



УДК 616.37-008.6-056.7:577.161.1

РОГОВИК Н.В.^{1,2}, БОБЕР Л.Й.²¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького²Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів

РОЛЬ ВІТАМІНУ А У ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

Резюме. Муковісцидоз — це спадкове моногенне екзокринне захворювання, що проявляється найчастіше ураженням бронхолегеневої та травної систем. Ураження останньої призводить до розвитку дефіциту жиророзчинних вітамінів А, D, Е та К в організмі хворого. Недостатність та надлишок вітаміну А при цьому захворюванні можуть сприяти виникненню ряду патологічних станів і погіршувати перебіг хвороби. Тому у протоколах європейських центрів муковісцидозу рекомендовано проводити щорічне визначення рівнів вітаміну А з подальшою індивідуальною корекцією дози.

Ключові слова: вітамін А, муковісцидоз, нутритивний статус, мальабсорбція.

Муковісцидоз (МВ) — це найпоширеніше (1 : 3000) моногенне поліорганне захворювання [1]. Для 90 % пацієнтів із цією хворобою характерна нутритивна недостатність, що виникає внаслідок багатьох чинників: мальабсорбції, панкреатичної недостатності, холестазу, низькокалорійного харчування, наявності хронічного запального процесу в організмі, неправильного вживання медикаментів (панкреатичних ферментів, урсодезоксихолевої кислоти, вітамінів і мікроелементів) тощо. Ці фактори призводять до втрати м'язової маси та сили, включаючи і м'язи респіраторного тракту. При цьому відбувається недостатньо ефективний мукоциліарний кліренс, який разом з інфекційним чинником сприяє прогресуванню ураження дихальної системи.

До основних факторів прогнозу довготривалості життя при МВ належать стан бронхолегеневої системи та нутритивний статус пацієнта [2].

Від екзокринної панкреатичної недостатності, що потребує постійної замісної терапії панкреатичними ферментами, страждають 85–90 % пацієнтів із МВ. При недостатньому їх уживанні розвиваються стеаторея та мальабсорбція, дефіцит жиророзчинних вітамінів (А, D, Е та К). У деяких європейських центрах МВ рутинно призначають ці вітаміни з неонатального періоду, в інших рекомендують вживати їх пізніше або коли розвинуться клінічні та/або параклінічні ознаки їх дефіциту [3, 4]. Надлишкове вживання жиророзчинних вітамінів, як і його недостатність, може призвести до низки необоротних змін. Дефіцит вітаміну А пов'язують з ураженням шкіри й очей, а його надлишок — з ураженням дихальної та кісткової систем. Так, Гріффітц у 2000

році застосував термін «вітамін А парадокс» через те, що у проведених дослідженнях він встановив певні закономірності: вживання вітаміну А в дітей із пневмонією і низьким нутритивним статусом мало протективний характер, а в дітей із хорошим нутритивним статусом — згубний ефект [5].

Термін «вітамін А» включає родину ретиноїдів, до якої входить ретинол, дегідроретинол, ретиналь, ретиноева кислота. Вітамін А надходить в організм із їжею у вигляді ретинолу (продукти тваринного походження) і каротиноїдів (рослинні продукти) [6].

У рослинному світі вітамін А існує у вигляді попередника β-каротину, що належить до класу природних каротиноїдів. У печінці внаслідок окислювального розщеплення він перетворюється на вітамін А під впливом ферменту каротинази [7].

β-каротин є сильним антиоксидантом [7]. Антиоксиданти — це природні захисники від вільних кисневих радикалів (оксидантів). Оксиданти є дуже реактивними і можуть викликати мутагенез чи навіть смерть клітин. При МВ в ураженні дихальної системи чільне місце належить оксидативному стресу, який виникає в результаті дисбалансу оксидантів і антиоксидантів, що сприяє запальним змінам у бронхолегеневій системі.

При суплементції β-каротину в дозуванні 1 мг/кг на добу (не більше 50 мг на добу) у пацієнтів із МВ покращується стан бронхолегеневої системи внаслідок мінімізації оксидативного стресу [8].

© Роговик Н.В., Бобер Л.Й., 2013

© «Здоров'я дитини», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Ретинол після перорального прийому потрапляє до шлунково-кишкового тракту та всмоктується у верхніх відділах тонкого кишечника, де гідролізується за участю різних ферментів. Для його ефективного всмоктування необхідні жири та жирні кислоти. Відомо, що у процесі гідролізу беруть участь ліпаза та карбоксил-ефір-ліпаза підшлункової залози, а також ретиніл-ефіри гідролази, які асоційовані з мембранами щіткової облямівки шлунка. За фізіологічною концентрацією ретинол поглинається шляхом полегшеної дифузії, а при фармакологічних концентраціях — шляхом пасивної дифузії. Кількість адсорбованого ретинолу становить менше 75 %, і ця величина залежить від якості й кількості харчових жирів. У слизовій кишечника ретинол утворює складні ефіри з жирними кислотами, що мають довгий вуглецевий ланцюг. Потім ці ефіри у складі хіломікронів транспортуються зі стінок кишечника до лімфатичної системи і через грудну протоку потрапляють до системи кровообігу, а далі до печінки. Печінка — це депо вітаміну А в організмі. Більша його частина надходить до гепатоцитів, де метаболізується в хіломікронів залишки. Далі ретинол потрапляє до ендоплазматичного ретикулу, де у великій кількості міститься ретинолзв'язуючий білок (РЗБ). РЗБ має захисну функцію і в разі надходження в організм високих доз вітаміну А захищає тканини від його токсичного і мембранолітичного впливу. Інтоксикація вітаміном А настає тоді, коли ретинол у плазмі та мембранах перебуває не в комплексі з РЗБ. Гепатоцити синтезують комплекс «ретинол — РЗБ», а стелатні клітини його поглинають. Нормальний резерв вітаміну А у стелатних клітинах може забезпечувати організм вітаміном упродовж кількох місяців. Тому зниження концентрації ретинолу в плазмі спостерігається лише при повному виснаженні запасів вітаміну А. Стелатні клітини контролюють мобілізацію ретинолу і підтримують його концентрацію у плазмі крові в нормі 2 мкмоль/л незалежно від кількості надходження його в організм. У стелатних клітинах комплекс «ретинол — РЗБ» зв'язується з транстиретином (ТТР), утворюючи новий комплекс «ретинол — РЗБ — ТТР», що переносить ретинол до специфічних клітин. У сітківці ока ретинол перетворюється на ретиналь, що входить до складу родопсину і бере участь у зоровому процесі. Високий уміст вітаміну А визначається в пігментному епітелії сітківки ока. Дане депо необхідне для регулярного постачання зовнішніх сегментів паличок і колбочок. Частина ретинолу окиснюється в печінці у ретиналь, далі в ретиноеву кислоту, яка виділяється із жовчю у вигляді глюкуронідів і неактивних метаболітів, що виводяться нирками. Елімінація ретинолу відбувається повільно: за три тижні з організму виводиться лише 34 % вжитої дози препарату. Максимальний рівень ефірів вітаміну А в сироватці крові спостерігається вже через 3 години після прийому препарату [9].

Дослідження на щурах показують, що дефіцит вітаміну А пошкоджує структуру респіраторного епітелію шляхом заміни секреторних і війчастих

клітин сквамозним епітелієм. У нормі співвідношення секреторних клітин із війчастими клітинами становить 1 : 4. Встановлено, що навіть помірний дефіцит вітаміну А збільшує число секреторних клітин і зменшує кількість війчастих, призводячи до руйнування апарату мукоциліарного кліренсу. Досліджено, що при МВ в умовах дефіциту вітаміну А підвищується адгезія *Staphylococcus aureus* до назальних епітеліальних тканин. Доведено також високу схильність ураження респіраторного тракту в умовах дефіциту вітаміну А при різноманітних хронічних запальних захворюваннях легень, зокрема й при МВ і бронхолегеневій дисплазії. Тому сумплементация вітаміну А є при цих хворобах необхідною.

Вивчення стану бронхолегеневої системи та дефіциту вітаміну А при МВ виявило позитивну кореляцію між низьким рівнем вітаміну А та функцією легень у новонароджених, а у дорослих — зниження ОФВ₁ за умови дефіциту вітаміну А [10].

Незважаючи на велику кількість рослинних і тваринних джерел вітаміну А, його сумарний уміст у продуктах харчування є недостатнім для забезпечення фізіологічних потреб. Тому фахівцями рекомендується профілактично вживати вітаміни [5, 7].

У міжнародній системі (СІ) рівень мікронутрієнтів оцінюється в мкг/дл (для вітаміну А 1 мкг/дл дорівнює 0,0349 мкмоль/л). Ретинол плазми в нормі становить 20–72 мкг/дл для дітей і дорослих (за даними обстеження Національної охорони здоров'я і харчування США 2012 року (NHANES) — 30–72 мкг/дл), для немовлят — 13–50 мкг/дл [5, 11].

Сироваткова недостатність ретинолу вивчена краще, ніж його надлишок. Дефіцит вітаміну А визначається як уміст ретинолу в сироватці крові нижче 0,35 мкмоль/л. Проте навіть при рівні 0,7–1,22 мкмоль/л у плазмі може спостерігатися значне зниження вмісту вітаміну А у печінці, де він депонується. У плазмі він починає знижуватися тоді, коли його концентрація в печінці зменшується до 0,7 мкмоль/г тканини [5, 11, 12].

За європейськими протоколами у дітей, хворих на МВ, слід проводити визначення жиророзчинних вітамінів, зокрема і вітаміну А, та деяких есенціальних мікроелементів щорічно, оскільки ці пацієнти належать до високої групи ризику щодо розвитку їх недостатності [4, 13].

Показами до суплементации вітаміну А є профілактика та лікування гіпо- та авітамінозу. Профілактичні дози визначають відповідно до добової потреби організму людини в вітамінах. Застосування вітаміну А в лікувальних дозах має відбуватись під обов'язковим лікарським наглядом [14].

Для хворих на МВ згідно з протоколами європейських країн пропонуються щоденні профілактичні дози вітаміну А [12, 15, 16] (табл. 1).

Постійна сумплементация вітаміном А в рекомендованих дозах може призвести до його надлишку. З огляду на потенційну токсичність вітаміну А, замісна терапія вітаміном не має перевищувати 20 000 МО при низьких рівнях РЗП. Особливої уваги потребує-

Таблиця 1. Щоденні профілактичні дози вітаміну А для хворих на муковісцидоз

Вік дитини	Польща (МО)	Великобританія (МО)	Словацьчина (МО)		Європейський консенсус щодо харчування дітей із МВ (МО)	
			0–6 міс.	1000	1500	
0–12 міс.	2000–6000	4000 МО	6–24 міс.	2000–4000		
> 1 року	3000–10 000	4000–10 000	2–12 р.	5000	1–3 р.	5000
			> 12 р.	10 000–20 000	4–8 р.	5000–10 000
					> 8 р.	10 000

ють вагітні, оскільки дані досліджень свідчать про зв'язок між уживанням вітаміну А > 10 000 МО і вродженими вадами. При МВ необхідно визначати рівень вітаміну А на початку вагітності [13].

Вітамін А є есенціальним вітаміном, оскільки бере участь у багатьох життєво важливих фізіологічних процесах організму. Щоденна суплементация вітаміну А хворим на МВ є необхідною і рекомендована у протоколах усіх європейських держав. Недостатність, як і передозування, може призвести до ряду необоротних змін в організмі. Відповідна доза і частота вживання остаточно не визначені. Тому рекомендовано щорічне визначення рівня вітаміну А у хворих із МВ з подальшою індивідуальною корекцією дози.

Список літератури

1. Шадрін О.Г. Муковісцидоз у дітей раннього віку [Електронний ресурс] / О.Г. Шадрін // *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология*. — 2009. — 279 (тематический номер). — Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/8446
2. Pitts J. Improving Nutrition in the Cystic Fibrosis Patient / J. Pitts, J. Flack, J. Goodfellow // *J. Pediatr. Health Care*. — 2008. — Vol. 22(2). — P. 137-140.
3. Efficacy and tolerability of creon for children in infants and toddlers with pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis: an open-label single-arm, multicenter study / C. Colombo, C. Fredella, M. C. Russo [et al.] // *Pancreas*. — 2009. — Vol. 38. — P. 693-699.
4. Харчування у педіатрії / За ред. П.К. Самур, К. Кінг; пер. з англ.
3. Городенчук. — 4-те вид. — Л.: Медицина світу, 2012. — С. 244-256.
5. O'Neil C.M. Vitamin A supplementation for cystic fibrosis / C.M. O'Neil, E. Shevill, A.B. Chang // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2008. — (1). — CD006751.

6. D'Ambrosio D.N. Vitamin A Metabolism: An Update / D.N. D'Ambrosio, R.D. Clugston, W.S. Blaner // *Nutrients*. — 2011. — Vol. 3. — P. 63-103.

7. Ключников С.О. Витамин А и β-каротин: целесообразность применения в педиатрической практике / С.О. Ключников, Е.С. Гнетнева, Н.Л. Нечаева // *Педиатрия*. — 2007. — № 86(6). — С. 117-122.

8. Long-term oral beta-carotene supplementation in patients with cystic fibrosis — effects on antioxidative status and pulmonary function / P. Rust, I. Eichler, S. Renner, I. Elmadfa // *Ann. Nutr. Metab.* — 2000. — Vol. 44(1). — P. 30-37.

9. Гонський Я.І. Біохімія людини / Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — С. 111-115.

10. Carr S.B. The role of vitamins in cystic fibrosis / S.B. Carr, J. McBratney // *J. R. Soc. Med.* — 2000. — Vol. 93(38). — P. 14-19.

11. Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. // *Population*. — 2012. — Vol. 2. — P. 87-296.

12. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Standardy medyczne / J. Walkowiak, A. Pogorzelski, D. Sands [et al.] // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 6. — P. 352-378.

13. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus / M. Sinaasappel, M. Stern, J. Littlewood [et al.] // *Journal of cystic fibrosis*. — 2002. — Vol. 1. — P. 51-75.

14. Компендиум — онлайн-справочник лекарственных препаратов [Электронный ресурс]: [сайт] / Специализированное медицинское издательство ООО «Морион». — Режим доступа: <http://compendium.com.ua/info/62400>.

15. Саболова Г. Нутритивная терапия пациентов с цистическим фиброзом / Г. Саболова. — Slovenska asociacia cystickej fibrozy, 2007.

16. Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis 2011 [Электронный ресурс]: [сайт] / Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust. — Mode of access: <http://www.rbht.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-departments/paediatrics/childrencf/>

Отримано 03.09.13 □

Роговик Н.В.^{1,2}, Бобер Л.И.²

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

²Западноукраинский специализированный детский медицинский центр, г. Львов

РОЛЬ ВИТАМИНА А У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Резюме. Муковисцидоз — это наследственное моногенное экзокринное заболевание, которое проявляется чаще всего поражением бронхолегочной и пищеварительной систем. Поражение последней приводит к развитию дефицита жирорастворимых витаминов А, D, E и K в организме больного. Недостаток и избыток витамина А при этом заболевании может способствовать возникновению ряда патологических состояний и ухудшать течение болезни. Поэтому в протоколах всех европейских центров муковисцидоза рекомендуется проводить ежегодное определение уровней витамина А с последующей индивидуальной коррекцией дозы.

Ключевые слова: витамин А, муковисцидоз, нутритивный статус, мальабсорбция.

Rogovyk N.V.^{1,2}, Bober L.Y.²

¹Lviv National Medical University named after Danylo Galytsky

²West-Ukrainian Specialized Pediatric Medical Center, Lviv, Ukraine

THE ROLE OF VITAMIN A IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Summary. Cystic fibrosis is hereditary monogenic exocrine disease, which manifests itself most often by disorders in bronchopulmonary and digestive systems. The affection of the latter leads to deficiency of liposoluble vitamins A, D, E and K in the body of the patient. The lack and excess of vitamin A in this disease may contribute to a number of pathological states and aggravate the disease. Therefore, in the records of all European centers of cystic fibrosis it is recommended to carry out annual determination of the levels of vitamin A, followed by individual dose adjustment.

Key words: vitamin A, cystic fibrosis, nutritional status, malabsorption.