

С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Мусеев, Н.В. Никитина

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ВИТАМИНА D

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ, Москва

Витамин D важен для поддержания здоровья и предотвращения ряда заболеваний. Действие витамина D опосредуется рецептором витамина D, который связывает активную форму витамина D, после чего индуцирует и транскрипционные и внегеномные каскады реакций. Дефицит витамина D ассоциирован с рахитом в детском возрасте и остеопорозом у взрослых. Однако за последнее время накоплены убедительные данные о его роли во многих других биологических процессах, в том числе и в иммунной системе. Эти эффекты заключаются в модуляции врожденного и приобретенного иммунитета и регуляции клеточной пролиферации. Получены новые данные о физиологической роли витамина D и установлении связи его дефицита с рядом распространенных скелетных и внескелетных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических и др.). Появились работы, в которых обсуждаются вопросы пересмотра нормальных значений содержания в крови витамина D, дозирования витамина D для профилактики и лечения его дефицита. В то же время практически не исследованы ассоциации активных форм витамина D с уровнем различных микроэлементов, функциональным состоянием печени и почек, полиморфизмами гена, кодирующего рецепторы к гену витамина D.

Ключевые слова: витамин D, кальцитриол, рецептор витамина D, детский возраст, иммунная система, профилактика и лечение дефицита витамина D.

Vitamin D is very important for health support and for prevention of diseases. Effects of vitamin D are mediated by vitamin D receptor (VDR) which binds active vitamin D and induces both transcription and extragenomic cascades of reactions. Vitamin D deficiency is associated with rickets in infancy and with osteomalacia and osteoporosis in adult patients. But last decade brought convincing data about its role in many biologic processes, including processes in immune system. These effects include modulation of congenital and acquired immunity and regulation of cell proliferation. New data are obtained about physiologic role of vitamin D, correlation of its deficiency with a number of skeletal and other (cardiovascular, oncological, neurological) diseases is proved. Some authors discuss revision of serum vitamin D norms, vitamin D dosage for prophylaxis and treatment. But such problems as correlation of serum active vitamin D level with serum concentration of trace elements; with functional state of liver and kidneys, with polymorphism of VDR gene is not well-studied yet.

Key words: vitamin D, Calcitriol, vitamin D receptor, childhood, immune system, prophylaxis and treatment of vitamin D deficiency.

Контактная информация:

Семин Сергей Геннадьевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 105077 г. Москва, ул. Верхняя Первомайская, 48/15

Тел.: (495) 465-46-53, E-mail: s_semin@rambler.ru

Статья поступила 20.12.11, принята к печати 25.01.12.

Известно, что дефицит витамина D ассоциирован с рахитом в детском возрасте и остеопорозом у взрослых. Долгое время витамину D отводилась роль гормона-регулятора гомеостаза кальция и фосфора в организме, однако за последнее время накоплены убедительные данные о его роли во многих других биологических процессах, в том числе и в регуляции иммунной системы [1, 2].

Витамин D обладает широким спектром биологических свойств и участвует в регуляции многих важных физиологических функций, его дефицит имеет негативные последствия и лежит в основе ряда патологических состояний и заболеваний [3].

Несмотря на возросшую актуальность данной темы, нерешенным остается вопрос определения нормальных значений содержания в крови витамина D для разных возрастных групп и вопрос дозирования витамина D, его взаимосвязь с различными системами поддержания постоянства внутренней среды.

Данные об истории открытия витамина D представлены в табл. 1.

Термином «витамин D» называют несколько соединений, близких по химической структуре (секостероиды). Существуют разновидности витамина D (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, D₆, D₇), обнаруженные в естественных источниках – продуктах растительного и животного происхождения, за исключением витамина D₅, полученного синтетическим способом [3, 4].

Однако под термином «витамин D» обычно подразумевают только две молекулы стероидных прогормонов D₂ и D₃. Витамин D₂ метаболизируется с образованием производных, обладающих сходным с метаболитами витамина D₃ действием.

Витамин D традиционно относят к группе жирорастворимых витаминов.

Однако в отличие от всех других витаминов он не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, так как витамин D:

- 1) биологически не активен;
- 2) не является кофактором ни одного из известных 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) за счет двухступенчатой метаболизации 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 органах-мишенях [3, 4, 8].

В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как истинный гормон в связи с чем и получил название D-гормон. При этом, следуя исторической традиции, в научной литературе его называют витамином D.

В организм человека витамин D₂ поступает в относительно небольших количествах – не более 20–30% от потребности. Поэтому даже при полноценной диете потребность организма в витамине D не будет полностью обеспечена. Именно этим и объясняется необходимость дополнительного применения препаратов витамина D на всем протяжении жизни.

Таблица 1

История открытия витамина D*

Год исследования	Авторы	Предмет открытия
Начало XX века (1913)	Мак-Коллумом и его коллеги	Обнаружение в рыбьем жире «жирорастворимого фактора роста», способного оказывать антирахитическое действие, который впоследствии был назван витамином D
1924	Альфред Гесс	Некоторые виды пищи, облученные ультрафиолетовыми лучами, излечивают от рахита, это привело к возникновению теории существования провитамина – вещества, которое под действием УФО превращается в витамин; анализ облученных таким образом продуктов питания показал, что провитаминами являются стерины
1927	Гесс и Виндаус	Открытие эргостерина – витамина D ₁ , представляющего собой смесь кальциферола и других стероидов. Чистый витамин – витамин D ₂ , или кальциферол, – был получен при воздействии на эргостерин ультрафиолетового облучения
1932	Виндаус и его коллеги	Провитамином является еще одно соединение – 7-дегидрохолестерин, названное витамином D ₃ (это имело самое большое значение, поскольку стерин образовывался естественным путем в организмах животных и человека)
60–80-х гг. XX века	Г. де Лука и его коллеги	Детальное изучение метаболизма витамина D и описание его обменно-активных форм

*По данным [4–7].

Таблица 2

Содержание витамина D в продуктах питания

Продукты	Содержание витамина D, МЕ/100 г
Сельдь	294–1676
Сметана	50
Молоко средней жирности	2
Лосось (консервы)	200–800
Печень говяжья	45
Печень свиная	44
Печень домашней птицы	55
Макрель	304–405
Масло сливочное	10–50
Желтки яиц	45–390

Данные о содержании витамина D в продуктах питания представлены в табл. 2.

Наиболее богатыми источниками витамина D являются печень трески, тунца, рыбий жир, в меньшей степени – сливочное масло, яичный желток, молоко. Всасывание витамина D происходит в основном в двенадцатиперстной и тощей кишках в присутствии желчных кислот. Впоследствии он транспортируется лимфатической системой кишечника в виде хиломикронов омолоата холекальциферола, образующегося при взаимодействии витамина D с тауроновой кислотой. Поэтому отрицательно влияют на усвоение витамина D расстройства кишечника и печени, дисфункция желчного пузыря. Снижается поступление витамина D также и у людей, придерживающихся вегетарианской диеты или употребляющих недостаточное количество жиров [3, 4, 8–10].

Вторая природная форма витамина D – витамин D₃, или холекальциферол, является малозависящим от поступления извне ближайшего аналога витамина D₂. Холекальциферол образуется в организме позвоночных животных, в том числе амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих, в связи с чем играет большую роль в процессах жизнедеятельности человека, чем поступающий в небольших количествах с пищей витамин D₂. В организме витамин D₃ образуется из находящегося в мальпигиевом слое кожи предшественника – провитамина D₃ (7-дегидрохолестерина) в ходе неферментативной, зависимой от ультрафиолетового (УФ) света, реакции фотолиза при температуре тела. Скорость фотосинтеза в организме составляет порядка 15–18 МЕ/см²/ч и подвержена довольно жесткой регуляции. Даже при продолжительном интенсивном УФ-облучении тела человека уровень 25(OH)D₃ в системной циркуляции не превышает 80 нг/мл [3, 4].

Количество витамина D, синтезируемого под действием солнечного света зависит от различных факторов, которые представлены в табл. 3 [4, 8, 10].

Уровень образования витамина D в организме взрослого здорового человека составляет около 0,3–1,0 мкг/сут. Витамин D из пищи или вследствие индуцированной УФ-конверсии встраивается в структуру хиломикронов, в составе которых циркулирует в крови, где связывается с витамин D-связывающим протеином (ВДСП), а высвобождается от ВДСП в печени. Происходит первая реакция гидроксирования, которая осуществляется преимущественно в печени (до 90%) и около 10% – внепеченочно при участии микросомального фермента 25-гидроксилазы с образованием промежуточной биологически малоактивной транспортной формы – 25(OH)D₃ (кальцидол) [3].

Биотрансформация витамина D представлена на рисунке.

Преращение витамина D в его первый метаболит осуществляется в гепатоцитах. Ретикулоциты по отношению к витамину выполняют роль депо, откуда он постепенно транспортируется в гепатоциты. Такое распределение витамина D по клеткам печени осуществляется только при достаточном обеспечении организма витамином и имеет глубокий физиологический смысл.

Во-первых, накопление витамина D в ретикулоцитах обеспечивает поддержание в организме необходимого уровня его активных форм в течение 2–3 месяцев. Во-вторых, такое распределение по клеткам печени создает оптимальные условия для его превращения в кальцидол, так как активность ферментов, которые регулируют этот процесс, ингибируется самим витамином. При накоплении в гепатоцитах значительных количеств витамина D процент образования его активных форм будет уменьшаться [9, 11].

Гидроксирование витамина D₃ в печени представляет собой полностью субстратзависимый процесс. Реакция 25-гидроксирования протекает весьма быстро и ведет к повышению уровня 25(OH)D₃ в сыворотке крови. Уровень этого вещества отражает как образование витамина D в коже, так и его поступление с пищей, в связи с чем может использоваться как маркер статуса витамина D₃. Полупериод жизни кальцидиола в крови составляет 20–30 сут. Это обусловлено высоким сродством 25(OH)D₃ к ВДСП. Частично транспортная форма 25(OH)D₃ поступает в жировую и мышечную ткани, где может создавать тканевые депо с неопределенным сроком существования. С помощью транспортных белков 25(OH)D₃ переносится в почки, где гидроксيليруется при участии фермента α₁-гидроксилазы с образованием 1,25-дигидроксивитамина D₃ – кальцитриола, или альтернативного метаболита 24,25-дигидроксивитамина D₃. В условиях дефицита кальция и фосфора в организме метаболизм 25(OH)D₃ идет по пути образования 1,25-дигидроксивитамина D₃, основной эффект которого направлен на повышение сывороточной концентрации кальция путем

ВИТАМИН D, D-ГОРМОН и D-ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

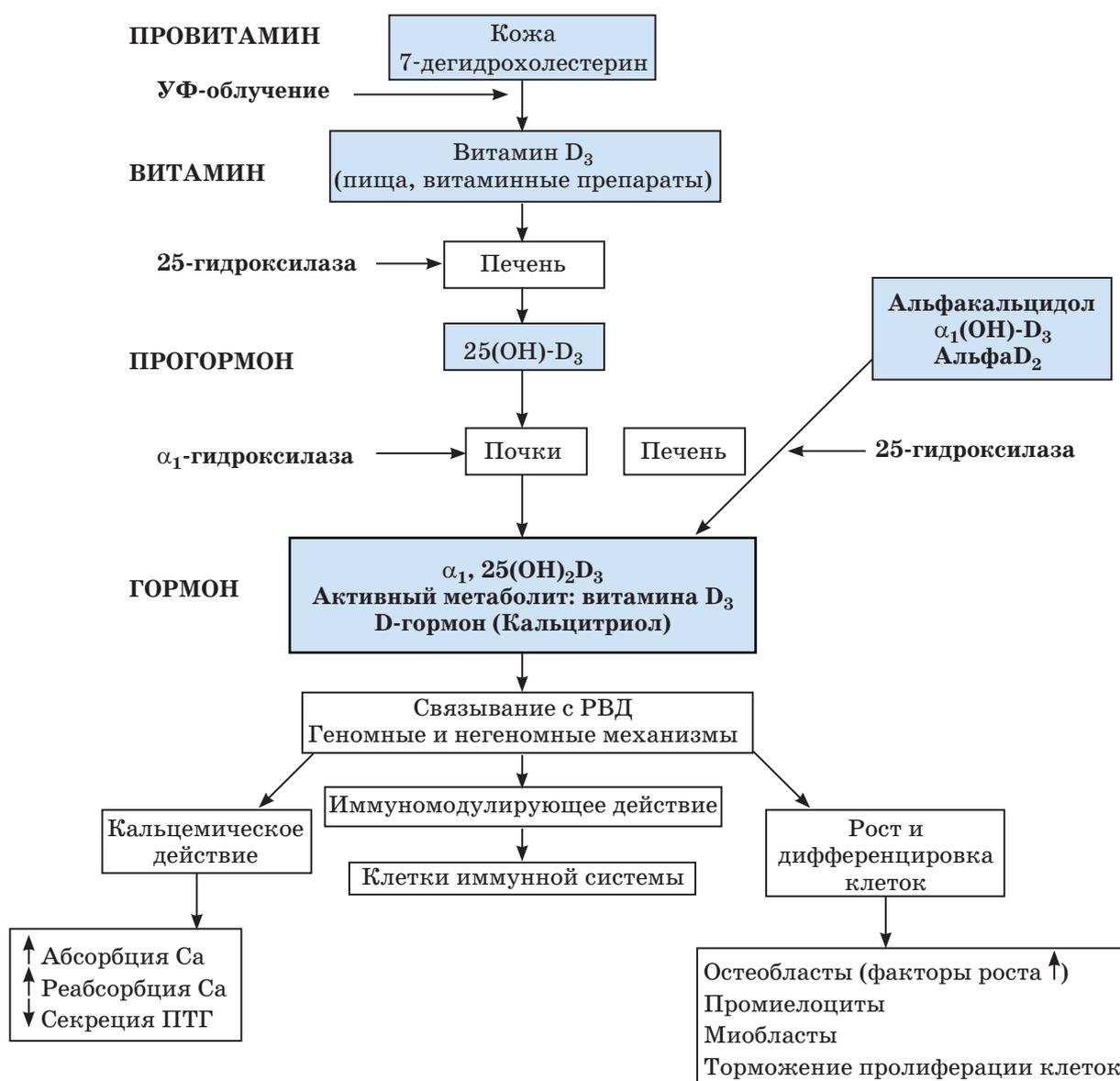


Рисунок. Образование витамина D, его метаболизм и основные биологические эффекты*.

*По данным [3].

Таблица 3

Факторы, влияющие на синтез витамина D

Факторы	Эффекты
Длина волны света, спектр (УФ-В/солнечного света, длина волны 290–315 нм) и угол падения	Увеличение угла падения вследствие годового вращения Земли или изменение широты местности (удаление от экватора) определяет преобладание излучения с большей длиной волны. Как следствие, меньше УФ-В фотонов достигает поверхности кожи и стимулирует синтез витамина D, что необходимо учитывать в различных климатических зонах России
Географические особенности	Зависит от времени года, т.е. от уровня солнечной инсоляции/количества солнечных дней
Исходная пигментация кожи	Жители Африки и Азии нуждаются в более продолжительном УФ-В, чтобы синтезировать количество витамина D ₃ аналогичное белому населению, так как меланин способен эффективно конкурировать с провитамином D ₃ за УФ-В фотоны
Возраст	Способность преобразовывать провитамины в витамин D снижается, так как падает содержание 7-дегидрохолестерина в коже
Уровень загрязнения атмосферы	Промышленные выбросы и пыль не пропускают спектр УФ-лучей, потенцирующих синтез витамина D

усиления его абсорбции из кишечника и реабсорбции в почках, а также посредством резорбции кальция из костей. Процесс образования кальцитриола катализируется ферментом α_1 -гидроксилазой, локализованной в митохондриях проксимальных извитых канальцев. При нормальной или повышенной концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови нарастает активность фермента 24-гидроксилазы, под действием которой образуется альтернативный метаболит $25(\text{OH})\text{D}_3$ – 24,25-дигидроксикальциферол, обеспечивающий фиксацию кальция и фосфора в костной ткани [3, 4, 9, 12].

Образование в почках 1,25-дигидроксивитамина D_3 строго регулируется рядом эндогенных и экзогенных факторов. В частности, регуляция синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках является непосредственной функцией паратиреоидного гормона (ПТГ), на концентрацию которого в крови, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень самого активного метаболита витамина D_3 , так и концентрация кальция и фосфора в плазме крови. Кроме того, активирующее влияние на α_1 -гидроксилазу и процесс α_1 -гидроксилирования оказывают и другие факторы, к числу которых относятся половые гормоны (эстрогены, андрогены), кальцитонин, пролактин, гормон роста (через инсулиноподобный фактор роста 1) и др.; ингибиторами α_1 -гидроксилазы являются $\alpha_1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и ряд его синтетических аналогов, глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) и др. На метаболизм витамина D оказывают влияние и некоторые лекарственные средства. Например, противоэпилептические средства – фенобарбитал снижает его активность [3, 4].

Более чем в 40 тканях-мишенях определены рецепторы к витамину D (РВД). Все перечисленные компоненты метаболизма витамина D , РВД, а также рецепторы ретиноида-х (RXR), которые действуют совместно, объединяют эндокринную систему витамина D . За счет рецепторного влияния витамин D оказывает воздействие на биологические реакции организма через транскрипцию генов (геномный механизм) и быстрые реакции внегеномного генеза.

После взаимодействия кальцитриола с рецептором последний изменяет свою конфигурацию, проходит через цитоплазматическую мембрану, избирательно связывается с регуляторными областями соответствующих генов, результатом чего является их экспрессия с последующим синтезом специфических белков (Ca-связывающий белок, остеокальцин, сперминсвязывающий белок и др.). Внегеномное действие опосредуется синтезом вторичных мессенджеров (цАМФ, инозитолтрифосфат, арахидоновая кислота). Каждая ткань контролирует активность процессов самостоятельно, но зависит от адекватного уровня циркулирующего $25(\text{OH})\text{-D}_3$ [3, 4, 12–14].

Классическое действие витамина D . Уменьшение количества фосфора и кальция в организме приводит к изменению минерализации костей. Кальцитриол циркулирует в крови, где его основной ролью является контроль гомеостаза кальция и фосфора. Это единственный гормон, способствующий транспорту кальция против концентрационного градиента, существующего на мембране клеток кишечника. Он усиливает кишечную абсорбцию кальция в тонком кишечнике, в почках стимулирует реабсорбцию кальция и фосфора за счет взаимодействия со специфическими РВД, что в совокупности приводит к повышению содержания кальция и фосфора в сыворотке до уровня, обеспечивающего адекватную минерализацию остеоида. Доказано, что в присутствии достаточного количества витамина D абсорбция кальция в кишечнике достигает 30% (у детей в периоды активного роста – 60–80%). Об эффективности данного механизма свидетельствует тот факт, что без участия витамина D лишь 10–15% пищевого кальция и 60% фосфора абсорбируются в кишечнике. Взаимодействие между $\alpha_1,25$ -дигидроксивитамином D_3 и РВД повышает эффективность кишечной абсорбции кальция до 30–40%, т.е. в 2–4 раза, а фосфора – до 80%. При дефиците витамина D абсорбция кальция падает, что стимулирует секрецию ПТГ, который, в свою очередь, приводит к усилению синтеза 1,25-дигидроксивитамина D и усилению потери фосфора с мочой [2, 4, 9].

Неклассическое действие витамина D . В последние годы показано, что способностью синтезировать метаболиты витамина D обладают клетки многих органов и тканей.

Открытие рецепторов к кальцитриолу во многих клетках иммунной системы (на активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, на незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках), а также способность мононуклеарных фагоцитов к продукции 1,25-дигидроксивитамина D_3 явились доказательством участия витамина D в функционировании иммунной системы. Витамин D влияет на функцию врожденного и приобретенного иммунитета. В общих чертах он снижает активность приобретенного иммунитета и усиливает активность врожденного. Показано, что в клетках, находящихся в очаге воспаления, по сравнению со здоровыми клетками этого же органа отмечается локальное повышение концентрации активных метаболитов витамина D , что имеет выраженный защитный характер [2, 4, 13].

За последние годы учеными, которые занимаются сканированием участков генома человека, опосредующих действие витамина D , обнаружено множество генов, работа которых регулируется данным витамином. Эти участки, названные VDRE (от vitamin D response elements), примыкают к генам, активируемым белковым комплексом VDR–RXR. Это гены, кодирующие пептиды ката-

лицидин и дефензин- β_2 , обладающие противомикробной активностью. Эти низкомолекулярные вещества – природные антибиотики широкого спектра действия – активны в отношении многих бактерий, вирусов и грибов [12].

Витамин D предотвращает слишком сильное воспаление, блокируя общение иммунных клеток посредством цитокинов. Обнаружение его иммуносупрессорной активности открыло новые возможности терапевтического применения данного вещества и его аналогов для контроля аутоиммунных заболеваний, предположительно связанных с гиперпродукцией цитокинов. Среди таких болезней – сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта [12, 15].

Витамин D участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток всех органов и тканей, в том числе клеток крови и иммунокомпетентных клеток. Витамин D и его аналоги имеют большое значение для лечения псориаза, за счет усиления дифференцировки и ослабления пролиферации кератиноцитов, а также понижения экспрессии провоспалительных цитокинов и ряда других генов.

Антипролиферативная и стимулирующая дифференцировка активности витамина D позволила предположить роль этого гормона в развитии рака и подавлении роста опухоли (рак толстой кишки, молочной железы, легких, поджелудочной железы, яичников, простаты) [2, 8, 12].

Новые доказательства позволяют говорить также о влиянии витамина D на сердечно-сосудистую систему. РВД представлены в гладкомышечной ткани, эндотелии и кардиомиоцитах. Проведены исследования, в которых показано участие витамина D в регуляции уровня артериального давления (посредством влияния на ренин-ангиотензиновую систему). Его влияние опосредуется и через подавление воспалительной реакции, которая приводит к распространению атеросклероза и застойной сердечной недостаточности [8, 16].

В плаценте содержится α_1 -гидроксилаза, которая, по-видимому, играет важную роль как источник внепеченочного кальциферола. Считается, что витамин D способствует имплантации и поддерживает нормальное течение беременности, рост плода за счет доставки кальция, контролирует секрецию различных плацентарных гормонов и ограничивает синтез провоспалительных цитокинов [2, 13].

Согласно недавно выдвинутой гипотезе, эпидемии гриппа и, возможно, других острых респираторных заболеваний, активность вирусов обусловлены сезонным дефицитом витамина D. Вирусы гриппа определяют у населения круглый год, но эпидемии заболевания являются сезонными и встречаются только в зимнее время (в северных широтах), когда содержание витами-

на D в крови достигает минимальных значений. С одной стороны, витамин D обеспечивает организм природными антибиотиками широкого спектра действия – кателицидин и дефензин- β_2 , а с другой – предупреждает излишнюю воспалительную реакцию путем снижения выработки цитокинов [2, 8, 12, 17, 18].

Результаты лабораторных исследований получили клиническое подтверждение. Например, распространенность перечисленных заболеваний зависит от степени инсоляции в регионе, их риск развития имеет обратную взаимосвязь с уровнем витамина D. Низкие значения уровня 25(OH)-D₃ определяются у пациентов с выявленными перечисленными заболеваниями по сравнению со здоровыми сверстниками [4, 19–21].

Ядерные рецепторы к кальцитриолу обнаружены в нейронах мозга, глиальных клетках, а также в спинном мозге и периферической нервной системе. Появились данные о нейропротекторном действии витамина D, который способен проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер и связывается с РВД.

Кальцитриол подавляет уровень ионизированного кальция в мозге (т.к. высокий уровень кальция усиливает нейротоксичность) путем образования Ca-связывающих белков – парвальбумина D9k и калбиндинов D28k, а также ингибирует экспрессию Ca-каналов L-типа в гиппокампе, что приводит к нейропротекторному влиянию. Кроме того, за счет повышения уровня глутатиона кальцитриол вызывает снижение содержания перекиси водорода и оказывает выраженное нейропротекторное действие [4, 22].

Совсем недавно появились данные о том, что недостаток витамина D связан с увеличением риска развития аллергии у детей и подростков. Низкий уровень витамина D был связан с высокой чувствительностью к 11 из 17 аллергенов, в том числе к таким, как амброзия, дуб, шерсть собаки, тараканы и арахис [23].

Низкий уровень витамина D у детей может участвовать в формировании железодефицитной анемии [24].

Доказательства того, что дополнительно к классическому эндокринному пути витамин D имеет широкий спектр биологической активности, привели к пониманию его важности для здоровья в целом. При этом многие ценные качества проявляются особенно сильно, когда его уровень в крови существенно превышает тот, что характерен для большинства популяций. Все эти факты вместе с эпидемиологическими данными подкрепляют представление о том, что дефицит витамина D приводит к развитию различных серьезных заболеваний. Метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований показал, что прием холекальциферола значительно снижает общую смертность [2, 12].

Критерии недостаточности витамина D.

Функциональным показателем содержания витамина D в организме человека является уровень $25(\text{OH})\text{-D}_3$. Исследование только биохимических показателей кальций-фосфорного обмена не позволяет адекватно оценить недостаточность витамина D. Определение уровня активного метаболита витамина D-1, $25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ не имеет диагностического значения, так как он обладает весьма коротким периодом полувыведения – всего 4 ч, а у $25(\text{OH})\text{-D}_3$ он составляет 2–3 недели. Кроме того, при дефиците витамина D подъем ПТГ приводит к активации α_1 -гидроксилазы, вследствие чего уровень $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ может быть нормальным или даже слегка повышенным.

Более того, недавние исследования обнаружили в крови детей в возрасте до 1 года неактивный 3-эпимер $25(\text{OH})\text{-D}_3$. Это необходимо учитывать при лабораторном определении уровня $25(\text{OH})\text{-D}_3$ (тест-система не должна определять неактивную форму) [2, 16, 25].

Последние годы активно обсуждается вопрос о нормативных значениях уровня $25(\text{OH})\text{-D}_3$ у детей и взрослых.

Тяжелый дефицит витамина D, по мнению ряда исследователей, развивается, когда уровень $25(\text{OH})\text{-D}_3$ не превышает 5 нг/мл. Однако существуют работы, продемонстрировавшие, что при более высоком уровне (до 8 нг/мл) 86% детей имеют рахит, а 94% – гипокальциемию. Дефицит (или недостаточность) витамина D у детей многие авторы рекомендуют диагностировать, когда концентрация $25(\text{OH})\text{-D}_3$ не превышает 15 нг/мл. Однако рентгенологически подтвержденный рахит выявляется уже при уровне $25(\text{OH})\text{-D}_3$ 16–18 нг/мл, а концентрация щелочной фосфатазы (ЩФ) повышается, если уровень $25(\text{OH})\text{-D}_3$ ниже 20 нг/мл, что делает более обоснованным выбор в качестве нижней границы нормы у детей уровень $25(\text{OH})\text{-D}_3$, соответствующий 20 нг/мл [2].

В нормативах для взрослых эта точка отсчета поднята еще выше. Некоторые эксперты считают, что нижняя граница нормы соответствует 30 нг/мл, другие рекомендуют перенести ее на 40 нг/мл. Это обусловлено тем, что снижение абсорбции кальция и изменение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) выявляются у взрослых при уровне $25(\text{OH})\text{-D}_3$ ниже 32 нг/мл, для оптимизации абсорбции кальция требуется 34 нг/мл.

В качестве верхней границы нормы принят уровень $25(\text{OH})\text{-D}_3$, превышающий 100 нг/мл. Снижение этой границы до 80 нг/мл считается недостаточно обоснованным, так как при достижении уровня $25(\text{OH})\text{-D}_3$ выше 100 нг/мл в результате солнечного облучения или приема препаратов витамина D каких-либо симптомов интоксикации витамином D не наблюдается. Доказано, что гиперкальциемия ассоциирована с уровнем $25(\text{OH})\text{-D}_3$, превышающим 150 нг/мл [2].

С использованием полученных в многочисленных исследованиях результатов определения $25(\text{OH})\text{-D}_3$ и их экстраполяцией можно говорить о том, что согласно имеющимся расчетам около 1 млрд жителей Земли имеют дефицит витамина D (ДВД) или недостаточность витамина D, что отражает как демографические (постарение населения), так и экологические (изменение климата, снижение инсоляции) изменения, происходящие на планете в последние годы [3].

У значительного числа детей и молодых взрослых имеется потенциальный риск ДВД. Например, 52% латиноамериканских и негритянских (афро-американских) подростков в проведенном в Бостоне (США) исследовании и 48% белых девочек младшего подросткового возраста в исследовании, проведенном в Майне (США), имели уровень $25(\text{OH})\text{-D}_3$ ниже 20 нг/мл [3].

В Европе, где очень редко пищевые продукты искусственно обогащаются витамином D, дети и взрослые подвержены особенно высокому риску ДВД. Люди, живущие в экваториальной области с высоким уровнем природной инсоляции, имеют близкий к нормальному уровень $25(\text{OH})\text{-D}_3$ – выше 30 нг/мл. Однако ДВД нередок из-за ношения полностью закрывающей тело одежды. В исследованиях, проведенных в Саудовской Аравии, ОАЭ, Австралии, Турции, Индии и Ливане от 30 до 50% детей и взрослых имеют уровень $25(\text{OH})\text{-D}_3$ ниже 20 нг/мл [3].

В России определение концентрации $25(\text{OH})\text{-D}_3$ стало доступно относительно недавно. Данные о распространенности недостаточности витамина D недостаточны. В 2009 г. проводилось исследование по определению концентрации $25(\text{OH})\text{-D}_3$ у 140 здоровых детей и подростков (68 мальчиков, 72 девочки) 4–18 лет, постоянно проживающих в средней полосе России, во время максимальной инсоляции. Уровень $25(\text{OH})\text{-D}_3$ ниже 20 нг/мл расценивался как недостаточность или ДВД, ниже 8 нг/мл – как ДВД. Результатом данного исследования стало выявление недостаточности витамина D у трети (38,6%) обследованных детей и подростков. У 2,9% из них показатели соответствовали тяжелому ДВД. Полученные результаты согласуются с данными о распространенности гиповитаминоза D в странах с аналогичной географической широтой. Для уточнения масштаба требуемой профилактики необходимо проведение аналогичных исследований в зимнее время – период минимальной инсоляции [1, 2].

Все, кто занимался изучением влияния витамина D на здоровье человека, пришли к единодушному мнению, что у большинства жителей содержание в организме этого витамина далеко от нормы. Американским обществом педиатров определены группы детей для скринингового обследования для определения уровня витамина D. Это дети с задержкой роста и психомоторного развития; темнокожие новорожденные, живущие в

высоких широтах в зимне-весенний период; дети, получающие антиконвульсанты или глюкокортикоиды; дети с хроническими заболеваниями, ассоциированными с мальабсорбцией; дети с частыми переломами и низкой МПКТ, для которых поддержание оптимального уровня витамина D важно с целью повышения абсорбции кальция [12].

Определены группы людей, у которых повышена потребность в витамине D при недостатке ультрафиолетового облучения [10]:

- люди, проживающие в высоких широтах;
- жители регионов с повышенной загрязненностью атмосферы;
- люди, работающие в ночную смену или проследующие ночной образ жизни;
- лежачие больные, не бывающие на открытом воздухе.

Так как пациенты с недостаточностью витамина D составляют группу риска по развитию не только метаболических костных нарушений, но и аутоиммунных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, необходимо назначение терапии всем пациентам с бессимптомным течением недостаточности витамина D [2].

Обеспечение организма витамином D. Несмотря на возросшую актуальность данной темы не решенным остается вопрос дозирования витамина D для разных возрастных групп. В большинстве учебных пособий сказано, что суточная потребность в витамине D варьирует от 200 МЕ (у взрослых) до 400 МЕ (у детей). Но последние исследования свидетельствуют о необходимости поднять этот показатель. Дозировка витамина D зависит от веса и площади поверхности тела. Таким образом, по последним данным, если ребенку первого полугодия для профилактики дефицита витамина D достаточно 400–800 МЕ/сут, то к 1,5 годам доза витамина D увеличивается до 1200 МЕ/сут (при массе ребенка 12 кг). ДВД во время беременности и кормления грудью может влиять на состояние здоровья ребенка в дальнейшей жизни. Результатом исследований стало то, что увеличение дозы до 4000 МЕ/сут у матери поддерживает достаточный уровень витамина D в крови и в грудном молоке. Даже экспериментальные дозы до 10 000 МЕ/сут в течение 5 месяцев беременности не поднимали уровень до токсичных значений [26].

Типы дефицита витамина D. Различают два основных типа дефицита D-гормона или «синдрома D-недостаточности». Первый из них обусловлен дефицитом/недостаточностью витамина D₃ – природной прогормональной формы, из которой образуется активный метаболит ($\alpha_1, 25(\text{OH})_2\text{-D}_3$). Этот тип ДВД связывают с недостаточным пребыванием на солнце, а также с недостаточным поступлением этого витамина с пищей, постоянным ношением закрывающей тело одежды, что снижает образование природного витамина в коже

и ведет к снижению уровня $25(\text{OH})\text{-D}_3$ в сыворотке крови.

Дефицит $25(\text{OH})\text{-D}_3$ выявлен также и при синдроме мальабсорбции, болезни Крона, состояниях после субтотальной гастроэктомии или при обходных операциях на кишечнике, недостаточной секреции панкреатического сока, циррозе печени, врожденной атрезии желчного протока, длительном применении противосудорожных (антиэпилептических) препаратов, нефрозах.

Последствием этого типа ДВД являются снижение уровня абсорбции кальция, а также повышение уровня ПТГ в сыворотке крови (вторичный гиперпаратиреозидизм), нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани. Уровень $25(\text{OH})\text{-D}_3$ зависит как от географических и возрастных показателей, так и от времени года, т.е. от уровня солнечной инсоляции/количества солнечных дней, что необходимо принимать во внимание при проведении соответствующих исследований и анализе полученных данных.

Другой тип ДВД не всегда определяется снижением продукции D-гормона в почках (при этом типе дефицита может наблюдаться либо нормальный, либо слегка повышенный его уровень в сыворотке крови), но характеризуется снижением его рецепции в тканях (резистентность к гормону). Развитие резистентности к $\alpha_1, 25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ обусловлено, как полагают, снижением числа РВД в тканях-мишенях и прежде всего в кишечнике, почках и скелетных мышцах [3].

Фармакологическая коррекция D-дефицита. Существует 3 метода лечения гиповитаминоза D: солнечное облучение, искусственное облучение и использование препаратов витамина D, особенно его активных метаболитов.

Так как основной причиной современной эпидемии ДВД является недостаточная подверженность людей солнечному облучению вследствие сокращения времени пребывания на открытом воздухе, возрастного снижения синтеза витамина D кожей, использования защитных кремов от солнца, кожной пигментации, необходимо подчеркнуть пищевой путь потребления витамина D [2].

Считается, что кратковременное (в течение 10–30 мин) солнечное облучение лица и открытых рук эквивалентно приему примерно 200 МЕ витамина D [3]. При отсутствии достаточной инсоляции для профилактики гиповитаминоза D предпочтение отдается рациональному питанию с использованием обогащенных продуктов и витаминно-минеральных комплексов. К сожалению, обычные продукты питания, употребляемые в повседневном рационе, содержат крайне мало микронутриентов, в том числе предшественников витамина D, и не обеспечивают потребности в них. Рыбий жир, активно применявшийся в предыдущие годы, как обогащенный продукт, обла-

дает существенными недостатками. Он содержит нестабильную дозу витамина D и обычно высокие дозы витамина А, что может быть причиной токсичности препаратов [2].

Для лечения патологических состояний, связанных с ДВД, используют препараты витамина D.

По фармакологической активности препараты витамина D разделяют на две группы. В первую из них объединены обладающие умеренной активностью нативные витамины D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол), например препарат АкваДетрим® (15 000 МЕ в 1 мл), а также структурный аналог витамина D₃ – дигидротрахистерол.

Во вторую группу входят активный метаболит витамина D₃ и его аналоги: кальцитриол, альфакальцидол и др. [3, 11].

Механизм действия препаратов обеих групп аналогичен таковому природного витамина D и заключается в связывании с РВД в органах-мишенях и обусловленными их активацией фармакологическими эффектами (усиление всасывания кальция в кишечнике и др.). Различия в действии отдельных препаратов носят в основном количественный характер и определяются особенностями их фармакокинетики и метаболизма. Так, препараты нативных витаминов D₂ и D₃ подвергаются в печени 25-гидроксилированию с последующим превращением в почках в активные метаболиты, оказывающие соответствующие фармакологические эффекты. Препараты нативного витамина D, особенно в физиологических дозах, за счет коррекции эндогенного D-дефицита/недостаточности оказывают профилактическое действие при рахите, а также в отношении остеопоротического процесса – могут снижать его интенсивность и предупреждать развитие переломов. Применение препаратов нативного витамина D целесообразно главным образом при 1-м типе ДВД, обусловлен-

ном недостатком инсоляции и поступления витамина D с пищей.

Препараты, содержащие активные метаболиты витамина D₃: α₁, 25(OH)₂-D₃ (МНН – кальцитриол; химически идентичен собственно D-гормону; например Рокальтрол®, Остеотриол®) и его синтетическое α₁-производное – α₁(OH)-D₃ (МНН – альфакальцидол, например Альфа Д₃-Тева®, Альфадол-Са®). Препараты активных метаболитов витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) показаны как при 1-м, так и 2-м типе ДВД. За счет значительно более высокой, чем у препаратов нативного витамина D, фармакологической активности, они способны преодолевать резистентность тканевых РВД к агонисту, не нуждаются в превращении в активную форму в почках. В настоящее время используются только у взрослых [3, 14].

Новые данные о физиологической роли витамина D, установление связи его дефицита с рядом распространенных скелетных и внескелетных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических и др.), высокий уровень ДВД в популяции приводят к увеличению интереса к этой теме. Последствия ДВД многообразны и могут проявляться спустя долгое время. Появились работы, в которых обсуждается вопрос пересмотра дозирования витамина D для профилактики, а появление новых форм препаратов витамина D дает возможность более эффективного лечения ДВД. В то же время практически не исследованы взаимодействия активных форм витамина D с уровнем микроэлементов (магний, от которого зависит функционирование ряда киназ, осуществляющих регулирование пролиферацию и апоптоз; цинк входит в состав РВД; железо), функциональным состоянием печени и почек, полиморфизмами гена РВД [3, 4, 14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. Остеопороз и остеопатии. 2010; 2: 4–9.
2. Смирнова Г.Е., Витебская А.В., Шмаков Н.А. Роль витамина D в развитии детского организма и коррекция его дефицита. Consilium medicum. Приложение Педиатрия. 2010; 34: 7–12.
3. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. РМЖ. 2009; 17 (7): 477–486.
4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей. Педиатрия. 2008; 87 (4): 124–130.
5. Виндаус (Windaus), Адольф Отто Рейнгольд. Лауреаты Нобелевской премии. Энциклопедия: Пер. с англ. М.: Прогресс, 1992.
6. Роль витамина D и его активных метаболитов в профилактике и лечении заболеваний, протекающих с нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Библиотека публикаций Roche. <http://www.roche.by/ru/press-center/library/259/> (дата обращения 03.09.2011).
7. Структура и физико-химические свойства витамина D. Медицинский справочник Medical-Enc.ru <http://www.medical-enc.ru/gipervitaminoz-d/struktura-3.shtml> (дата обращения 09.10.2011).
8. Donald W. Miller. Vitamin D in a New Light. LewRockwell.com September, 2007. <http://leworkwell.com/miller/miller25.html> (дата обращения 12.10.2011).
9. Адрианов Н.В. Витамин D. Электронная медицина. http://www.elm.su/vit_d.html
10. Парецкая А.М. Витамин D. Педиатрикс.ру декабрь 2009 <http://www.pediatrics.ru/publ/2-2-2> (дата обращения 08.10.2011).
11. Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. Остеопороз и остеопатии. 1998; 3: 2–7.
12. Лус Тавера-Мендоса, Джон Уайт. Солнечный витамин. В мире науки. 2008; 2: 17–23.
13. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Влияние витамина D на беременность и плаценту. Placenta. 2010; 8: 1–8.
14. Торшин И.Ю., Громова О.А. Физиологическая модель взаимодействия витамина D₃ с онкологическими заболеваниями и данные доказательной медицины. Terra medica. 2009; 2: 41–48.
15. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. Ann. Rheum. 2007; 66 (9): 1137–1142.

16. Гилязова Д.Г. 25(ОН)-витамин D: от маркера костного и минерального обмена до индикатора общего состояния здоровья. Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией. 2010; 9: 22–26.
17. Cannell JJ, Zaslloff M, Garland CF, et al. On the epidemiology of influenza. *Virology Journal*. 2008; 5: 149.
18. Miller DW. Avoid Flu Shots, Take Vitamin D Instead. *LewRockwell.com/2008/Oct*. <http://www.lewrockwell.com/miller/miller27.html> (дата обращения 08.10.2011).
19. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92 (1): 60–64.
20. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (6): 1586–1591.
21. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117 (4): 503–511.
22. Калугев А.В., Еремин К.О., Туохима П. Механизмы нейтропротекторного действия витамина D₃. *Биохимия*. 2004; 69 (7): 907–911.
23. Albert Einstein College of Medicine «Low Vitamin D Levels Linked To Allergies In Kids», «Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: Results from NHANES 2005–2006». http://www.eurekalert.org/pub_releases/2011-02/aeco-lvd022411.php (дата обращения 08.10.2011).
24. Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch. Dis. Child.* 2002; 86: 147–149.
25. Singh J, Taylor RL, Reddy GS, Grebes SK. 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. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 3055–3061.
26. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al. A ChIP-seq-defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution. *Genome Research*, 2010; DOI: 10.1101/gr.107920.110|<http://genome.cshlp.org/content/early/2010/08/20/gr.107920.110.abstract?sid=38f02013-1fe4-4cb5-9130-20f79b295cad> (дата обращения 03.09.2011)



РЕФЕРАТЫ

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНОМОЗГОВОЙ ТРАВМЫ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Определяли частоту головных болей через 3 и 12 месяцев после черепномозговой травмы (ЧМТ) у детей. Проведено проспективное когортное исследование детей 5–17 лет, у которых определялась частота жалоб на головные боли через 3 и 12 месяцев после легкой ЧМТ (лЧМТ, $n=402$) и после среднетяжелой/тяжелой ЧМТ ($n=60$) по сравнению с контрольной группой после травмы руки (ТР, $n=122$). Частота жалоб на головные боли через 3 месяца после травмы была достоверно выше в группе лЧМТ по сравнению с ТР как в целом (43% vs 26%, относительный риск [ОР]: 1,7 [95% доверительный интервал (ДИ): 1,2–2,3], так среди подростков 13–17 лет (46% vs 25%, ОР: 1,8 [95%-ДИ: 1,1–3,1]) и среди девочек (59% vs 24%, ОР: 2,4 [95%-ДИ: 1,4–4,2]). Частота головных болей через 3 месяца была также выше в группе со среднетяжелой/тяжелой ЧМТ, чем в группе с ТР у детей младшего

возраста (5–12 лет; 60% vs 27%; ОР: 2,0 [95%-ДИ: 1,2–3,4]). Через 12 месяцев после травмы наличие ЧМТ не ассоциировалось с достоверным увеличением частоты головных болей. Однако девочки с лЧМТ чаще жаловались на серьезную головную боль (≥ 5 –10 согласно оценке по шкале боли) по сравнению с контролем (27% vs 10%, ОР: 2,2 [95%-ДИ: 0,9–5,6]). ЧМТ у детей ассоциирована с головными болями. Частота головных болей в ближайший год после травмы зависит от тяжести травмы, от времени, прошедшего с момента травмы, от пола и возраста. Девочки и дети-подростки имеют повышенный риск головных болей в ближайший год после травмы.

Blume HK, Vavilala MS, Jaffe KM, et al. *Pediatrics*. 2012; 129 (1): 31–39.