



Л.Д. Тодоріко, Я.І. Тодеріка, І.В. Єременчук, В.І. Сливка
Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Рівень вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень та оцінка його впливу на клінічний перебіг захворювання

Недостатність або дефіцит вітаміну D є дуже поширеним станом у загальній популяції населення, який пов'язаний із низкою несприятливих ефектів на організм. Додатки вітаміну D є недорогими і безпечними для вживання, що роблять їх привабливим терапевтичним варіантом як для лікарів, так і пацієнтів, особливо з груп ризику. Метаболіти вітаміну D відіграють важливу роль у злагодженій роботі імунної системи організму шляхом індукції міграції фагоцитів, модуляції Th1-Th2-клітинного балансу та диференціації T-регуляторних клітин.

Мета роботи – визначити рівень вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень та оцінити його вплив на клінічний перебіг захворювання.

Матеріали та методи. У рандомізоване дослідження типу випадок–контроль було залучено 45 хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень зі збереженою чутливістю та 30 практично здорових осіб контрольної групи. Рівень вітаміну D у сироватці крові досліджували за допомогою набору реагентів VD (Vitamin D) ELISA Kit (Optics Valley Biomedical Industrial Park, Wuhan, Китай (430075)) для кількісного виявлення вітаміну D у сироватці крові (номер EU2541, діапазон – 1,563–100,000 нг/мл).

Результати та обговорення. Установлено, що середній рівень концентрації 25(OH)D у сироватці крові хворих на туберкульоз легень становив $(18,46 \pm 4,23)$ нг/мл, у контрольній групі – $(28,834 \pm 5,79)$ нг/мл, різниця статистично значуща ($p = 0,001$). Багатофакторний аналіз із бінарною логістичною регресією виявив наявність сильного прямо пропорційного зв'язку між наявністю специфічного туберкульозного процесу та дефіцитом вітаміну D (< 20 нг/мл) (відношення шансів – 2,817; 95 % довірчий інтервал – 1,287–4,894 ($p < 0,005$)).

Висновки. У 94 % пацієнтів із туберкульозом легень із тяжким інтоксикаційним синдромом (7–10 балів) зареєстровано дефіцит вітаміну D. При туберкульозі з помірним інтоксикаційним синдромом (4–6 балів) 69,7 % пацієнтів мали дефіцит вітаміну D, при туберкульозі з легким інтоксикаційним синдромом (1–3 бали) – дещо менше пацієнтів (67,2 %).

Ключові слова

Туберкульоз легень, вітамін D, інтоксикаційний синдром, клінічний перебіг.

Недостатність або дефіцит вітаміну D є дуже поширеним станом у загальній популяції населення [2, 3], який пов'язаний із низкою несприятливих ефектів на організм. Додатки вітаміну D є недорогими і безпечними для вживання, що роблять їх привабливим терапевтичним варіантом як для лікарів, так і пацієнтів, особливо з груп ризику. Ці факти зумовили

інтерес наукової спільноти до оцінки імуномодельовального ефекту вітаміну D [9, 11].

Тривають численні дослідження впливу вітаміну D на саморегуляцію імунної системи, механізмів його дії та результатів застосування в схемах патогенетичного лікування [7, 10].

Станом на червень 2023 р. в базі даних PubMed (MeSH) зареєстровано 65 758 результатів пошуку

оцінки ролі вітаміну D та значне збільшення кількості наукових публікацій за останніх 20 років. Однак недостатньо досліджень, які доводять взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та резистентністю організму до інфекційних захворювань. Установлено роль вітаміну D у профілактиці пневмонії та зміцненні загального імунітету людини [11, 14]. Зокрема в метааналізі 25 клінічних досліджень (загальна кількість учасників 10933) доведено захисну дію вітаміну D при гострих легеневи́х інфекціях. Також показано, що добавки вітаміну D знизили ризик гострих респіраторних інфекцій (скориговане відношення шансів (аВШ) – 0,88, 95 % довірчий інтервал (ДІ) – 0,81–0,9; $p < 0,001$). Захисні ефекти спостерігали в осіб, які отримували вітамін D щодня або щотижня (аВШ – 0,81, 95 % ДІ – 0,72–0,91). Установлено, що серед пацієнтів, які отримували вітамін D щодня або щотижня, захисні ефекти вітаміну D були сильнішими в осіб із вихідною концентрацією $25(\text{ОН})\text{D} < 25$ нмоль/л (аВШ – 0,30; 95 % ДІ – 0,17–0,53) порівняно з $25(\text{ОН})\text{D} \geq 25$ нмоль/л (аВШ – 0,75; 95 % ДІ – 0,60–0,95; $p = 0,006$) [6]. Результати недавнього метааналізу, проведеного тією самою групою авторів із залученням 43 клінічних досліджень (48488 учасників), підтвердив захисний ефект добавок вітаміну D при щоденному дозуванні в еквівалентах добової дози 400–1000 МО при гострих респіраторних інфекціях [2, 6].

Деякі дослідники стверджують, що метаболіти вітаміну D відіграють важливу роль у злагодженій роботі імунної системи організму шляхом індукції міграції фагоцитів, модуляції Th1-Th2-клітинного балансу та диференціації T-регуляторних клітин [1, 12].

Результати низки досліджень свідчать, що вітамін D може бути корисним при лікуванні туберкульозу, розсіяного склерозу, а також для профілактики онкологічних захворювань [5, 14]. Показано, що, стимулюючи апоптоз, $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ може відігравати важливу роль у боротьбі з внутрішньоклітинними патогенами, наприклад, із *M. tuberculosis* (МБТ). Синтез у місці запалення $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ макрофагами та дендритними клітинами також відіграє ключову роль в опосередкуванні T-клітинних відповідей на вітамін D, що призводить до пригнічення запальних T-хелперів підтипу (Th)1 і супутньої індукції регуляторних T-клітин, які можуть пригнічувати не лише гуморальну, а й клітинну ланку імунної системи [9, 10].

Вітамін D бере участь у контролі адаптивної імунної відповіді. Майже всі клітини імунної системи експресують рецептори вітаміну D. Показано, що макрофаги, активовані T-клітини,

B-клітини, дендритні та ендотеліальні клітини, які вистилають верхні й нижні дихальні шляхи, можуть гідроксильовати $25(\text{ОН})\text{D}$ в активну форму [2, 8, 10]. Нейтрофіли експресують рецептори вітаміну D. За потреби частина $25(\text{ОН})\text{D}$ гідроксильовується з утворенням біологічно активного гормону $1,25$ -дигідроксिवітаміну D ($1,25(\text{ОН})_2\text{D}$). Установлено, що інтерферон- γ -активовані макрофаги індукують вивільнення $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$, який активує рецептори вітаміну D на макрофагах, пригнічуючи експресію ключових генів прозапальних білків [2]. Показано, що $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ пригнічує проліферацію та диференціювання активованих B-клітин людини [2], T-хелпери, це спричинює обмеження запальних процесів.

Деякі дослідження показали, що дефіцит вітаміну D (< 20 нг/мл) є поширеним станом і може бути ключовим чинником розвитку як гострих, так і хронічних інфекційних захворювань (сепсис, пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів та інфекції в місці хірургічного втручання). Більшість клітин (B-лімфоцити і T-лімфоцити, моноцити, дендритні клітини) мають специфічні рецептори вітаміну D. Вітамін D виявляє імуномодельовальну дію на відповідні клітини через вплив на специфічні рецептори вітаміну D. Дефіцит вітаміну D пов'язаний зі зниженням вродженого імунітету та підвищеним ризиком розвитку інфекційних захворювань, але позитивно впливає на широкий спектр мікробних інфекцій, таких як грампозитивні й грамнегативні бактерії, гриби, мікобактерії та віруси [2, 6, 7].

Мета роботи – визначити рівень вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень та оцінити його вплив на клінічний перебіг захворювання.

Матеріали та методи

У рандомізоване дослідження типу випадок–контроль було залучено 45 хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень зі збереженою чутливістю (основна група) та 30 практично здорових осіб (контрольна група).

Вік пацієнтів становив від 23 до 65 років. Більшість пацієнтів були чоловічої статі – 68,2 %.

Об'єктивні методи дослідження дали змогу виявити, що частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, частота дихання, індекс маси тіла варіювали залежно від поширеності патологічного процесу в легенях.

У всіх пацієнтів із туберкульозом легень під час госпіталізації в стаціонар, поряд з опитуванням, фізичним обстеженням, застосуванням загальноприйнятих клінічних, лабораторних, біохімічних, мікроскопічних, мікробіологічних, інструментальних досліджень, імуноферментним

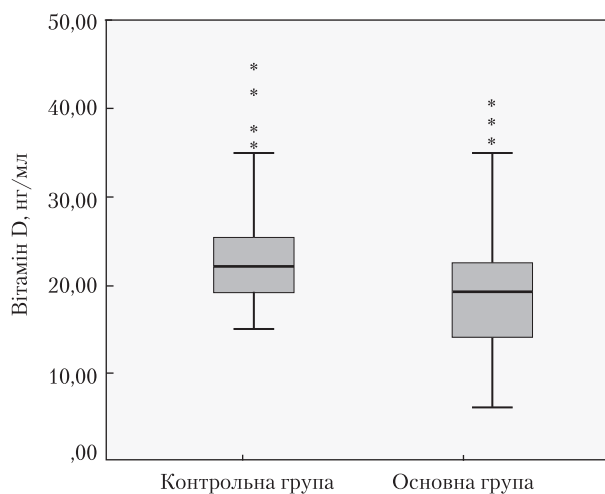


Рис. 1. Порівняльна характеристика середньої концентрації вітаміну D у сироватці крові 25-ОН між хворими на туберкульоз легень (основна група) і контрольною групою (ПЗО)

Примітка. * Величина мінливості даних над верхньою межею.

методом визначали рівень метаболітів вітаміну D у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізатора Merilizer EiaQuant № 081453 (Merik Diagnostic LTD, Індія) у Навчально-науковій лабораторії Буковинського державного медичного університету.

Для імуноферментного дослідження проводили забір крові в кількості 5 мл вранці натще. У перші дні плазму крові піддавали пасивному розморожуванню за температури 20 °C протягом 30 хв. Рівень вітаміну D у сироватці крові досліджували за допомогою набору реагентів VD (Vitamin D) ELISA Kit (Optics Valley Biomedical Industrial Park, Wuhan, Китай (430075)) для кількісного виявлення вітаміну D у сироватці крові (номер EU2541, діапазон — 1,563–100,000 нг/мл).

Оцінку рівня вітаміну D здійснювали відповідно до класифікації Міжнародного інституту медицини, а також методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: дефіцит вітаміну D — при рівні 25(OH)D у сироватці крові < 20 нг/мл, недостатній рівень — від 20 до 29 нг/мл, оптимальний рівень > 30 нг/мл. Нормальні показники вітаміну D становлять 30–100 нг/мл.

Результати та обговорення

Оцінка середнього вмісту вітаміну D у сироватці крові хворих на чутливий туберкульоз відносно показників групи контролю наведена у табл. 1.

За результатами нашого дослідження, середній рівень концентрації 25(OH) D у сироватці крові хворих на туберкульоз легень становив ($18,46 \pm 4,23$) нг/мл, у контрольній групі — ($28,834 \pm 5,79$) нг/мл, різниця статистично значуща ($p = 0,001$) (рис. 1).

Дефіцит вітаміну зареєстровано в 61,5 % пацієнтів основної групи та 38,5 % пацієнтів контрольної групи ($p < 0,001$; ВШ — 3,680; 95 % ДІ — 1,761–6,923), недостатність вітаміну D — відповідно у 74,6 та 43,4 % пацієнтів ($p < 0,001$).

Багатофакторний аналіз із бінарною логістичною регресією виявив наявність сильного прямо пропорційного зв'язку між наявністю специфічного туберкульозного процесу та дефіцитом вітаміну D (відношення шансів — 2,817; 95 % довірчий інтервал — 1,287–4,894 ($p < 0,05$)) (табл. 2).

За наявності тяжкого інтоксикаційного синдрому (7–10 балів) у 94 % пацієнтів із туберкульозом легень зареєстровано дефіцит вітаміну D і лише в 6 % — нормальний рівень вітаміну D.

Таблиця 1. Середній рівень вітаміну D у сироватці крові хворих на чутливий туберкульоз відносно показників контролю

	Основна група	Контрольна група	t -тест	p
25ОН Вітамін D (нг/дл)	$18,46 \pm 4,23$	$28,834 \pm 5,79$	0,432	< 0,001

Таблиця 2. Багатофакторний аналіз зв'язків між окремими клінічними показниками легень і рівнем вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом

Показник	Скориговане відношення шансів (95 % ДІ)	P-значення
Куріння в анамнезі	1,133 (0,501–2,984)	0,580
Супутні захворювання в анамнезі	0,031 (0,401–2,108)	0,721
Індекс маси тіла	1,875 (1,064–4,412)	0,034
Артеріальний тиск	4,675 (1,127–23,554)	0,021
Рівень цукру в крові натще	2,848 (0,752–8,347)	0,080
Рівень вітаміну D у сироватці крові	2,817 (1,287–4,894)	0,004

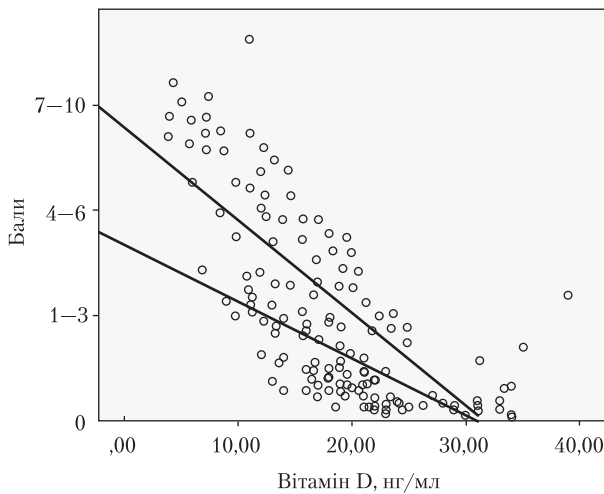


Рис. 2. Кореляція між рівнем вітаміну D у сироватці крові хворих на туберкульоз та виразністю виявів інтоксикаційного синдрому

При помірному інтоксикаційному синдромі (4–6 балів) в основній групі 69,7 % пацієнтів мали дефіцит вітаміну D, 20,8 % – недостатній рівень, 9,5 % – нормальний вміст.

За наявності легкого інтоксикаційного синдрому (1–3 бали) нормальний рівень вітаміну D зафіксовано в 67,2 % пацієнтів основної групи, недостатній рівень – у 23 %, дефіцит вітаміну D – у 9,8 %.

Установлено наявність сильного обернено пропорційного зв'язку між рівнем 25(OH)D у сироватці крові й тяжкістю інтоксикаційного синдрому в пацієнтів із чутливим туберкульозом легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів ($r = -0,589$; $p = 0,01$) (рис. 2).

Сироваткові рівні 25(OH)D були значно нижчими в пацієнтів із туберкульозом легень порівняно з контрольною групою ($p = 0,001$).

Доведено, що пацієнти з туберкульозом легень із виразним інтоксикаційним синдромом мають вищий ризик формування дефіциту вітаміну D. У кореляційному аналізі було враховано багато чинників, які можуть впливати на рівень вітаміну D у сироватці крові у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень.

За даними багатьох досліджень [4, 7, 9, 11], вітамін D виявляє протизапальну дію, знижуючи вироблення прозапальних цитокінів. Рівень вітаміну D у хворих на туберкульоз легень може бути зниженим із кількох причин. Ми припускаємо,

що низький вміст вітаміну D може впливати на патогенез туберкульозного запалення, а також на його зв'язок із супутніми захворюваннями. Однак триває дискусія, чи є це одним із наслідків хронічного запального процесу специфічного захворювання.

У нашому дослідженні виявлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та тяжкістю інтоксикаційного синдрому у хворих на туберкульоз легень. На нашу думку, низький рівень вітаміну D може бути наслідком системного хронічного запалення інфекційного генезу. За результатами багатофакторного лінійного регресійного аналізу ні стать, ні куріння в анамнезі, ні вживання алкоголю не визначено предикторами гіповітамінозу D. Однак виявлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та індексом маси тіла, а також між дефіцитом вітаміну D, артеріальним тиском і вмістом цукру в крові.

Отже, рівень 25(OH)D у сироватці крові значно нижчий у хворих на туберкульоз легень, ніж в осіб контрольної групи. Концентрація вітаміну D змінюється залежно від тяжкості інтоксикаційного синдрому. Установлено, що в пацієнтів із виразним інтоксикаційним синдромом у 94 % випадків виявлено дефіцит вітаміну D.

При туберкульозі легень різні чинники можуть впливати на рівень вітаміну D у сироватці крові, а також на різні метаболічні параметри. Проведене нами дослідження підтверджує доцільність перорального прийому вітаміну D у пацієнтів із туберкульозом легень та необхідність проведення корекції його дефіциту.

Висновки

У 94 % пацієнтів із туберкульозом легень із тяжким інтоксикаційним синдромом (7–10 балів) зареєстровано дефіцит вітаміну D. При туберкульозі з помірним інтоксикаційним синдромом (4–6 балів) 69,7 % пацієнтів мали дефіцит вітаміну D, при туберкульозі з легким інтоксикаційним синдромом (1–3 бали) – дещо менше пацієнтів (67,2 %).

Установлено наявність сильного обернено пропорційного зв'язку між рівнем 25(OH)D у сироватці крові й тяжкістю інтоксикаційного синдрому в пацієнтів із чутливим туберкульозом легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів ($r = -0,589$; $p = 0,01$).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – Л.Д. Тодоріко, Я.І. Тодеріка, І.В. Єременчук, В.І. Сливка; збір та опрацювання матеріалу, статистичне опрацювання даних – Я.І. Тодеріка, Л.Д. Тодоріко; написання тексту – Л.Д. Тодоріко, Я.І. Тодеріка, І.В. Єременчук; редактування тексту – Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук, В.І. Сливка.

Список літератури

1. Комісаренко ЮІ. Корекція вітаміном D₃ порушень метаболічних процесів у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів. Ukr Biochem J. 2014 Jan-Feb;86(1):111-6. doi: 10.15407/ubj86.01.111.
2. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. PLoS One. 2017 Feb 16;12(2):e0170791. doi: 10.1371/journal.pone.0170791.
3. Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):191-3.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;19(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553.
5. Luo BA, Gao F, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. Nutrients. 2017 Mar 20;9(3):307. doi: 10.3390/nu9030307.
6. Margineanu I, Butnaru T, Gafar F, et al. TB therapeutic drug monitoring – analysis of opportunities in Romania and Ukraine. Int J Tuberc Lung Dis. 2023;27(11):816-21. doi: 10.5588/ijtld.22.0667.
7. Mishra P, Parveen R, Bajpai R, Agarwal N. Vitamin D Deficiency and Comorbidities as Risk Factors of COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. J Prev Med Public Health. 2022 Jul;55(4):321-33. doi: 10.3961/jpmph.21.640.
8. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. Endocr Connect. 2019 Feb 1;8(2):R27-R43. doi: 10.1530/EC-18-0432.
9. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. Clin Biochem Rev. 2020 Dec;41(3):103-26. PMID: 33343045; PMCID: PMC7731935.
10. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan;96(1):53-8. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
11. Talebi F, Rasooli Nejad M, Yaseri M, Hadadi A. Association of Vitamin D status with the severity and mortality of community-acquired pneumonia in Iran during 2016-2017: A Prospective Cohort Study. Rep Biochem Mol Biol. 2019 Apr;8(1):85-90. PMID: 31334293. PMCID: PMC6590933.
12. Vykylyuk Y, Semianiv I, Nevynskyi D, Todoriko L, Boyko N. Applying geospatial multi-agent system to model various aspects of tuberculosis transmission. New Microbes New Infect. 2024 Apr 27;59:101417. doi: 10.1016/j.nmni.2024.101417.
13. Youssef DA, Ranasinghe T, Grant WB, Peiris AN. Vitamin D's potential to reduce the risk of hospital-acquired infections. Dermatoendocrinol. 2012 Apr 1;4(2):167-75. doi: 10.4161/derm.20789.
14. Żmijewski MA. Nongenomic Activities of Vitamin D. Nutrients. 2022 Dec 1;14(23):5104. doi: 10.3390/nu14235104.

L.D. Todoriko, Ya.I. Toderika, I.V. Yeremenchuk, V.I. Slyvka
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The Level of Vitamin D in Patients with Susceptible Pulmonary Tuberculosis and Evaluation of its Influence on the Clinical Course of the Disease

Vitamin D insufficiency or deficiency is defined as a very common condition in the general population. On the one hand, vitamin D deficiency is associated with several adverse health conditions, on the other hand, vitamin D supplements are inexpensive and safe to use, which makes it an attractive therapeutic option for both doctors and patients, especially for groups risk among the population. Several researchers claim that vitamin D metabolites play an important role in the coordinated work of the body's immune system by inducing the migration of phagocytes, modulating the Th1–Th2 cell balance, and differentiating T-regulatory cells.

Objective – to determine the level of vitamin D in patients with susceptible pulmonary tuberculosis and to evaluate its influence on the clinical course of the disease.

Materials and methods. The randomized case-control study included 45 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis of the lungs with preserved sensitivity and 30 practically healthy individuals (PHI) of the control group. The level of vitamin D in blood serum was examined using the VD (Vitamin D) ELISA Kit (Optics Valley Biomedical Industrial Park, Wuhan, China (430075)), for the quantitative detection of vitamin D in blood serum, number: EU2541, parameter: 1.563–100 ng/ml.

Results and discussion. According to the results of our study, it was established that the average level of 25(OH)D concentration in the blood serum of patients with pulmonary tuberculosis was (18.46 ± 4.23) ng/ml, in the control group it was (28.834 ± 5.79) ng/ml and was statistically significant (p = 0.001). Our multivariate studies with binary logistic regression showed a strong direct relationship between the presence of a specific tubercular process and vitamin D deficiency (< 20 ng/ml) (OR 2.817, 95 % CI 1.287–4.894, p < 0.005).

Conclusions. Vitamin D deficiency was noted in 94 % of patients with pulmonary tuberculosis with severe intoxication syndrome (7–10 points). In tuberculosis with moderate intoxication syndrome (4–6 points), 69.7 % of patients had a vitamin D deficiency, which practically did not differ from indicators in patients with mild intoxication syndrome (1–3 points) – 67.2 % of people.

Keywords: pulmonary tuberculosis, vitamin D, intoxication syndrome, clinical course.

Контактна інформація / Corresponding author

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фтизіатрії та пульмонології
<https://orcid.org/0000-0002-0117-6513>
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції/Received 09.05.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.07.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Тодоріко ЛД, Тодеріка ЯІ, Єременчук ІВ, Сливка ВІ. Рівень вітаміну D у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень та оцінка його впливу на клінічний перебіг захворювання. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:60-65. doi: 10.30978/TB2024-3-60.
- Todoriko L.D, Toderika Ya.I, Yeremenchuk I.V, Slyvka V.I. The Level of Vitamin D in Patients with Susceptible Pulmonary Tuberculosis and Evaluation of its Influence on the Clinical Course of the Disease. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;3:60-65. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-60>. Ukrainian.