

Научно-практический медицинский журнал

ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



PRACTICAL MEDICINE

The scientific and practical medical journal

Применение витамина D в клинической практике

WWW.PMARCHIVE.RU

WWW.MFVT.RU

16+

№ 5 (106)' 2017



«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА» № 5 (106) / 2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Решением Президиума ВАК журнал для практикующих врачей «Практическая медицина» включен в новую редакцию Перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (закключение президиума от 01.12.2016)

За 2016 год импакт-фактор журнала «Практическая медицина» – 0,481.

В рейтинге Science Index по тематике «Медицина и здравоохранение» – 31 место.

Учредители:



- Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ
- Медицинский издательский дом ООО «Практика»

Издатель: ООО «Практика»

ПРАКТИКА
МЕДИЦИНСКИЙ ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Директор: Д.А. Яшанин / dir@mfvf.ru
Выпускающий редактор: Г.И. Абдукаева / abd.gulnara@mail.ru
Руководитель отдела рекламы: Л.Ю. Рудакова/gmasternn@mail.ru

Адрес редакции и издателя:

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,
офис 219 «Д», а/я 142
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)
e-mail: mfvf@mfvf.ru
www.mfvf.ru / www.pmarhive.ru

Любое использование материалов без разрешения редакции запрещено. За содержание рекламы редакция ответственности не несет. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-37467 от 11.09.2009 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

В каталоге «Пресса России»
Агентства «Книга-Сервис» **37140**



Отпечатано в типографии:
«Orange Key»,
г. Казань, ул. Галактионова, д. 14
Дата подписания в печать: 30.08.2017
Дата выхода: 08.09.2017

Тираж 3 000 экз.

Главный редактор:

Мальцев Станислав Викторович — Заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор,
maltc@mail.ru

Ответственный секретарь:

Г.Ш. Мансурова, к.м.н., доцент,
gsm98@mail.ru

Научный консультант номера:

С.В. Мальцев, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия:

Р.А. Абдулхаков (Казань), д.м.н., профессор
А.А. Визель (Казань), д.м.н., профессор
Д.М. Красильников (Казань), д.м.н., профессор
Л.И. Мальцева (Казань), д.м.н., профессор
В.Д. Менделевич (Казань), д.м.н., профессор
В.Н. Ослопов (Казань), д.м.н., профессор
Н.А. Поздеева (Чебоксары), д.м.н.
А.О. Поздняк (Казань), д.м.н., профессор
Ф.А. Хабилов (Казань), д.м.н., профессор

Редакционный совет:

Р.И. Аминов (Дания), ст. науч. сотр., к.м.н.
А.Ю. Анисимов (Казань), д.м.н., профессор
И.Ф. Ахтямов (Казань), д.м.н., профессор
Л.А. Балыкова (Саранск), д.м.н., профессор, член-корр. РАН
А. Бредберг (Мальме, Швеция), д.м.н., доцент
К.М. Гаджиев (Азербайджанская Республика, Баку), д.м.н., профессор
Р.Х. Галеев (Казань), д.м.н., профессор
А.С. Галявич (Казань), д.м.н., профессор
Л.И. Герасимова (Чебоксары), д.м.н., профессор
П.В. Глыбочко (Москва), д.м.н., профессор, академик РАН
Ю.В. Горбунов (Ижевск), д.м.н., профессор
С.А. Дворянский (Киров), д.м.н., профессор
В.М. Делягин (Москва), д.м.н., профессор
В.Н. Красножен (Казань), д.м.н., профессор
Н.Н. Крюков (Самара), д.м.н., профессор
К. Лифшиц (США, Хьюстон), к.м.н., профессор
В.Г. Майданник (Украина, Киев), д.м.н., профессор
А.Д. Макацария (Москва), д.м.н., профессор, член-корр. РАН
И.С. Малков (Казань), д.м.н., профессор
Н.А. Мартусевич (Беларусь, Минск), к.м.н., доцент
М.К. Михайлов (Казань), д.м.н., профессор
С.Н. Наврузов (Узбекистан, Ташкент), д.м.н., профессор
В.А. Насыров (Киргизия, Бишкек), д.м.н., профессор
В.Ф. Прусаков (Казань), д.м.н., профессор
Н.Е. Ревенко (Республика Молдова, Кишинев), д.м.н., профессор
А.И. Сафина (Казань), д.м.н., профессор
В.М. Тимербулатов (Уфа), д.м.н., профессор, член-корр. РАН
В.Х. Фазылов (Казань), д.м.н., профессор
Р.Ш. Хасанов (Казань), д.м.н., профессор, член-корр. РАН
Р.С. Фассахов (Казань), д.м.н., профессор
А.П. Цибульский (Казань), д.м.н., профессор
Е.Г. Шарабрин (Нижегород), д.м.н., профессор

«PRACTICAL MEDICINE» № 5 (106) / 2017

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED MEDICAL JOURNAL

The decision of the Presidium of the HAC journal for practitioners «Practical medicine» is included in the new edition of the list of Russian refereed scientific journals, which should be published basic research results of dissertations for academic degrees of doctor and candidate of sciences (decision of presidium 01.12.2016)

In 2016 the impact factor of «Prakticheskaya meditsina» («Practical Medicine») Journal was 0.481. The Journal ranks 31 in «Medicine and Healthcare» section of Science Index.

Founders:



- Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia
- LLC «Praktika»

Publisher: LLC «Praktika»



Director: D.A. Yashanin / e-mail: dir@mfv.ru
Publishing editor: G.I. Abdukaeva / abd.gulnara@mail.ru
Head of advertising department: L.Yu. Rudakova / gmasternn@mail.ru

Editorial office:

420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,
office 219 «D», p/o box 142
tel. (843) 267-60-96
e-mail: mfv@mfv.ru,
www.mfv.ru/www.parchive.ru

This magazine extends among the broad audience of practising doctors at specialized exhibitions, thematic actions, in profile treatment-and-prophylactic establishments by address delivery and a subscription. All medical products advertised in the given edition, products of medical destination and the medical equipment have registration certificates and certificates of conformity.

ISSN 2072-1757 (print)
ISSN 2307-3217 (online)

Any use of materials without the permission of edition is forbidden. Editorial office does not responsibility for the contents of advertising material. The certificate on registration of mass-media ПИ № ФС77-37467 11.09.2009 y. Issued by the Federal Service for Supervision in sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.



SUBSCRIPTION INDEX:
37140 IN THE CATALOGUE
"PRESSA ROSSII"
OF KNIGA-SERVICE AGENCY
CIRCULATION: 3000 COPIES

Editor-in-chief:

S.V. Maltsev, Honored Scientist of the Russian Federation,
D. Med. Sc., Professor, maltc@mail.ru

Editorial secretary:

G.S. Mansurova, PhD, docent
gsm98@mail.ru

Scientific consultant of issue:

S.V. Maltsev, D. Med. Sc., Professor

Editorial Board:

R.A. Abdulkhakov (Kazan), D. Med. Sc., Professor
F.A. Khabirov (Kazan), D. Med. Sc., Professor
D.M. Krasilnikov (Kazan), D. Med. Sc., Professor
L.I. Maltseva (Kazan), D. Med. Sc., Professor
V.D. Mendelevich (Kazan), D. Med. Sc., Professor
V.N. Oslopov (Kazan), D. Med. Sc., Professor
N.A. Pozdeyeva (Cheboksary), D. Med. Sc.
A.O. Pozdnyak (Kazan), D. Med. Sc., Professor
A.A. Vazel (Kazan), D. Med. Sc., Professor

Editorial Council:

R.I. Aminov (Denmark), Senior Researcher, Ph.D.
A.Yu. Anisimov (Kazan), D. Med. Sc., Professor
I.F. Akhtyamov (Kazan), D. Med. Sc., Professor
L.A. Balykova (Saransk), D. Med. Sc., Professor, RAS corresponding member
A. Bredberg (Malmo, Sweden), MD, Docent
S.A. Dvoryanskiy (Kirov), D. Med. Sc., Professor
V.M. Delyagin (Moscow), D. Med. Sc., Professor
V.Kh. Fazylov (Kazan), D. Med. Sc., Professor
R.S. Fassakhov (Kazan), D. Med. Sc., Professor
K.M. Gadzhiev (Republic of Azerbaijan, Baku), D. Med. Sc., Professor
R.Kh. Galeev (Kazan), D. Med. Sc., Professor
A.S. Galyavich (Kazan), D. Med. Sc., Professor
L.I. Gerasimova (Cheboksary), D. Med. Sc., Professor
P.V. Glybochko (Moscow), D. Med. Sc., Professor, Academician of the RAS
Yu.V. Gorbunov (Izhevsk), D. Med. Sc., Professor
R. Sh. Khasanov (Kazan), D. Med. Sc., Professor, RAS corresponding member
V.N. Krasnozhen (Kazan), D. Med. Sc., Professor
N.N. Kryukov (Samara), D. Med. Sc., Professor
C. Lifschitz (USA, Houston), PhD, Professor
A.D. Makatsariya (Moscow), D. Med. Sc., Professor, RAS corresponding member
I.S. Malkov (Kazan), D. Med. Sc., Professor
N.A. Martusevich (Belarus, Minsk), PhD, docent
V.G. Maydannik (Ukraine, Kiev), D. Med. Sc., Professor
M.K. Mikhaylov (Kazan), D. Med. Sc., Professor
S.N. Navruzov (Republic of Uzbekistan, Tashkent), D. Med. Sc., Professor
V.A. Nasyrov (Kyrgyz Republic, Bishkek), D. Med. Sc., Professor
V.F. Prusakov (Kazan), D. Med. Sc., Professor
N.E. Revenko (Republic of Moldova, Kishinev), D. Med. Sc., Professor
A.I. Safina (Kazan), D. Med. Sc., Professor
E.G. Sharabrin (Nizhny Novgorod), D. Med. Sc., Professor
V.M. Timerbulatov (Ufa), D. Med. Sc., Professor, RAS corresponding member
A.P. Tsubulkin (Kazan), D. Med. Sc., Professor



СОДЕРЖАНИЕ

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, И.К. ТОМИЛОВА, А.В. ГИЛЕЛЬС Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин-D-зависимой патологии	4
Н.В. РЫЛОВА, С.В. МАЛЬЦЕВ, А.В. ЖОЛИНСКИЙ Роль витамина D в регуляции иммунной системы.....	10
Т.В. БУШУЕВА, Т.Э. БОРОВИК, Н.Г. ЗВОНКОВА, О.Л. ЛУКОЯНОВА, Н.Н. СЕМЕНОВА, В.А. СКВОРЦОВА, Г.В. ЯЦЫК, С.П. ЯЦЫК Роль питания в обеспечении витамином D	14
Л.И. МАЛЬЦЕВА, Э.Н. ВАСИЛЬЕВА, Т.Г. ДЕНИСОВА, Л.И. ГЕРАСИМОВА Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности	18
И.Н. ЗАХАРОВА, Л.Я. КЛИМОВ, С.В. МАЛЬЦЕВ, С.И. МАЛЯВСКАЯ, В.А. КУРЬЯНИНОВА, С.В. ДОЛБНЯ, И.В. ВАХЛОВА, О.А. ГРОМОВА, Е.Б. РОМАНЦОВА, Ф.П. РОМАНИК, Т.А. ШУМАТОВА, А.Н. КАСЬЯНОВА, А.В. ЯГУПОВА, Д.В. БОБРЫШЕВ, Е.А. СОЛОВЬЕВА, Е.Ю. КОРОЛЕВА, Н.Г. СУГАН, М.В. МОЗЖУХИНА, А.М. ЗАКИРОВА, Е.В. ГОЛЫШЕВА Обеспеченность витамином D и коррекция его недостаточности у детей раннего возраста в Российской Федерации (фрагмент Национальной Программы).....	22
И.Н. ЗАХАРОВА, Т.М. ТВОРОГОВА, Е.А. СОЛОВЬЕВА, Н.Г. СУГАН, Н.Э. АНТОНЕНКО, Н.Д. БАЛАШОВА, Н.К. КУУЛАР, В.В. МАРЧЕНКО, С.В. ПЕРОВА, В.Н. ПРОСТАКОВА, Н.Ю. СИМАКОВА, И.М. СИМОНЕНКО, С.В. ВАСИЛЬЕВА, М.В. МОЗЖУХИНА, Е.Ю. КОРОЛЕВА, А.В. РАХТЕЕНКО, Л.Я. КЛИМОВ, В.А. КУРЬЯНИНОВА, П. ПЛУДОВСКИ Недостаточность витамина D у детей города Москвы в зависимости от сезона года	28
И.В. ВАХЛОВА, Н.А. ЗЮЗЕВА Обеспеченность витамином D и эффективность его профилактического назначения у детей раннего возраста	31
А.М. ЗАКИРОВА, С.В. МАЛЬЦЕВ Обеспеченность витамином D детей из группы медико-социального риска	36
С.И. МАЛЯВСКАЯ, Г.Н. КОСТРОВА, Е.В. ГОЛЫШЕВА, А.В. СРЕЛКОВА, А.В. ЛЕБЕДЕВ, В.А. ТЕРНОВСКАЯ, Т.В. ПЯТЛИНА, А.Л. ТУРАБОВА, М.И. НИКИТИНА, Е.А. БУЛЫНА Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита в различных возрастных группах населения арктической зоны РФ	41
С.В. МАЛЬЦЕВ Рахит у детей – причины, диагностика, лечение.....	44
И.Л. НИКИТИНА, А.М. ТОДИЕВА, Т.Л. КАРОНОВА Метаболические риски у детей с ожирением и недостаточностью витамина D	48
Е.Б. РОМАНЦОВА, А.Ф. БАБЦЕВА, Е.П. БОРИСЕНКО, О.Б. ПРИХОДЬКО, Е.С. ТИМОФЕЕВА D-дефицитное состояние у часто болеющих детей в Амурской области	53
Г.Ш. МАНСУРОВА, С.В. МАЛЬЦЕВ Остеопороз у детей – роль кальция и витамина D в профилактике и терапии.....	55
Л.Я. КЛИМОВ, И.Н. ЗАХАРОВА, Л.М. АБРАМСКАЯ, М.В. СТОЯН, В.А. КУРЬЯНИНОВА, С.В. ДОЛБНЯ, А.Н. КАСЬЯНОВА, Ю.А. ДМИТРИЕВА, И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.Г. СУГАН, Р.А. ДУРДЫЕВА, Л.Д. КОЧНЕВА Витамин D и хронические заболевания кишечника: роль в патогенезе и место в терапии	59

CONTENT

O.A. GROMOVA, I.Yu. TORSHIN, I.K. TOMILOVA, A.V. GILEL Vitamin D metabolites: their role in the diagnosis and therapy of vitamin-D-dependent pathology.....	4
N.V. RULOVA, S.V. MALTSEV, A.V. ZHOLINSKIY Role of vitamin d in regulation of the immune system	10
T.V. BUSHUEVA, T.E. BOROVIK, N.G. ZVONKOVA, O.L. LUKOYANOVA, N.N. SEMENOVA, V.A. SKVORTSOVA, G.V. YATSYK, S.P. YATSYK The role of nutrition in vitamin D provision	14
L.I. MALTSEVA, E.N. VASILYEVA, T.G. DENISOVA, L.I. GERASIMOVA Provision with vitamin D and correction of its deficit during pregnancy.....	18
I.N. ZAKHAROVA, L.Ya. KLIMOV, S.V. MALTSEV, S.I. MALYAVSKAYA, V.I. KURYANINOVA, S.V. DOLBANYA, I.V. VAKHLOVA, O.A. GROMOVA, E.B. ROMANTSOVA, F.P. ROMANYUK, T.A. SHUMATOVA, A.N. KASYANOVA, A.V. YAGUPOVA, D.V. BOBRYSHV, E.A. SOLOVJEVA, E.Yu. KOROLEVA, N.G. SUGYAN, M.V. MOZZHUKHINA, A.M. ZAKIROVA, E.V. GOLYSHEVA Security of vitamin d and correction of its insufficiency in children of early age in the russian federation (fragment of the national program)	22
I.N. ZAKHAROVA, T.M. TVOROGOVA, E.A. SOLOVJEVA, N.G. SUGYAN, Antonenko N.E. ANTONENKO, N.D. BALASHOVA, N.K. KUULAR, V.V. MARCHENKO, S.V. PEROVA, V.N. PROSTAKOVA, N.Yu. SIMAKOVA, I.M. SIMONENKO, S.V. VASILJEVA, M.V. MOZZHUKHINA, E.Yu. KOROLEVA, A.V. RAKHTEENKO, L.Ya. KLIMOV, V.A. KURYANINOVA, P. PLUDOWSKI Insufficiency of vitamin D in children in the city of Moscow depending on the year season.....	28
I.V. VAKHLOVA, N.A. ZYUZEVA Vitamin D provision and evaluation of use preventive doses of vitamin D among infants	31
A.M. ZAKIROVA, S.V. MALTSEV Provision of vitamin D for children from the group of medical and social risk	36
S.I. MALYAVSKAYA, G.N. KOSTROVA, E.V. GOLYSHEVA, A.V. STRELKOVA, A.V. LEBEDEV, V.A. TERNOVSKAYA, T.V. PYATLINA, A.L. TURABOVA, M.I. NIKITINA, E.A. BULYINA Sufficiency of vitamin D and correction of its deficiency in various age groups of the population of the arctic zone of the russian federation.....	41
S.V. MALTSEV Rickets in children: its causes, diagnosis, treatment.....	44
I.L. NIKITINA, A.M. TODIYEVA, T.L. KARONOVA Metabolic risks in children with obesity and deficit of vitamin D	48
E.B. ROMANTSOVA, A.F. BABTSEVA, E.P. BORISENKO, O.B. PRIKHOD'KO, E.S. TIMOFEEVA D-deficiency state in sickly children in Amur oblast.....	53
G.Sh. MANSUROVA, S.V. MALTSEV Osteoporosis in children — the role of calcium and vitamin D in prevention and therapy.....	55
L.Ya. KLIMOV, I.N. ZAKHAROVA, L.M. ABRAMSKAYA, M.V. STOYAN, V.A. KURYANINOVA, S.V. DOLBANYA, A.N. KASYANOVA, Ya.A. DMITRIEVA, I.V. BEREZHNAJA, N.G. SUGYAN, R.A. DURDYEVA, L.D. KOCHNEVA Vitamin D and chronic bowel diseases: role in pathogenesis and place in therapy	59

УДК 577.161.22

О.А. ГРОМОВА¹, И.Ю. ТОРШИН², И.К. ТОМИЛОВА¹, А.В. ГИЛЕЛЬС¹¹Ивановская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Иваново²Московский физико-технический институт (государственный университет), г. Москва

Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин D-зависимой патологии

Контактная информация:

Громова Ольга Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Ивановской государственной медицинской академии, 153000, г. Иваново, Шереметевский пр., 8, тел. (4932) 41–65–25, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

В большинстве исследований по анализу взаимосвязи между витамином D и заболеваниями изучаются ассоциации только одного из метаболитов витамина D — 25-гидроксивитамина D3 (25(OH)D3). При этом потенциальные эффекты уровней других метаболитов витамина D остаются вне внимания большинства исследователей. В настоящей работе рассмотрены биотрансформации холекальциферола, возможные ошибки в оценке дефицита D (связанные со свойствами тех или иных метаболитов витамина D3), фундаментальная биологическая роль метаболитов витамина D3 и перспективы использования оценок уровня метаболитов витамина D3 для клинической диагностики.

Ключевые слова: метаболиты витамина D, диагностика гиповитаминоза D, «Аквадетрим».

O.A. GROMOVA¹, I.Yu. TORSHIN², I.K. TOMILOVA¹, A.V. GILELS¹¹Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo²Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Moscow

Vitamin D metabolites: their role in the diagnosis and therapy of vitamin D-dependent pathology

For correspondence:

Gromova O.A. — D. Med. Sc., Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of Ivanovo State Medical Academy, 8 Sheremetevskiy prospekt, Ivanovo, Russian Federation, 153000, tel. (4932) 41–65–25, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

In most studies on the relationship between vitamin D and diseases, only one of the metabolites of vitamin D—25-hydroxyvitamin D3 (25(OH)D3) is studied. In this case, the potential effects of levels of other metabolites of vitamin D remain outside the attention of most researchers. In the present work, biotransformation of cholecalciferol, possible errors in estimation of deficiency D (associated with the properties of various metabolites of vitamin D3), the fundamental biological role of vitamin D3 metabolites and prospects for using vitamin D3 metabolite levels for clinical diagnosis are considered.

Key words: metabolites of vitamin D, diagnosis of hypovitaminosis D, Aquadetrim.

За последнее десятилетие было показано, что достаточная обеспеченность организма витамином D, помимо поддержания здоровья костной и мышечной ткани, также необходима и для профилактики множества других заболеваний [1]. В результате отмечается резкое возрастание количества анализов крови на содержание витамина D. Как правило, для оценки статуса пациента по витамину D измеряются концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови.

К настоящему времени установлено существование более 50 метаболитов витамина D. Однако только два метаболита витамина D3 — 25-гидроксивитамин D3 («25(OH)D3» или просто «25(OH)D») и 1,25-дигидроксивитамин D3 («1,25(OH)2D3» или «1,25(OH)2D») — получили наибольшее внимание исследователей [2]. Более того, подавляющее большинство эпидемиологических и клинических исследований ограничиваются измерениями только одного метаболита — 25(OH)D. Поэтому весьма интересные и важные ассоциации показателей здоровья с концентрациями других метаболитов витамина D упускаются [3].

Традиция исследования только одного метаболита, 25(OH)D, связана с тем, что именно этот метаболит наиболее отчетливо ассоциирован с показателями здоровья костной ткани. Например, анализ ассоциаций уровней метаболитов витамина D в сыворотке крови с минеральной плотностью кости (МПК) показал, что только 25(OH)D был ассоциирован с более высокой МПК ($P=0.054$, $n=1773$, 18–50 лет). Данный показатель весьма информативен: разница в МПК между подгруппами пациентов с 25(OH)

$D < 20$ нг/мл и $25(OH)D \geq 30$ нг/мл составила -8.1 г/см³ (95% ДИ $-15. -1.4$) [4].

Другой причиной использования концентраций 25(OH)D, как единственного биохимического маркера статуса витамина D, является то, что прием препаратов витамина D в большей степени повышает именно уровни 25(OH)D. Например, дозозависимые эффекты приема препаратов на основе различных метаболитов витамина D на метаболизм витамина D метаболитов и абсорбцию кальция были исследованы в группе детей ($n=323$). Группа была рандомизирована на плацебо или прием 400, 1000, 2000 и 4000 МЕ/сут витамина D в течение 12 недель. Во всех группах, принимавших витамин D, отмечено выраженное увеличение концентрации 25(OH)D (например, $+76$ нмоль/л для 4000 МЕ/сут), в то время как изменения, например, концентрации 1,25(OH)2D3 в крови не были достоверными ($P > 0.05$) [5].

Тем не менее информация об уровнях других метаболитов имеет и фундаментальное, и клиническое значение. В частности, такие метаболиты витамина D, как 1,24R,25(OH)3D3, 1,25S,26(OH)3D3, 1,25(OH)3D3 стимулируют адсорбцию кальция костной тканью и характеризуются синергидным противорахитическим эффектом [6]. Подчеркнем, что всасыванию кальция способствуют именно метаболиты холекальциферола, а не сам витамин D3. Достоверный эффект на повышение всасывания кальция, например от кальцитриола 1,25(OH)2D, наблюдался даже при самой низкой дозе (0.5 мкг/сут), в то время как эффект от приема витамина D3 отмечен только при самой

Рисунок 4. Распределения уровней нескольких метаболитов витамина D в начале и в конце исследования. Представлены распределения частот значений концентраций метаболитов на день 0 и на день 180 для (а) холекальциферола, (б) 25(OH)D и (в) 24,25(OH)2D. Примечание: светло-серый цвет указывает на перекрытые данные на день 0 и 180

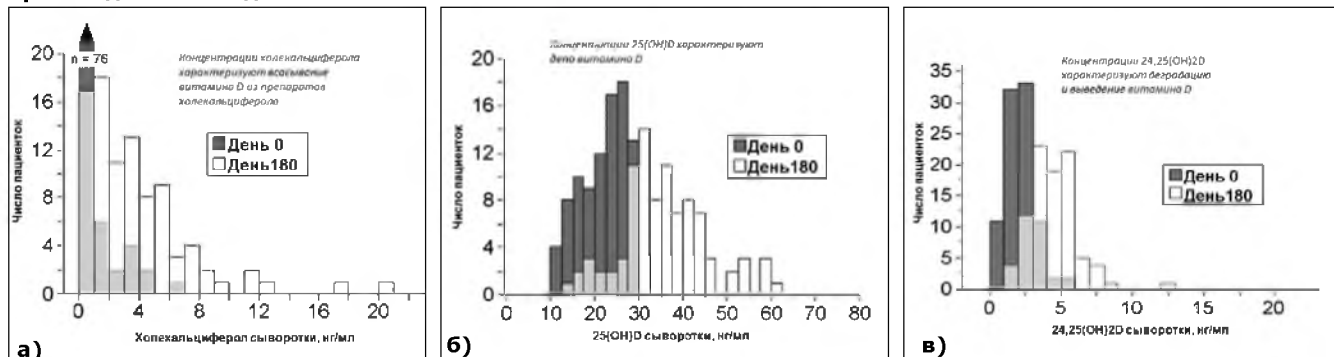
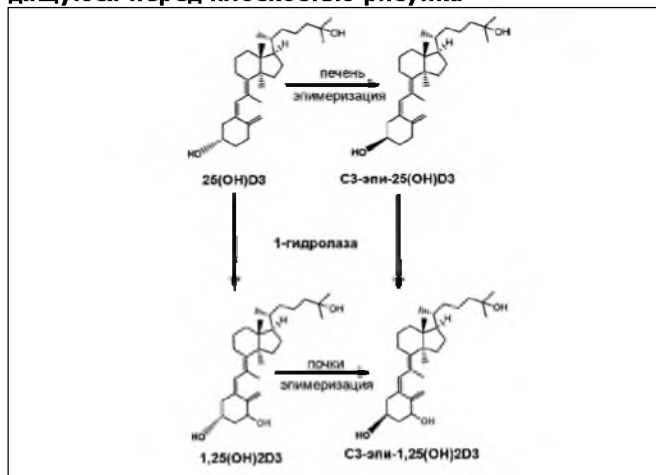


Рисунок 5. Реакции эпитеризации метаболитов витамина D с образованием соответствующих стереоизомеров. Пунктирный треугольник к группе «ОН» обозначает химическую связь, находящуюся за плоскостью рисунка. Сплошной треугольник к группе «ОН» обозначает химическую связь, находящуюся перед плоскостью рисунка



Отсутствие корреляции обусловлено фундаментальными физиологическими причинами. Во-первых, концентрации 25(OH)D3 на несколько порядков выше, чем концентрации 1,25(OH)2D3. Поэтому даже при очень низких уровнях 25(OH)D3 в крови, имеющееся количество 25(OH)D3 позволяет поддерживать концентрации 1,25(OH)2D3 на требуемом уровне.

Во-вторых, 1,25(OH)2D3 является высокоактивным стероидным гормоном и его уровни жестко регулируются посредством физиологических систем организма. В частности, как было отмечено выше, при избытке 1,25(OH)2D3 активируется экспрессия гена 24-гидроксилазы CYP24A1, что приводит к деградации молекулы 1,25(OH)2D3.

Жесткая регуляция уровней 1,25(OH)2D3 является характерной физиологической особенностью данного метаболита, как у человека, так и у животных, проживающих в весьма различных географических зонах, вне зависимости от инсоляции. Например, концентрации более 10 различных молекул метаболита в сыворотке крови (в т. ч. метаболитов витамина D), были измерены у 12 диких видов кошачьих, включая степную рысь (*Felis caracal*), гепарда (*Acinonyx jubatus*), пуму (*Felis concolor*), котарыболова (*Felis viverrinus*), леопарда (*Panthera pardus*), льва (*Panthera leo*), оцелота (*Felis pardalis*), манула (*Felis manul*), барханного кота (*Felis margarita*), сервала (*Felis serval*), снежного барса (*Panthera uncia*) и тигра (*Panthera tigris*). Анализ проб крови на содержание общего холестерина, триацилглицеридов, ЛПВП- и ЛПНП-холестерина, 25(OH)D и 1,25(OH)2D, ретиноидов, токоферолов и каротиноидов указал на достоверные межвидовые раз-

личия в уровнях всех метаболитов, кроме 1,25(OH)2D [15]. Заметим, что установленные в данном исследовании уровни кальцитриола у кошачьих (30–130 пмоль/л) вполне соответствуют нормам кальцитриола для человека (42–169 пмоль/л).

Хроническая почечная недостаточность характеризуется существенным снижением биосинтеза кальцитриола 1,25(OH)2D3 из 25(OH)D3. Однако известно, что биологическая активность кальцитриола снижается при уремии, как за счет снижения экспрессии рецепторов витамина D, так и вследствие нарушения взаимодействия рецепторов витамина D с ДНК из-за избытка мочевины и мочевой кислоты при уремии [16]. Поэтому состояние здоровья почек у конкретного пациента является одним из важнейших факторов, определяющий отклик пациентов на терапию препаратами холекальциферола.

У разных пациентов прием витамина D приводит к разной величине отклика уровней 25(OH)D в сыворотке крови. Эта изменчивость отражает, помимо состояния почек, различия в интенсивности процессов всасывания витамина D (уровни холекальциферола) и деградации витамина D (уровни 24,25(OH)2D, кальцитриевой кислоты и др.). Несмотря на эти очевидные различия в фармакокинетическом отклике на препараты витамина D, практически все клинические исследования и рекомендации экспертов подразумевают назначение фиксированных доз витамина D для всех пациентов [17].

Также важно отметить, что определение уровней различных метаболитов витамина D позволяют выяснить различные аспекты фармакокинетического отклика организма на прием витамина. Например, в группе женщин с маргинальным дефицитом витамина D (n=91, 25(OH)D < 30 нг/мл) участницы получали витамин D3 (2500 МЕ/сут) в течение 6 месяцев [17]. Отмечено достоверное увеличение концентраций всех метаболитов витамина D (рис. 4).

Тем не менее значимость этих изменений уровней метаболитов была различной. Так, динамика уровней холекальциферола показывает, что пациентки, обследованные в работе [17], не принимали препаратов витамина D до начала исследования, а содержание холекальциферола в их рационе было минимальным.

Возрастание уровней 25(OH)D в динамике обсуждаемого исследования указывает на то, что нижняя граница нормы 25(OH)D (30 нг/мл) у значительной части пациентов была достигнута только через 6 месяцев терапии. У пациенток с 25(OH)D < 30 нг/мл даже после 6-месячного курса терапии можно предположить наличие нарушений функции печени, в которой собственно и происходит биосинтез 25(OH)D.

Возрастание уровней 24,25(OH)2D в динамике исследования указывает на возрастание общей интенсивности гомеостаза витамина D. Оценка уровней 24,25(OH)2D, наряду с уровнями холекальциферола и 25(OH)D, может являться эффективным способом подбора дозы витамина D у индивидуальных пациентов.

Достаточно интересной подгруппой метаболитов витамина D, возникающих в результате биотрансформаций, являются так называемые эпимеры витамина D. Эпимерами на-

зываются стереоизомеры, то есть молекулы с одинаковой структурой химических связей, но с различной стереохимической конфигурацией (левовращающей, правовращающей). Например, C3-эпимеры витамина D отличаются от известных метаболитов витамина D только конфигурацией гидроксильной группы у 3-го атома углерода стероидного ядра. Так, метаболиту 25(OH)D3 соответствует C-3-эпимер 3-эпи-1,25(OH)2D3 (3-эпи-25-(OH)D3). Молекула 3-эпи-25-(OH)D3 также может подвергаться 1-гидроксилированию с образованием 3-эпи-1,25(OH)2D3, который в свою очередь связывается с рецептором витамина D (VDR). Хотя связывание 3-эпи-1,25(OH)2D3 VDR рецептором происходит с меньшим сродством по сравнению с 1,25(OH)2D3, данный C3-эпимер кальцитриола все равно активирует транскрипцию витамин-D-зависимых генов [18].

Многие из эпимеров витамина D, во-первых, являются эндогенными (т. е. синтезируются в организме), и, во-вторых, могут характеризоваться существенно различными биологическими свойствами. Например, 3-эпи-1,25(OH)2D3, обнаруживаемый в концентрациях более 2.0 нг/мл у 41% здоровых добровольцев, характеризуется столь же сильным эффектом в подавлении секреции ПТГ, как и 1,25(OH)2D3. Однако 3-эпи-1,25(OH)2D3 характеризуется гораздо более слабыми кальцеицическими эффектами, чем сам кальцитриол [19] (рис. 5). Поэтому существование эпимеров несколько усложняет точное измерение концентраций метаболитов витамина D и приводит к завышенным оценкам уровней метаболитов.

Такие метаболиты витамина D, как холекальциферол, 25(OH)D3 и 1,25(OH)2D3, характеризуются существенно различными фармакокинетическими свойствами. Воздействие приема препаратов холекальциферола, 25(OH)D3 и 1,25(OH)2D3 на уровни метаболитов витамина D в крови было изучено у здоровых добровольцев (n=116, 28+/-4 лет, потребление молока <500 мл/сут, 25(OH)D 67+/-25 нмоль/л). Участники были рандомизированы на получение D3 (25, 250 или 1250 мкг/сут, 8 нед.), 25(OH)D3 (10, 20 или 50 мкг/сут, 4 нед.) и 1,25(OH)2D3 (0.5, 1.0 или 1.0 мкг/сут, 2 нед.).

При приеме холекальциферола у пациентов повышались уровни холекальциферола и 25(OH)D, но не уровни кальцитриола (1,25(OH)2D3). При приеме 25(OH)D3 повышались только уровни 25(OH)D3, а при приеме 1,25(OH)2D3 — только уровни 1,25(OH)2D [20]. Были получены следующие оценки средних эффектов лечения здоровых взрослых (70 кг) для типично используемых дозировок этих метаболитов витамина D:

- 8-недельный курс витамина D3 10 мкг/день (400 МЕ/сут) повышает концентрацию холекальциферола в сыворотке крови на 4 нг/мл, а концентрацию 25(OH)D — на +4.4 нг/мл;
- 4-недельный курс 25(OH)D3 (20 мкг/сут) повышает уровень 25(OH)D на +38 нг/мл;
- 2-недельный курс 1,25(OH)2D3 (0.5 мкг/сут) повышает уровень 1,25(OH)2D на +17 нмоль/л [20].

Метаболиты витамина D3 и возможные ошибки при оценке дефицита D

Для определения уровня витамина D чаще всего используется хемилюминесцентный иммуноанализ, в котором для распознавания молекул используются моноклональные антитела. Поэтому на точность измерения уровней 25(OH)D3 могут существенно влиять и другие метаболиты витамина D, весьма схожие с 25(OH)D3 по химической структуре и ошибочно распознаваемые «моноклональным» антителом как 25(OH)D3.

Например, при обследовании группы пациентов установлены следующие диапазоны значений концентраций различных метаболитов: 25(OH)D3 — 7-60 нг/мл, 1,25(OH)2D3 10-100 пг/мл; 3-эпи-25(OH)D3 — 0.1-4.5 нг/мл [21]. Заметим, что при использовании стандартных тестов невозможно отличить молекулы 25(OH)D3 и 3-эпи-25(OH)D3 в крови. Поэтому получаемые значения 25(OH)D3 могут быть завышены на 0.1-4.5 нг/мл за счет 3-эпи-25(OH)D3.

Более детальное исследование взаимосвязей концентраций различных метаболитов D3 подтверждает этот вывод. Оценка точности определения 25-гидроксивитамина D в крупномасштабном клинико-эпидемиологическом ис-

следовании (n=1100) показала, что концентрации 3-эпи-25-(OH)D3 и 24,25(OH)2D3 в высокой степени коррелируют с концентрацией 25(OH)D3 в крови (r=+0.95). При этом концентрации каждого из этих метаболитов составляют 8...11 % от концентрации 25(OH)D3 [22]. Таким образом, измеряемые концентрации 25(OH)D3 могут быть завышены на 16...22 % (что составляет, в среднем 5-8 нг/мл). У детей до 6 месяцев метаболиты могут составлять большую часть и завышать уровень 25(OH)D3 до 60 %.

Биологическая роль метаболитов витамина D3 и данные фундаментальных исследований. Даже в случае наиболее исследованного эффекта витамина D (а именно воздействие на гомеостаз костной ткани) биологически активным оказывается не только кальцитриол. Например, метаболиты витамина D3 стимулируют остеогенную дифференцировку клеток пульпы зуба человека и клеток зубного фолликула. Установлено, что 1,25(OH)2D3 (в концентрациях 10...100 нМ) и 25(OH)D3 (500 нМ) могут быть использованы в качестве индукторов остеогенеза зубов [23]. Применение метаболитов витамина D3 способствовало активации процесса биоминерализации (рис. 6).

Метаболиты витамина D, гидроксилированные по 24-му атому углерода стероидного ядра (такие как 24,25(OH)2D3), играют важную роль в заживлении переломов. В эксперименте дефицит активности цитохрома Cyp24a1, гидроксилирующего метаболиты витамина D по атому C-24, задерживает заживление перелома. Делеция гена CYP24A1 приводит к существенной задержке минерализации хрящевой матрицы и сопровождается снижением экспрессии генов-маркеров хондроцитов [24].

В росте хряща принимают участие различные метаболиты витамина D3. Уровни интерлейкина-1 в ростовой пластине хряща регулируются 1,25(OH)2D3 и 24,25(OH)2D3 [25]. Эпифизарные хондробласты содержат специфические рецепторы для 24R,25(OH)2D3, в то время как диафизарные остеобласты содержат специфические рецепторы для 1,25(OH)2D3. Во время эмбриогенеза и на ранних этапах постнатального развития почки реагируют сначала на 24,25(OH)2D3, а затем на 24,25(OH)2D3 и на 1,25(OH)2D3. Почки взрослого человека реагируют только на 1,25(OH)2D3. Эпифизарные и диафизарные хондробласты на любой стадии развития реагируют на 24,25(OH)2D3, тогда как остеобласты реагируют только на 1,25(OH)2D3. Таким образом, например, метаболит 24,25(OH)2D3 является одним из центральных факторов созревания хряща, особенно в период раннего постнатального развития [26].

В эксперименте метаболиты витамина D ингибируют вирус гепатита C — холекальциферол (D3), 25(OH)D3 и 1,25(OH)2D3 проявляли антивирусную активность в ми-

Рисунок 6. Биоминерализация клеток зубного фолликула (КЗФ) при воздействии метаболитов витамина D3. Окрашивание клеток, в которых был стимулирован остеогенез, производилось ализариновым красным. Проведено сравнение с дексаметазоном (глюкокортикостероид, наиболее часто используемый для индукции остеогенеза)

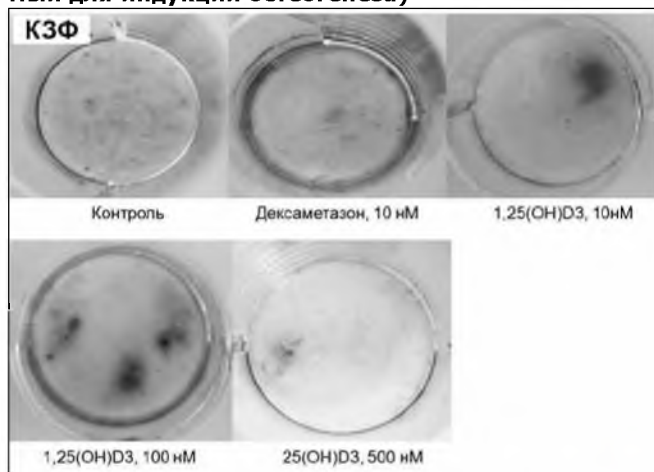


Рисунок 7. Холекальциферол (D3) стабилизирует межклеточные контакты. Эндотелиальные монослои клеток были подвержены действию провоспалительных IL-1бета и ФНО-альфа в присутствии контроля (DMSO, диметилсульфоксид; 7-DHC, 7-дигидрохолестерин) или D3. Клетки фиксировали и VE-кадгерин визуализировали с помощью иммуофлуоресцентной маркировки с последующим автоматизированным сбором и количественным анализом получаемых изображений. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, * $p < 0.001$**

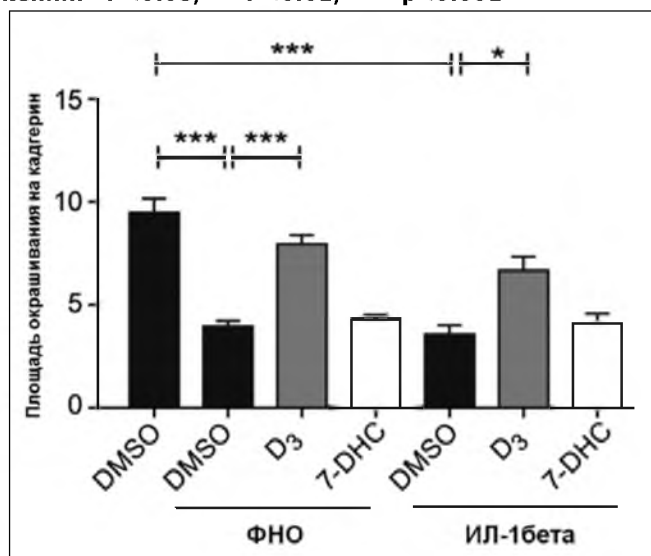
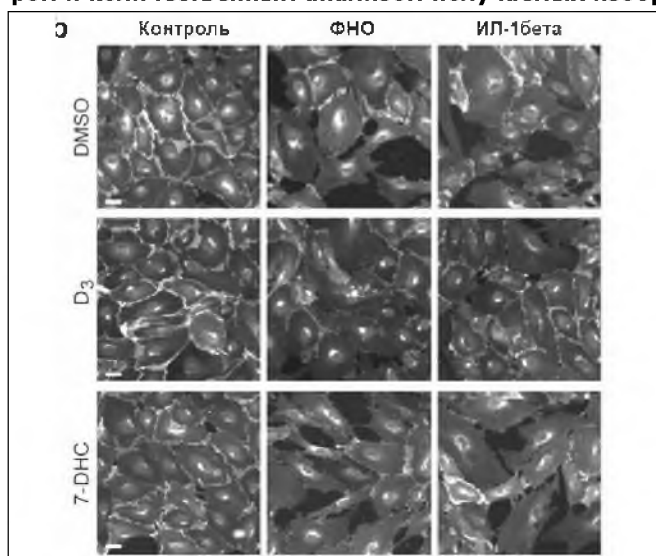


Рисунок 8. Частота уровней 25(ОН)D<30 нмоль/л у пациентов с различными подтипами анемии (в %) ** $P < 0.01$; * $p < 0.001$ в сравнении с группой без анемии**

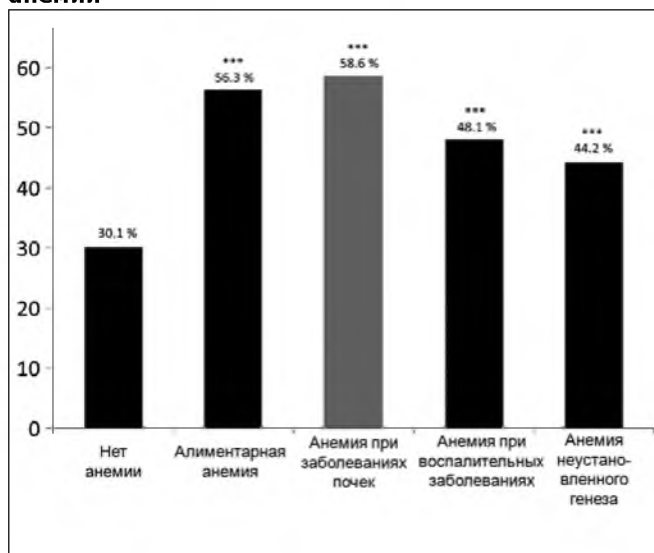
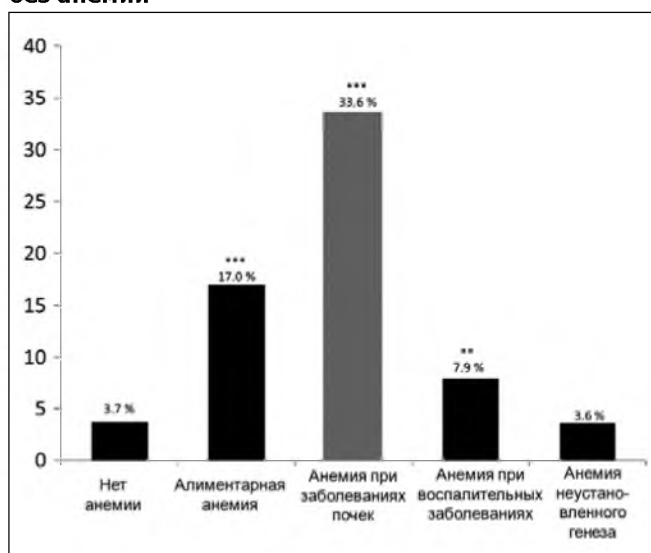


Рисунок 9. Частота уровней 1,25(ОН)2D<40 пмоль/л у пациентов с различными подтипами анемии (в %). ** $P < 0.01$; * $p < 0.001$ в сравнении с участниками без анемии**



кромольарном диапазоне концентраций. Сниженные концентрации 25(ОН)D3 ассоциированы с уменьшением ответной реакции организма на терапию интерфероном и рибавирином [27].

Тучные клетки преобразуют 25(ОН)D3 в 1,25(ОН)2D3 посредством цитохрома CYP27B1 и оба этих метаболита витамина D подавляют индуцируемые IgE провоспалительные реакции тучных клеток [28].

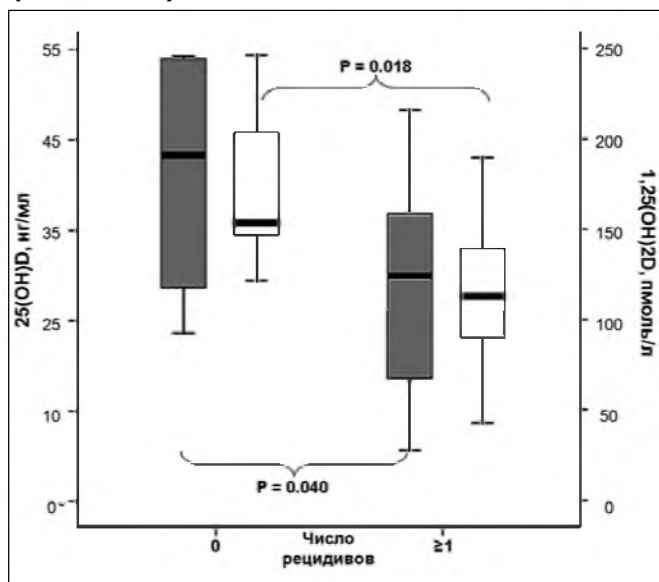
Метаболиты D3, 25(ОН)D3 и 1,25(ОН)2D3 стабилизируют структуру эндотелия сосудов при физиологически значимых концентрациях. При этом эффекты метаболитов не зависят от «канонической» экспрессии генов, происходящей при активации рецептора витамина D (VDR) [29]. Холекальциферол (D3) усиливал целостность межклеточных соединений, измеренных с помощью иммуоцитохимического окрашивания белка межклеточного взаимодействия кадгерина на фоне деструктивного воздействия провоспалительных цитокинов IL-1бета и ФНО-альфа. Таким образом, D3 ингибирует дестабилизирующее воздействие провоспалительных цитокинов на межклеточные соединения в эндотелии (рис. 7.).

Витамин D и его метаболиты ингибируют пролиферацию раковых клеток ($p < 0.001$) [30], чему имеются и клинические подтверждения. Так, низкие уровни 25(ОН)D (< 25 нг/мл) наряду с ожирением, являются независимыми факторами риска смертельного исхода у пациентов со злокачественной аденомой простаты ($n = 1822$, OR: 1.6, 95% ДИ 1.1...2.4, $P = 0.006$) [31], в то время как не было установлено ассоциации с уровнем 1,25(ОН)2D.

Уровни метаболитов витамина D3 и клиническая диагностика различной патологии

Как было отмечено ранее, более правильной процедурой исследования клинических эффектов витамина D было бы одновременное определение уровней всех известных метаболитов витамина D [21]. Обоснованием этого положения являются результаты клинических исследований, которые указывают уровни тех или иных метаболитов витамина D как независимых факторов риска патологий. Например, в когорте пациентов, направленных на коронарную ангиографию ($n = 3299$), установлены независимые достоверные ассоциации различных метаболитов вита-

Рисунок 10. Уровни метаболитов витамина D у пациентов с рассеянным склерозом (N=31; длительность заболевания ≤5 лет, балл EDSS≤3.5). Показаны данные для 25(OH)D3 (серый цвет) и 1,25(OH)2D3 (белый цвет)



мина D с субклинической анемией (гемоглобин <125 г/л, 16 % участников). Пациенты с 25(OH)D <12 нг/мл (34 % пациентов) имели на -6 г/л более низкие уровни гемоглобина (O.P. 1.5, 95 % ДИ 1.2-2.0, рис. 8) [21].

В подгруппе пациентов с уровнями 1,25(OH)2D <40 пмоль/л (5.4 %), по сравнению с подгруппой пациентов с 1,25(OH)2D >70 пмоль/л, гемоглобин был на -13 г/л ниже (O.P. 3.6, 95 % ДИ 2.3 -5.5). Риск анемии был выше у пациентов с сочетанным дефицитом метаболитов 25(OH)D и 1,25(OH)2D (O.P. 5.1, 95 % ДИ 2.7-9.8). У пациентов с анемией на фоне хронической патологии почек отмечены самые высокие показатели распространенности дефицита метаболитов 25(OH)D и 1,25(OH)2D [21] (рис. 9).

Уровни метаболитов витамина D ассоциированы с риском анемии и у пациентов, готовящихся к аорто-коронарному шунтированию (n = 3615). Как известно, даже субклиническая форма предоперационной анемии (гемоглобин <125 г/л, встречалась у 27% пациентов) является независимым фактором риска послеоперационных осложнений. У пациентов с 25(OH)D <12 нг/мл средние концентрации гемоглобина были на 0.5 г/дл ниже, чем у пациентов с 25(OH)D >20 нг/мл (p < 0.001). Средние концентрации гемоглобина были на 12 г/л ниже у пациентов с 1,25(OH)2D <40 пмоль/л, чем у пациентов с 1,25(OH)2D >70 пмоль/л (p < 0.001). Риск анемии был наибольшим у пациентов с дефицитом как 25(OH)D, так и 1,25(OH)2D (O.P. 3.6, 95 % ДИ 2.4...5.4) [32].

Концентрации 1,25(OH)2D ассоциированы с риском метаболического синдрома (n=2096). Участники с уровнями 25(OH)D более 30 нг/мл и 1,25(OH)2D более 38 пг/мл продемонстрировали значительно более низкие шансы метаболического синдрома (O.P. 0.4, 95 % ДИ 0.2-0.7) по сравнению со всеми другими участниками [33].

Уровни метаболитов витамина D в сыворотке крови ассоциированы с частотой рецидивов и инвалидностью у пациентов с рассеянным склерозом (n=267). Уровни 25(OH)D3 были достоверно ниже у пациентов с прогрессирующим фенотипом заболевания по сравнению с рецидивирующим-ремитирующим фенотипом (-12 нг/мл, P=0.04). Ассоциация была достоверна и для уровней 1,25(OH)2D3 (-40 пмоль/л, P=0.018). В то же время низкие уровни 25(OH)D3 были ассоциированы высоким баллом по шкале EDSS (расширенная шкала Куртцке для оценки степени инвалидизации), в то время как уровни 1,25(OH)2D3 не были достоверно ассоциированы с баллом по шкале EDSS [34] (рис. 10).

Гипотония мышц ассоциирована с низким уровнем в сыворотке крови метаболитов витамина D. Так, уровни

25-гидроксивитамина D (r=0.24; p=0.0004) и 1,25-дигидроксивитамина D (r=0.14; p=0.045) коррелировали с показателями мышечной силы у мужчин. У женщин только 1,25-гидроксивитамина D был достоверно ассоциирован с силой мышц (r=0.22; p=0.03) [35].

Низкие уровни метаболитов витамина D3 в сыворотке крови ассоциированы с ревматоидным артритом. В группе пациенток (n=143) у 16 % отмечен глубочайший дефицит витамина D — уровни 25(OH)D менее 5 (!) нг/мл. В зимний сезон у 73 % пациенток отмечены уровни 25(OH)D менее 20 нг/мл. При этом самые низкие значения уровней метаболитов витамина D3 были обнаружены у пациенток с высокой активностью заболевания [3]. Установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом (n=102) концентрации 25(OH)D3 и 1,25(OH)2D также были достоверно ниже (p=0.01...0.001). Показано, что более низкие уровни 25(OH)D3, 24,25(OH)2D3, 25,26(OH)2D в сыворотке крови соответствовали большей степени тяжести артрита [36].

Достаточно интересным и важным вопросом, имеющим отношение к клинической диагностике с использованием определений уровней метаболитов витамина D, является соотношение концентраций различных метаболитов. Например, при умеренной почечной недостаточности у детей было показано, что уровни 1,25(OH)2D и 25(OH)D3 были нормальными, а уровни 24,25(OH)2D3 были достоверно ниже у пациентов и, что интересно, не показывали сезонных изменений. Терапия с помощью 25(OH)D3 приводила к повышению уровней 25(OH)D3 и 24,25(OH)2D3, но не 1,25(OH)2D [37]. У пациенток с беременностью на фоне диабета (n=150) уровни 25(OH)D, и 1,25(OH)2D достоверно ниже, чем в контроле (p=0.001), в то время как значения уровней 24,25(OH)2D не отличались между группами [38]. Эти и другие данные указывают на целесообразность определения уровней различных метаболитов витамина D в крови для получения более объективной клинической картины состояния пациента.

Заключение

У педиатров анализ «на витамин D» десятилетиями считался своего рода экзотическим лабораторным тестом, позволяющим проводить дифференциальный диагноз тяжелых форм наследственно обусловленных нарушений фосфорно-кальциевого обмена, и назначался редко. У терапевтов анализ «на витамин D» назначается несколько чаще в связи с осознанием насущности проблемы остеопороза. Эти очевидные проблемы здоровья указали на необходимость определения в сыворотке крови уровней хотя бы одного метаболита витамина D — 25(OH)D3, который действительно позволяет оценить обеспеченность организма витамином D у большинства пациентов. Например, с использованием определения уровней 25(OH)D3 в крови в исследовании «Родничок» было показано, что применение водорастворимой фармацевтической формы витамина D (препарат «Аквадетрим») позволяет эффективно компенсировать дефицит витамина D у детей до 3 лет [39].

Последующие клико-эпидемиологические исследования показали, что уровни 25(OH)D3 позволяют оценить обеспеченность витамином D, 1,25(OH)2D3 — состояние биосинтеза витамина D, а уровни 24,25(OH)2D3 — биодеградации витамина D. Однако даже эта трехчастная оценка является упрощением, так как известно более 50 метаболитов витамина D. При этом пренебрежение, например, существованием эпимеров витамина D (что характерно для повсеместно используемого иммуноферментного анализа на витамин D) приводит к *завышению обеспеченности организма витамином D на 8...16 %* в среднем. Поэтому даже уровни метаболита 25(OH)D3 в сыворотке крови, равные 30 нг/мл и считающиеся «нормальными», для ряда пациента могут соответствовать умеренному гиповитаминозу D. Кроме того, существенной и специфической биологической активностью обладают и считающиеся ранее неактивными метаболиты 1,24R,25(OH)3D3, 1,23S,25(OH)3D3, 25,26(OH)2D и др.

Взаимосвязь дефицита витамина D с широчайшим кругом хронических заболеваний — сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией, артериальной гипертензией, диабетом, ожирением, опухолевыми, инфекционными заболеваниями и

др. — указывает на необходимость определения уровней различных метаболитов витамина D для расширения диагностических возможностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А. Витамин D — смена парадигмы / О.А. Громова, И.Ю. Топшин. — М.: ГеоргМед, 2017.
2. Zerwekh J.E. Blood biomarkers of vitamin D status / J.E. Zerwekh // Am J Clin Nutr. — 2008. — № 87(4). — 1087S-1091S.
3. Muller M.J. Mass spectrometric profiling of vitamin D metabolites beyond 25-hydroxyvitamin D. Clin Chem / M.J. Muller, D.A. Volmer. — 2015. — № 61(8). — P. 1033-48 doi.
4. van Ballegoijen A.J. Vitamin D metabolites and bone mineral density / A.J. van Ballegoijen, C. Robinson-Cohen, R. Katz et. all. // The multi-ethnic study of atherosclerosis. Bone. — 2015. — № 78. — P. 186-93 doi.
5. Lewis R.D. A randomized trial of vitamin D(3) supplementation in children: dose-response effects on vitamin D metabolites and calcium absorption / R.D. Lewis, E.M. Laing, K.M. Hill Gallant et. all. // J Clin Endocrinol Metab. — 2013. — № 98(12). — P. 4816-25 doi.
6. Rambeck W.A. Synergistic effects of vitamin D metabolites / W.A. Rambeck, H. Weiser, W. Meier, H. Zucker et. all. // Ann Nutr Metab. — 1988. — № 32(2). — P. 108-111.
7. Heaney R.P. Calcium absorptive effects of vitamin D and its major metabolites / R.P. Heaney, M.J. Barger-Lux, M.S. Dowell, T.C. Chen, M.F. Holick // J Clin Endocrinol Metab. — 1997. — № 82(12). — P. 4111-4116.
8. Slominski A.T. The role of CYP11A1 in the production of vitamin D metabolites and their role in the regulation of epidermal functions / A.T. Slominski, T.K. Kim, W. Li et. all. // J Steroid Biochem Mol Biol. — 2014. — № 144 Pt A. — P. 28-39.
9. Sornes S. Calcitriol attenuates the basal and vasoactive intestinal peptide-stimulated cAMP production in prolactin-secreting rat pituitary (GH4C1) cells / S. Sornes, T. Bjoro, J.P. Berg, P.A. Torjesen, E. Haug // Mol Cell Endocrinol. — 1994. — № 101(1-2). — P. 183-188.
10. Harant H. Natural metabolites of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3) retain biologic activity mediated through the vitamin D receptor / H. Harant, D. Spinner, G.S. Reddy, J.J. Lindley // J Cell Biochem. — 2000. — № 78(1). — P. 112-120.
11. Teske K.A. Synthesis and evaluation of vitamin D receptor-mediated activities of cholesterol and vitamin D metabolites / K.A. Teske, J.W. Bogart, L.M. Sanchez // Eur J Med Chem. — 2016. — № 109. — P. 238-46 doi.
12. Mazzaferro S. Vitamin D metabolites and/or analogs: which D for which patient? / S. Mazzaferro, D. Goldsmith, T.E. Larsson, Z.A. Massy, M. Cozzolino // Curr Vasc Pharmacol. — 2014. — № 12(2). — P. 339-349.
13. van Driel M. Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites / M. van Driel, H.A. Pols, J.P. van Leeuwen // Curr Pharm Des. — 2004. — № 10(21). — P. 2535-2555.
14. Need A.G. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency / A.G. Need, P.D. O'Loughlin, H.A. Morris // J Bone Miner Res. — 2008. — № 23(11). — P. 1859-63 doi.
15. Crissey S.D. Serum concentrations of lipids, vitamin D metabolites, retinol, retinyl esters, tocopherols and selected carotenoids in twelve captive wild felid species at four zoos / S.D. Crissey, K.D. Ange, K.L. Jacobsen // J Nutr. — 2003. — № 133(1). — P. 160-166.
16. Schomig M. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 1. Use of vitamin D metabolites / M. Schomig, E. Ritz // Nephrol Dial Transplant. — 2000. — № 15 Suppl 5. — P. 18-24.
17. Binkley N. Can vitamin D metabolite measurements facilitate a «treat-to-target» paradigm to guide vitamin D supplementation? / N. Binkley, J. Lappe, R.J. Singh // Osteoporos Int. — 2015. — № 26(5). — P. 1655-60 doi.
18. Singh R.J. C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement

- and interpretation of vitamin D status / R.J. Singh, R.L. Taylor, G.S. Reddy, S.K. Grebe // J. Clin Endocrinol Metab. — 2006. № 91(8). — P. 3055-61.
19. Farrell C.J. Determination of vitamin D and its metabolites / C.J. Farrell, M. Herrmann // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. — 2013. — № 27(5). — P. 675-88 doi.
 20. Barger-Lux M.J. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men / M.J. Barger-Lux, R.P. Heaney, S. Dowell, T.C. Chen, M.F. Holick // Osteoporos Int. — 1998. — № 8(3). — P. 222-230.
 21. Muller M.J. Chemotyping the distribution of vitamin D metabolites in human serum / M.J. Muller, C.S. Stokes, F. Lammert, D.A. Volmer // Sci Rep. — 2016. — № 6. — P. 21080 doi.
 22. Carter G.D. 25-Hydroxyvitamin D assays: Potential interference from other circulating vitamin D metabolites / G.D. Carter, J.C. Jones, J. Shannon // J. Steroid Biochem Mol Biol. — 2015. — № S0960-0760(15)3016.
 23. Khanna-Jain R. Vitamin D(3) metabolites induce osteogenic differentiation in human dental pulp and human dental follicle cells / R. Khanna-Jain, A. Vuorinen, G.K. Sandor, R. Suuronen, S. Miettinen // J Steroid Biochem Mol Biol. — 2010. — № 122(4). — P. 133-41 doi.
 24. St-Arnaud R. CYP24A1-deficient mice as a tool to uncover a biological activity for vitamin D metabolites hydroxylated at position 24. J Steroid Biochem Mol Biol. — 2010. — № 121(1-2). — P. 254-6 doi.
 25. Dean D.D. Interleukin-1alpha and beta in growth plate cartilage are regulated by vitamin D metabolites in vivo / D.D. Dean, Z. Schwartz, O.E. Muniz // J Bone Miner Res. — 1997. — № 12(10). — P. 1560-1569.
 26. Somjen D. Developmental changes in responsiveness to vitamin D metabolites / D. Somjen, Y. Earon, S. Harel // J Steroid Biochem. — 1987. — № 27(4-6). — P. 807-813.
 27. Gutierrez J.A. Vitamin D Metabolites Inhibit Hepatitis C Virus and Modulate Cellular Gene Expression / J.A. Gutierrez, K.A. Jones, R. Flores // J Virol Antivir Res. — 2014. — № 3(3) Doi. — 104172/2324-104178.
 28. Yip K.H. Mechanisms of vitamin D(3) metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation / K.H. Yip, N. Kolesnikoff, C. Yu // J Allergy Clin Immunol. — 2014. — № 133(5):1356-64, 1364e. — P. 1-14.
 29. Gibson C.C. Dietary vitamin D and Its Metabolites Non-Genomically Stabilize the Endothelium / C.C. Gibson, C.T. Davis, W. Zhu, J.A. Bowman-Kirigin, A.E. Walker, Z. Tai, K.R. Thomas, A.J. Donato, L.A. Lesniewski, D.Y. Li // PLoS One. — 2015. — № 10(10):e0140370 doi.
 30. Thomas M.G. Vitamin D and its metabolites inhibit cell proliferation in human rectal mucosa and a colon cancer cell line / M.G. Thomas, S. Tebbutt, R.C. Williamson // Gut. — 1992. — № 33(12). — P. 1660-1663.
 31. Fang F. Prediagnostic plasma vitamin D metabolites and mortality among patients with prostate cancer / F. Fang, J.L. Kasperzyk, I. Shui // PLoS One. — 2011. — № 6(4). — P. e18625.
 32. Ernst J.B. Independent association of circulating vitamin D metabolites with anemia risk in patients scheduled for cardiac surgery / J.B. Ernst, T. Becker, J. Kuhn, J.F. Gummer, A. Zittermann // PLoS One. — 2015. — № 10(4). — P. e0124751 doi.
 33. Bea J.W. Concentrations of the vitamin D metabolite 1,25(OH)2D and odds of metabolic syndrome and its components / J.W. Bea, P.W. Jurutka, E.A. Hibler // Metabolism. — 2015. — № 64(3). — P. 447-59 doi.
 34. Smolders J. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis / J. Smolders, P. Menheere, A. Kessels, J. Damoiseaux, R. Hupperts // Mult Scler. — 2008. — № 14(9). — P. 1220-4 doi.
 35. Bischoff H.A. Relationship between muscle strength and vitamin D metabolites: are there therapeutic possibilities in the elderly? / H.A. Bischoff, H.B. Stahelin, A. Tyndall, R. Theiler // Z Rheumatol. — 2000. — № 59 Suppl 1. — P. 39-41.
 36. Als O.S. Serum concentration of vitamin D metabolites in rheumatoid arthritis / O.S. Als, B. Riis, C. Christiansen // Clin Rheumatol. — 1987. — № 6(2). — P. 238-243.

УДК 577.161.22

Н.В. РЫЛОВА¹, С.В. МАЛЫЦЕВ¹, А.В. ЖОЛИНСКИЙ²¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА, г. Москва

Роль витамина D в регуляции иммунной системы

Контактная информация:

Рылова Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета МЗ РФ, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49, тел. (843) 237-30-37, e-mail: rilovanv@mail.ru

Многочисленные публикации указывают на ряд положительных эффектов витамина D для людей всех возрастов. До недавнего времени дефицит витамина D был связан главным образом с риском развития рахита. Последние годы в изучении роли витамина D в профилактике и течении целого ряда широко распространенных заболеваний современного человека получены исключительно важные данные. Рассматриваются особенности его метаболизма и функции, влияние на иммунную систему. Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что витамин D ингибирует адаптивный иммунитет, но способствует врожденному. Он подавляет пролиферацию клеток, при этом стимулирует клеточную дифференциацию. Однако механизмы действия витамина D на иммунную систему и его терапевтический потенциал при патологии требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: витамин D и его функции, рецепторы витамина D, иммунитет.

N.V. RULOVA¹, S.V. MALTSEV¹, A.V. ZHOLINSKIY²¹Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan²Federal Scientific and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical and Biological Agency, Moscow

Role of vitamin D in regulation of the immune system



Address for correspondence:

Rulova N.V. — D. Med. Sc., Professor of the Department of Hospital Pediatrics of Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, тел. (843) 237–30–37, e-mail: rilovanv@mail.ru

Numerous publications point to a number of positive effects of vitamin D for people of all ages. Until recently, vitamin D deficiency was associated mainly with the risk of developing rickets. In recent years in studying the role of vitamin D in the prevention and progress of a number of widespread diseases of modern man extremely important data have been obtained. Features of its metabolism and function, influence on the immune system are considered. The currently available data indicate that vitamin D inhibits adaptive immunity, but contributes to innate. It inhibits cell proliferation, herewith it stimulates cell differentiation. However, the action mechanisms of Vitamin D on the immune system and its therapeutic potential in the presence of a disease require further study.

Key words: vitamin D and its functions, vitamin D receptors, immunity.

...трудно избавиться от впечатления, что солнце является не только творцом и источником жизни на Земле, но и верховным регулятором, осуществляющим через гормональную систему, продуцируемого им в коже витамина D, постоянный контроль всех жизненно важных биохимических и физиологических процессов в организме человека.

В.Б. Спиричев

За последние годы в изучении роли витамина D в профилактике и течении целого ряда широко распространенных заболеваний современного человека получены исключительно важные данные. По данным многочисленных исследований установлено, что дефицит витамина D приводит не только к нарушению минерального и костного метаболизма, но и к повышенному риску развития многих патологических состояний [1].

С момента открытия двумя американскими учеными Гектором Де Лука и Антони Норманом гормонально активной формы — 1,25-дигидроксивитамина D (табл. 1) — представления о его функциях кардинально изменились. «До сих пор вся история витамина D сводилась к изучению механизмов регуляции усвоения кальция и фосфора в костях. Но в последнее время мы обнаружили рецепторы, реагирующие на витамин D во множестве других тканей нашего организма. И теперь мы можем утверждать, что этот витамин участвует также в производстве инсулина, в регуляции иммунной и сердечно-сосудистой систем, развитии мускулатуры», — писал Энтони Норман.

Витамин D всегда относился к группе жирорастворимых витаминов. Но, в отличие от всех витаминов, он не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, поскольку витамин D [2,3]:

- 1) биологически не активен;
- 2) не является кофактором ферментов в отличие от большинства витаминов;
- 3) может самостоятельно синтезироваться в организме, причем синтез его происходит из ацетата и холестерина подобно всем стероидным гормонам;
- 4) путем метаболизма в организме превращается в активную гормональную форму, при этом его биологическое действие проявляется вдали от места своего непосредственного образования;
- 5) оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, располагающимися на тканях-мишенях [1, 4].

Рецепторы витамина D (VDR) функционируют как минимум в 38 органах и тканях нашего организма. В этих органах-мишенях VDR работает в клеточных ядрах — в качестве фактора, влияющего на транскрипцию около 3 % всего человеческого генома и в плазматических мембранах — как модулятор экспрессии генов и интенсивности целого ряда важнейших биохимических процессов [5]. Опосредованно, через свой рецептор, гормонально активная форма витамина D может вызывать целый каскад биологических эффектов, которые в своей совокупности благотворно влияют на здоровье человека [6].

Изменения и заболевания, представленные в таблице, могут быть связаны как с недостатком витамина D (VD), так и с дефектами образования или рецепции его гормональной формы: 25(OH)D₃ конвертируется в 1,25(OH)₂D₃ с помощью изофермента цитохрома P-450 CYP27A1 и митохондриального энзима CYP27B1, который находится не только в клетках проксимальных почечных канальцев, но и в других клетках организма — иммунных, эпителиальных, костной ткани, паратиреоидных железах (рис. 1) [7].

Витамин D участвует в регуляции пролиферации и

дифференцировки клеток всех органов и тканей, в том числе и иммунокомпетентных клеток. Макрофаги и эпителиальные клетки имеют CYP27B1 и при наличии субстрата — 25(OH)D — синтезируют 1,25(OH)₂D. Открытие рецепторов к кальцитриолу во многих клетках иммунной системы (на активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, на незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках) явилось доказательством участия витамина D в функционировании иммунной системы [8, 9, 10].

Витамин D оказывает оптимизирующее влияние на функционирование неспецифических механизмов защиты и адаптивного иммунитета. 1,25(OH)₂D непосредственно модулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, подавляет развитие Th17-клеток, замедляет дифференцировку В-клеток-предшественников в плазматические клетки, ингибирует продукцию Th1-ассоциированных цитокинов и молекул (CD40, CD80 и CD86), стимулирует продукцию Th2-ассоциированных цитокинов и др. (рис. 2) [11].

Исследования, заложившие научные основы рассмотренных выше представлений, опубликованы в последнее десятилетие. В этих публикациях представлен большой объем данных, свидетельствующих, что недостаточная обеспеченность витамином D характерна для основной массы населения умеренных географических широт (рис. 3) [12]. Отсутствие достаточного солнечного облучения существенно повышает риск целого ряда заболеваний, ускоряющих жизнь человека: онкологических, сердечно-сосудистых, инфекционных, аутоиммунных, сахарного диабета и ряда других [6]. Согласно проведенным исследованиям, недостаточность VD зарегистрирована у половины населения мира [13]. Многие российские города (Москва, Новосибирск, Екатеринбург, Казань, Красноярск) находятся на 55–56° с. ш., Пермь и Санкт-Петербург — на 58–59°54' с. ш., Иркутск — 53° с. ш., Саратов, Воронеж — 51° с. ш. Таким образом, эндогенный синтез витамина D на территории нашей страны недостаточен для обеспечения потребностей организма в этом витамине.

Витамин D оказывает разнообразные биологические эффекты на организм человека через геномные (транскрипцию генов) и негеномные механизмы (быстрые реакции внегеномного типа). Для реализации геномных эффектов кальцитриол взаимодействует с VDR, расположенными в ядре клетки, а для генерации внегеномных эффектов — с плазматическими мембранами (быстрое реагирование). Для оценки содержания витамина D в организме человека служит 25(OH)-D₃. Исследование только биохимических показателей кальций-фосфорного обмена не позволяет оценить недостаточность витамина D. Определение уровня активного метаболита витамина D-1,25(OH)₂-D₃ не имеет диагностического значения, поскольку он обладает весьма коротким периодом полувыведения, а у 25(OH)-D₃ он составляет 2–3 недели.

Витамин D предотвращает слишком сильное воспаление, блокируя взаимодействие иммунных клеток посредством цитокинов. Иммуносупрессия VD открыла новые возможности терапевтического применения данного вещества и его аналогов для контроля аутоиммунных заболеваний, предположительно связанных с гипер-

продукцией цитокинов. Дефицит витамина D повышает риск развития аутоиммунных болезней. Среди таких болезней — сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Антипролиферативная и стимулирующая дифференцировку активность витамина D позволила предположить роль этого гормона в подавлении неопластических процессов (рак толстой кишки, молочной железы, легких, поджелудочной железы, яичников, простаты).

В последние годы ученые сканировали участки генома человека, опосредующие действие витамина D. Открыто множество генов, работа которых регулируется данным витамином. Эти участки, названные VDRE (vitamin D response elements), примыкают к генам, активируемым белковым комплексом-VDR — это гены, кодирующие пептиды кателицидин и дефензин. Данные вещества обладают широкой противомикробной активностью [15]. По существу — это природные антибиотики — активны в отношении многих бактерий, вирусов и грибов. Бета-клетки поджелудочной железы также имеют рецепторы к VD. Витамин D необходим для нормального производства и секреции инсулина. Влияние 1,25(OH)₂D₃ на бета-клетки способствовало подавлению секреции хемокинов, которые обладают деструктивным влиянием на бета-клетки. Обследование 129 детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа, проведенного в Швейцарии, показало, что у 87 % из них уровень 25(OH)D был ниже 75 нмоль/л (30 нг/мл), в то время как у 60,5 % он оказался ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл) [16].

Интересно отметить, что в клетках, находящихся в очаге воспаления, в сравнении со здоровыми клетками того же органа, отмечается местное повышение концентрации активных метаболитов витамина D, что имеет выраженный протективный характер. Витамин D является иммуномодулятором: моноциты и макрофаги, представляющие липополисахариды или микобактерии туберкулеза находятся под регуляцией генов VDR и α1-гидроксилазы. Повышение продукции 1,25(OH)₂-витамина D приводит к синтезу кателицидина. Когда уровень 25(OH)-витамина D менее 20 нг/мл, данный иммунный ответ не инициируется.

К сожалению, несмотря на существующие рекомендации, витамин D чаще назначается только в течение первых месяцев жизни, позже витамин D, как правило, не назначают, или назначают эпизодически. Адекватный статус витамина D ассоциируется с полным здоровьем младенцев, детей, подростков, профессионально активных людей и пожилых лиц. Напротив, недостаточные уровни витамина D (даже если считать это эпифеноменом) часто отмечаются у пациентов, страдающих от широкого спектра заболеваний [17].

Эпидемиологические исследования в РФ [18–28] свидетельствуют о том, что сниженная концентрация витамина D в крови имеет место у 50–92 % взрослого населения трудоспособного возраста и детей вне зависимости от

сезона. Обследования здорового населения в Центральной Европе показали, что средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке крови зимой находится в диапазоне от 28 нмоль/л в Польше, до 45 нмоль/л в Эстонии. Летом концентрации 25(OH)D колеблются в диапазоне от 45 нмоль/л в Украине, до 88 нмоль/л в Венгрии. В расположенных на сравнимой широте странах в зимний период концентрации 25(OH)D в сыворотке крови изменялись от 33 нмоль/л в Дании, до 50 нмоль/л в Австрии, в летнее время уровень циркулирующей формы витамина D составил 58–87 нмоль/л [29].

Дозы витамина D, базируются на данных все возрастающего числа исследований, подтверждающих его эффекты. Эти рекомендации применимы не только в контексте предотвращения рахита или остеопороза, но и в более широком контексте профилактических мер против многих состояний и заболеваний у людей всех возрастов. Основной целью назначения препаратов витамина D является обеспечение адекватного уровня 25-гидрокси-D [25(OH)D] в сыворотке крови для того, чтобы обеспечивать его краткосрочные и долгосрочные эффекты, соблюдая соответствующую безопасность. Адекватное потребление витамина D, положительный баланс кальция и физическая активность на свежем воздухе необходимы для соответствующего роста скелета и минерализации костей.

Растущая обеспокоенность по поводу рисков для здоровья ассоциированных с низким статусом витамина D привела к росту дальнейшего интереса к проблеме адекватной обеспеченности организма современного человека этим витамином и способом надежной компенсации его дефицита. Определение величин адекватного или оптимального потребления витамина D играет ключевую роль в определении рекомендаций для поддержания в пределах нормы статуса этого витамина в течение всего года, в том числе и в зимние месяцы. В связи с обнаружением новых внекостных (некальцевых) функций возникла необходимость в уточнении норм физиологической потребности в этом витамине, что позволит оптимизировать рекомендации по обогащению пищевых продуктов, а также использованию содержащих витамин D биологически активных добавок (БАД) к пище.

Рекомендуемое потребление витамина D (стратегия по витамину D в Центральной Европе) [29]:

1. Новорожденные и младенцы (0–12 месяцев):
 - добавление препаратов витамина D должно быть введено с первых дней жизни независимо от варианта питания (грудное и/или искусственное вскармливание);
 - добавление 400 МЕ/сут (10,0 мкг/день) до 6 месяцев;
 - добавление 400–600 МЕ/сут (10,0–15,0 мкг/день) от 6 до 12 месяцев в зависимости от ежедневного поступления витамина D с пищей.
2. Дети и подростки (1–18 лет):
 - добавление препаратов витамина D 600–1000 МЕ/сут (15,0–25,0 мкг/день) в зависимости от массы тела рекомендуется с сентября по апрель;

Таблица 1.

Физиологические системы и процессы, реагирующие на гормонально активную форму витамина D, и характер вызываемых ими ответов [5]

Физиологические системы	Физиологические процессы и влияние на них 1,25(OH) ₂ D ₃	Нарушения и болезни, связанные с дефицитом витамина D
Гомеостаз кальция	Всасывание кальция в кишечнике, ремоделирование костей скелета	Рахит, остеопения, остеопороз
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла	Повышается риск рака простаты, молочной железы, прямой кишки, лейкемии и других видов рака
Иммунная система	Стимуляция функции макрофагов и синтеза антимикробных пептидов	Повышенная частота инфекционных заболеваний, в т. ч. туберкулеза, а также аутоиммунных заболеваний, в частности сахарного диабета 1-го типа, рассеянного склероза, псориаза
β-клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина	Нарушение секреции инсулина, толерантности к глюкозе, сахарный диабет
Сердечно-сосудистая система	Регуляция ренин-ангиотензиновой системы, свертывание крови, фибринолиз, функционирование сердечной мышцы	Высоко-рениновая (почечная) гипертония; повышенный тромбогенез; повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда
Мышечная система	Развитие скелетной мускулатуры	Повышенная частота миопатий
Мозг	Наличие рецептора витамина D и 1α-гидроксилазы витамина D в тканях мозга человека	Недостаток витамина D в период внутриутробного развития приводит к нарушениям поведенческих реакций во взрослом состоянии (исследования на мышах); у взрослых и пожилых людей повышает риск болезни Паркинсона и умственной деградации

Рисунок 1. Метаболизм витамина D [6]

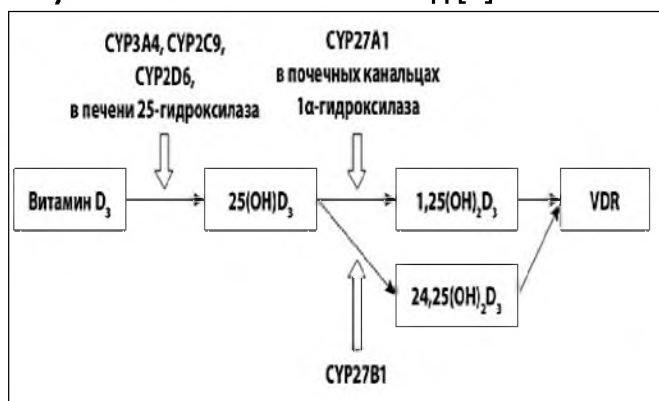


Рисунок 2. Влияние витамина D на адаптивный врожденный иммунитет [10]

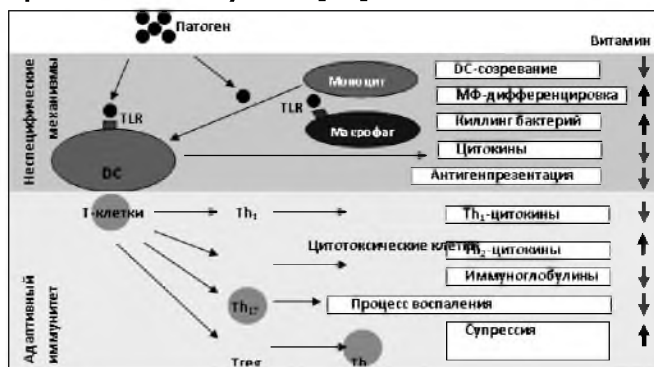
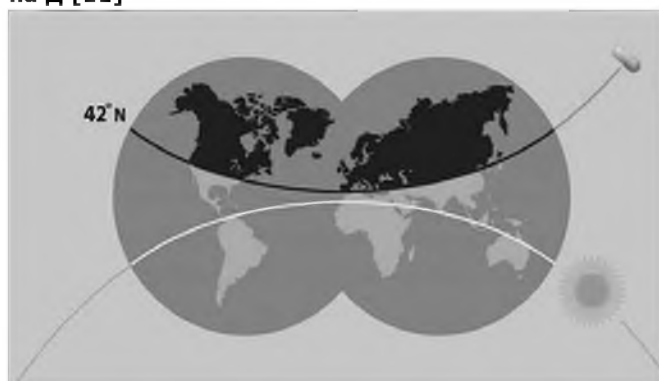


Рисунок 3. *Географическая зона дефицита витамина D [11]



*С ноября по февраль вся область мира выше 42°N, находится в зоне повышенного риска заболеваний, вызванных нехваткой витамина D

– добавление препаратов витамина D 600–1000 МЕ/сут (15.0–25.0 мкг/день) в зависимости от массы тела рекомендуется на протяжении всего года, если достаточный синтез витамина D не обеспечивается в летнее время.

3. Взрослые (>18 лет) и пожилые люди:

– добавление препаратов витамина D 800–2000 МЕ/сут (20.0–50.0 мкг/день) в зависимости от массы тела рекомендуется с сентября по апрель;

– добавление препаратов витамина D на 800–2000 МЕ/сут (20.0–50.0 мкг/день) в зависимости от массы тела рекомендуется на протяжении всего года, если достаточный синтез витамина D кожей не обеспечивается в летнее время;

– пожилые (65 лет и старше) должны дополнительно получать 800–2000 МЕ/сут (20.0–50.0 мкг/день) витамина D на протяжении всего года в связи со сниженным синтезом витамина D кожей.

4. Беременные и кормящие женщины:

– женщины, которые планируют беременность, должны начать / продолжить дополнительный прием препаратов витамина D в соответствии с рекомендациями для взрослых. Адекватное потребление витамина D должно быть обеспечено до беременности;

– добавление препаратов витамина D 1500–2000 МЕ/сут (37.5–50.0 мкг/день) должно начинаться по крайней мере со второго триместра беременности. Акушеры-гинекологи должны рассматривать назначение препаратов витамина D беременным женщинам вскоре после подтверждения беременности;

– по возможности периодически надо проводить мониторинг концентрации 25(OH)D в сыворотке крови для определения достижения оптимального уровня и для проверки эффективности дополнительного приема витамина D. Целью добавления препаратов витамина D является достижение и поддержание 25(OH)D концентрации 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л).

Рекомендуемое потребление витамина D в группах ри-

ска дефицита витамина D (стратегия по витамину D в Центральной Европе) [29]:

1. Недоношенные дети:

– добавление препаратов витамина D должно быть введено с первых дней жизни (как только возможно энтеральное питание);

– добавление препаратов витамина D 400–800 МЕ/сут (10–20 мкг/день) должно быть оправдано до достижения скорректированного гестационного возраста 40 недель; после этого рекомендации как для доношенных детей.

2. Дети с ожирением и подростки (ИМТ>90-перцентили для возраста и пола с использованием норм, принятых в данной стране):

– добавление препаратов витамина D 1200–2000 МЕ/сут (30–50 мкг/день) в зависимости от степени ожирения рекомендуется с сентября по апрель;

– добавление препаратов витамина D 1200–2000 МЕ/сут (30–50 мкг/день) в зависимости от степени ожирения рекомендуется на протяжении всего года, если достаточный синтез витамина D не обеспечивается в летнее время.

3. Взрослые и пожилые с ожирением (ИМТ 30 +кг/м²):

– добавление препаратов витамина D 1600–4000 МЕ/сут (40–100 мкг/день) в зависимости от степени ожирения рекомендуется на протяжении всего года;

– разумное воздействие солнечного света в контексте дополнительного орального потребления витамина D является безопасным.

4. Лица, работающие в ночные смены, и темнокожие взрослые:

– добавление препаратов витамина D 1000–2000 МЕ/сут (25–50 мкг/сут) в зависимости от массы тела рекомендуется на протяжении всего года для темнокожих людей;

– добавление препаратов витамина D 1000–2000 МЕ/сут (25–50 мкг/сут) в зависимости от массы тела рекомендуется для лиц, работающих в ночные смены, на протяжении всего года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коровина Н.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева // Педиатрия. — 2008. — № 87 (4). — С. 124–130.
2. Громова О.А. Витамины детям: «за» и «против» / О.А. Громова // По материалам 4-го Европейского Конгресса педиатров. — 2010. — С. 112–116.
3. Семин С.Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Моисеев, Н.В. Никитина // Педиатрия. — 2012. — Том 91/№ 2. — С. 122–131.
4. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция / Г.Я. Шварц // РМЖ. — 2009. — №17 (7). — С. 477–486.
5. Norman A.W. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future / A.W. Norman, R. Bouillon // Exp. Biol. Med. — 2010. — № 235 (9). — P. 1034–1045.
6. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D / В.Б. Спиричев // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 6. — С. 113–119.
7. Prosser D.E. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D / D.E. Prosser, G. Jones // Trends Biochem. Sci. — 2004. — № 29(12). — P. 664–673.
8. Yu S. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development / S. Yu, M. Cantorna // Proc Natl Acad Sci USA. — 2008. — № 105. — P. 5207–5212.
9. Yang S. Vitamin D deficiency suppresses cell-mediated immunity in vivo / S. Yang, C. Smith, J. Pahl, X. Luo // Arch Biochem Biophys. — 1993. — № 30. — P. 98–106.
10. Nagpal S. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands / S. Nagpal, S. Na, R. Rathnachalam // Endocr Rev. — 2005. — № 26. — P. 662–687.
11. Абатуров А.Е. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов / А.Е. Абатуров, Н.Ю. Загородняя // Журнал «Здоровье ребенка». — 2012. — № 1 (36). — URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26038>
12. Витебская А.В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции / А.В. Витебская, Г.Е. Смирнова, А.В. Ильин // Остеопороз и остеопатия. — 2010. — № 2. — С. 4–9.
13. Захарова И.Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D /

И.Н. Захарова // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — №12 (2). — С. 20–25.

14. Кишкун А.А. Витамин D: от маркера костного и минерального обмена до индикатора общего состояния здоровья / А.А. Кишкун // Клиническая лабораторная диагностика. — 2011. — № 10. — С. 38–45.

15. Bikle D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways / D. Bikle // Curr. Osteoporos. Rep. — 2009. — №7. — P. 58–63.

16. Janner M. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes / M. Janner, P. Ballinari, P.E. Mullis, Ch.E. Fluck // Swiss Med. Wkly. — 2010. — № 140. — P.1309.

17. Мальцев С.В. Витамин D и иммунитет / С.В. Мальцев, Н.В. Рылова // Практическая медицина. — 2015. — № 1 (86). — С. 114–120.

18. Захарова И.Н. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве / И.Н. Захарова, Т.М. Творогова, О.А. Громова, Е.А. Евсеева и др. // Педиатр. фармакология. — 2015. — Т. 12. — № 5. — С. 528–531.

19. Витебская А.В. Витамин D и показатели кальций- фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России в период максимальной инсоляции / А.В. Витебская, Г.Е. Смирнова, А.В. Ильин // Остеопороз и остеопатии. — 2010. — № 2. — С. 2–6.

20. Маркова Т.Н. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста / Т.Н. Маркова, Д.С. Марков, Т.Н. Маркелова, С.Р. Нигматуллина и др. // Вестн. Чувашского ун-та. — 2012. — № 3. — С. 441–446.

21. Вербовой А.Ф. Витамин D3, остеопротегерин и другие гормонально-метаболические показатели у женщин с сахарным диабетом 2 типа / А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова, А.В. Капищников, Д.В. Демидова // Ожирение и метаболизм. — 2012. — № 4. — С. 23–27.

22. Дрыгина Л.Б. Статус витамина D при формировании остеопении у пожилых МЧС России / Л.Б. Дрыгина, Н.А. Дорофейчик-Дрыгина, О.В. Прохорова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2013. — № 3. — С. 5–9.

23. Каронова Т.Л. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска / Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринёва, И.Л. Никитина, Е.В. Цветкова и др. // Остеопороз и остеопатии. — 2013. — 3. — С. 3–7.

24. Каронова Т.Л. Показатели минеральной плотности костной ткани и уровень 25-гидроксивитамина D сыворотки крови у женщин репродуктивного возраста / Т.Л. Каронова, Е.П. Михеева, Е.И. Красильникова, О.Д. Беляева и др. // Остеопороз и остеопатии. — 2011. — № 3. — С. 11–15.

25. Никитинская О.А. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии / О.А. Никитинская, Н.В. Торопова // Фарматека. — 2012. — № 6. — С. 90–93.

26. Горбачев Д.О. Оценка витаминного статуса работников Самарской ТЭЦ по данным о поступлении витаминов с пищей и их уровню в крови /

Д.О. Горбачев, Н.А. Бекетова, В.М. Коденцова, О.В. Кошелева и др. // Вопр. питания. — 2016. — Т. 85. — № 3. — С. 71–81.

27. Кошелева О.В. Оценка витаминного статуса пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / О.В. Кошелева, Н.А. Бекетова, В.М. Коденцова, О.Г. Переверзева и др. // Вопр. диетологии. — 2016. — Т. 6. — № 2. — С. 22–29.

28. Бекетова Н.А. Витаминный статус беременных женщин-москвичек: влияние приема витаминно-минеральных комплексов / Н.А. Бекетова, А.А. Сокольников, В.М. Коденцова, О.Г. Переверзева и др. // Вопр. питания. — 2016. — Т. 85, № 5. — С. 61–67.

29. Рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе // Журн. Гродненского мед. ун-та. — 2014. — № 2. — С. 109–118. — URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/prakticheskie-rekomendatsii-po-postupleniyu-vitamina-d-i-lecheniyu-ego-defitsita-v-tsentralnoy-evrope-rekomenduemoe-potreblenie> (дата обращения: 22.09.2016).

30. Grant W.B. A review of the evidence regarding the solar ultraviolet-B-vitamin D-cancer hypothesis. Standard Med 2012; 9: 610–619.

31. Grant W.B. Relation between prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D level and incidence of breast, colorectal, and other cancers. J Photochem Photobiol B: Biol. 2010; 101: 130–136.

32. Anderson J.L., May H.T., Horne B.D. et al. for the Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group: Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. Am J Cardiol 2010; 106: 963–968.

33. Wang L., Song Y., Manson J.E. et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 1; 5: 819–829.

34. Mitri J., Muraru M.D., Pittas A.G. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. Eur J Clin Nutr 2011; 65: 1005–1015.

35. Pittas A.G., Nelson J., Mitri J. et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Plasma 25-hydroxyvitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care 2012; 35: 565–573.

36. Grant W.B. Role of solar UV irradiance and smoking in cancer as inferred from cancer incidence rates by occupation in Nordic countries. Dermatoendocrinol 2012; 4: 203–211.

37. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Orav E.J. et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med 2012; 367: 40–49.

38. Zittermann A., Iodice S., Pilz S. et al. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: A meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Clin Nutr 2012; 95: 91–100.

39. Sabetta J.R., DePetrillo P., Cipriani R.J. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. PLoS One 2010; 5: e11088.

УДК 577.161.22

Т.В. БУШУЕВА¹, Т.З. БОРОВИК^{1,2}, Н.Г. ЗВОНКОВА^{1,2}, О.Л. ЛУКОЯНОВА¹, Н.Н. СЕМЕНОВА¹, В.А. СКВОРЦОВА¹, Г.В. ЯЦЫК¹, С.П. ЯЦЫК¹

¹Национальный научно-практический центр здоровья детей МЗ РФ, г. Москва

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва

Роль питания в обеспечении витамином D

Контактная информация:

Боровик Татьяна Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения питания здорового и больного ребенка ННПЦЗД МЗ РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ, тел. +7-916-685-48-25, e-mail: nutrborovik@rambler.ru

Проблема обеспеченности витамином D является актуальной для населения всей планеты. Наиболее уязвимыми категориями людей являются беременные и кормящие женщины, дети грудного и раннего возрастов, подростки, пожилые люди. В статье представлен краткий обзор о значении витамина D для здоровья человека. Приведены критерии его недостаточности и дефицита, описаны факторы, влияющие на обеспеченность указанным витамином, а также данные о содержании кальциферола в необогащенных и обогащенных продуктах питания. Освещены возможности и проблемы использования пищевых источников для профилактики дефицита витамина D. Показана необходимость повышения уровня знаний населения о роли кальциферола в профилактике различных заболеваний.

Ключевые слова: витамин D, пищевые источники кальциферола, обеспеченность витамином D, обогащенные витамином D продукты.

T.V. BUSHUEVA¹, T.E. BOROVIK^{1,2}, N.G. ZVONKOVA^{1,2}, O.L. LUKOYANOVA¹, N.N. SEMENOVA¹, V.A. SKVORTSOVA¹, G.V. YATSYK¹, S.P. YATSYK¹

¹National Scientific and Practical Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The role of nutrition in vitamin D provision

Address for correspondence:

Borovik T.E. – D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Nutrition of Healthy and Sick Children of Scientific-medical research center for children's health, Professor of the Department of Pediatrics and Children's Rheumatology of Pediatrics Faculty of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, tel. +7-916-685-48-25, e-mail: nutrborovik@rambler.ru