно. По данным литературы, увеличение экспрессии VDR большинством клеток иммунной системы происходит при их активации [9]. Найденная нами тенденция, возможно, является проявлением активации данных клеток при ХСК, что приведёт к росту потребности иммунной системы в иммуномодулирующем влиянии витамина D. Данный механизм может объяснить положительный эффект применения различных метаболитов витамина D (холекальциферола и эргокальциферола) у больных ХСК.

Выводы.

1) Впервые показано, что средний уровень гормонально активного кальцитриола у больных ХСК так же как и в группе контроля находится в пределах нормального диапазона. В то же время процент больных ХСК, имеющих отклонение показателя ниже нижней границы нормы в 1.85 раза меньше, чем в контроле.

2) У 62.5% больных ХСК имеет место гиповитаминоз D, тогда как в группе контроля у 50.0%

3) У больных ХСК имеет место тенденция к

повышению концентрации рецепторов к витамину D.

4) Выявленные изменения метаболизма витамина D с активацией потребления клетками иммунной системы гормонально активного метаболита с одновременным повышением экспрессии VDR могут иметь место в патогенезе ХСК.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Яблочкова С.В. Современный взгляд на метаболизм и физиологические эффекты витамина D в организме человека // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2013. – №2. – С. 27-30
2. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R. et al. Vitamin D and Immune Function // *Nutrients*. – 2013. – V.5(7). – P. 2502–2521
3. Shalita-Chesner M., Koren R., Mekori YA. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances degranulation of mast cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1993. – V.142. – P. 49-55

4. Baroni E., Biffi M., Benigni F. et al. VDR-dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D3 // *Leukoc. Biol.* – 2007. – V.81. – P.250-262

5. Oguz T., Kocaturk E., Gungor S. et al. Does replacement of vitamin D reduce the symptom scores and improve quality of life in patients with chronic urticaria? // *Dermatolog Treat.* – 2016. – V.27. – P.163-166

6. Rorie A., Goldner W., Lyden E. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2014. – V.112(4). – P. 376-382

7. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy*. – 2014. – V.69. – P. 868-887.

8. Miraglia D., Allegorico A. The Role of Vitamin D in Allergic Diseases in Children // *J Clin Gastroenterol.* – 2016. – V.50(2). – P. 133-135.

9. Kolkhir P., André F., Church M.K. et al. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticarial // *Clin Exp Allergy*. – 2017. – V.47(1). – P.19-36.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ЛИМФОЦИТИММУНОТЕРАПИИ В ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ

Кречетова Л.В., Вторушина В.В., Голубева Е.Л., Агаджанова А.А., Тетруашвили Н.К.

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

THE PROCEDURE OF LYMPHOCYTOIMMUNOTHERAPY UNDER PRE-PREGNANCY MANAGEMENT OF WOMEN WITH RECURRENT MISCARRIAGE

Krechetova L.V., Vtorushina V.V., Golubeva E.L., Agadzhanova A.A., Tetrushvili N.K.

Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Привычный выкидыш – диагноз, который, согласно определению ВОЗ, устанавливается в случае произошедших подряд трёх и более самопроизвольных прерываний беременности на сроке гестации до 22 недель. У женщин с привычным выкидышем повышена вероятность развития плацентарной недостаточности, наступления преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, преждевременной отслойки плаценты [1,2]. Причины невынашивания беременности многочисленны:

- аутоиммунные факторы – наличие в кро-

ви аутоантител;

- тромбофилические – генетически обусловленные тромбофилии;
- гормональные – недостаточность лютеиновой фазы и гиперандрогения различного генеза;
- анатомические – врожденные пороки развития половых органов и приобретенные изменения (внутриматочные синехии, миома матки и др.);
- инфекционные – бактериально-вирусная колонизация эндометрия;