

## НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВИТАМИНА D: КЛИНИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Е. В. Жилиев, А. В. Глазунов, П. А. Глазунов, Е. Г. Прохорова, Н. Г. Потешкина

Кафедра госпитальной терапии № 2 Московского государственного медико-стоматологического университета; Европейский медицинский центр; кафедра общей терапии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского университета им. Н. И. Пирогова; Главный клинический госпиталь МВД России, Москва

*Результаты исследований последних лет позволяют говорить о наличии пандемии дефицита витамина D, обусловленной преимущественно недостаточной инсоляцией. Данные эпидемиологических исследований дают основания считать, что недостаточность витамина D, соответствующая уровню кальцидиола в крови менее 75 нмоль/л (30 нг/мл), сопровождается неблагоприятными последствиями для здоровья человека в виде возрастания риска сердечно-сосудистых осложнений, злокачественных новообразований, аутоиммунных и инфекционных заболеваний. Указанные риски возрастают с усугублением дефицита. Лица с экстремально выраженной недостаточностью витамина D — уровень кальцидиола менее 25 нмоль/л (менее 10 нг/мл) могут демонстрировать такие характерные проявления, как остеопороз, распространенная мышечная боль, миодистрофия. В этой группе, по-видимому, имеет место и повышенный риск развития остеопороза. Доказано профилактическое действие восполнения дефицита витамина D в отношении снижения риска переломов, предупреждения злокачественных новообразований и некоторых инфекционных заболеваний. Вероятно также эффективность витаминпрофилактики в отношении сердечно-сосудистых, аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета 1-го и 2-го типа. Ввиду нетоксичности витамина D в широком диапазоне доз оправдано его профилактическое назначение в самых разнообразных популяциях.*

*Ключевые слова:* витамин D, неклассические эффекты кальцитриола, профилактика

### DISORDERS OF VITAMIN D METABOLISM IN CLINICAL PRACTICE

E. V. Zhilyaev, A. V. Glazunov, P. A. Glazunov, E. G. Prokhorova, N. G. Poteshkina

Moscow Medico-Stomatological University; European Medical Centre; N.I.Pirogov Russian National Research Medical University; Central Clinical Hospital, Russian Ministry of Internal Affairs

*Results of recent studies give evidence of a pandemic of vitamin D deficiency due largely to insufficient exposure to sunlight. Epidemiological surveys demonstrated that vitamin B deficiency corresponding to blood calcidiol levels below 75 nmol/l or 30 ng/ml has negative effect on human health, increases the risk of cardiovascular disorders, malignant neoplasm, autoimmune and infectious diseases in proportion to the severity of deficit. Patients with extreme deficiency (calcidiol levels below 25 nmol/l or 10 ng/ml) suffer osteomalation/rickets, diffuse muscular pain, myodystrophy, and enhanced risk of osteoporosis. Vitamin D replenishment reduces the risk of bone fracture, neoplastic growth, diabetes of both types, infectious, cardiovascular and autoimmune diseases. Being devoid of toxicity, vitamin D may be prescribed in a wide range of doses to patients from a variety of populations.*

*Key words:* vitamin D deficiency, non-classical effects of calcitriol, prevention

В течение последних 3—5 лет отмечен лавинообразный рост числа публикаций в медицинской научной литературе, посвященных возможной роли нарушений обмена витамина D в разнообразной патологии у человека и оценке эффектов лечения препаратами витамина D. У истоков этого взрыва интереса лежат новые данные о физиологической роли производных этого витамина.

Витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол) поступает в организм человека преимущественно в результате фотосинтеза в коже под действием ультрафиолетового облучения. В дальнейшем холекальциферол гидроксилируется в печени с образованием 25(OH)D<sub>3</sub> — кальцидиола (КД), являющегося основной депонируемой и транспортной формой витамина. Незначительная часть КД под действием фермента α-гидроксилазы превращается в активный гормон кальцитриол (КТ) — 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Уровень циркулирующего КТ определяется в основном его синтезом в клетках почечных канальцев.

Согласно классическим представлениям, основными физиологическими функциями КТ являются усиление абсорбции кальция и фосфора в кишечнике, усиление реабсорбции кальция в дистальных канальцах почки, ускорение минерализации кости и индукция синтеза лиганда рецептора ядерного фактора κВ (RANKL), стимулирующего дифференцировку преостеокластов в остеокласты. Действие КТ преимущественно происходит в результате его соединения в цитоплазме клетки со специфическим рецептором — VDR (vitamin D receptor). Комплекс D<sub>3</sub>-VDR перемещается в

ядро, где соединяется с ретиноидным рецептором X (RXR), после чего образовавшийся гетеродимер D<sub>3</sub>-VDR-RXR связывается со специфическими последовательностями ДНК (элементы, отвечающие на витамин D, — VDRE), управляя таким образом транскрипцией соответствующих генов.

Недавние исследования выявили следующие важные факты.

- ♦ α-Гидроксилаза активна во многих клетках различных органов и тканей, среди которых парашитовидные железы, кости, тимус, яичники, плацента, простата, головной мозг, молочные железы, легкие, островки поджелудочной железы, гладкие миоциты и эндотелиальные клетки сосудов, адипоциты, хондроциты, эпителий кишечника, гепатоциты, клетки тубулярного эпителия почек, Т- и В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, стромальные клетки костного мозга, кератиноциты кожи [1]. Это означает, что все перечисленные клетки синтезируют КТ, однако в связи с тем, что количество синтезируемого гормона невелико, он оказывает воздействие преимущественно на клетку, производящую его, и на ближайших соседей (аутокринный и паракринный эффекты).
- ♦ Во всех перечисленных органах и тканях, а также в ряде других (семенники, миокард, тимус, пищевод, желудок, скелетные мышцы) обнаруживаются рецепторы для КТ [2]. Присутствие рецепторов является несомненным признаком того, что гормон принимает участие в регуляции соответствующих структур.

- ◆ Последовательности нуклеотидов, ответственные за связывание активированного рецептора витамина D, обнаружены более чем у 200 генов. В число продуктов генов, непосредственно регулируемых VDR, входят факторы роста, гормоны, медиаторы воспаления и регуляторы кальциевого обмена [3].

Таким образом, в последние годы стало ясно, что КТ, один из древнейших представителей суперсемейства стероидных ядерных гормонов, в человеческом организме является регулятором широкого круга процессов, в который, кроме обмена кальция и фосфора, входят клеточный рост и дифференцировка, гистогенез, реакции врожденного и адаптивного иммунитета, углеводный обмен и, вероятно, многие другие.

Значимость этой эндокринной системы для здоровья человека выявилась в ряде эпидемиологических исследований [4, 5]. Так, дефицит витамина D, определяемый по содержанию КД в крови, в самых разнообразных популяциях ассоциируется с возрастанием общей смертности. Эта связь остается достоверной и при поправке на возможные вмешивающиеся факторы. Так, в исследовании M. Melamed и соавт. [5], основанном на анализе данных более чем 13 тыс. участников наблюдательного исследования NHANES III, скорректированное отношение рисков в смерти от любой причины между верхним и нижним квартилями уровня КД в крови составило 1,26.

Более того, результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований демонстрируют достоверное снижение риска смерти от любых причин у больных, получавших лечение витамином D<sub>3</sub> на 7% [5]. Возможность путем простого, безопасного и недорогого вмешательства получить такие результаты представляется очень заманчивой. Кроме того, понимание механизмов этого благоприятного воздействия могло бы оказаться очень полезным в разных областях медицины.

### **Витамин D и патология опорно-двигательного аппарата**

Влияние витамина D и его производных на состояние костной ткани изучено достаточно подробно. Наиболее характерное костное проявление тяжелого дефицита витамина D — остеомаляция (ОМ). Первоначально под этим термином подразумевали только изменения, возникающие при дефиците витамина D, но в последующем в понятие включили любые нарушения минерализации кости. Морфологически ОМ проявляется увеличением содержания остеоида (неминерализованной ткани) в кости, уменьшением накопления тетрациклиновой метки. Патогенез ОМ, вызванной дефицитом витамина D, достаточно сложен и включает:

- прямое нарушение созревания и функции остеобластов в результате отсутствия воздействия на их VDR;
- значительное снижение синтеза лиганда рецептора ядерного фактора κB (RANKL) остеобластами, что приводит к уменьшению числа остеокластов и снижению их эффективности;
- формирование дефицита кальция вследствие уменьшения его абсорбции в кишечнике и реабсорбции его в дистальных почечных канальцах;
- развитие вторичного гиперпаратиреоза вследствие уменьшения тормозящего влияния КТ на паращитовидные железы (в данном случае определяющее значение имеет синтез КТ в самих паращитовидных железах) и снижения концентрации кальция в крови.

Клинически наиболее ярким и чувствительным симптомом ОМ является костная боль. Характерна также болезненность при надавливании пальцем на грудину или на переднюю поверхность большеберцовой кости. ОМ часто сопровождается и распространенной мышечной болью, однако этот симптом, вероятно, является самостоятельным проявлением дефицита витамина D, а

не следствием костной патологии. В наиболее тяжелых случаях ОМ наблюдаются деформации костей (длинных трубчатых, тазовых, ребер, позвонков). Наиболее специфичным проявлением остеопороза являются зоны костной перестройки Лоозера, которые рентгенологически представляют собой полосу просветления, расположенную поперек длинника кости, похожую на перелом без смещения костных отломков (псевдоперелом). При остеосцинтиграфии эти зоны хорошо визуализируются вследствие выраженного захвата ими радиофармацевтического препарата. При денситометрии обычно наблюдается снижение минеральной плотности кости.

В случаях, когда дефицит витамина D<sub>3</sub> возникает в период костного роста, патологическое состояние обозначается как рахит. Его особенностью является расширение пластин роста, приводящее к увеличению размера метафизов костей [7—9].

ОМ и рахит развиваются, как правило, при выраженном гиповитаминозе D — уровень КД менее 25 нмоль/л (10 нг/мл). В большинстве случаев снижение уровня КД приводит к повышению уровня паратгормона (ПГ), однако у значительной части больных вторичного гиперпаратиреоза не наблюдается. Такая ситуация характерна для больных с дефицитом магния. Показано, что восполнение этого элемента приводит к повышению уровня ПГ у этой категории больных [10].

По-видимому, ОМ сопровождается снижением механической прочности кости и повышением риска переломов. Точные данные о величине такого риска в настоящее время отсутствуют. По данным гистологического исследования фрагментов бедренной кости у больных, перенесших перелом шейки бедренной кости в Великобритании и в ЮАР, в 13—33% случаев выявлены убедительные признаки ОМ, которая, вероятнее всего, была обусловлена дефицитом витамина D [8].

Связь между поступлением витамина D<sub>3</sub> в организм и остеопорозом при ближайшем рассмотрении оказалась весьма непростой. Снижение минеральной костной плотности кости тесно связано с уровнем КТ, который в свою очередь тесно коррелирует с эффективностью абсорбции кальция в кишечнике [11]. Связь же между уровнями КД и КТ в крови весьма слабая. Так, КД подвержен сезонным колебаниям (летом уровень КД выше, чем зимой), в то время как концентрация КТ в течение года остается стабильной. Восполнение умеренно выраженного дефицита витамина D приводит к существенному росту уровня КД, снижению уровня ПГ, но не влияет на концентрацию КТ [11, 12]. В то же время его снижение наблюдается при тяжелом гиповитаминозе D. По-видимому, система управления гомеостазом кальция и фосфора у человека регуляторно изолирована от небольших, в том числе сезонных, колебаний поступления витамина D<sub>3</sub>. Это может достигаться локальной регуляцией синтеза ПГ на уровне паращитовидных желез. Повышение концентрации КД приводит к пропорциональному возрастанию локального синтеза КТ, что приводит к подавлению секреции ПГ и тем самым препятствует повышению секреции КТ в системный кровоток из эпителиоцитов почечных канальцев. При очень сильном снижении концентрации КД наступает срыв этой ауторегуляции: даже повышенные концентрации ПГ не позволяют поддерживать адекватный уровень КТ из-за нехватки субстрата (КД). Недавний математический анализ подтвердил наличие двух порогов регуляции связи между КД и ПГ: нижний — в диапазоне 30—50 нмоль/л, верхний — 67—75 нмоль/л [13]. С развитием ОМ и, возможно, остеопороза может быть связано снижение уровня КД ниже допустимого уровня.

В отсутствие доказанной связи между уровнем КД и риском переломов нельзя с уверенностью говорить о том, что дефицит витамина D ведет к снижению прочности кости. Лишь в одном проспективном исследовании

удалось показать некоторое возрастание риска переломов шейки бедренной кости у лиц в возрасте 65 лет и старше с уровнем КД ниже 60 нмоль/л, что соответствовало нижнему квартилю популяции. При более высоком уровне КД связи между его концентрацией в крови и риском переломов не отмечено [14].

Гипотеза о связи между дефицитом витамина D и остеопорозом опирается преимущественно на результаты клинических исследований по применению препаратов витамина D и кальция. Результаты их также неоднозначны. Тем не менее данные метаанализа последних лет свидетельствуют о том, что добавление витамина D<sub>3</sub> в дозе более 400 МЕ/сут приводит к небольшому (на 20%), но достоверному снижению риска внепозвоночных переломов у женщин в возрасте 65 лет и старше. Меньшие дозы витамина D<sub>3</sub> не дают значимого эффекта. Следует отметить, что для достижения соответствующего эффекта с использованием препаратов витамина D<sub>2</sub> (эргокальциферола) их доза должна быть в 3 раза выше [15]. По-видимому, противопереломное действие витамина D<sub>3</sub> реализуется вне зависимости от добавления кальция. При этом выявляется достоверная метакорреляция между снижением риска в исследовании и достигнутым уровнем КД в крови. Оптимальному эффекту соответствует достижение уровня выше 74 нмоль/л [8, 16—19].

О возможности появления боли в мышцах, мышечной слабости и уменьшения мышечной массы на фоне дефицита витамина D было известно давно, однако лишь исследования последних лет раскрыли некоторые механизмы этого явления. Активация VDR в клетках поперечнополосатых мышц вызывает активацию генов инсулиноподобного фактора роста 1Ес, который является паракринным стимулятором мышечного роста и регенерации мышц при травме. Показано, что именно с ним связан быстрый рост мышц у детей с рахитом, у которых начата заместительная терапия витамином D. Возможно, уменьшение действия витамина D на мышцы стоит и за возрастным уменьшением мышечной массы: с возрастом закономерно уменьшается число VDR в миоцитах скелетных мышц [20].

У человека при дефиците витамина D морфологически выявляется уменьшение диаметра мышечных волокон 2-го типа. Восполнение дефицита ведет к восстановлению размера этих волокон.

В ряде исследований показана связь между уровнем КД в крови, с одной стороны, и мышечной массой и силой — с другой. Такая корреляция наблюдалась как у подростков, так и у лиц пожилого возраста. Более того, восполнение дефицита витамина D у обследованных обеих категорий приводило к увеличению объема мышц, а у пожилых — и к повышению мышечной силы. Уровень КД, необходимый для обеспечения оптимального состояния скелетных мышц, должен быть выше 75 нмоль/л (30 нг/мл) [20].

По-видимому, именно с ростом силы мышц связано уменьшение частоты падений у лиц старших возрастных групп, у которых проводили восполнение дефицита витамина D [18, 19]. Так, по данным метаанализа 5 рандомизированных двойных слепых исследований, включивших 1237 обследованных пожилого и старческого возраста, выявлено достоверное снижение риска падения на 22%. Эффект не зависел от пола и одновременного приема кальция. В то же время отмечена тенденция к его большей выраженности в исследованиях, в которых доза витамина D<sub>3</sub> составляла 800 МЕ/сут по сравнению с исследованиями с использованием дозы 400 МЕ/сут [17]. Возможно, снижение риска падения отчасти обуславливает положительный эффект препаратов витамина D на риск переломов.

Еще одна проблема, по-видимому тесно связанная с дефицитом витамина D, — хроническая распространенная боль (ХРБ). Встречаемость этого синдрома весьма высока. О такой боли сообщают 9—20% взрослых жите-

лей США. В исследовании G. Plotnikoff и J. Quigley [21] из 150 человек, обратившихся за помощью по поводу ХРБ в скелетных мышцах, лишь у 1 обследованного уровень КД был выше 75 нмоль/л. У 93% уровень КД был менее 50 нмоль/л (20 нг/мл), а у 28% — менее 20 нмоль/л (8 нг/мл); у 5 пациентов его вообще не удалось определить радиоиммунным методом. Среди других симптомов, наблюдавшихся у этих пациентов, были утомляемость, слабость, головная боль, бессонница, депрессия.

В исследовании M. Mouyis и соавт. [22] анализ уровня КД у амбулаторных ревматологических больных показал, что наиболее низкие его значения наблюдаются у лиц, обратившихся по поводу ХРБ и фибромиалгии, а также у больных с воспалительными артропатиями. Концентрация КД у этих категорий больных была достоверно ниже, чем у остальных, включая лиц с остеопорозом. Из 15 больных с ХРБ лишь у 3 уровень КД был выше 50 нмоль/л (20 нг/мл) и только у 1 из них — выше 75 нмоль/л (30 нг/мл) [22]. Достоверная связь между наличием мышечно-скелетной боли и низким уровнем КД была выявлена и в исследовании В. Heidari и соавт. [23] и J. McBeth и соавт. [24]. При этом с дефицитом витамина D оказались связаны не только ХРБ, но и другие виды боли, особенно боль в бедрах и артралгии [23, 24]. В то же время связи болевого синдрома, соответствующего критериям фибромиалгии, с уровнем КД выявить не удалось [23, 25]. Связь скелетно-мышечной боли с дефицитом витамина D была сильнее выражена у женщин [23]. Эта корреляция сохраняла статистическую значимость и при коррекции на возраст, уровень физической активности, индекс массы тела, курение, потребление алкоголя и наличие депрессии [24].

На сегодняшний день назрела необходимость проведения рандомизированных клинических исследований для решения вопроса, способно ли восполнение дефицита витамина D улучшить клиническое состояние больных со скелетно-мышечной болью, и, если да, то какой уровень КД в крови для этого должен быть достигнут.

### **Витамин D и патология сердечно-сосудистой системы**

Обнаружение рецепторов для КТ (VDR) в миокардиоцитах, гладких миоцитах сосудов и в эндотелиальных клетках со всей определенностью указывает на то, что сердечно-сосудистая система является одной из мишеней этого гормона. Продемонстрировано, что КТ блокирует активацию генов ренина, ингибитора активатора тканевого плазминогена (PAI-1) и предсердного натрийуретического гормона, индуцирует экспрессию генов васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF) и миотрофина (вызывает гипертрофию миокарда). Кроме того, в миокардиоцитах обнаружены КТ-зависимый кальцийсвязывающий белок и управляемые КТ быстрые потенциалзависимые кальциевые каналы, что подразумевает возможность быстрого, не связанного с геномом, действия гормона [26].

Кроме того, предполагается, что вызываемый дефицитом витамина D гиперпаратиреоз сам по себе может вызывать гипертрофию миокарда левого желудочка в результате связывания ПГ со специфическими рецепторами на мембране миокардиоцитов и повышения концентрации внутриклеточного кальция. Частота гипертрофии миокарда левого желудочка при первичном гиперпаратиреозе оценивается в 50—80%. При этом гипертрофия обнаруживается без связи с артериальной гипертензией. Паратиреоидэктомия у пациентов без артериальной гипертензии приводила к значимому уменьшению выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка [26].

Благоприятные эффекты витамина D на сердечно-сосудистую систему могут быть обусловлены его влиянием на кальцификацию сосудов. У больных хронической болезнью почек поздних стадий агонисты VDR в

дозах, достаточных для подавления гиперпаратиреоза, тормозят кальцификацию аорты, но в более высоких дозах могут быть активаторами этого процесса. Предположительно это связано с торможением экспрессии ряда генов, активированных у больных с хронической почечной недостаточностью [26].

Возможно, имеется и не прямое влияние обмена витамина D на сердечно-сосудистый риск. Так, дефицит витамина D<sub>3</sub> в эпидемиологических исследованиях ассоциировался с повышением частоты традиционных факторов риска:

- ожирения [27];
- гипертриглицеридемии [27, 28];
- резистентности к инсулину и сахарного диабета [27, 29];
- артериальной гипертензии [29];
- гиперхолестеринемии [28, 29];
- снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности [28].

Связь между дефицитом витамина D и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений продемонстрирована во многих одномоментных и наблюдательных исследованиях [30, 31]. Особенно разительной оказалась связь уровня КД и последующих сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших коронароангиографию. Так, в исследовании S. Pilz S. и соавт. [32], по данным наблюдения в течение более 7 лет, риск смерти от сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти у таких больных с дефицитом витамина D был в 2,7—5,3 раза выше (в зависимости от степени дефицита), чем у лиц с оптимальным уровнем. Это соотношение сохранялось и при поправке на все возможные вмешивающиеся факторы [32]. В той же когорте риск смерти от инсульта и общий риск смерти от сердечно-сосудистого заболевания у больных с дефицитом витамина D также был приблизительно двукратно повышен [32, 33]. Обращает на себя внимание то, что все указанные виды риска были достоверно и независимо связаны с низким уровнем в крови как КД, так и КТ.

Несмотря на однозначные результаты многочисленных эпидемиологических исследований, рандомизированных исследований, оценивавших эффект возмещения дефицита витамина D, немного и результаты их противоречивы. В двух небольших исследованиях возмещение витамина D привело к снижению артериального давления у больных с артериальной гипертензией. В трех других работах, среди которых было большое исследование WHI (Women's Health Initiative Study), такого влияния подтвердить не удалось. Следует, однако, отметить, что дозы витамина D<sub>3</sub>, использовавшиеся в указанных исследованиях, не превышали 400 МЕ/сут и оказывали лишь незначительное влияние на уровень КД в крови [30].

В исследовании WHI, включавшем более 36 тыс. женщин в постменопаузе, хотя и не выявлено достоверного влияния добавления 1 г кальция и 400 МЕ витамина D<sub>3</sub> в сутки на риск сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти, обнаружено статистически значимое снижение риска инсульта на 46% у больных, принимавших статины в момент включения в исследование [34]. Следует отметить, что в указанном исследовании уровень КД в крови не определяли, и, вероятно, были включены женщины как с дефицитом витамина D, так и без такового.

Не удалось подтвердить снижения сердечно-сосудистого риска и в другом исследовании, в котором витамин D<sub>3</sub> вводили однократно перорально в дозе 100 000 МЕ, но продолжительность наблюдения составила всего 4 мес. Исследователи наблюдали снижение частоты сердечно-сосудистой смерти на 16% в группе вмешательства, которое, однако, не достигало уровня статистической значимости [35].

Таким образом, вопрос о возможности снижения сердечно-сосудистого риска путем возмещения дефицита витамина D остается открытым: вполне возможно, что при использовании достаточных доз витамина D<sub>3</sub> в группах высокого риска может быть получен ожидаемый эффект.

### **Связь дефицита витамина D и сахарного диабета**

Данные эпидемиологических исследований указывают на связь между дефицитом витамина D и резистентностью к инсулину, нарушением толерантности к углеводам, развитием сахарного диабета (СД) 2-го типа, метаболического синдрома. По данным метаанализа эпидемиологических исследований, проведенного A. G. Pittas и соавт. больные, имеющие наиболее низкий уровень КД в крови, в 2 раза чаще страдают СД 2-го типа, чем лица с нормальным его содержанием. Люди с наименьшим потреблением витамина D<sub>3</sub> (менее 160 МЕ/сут) заболевают СД 2-го типа в 2 раза чаще, чем потребляющие более 510 МЕ/сут. Увеличение суточного потребления витамина D<sub>3</sub> с 219—600 до 660—1200 МЕ сопровождается достоверным снижением частоты развития СД 2-го типа на 18% [32]. В наблюдательном исследовании Nurses Health Study, включавшем более 83 тыс. женщин, выявлена связь между суммарным потреблением витамина D<sub>3</sub> (с пищей и в виде препаратов) и риском развития СД, которая сохраняла достоверность после поправок на все возможные вмешивающиеся факторы [32]. Выявлены достоверные положительные связи между уровнем КД в крови и чувствительностью тканей к инсулину [36].

В то же время данных по влиянию восполнения дефицита витамина D на резистентность к инсулину и риск развития СД 2-го типа явно недостаточно. В небольшом открытом неконтролируемом исследовании продемонстрировано снижение резистентности к инсулину у женщин, больных СД, при приеме более 1000 МЕ витамина D в сутки. В двойном слепом рандомизированном исследовании, в котором участвовали 314 взрослых людей, не страдавших СД, трехлетний прием 700 МЕ холекальциферола и 500 мг кальция в сутки привел к достоверному снижению уровня глюкозы натощак и резистентности к инсулину у лиц с гипергликемией натощак в момент включения в исследование [36].

В целом восполнение дефицита витамина D представляется заманчивым перспективным направлением в профилактике и лечении СД и метаболического синдрома, однако требуется проведение рандомизированных клинических исследований для подтверждения эффективности такого подхода.

### **Связь дефицита витамина D с инфекциями и аутоиммунными заболеваниями**

Особое внимание привлекло недавно сформировавшееся понимание важной роли производных витамина D в регуляции работы иммунной системы. Значительная активность α-гидроксисилазы обнаружена в макрофагах и в дендритных клетках. Этот фермент недавно был отмечен также и в Т- и В лимфоцитах. Действие образующегося КТ направлено на них самих, на другие антиген-презентирующие клетки и на лимфоциты. Он управляет созреванием и дифференцировкой соответствующих клеток. КТ индуцирует экспрессию белка кателицидина, который играет важную роль в формировании неспецифических и адаптивных иммунных реакций против *Mycobacterium tuberculosis* и многих вирусов. Известно, что дефицит витамина D и даже незначительные генетические изменения VDR ведут к значительному возрастанию чувствительности организма к туберкулезу и частым вирусным инфекциям.

В двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем 67 больных с умеренно тяжелыми

формами легочного туберкулеза, добавление 0,25 мг (10 000 МЕ) холекальциферола в сутки в течение 6 нед привело к достоверному увеличению числа больных, достигших абациллярности мокроты: 100% по сравнению с 76,7% в контрольной группе [37]. В другое открытое исследование были включены 208 женщин, 104 из которых были рандомизированы на прием 800—2000 МЕ витамина D<sub>3</sub> в сутки в течение 3 лет. В группе вмешательства отмечалось более чем в трикратное снижение частоты простудных заболеваний [34].

Воздействие КТ на моноциты/макрофаги приводит к резкому возрастанию их иммунной активности, синтезу ряда лимфокинов. На лимфоциты КТ оказывает скорее супрессивное действие, он индуцирует синтез противовоспалительного интерлейкина 2, стимулирует дифференцировку наивных CD4<sup>+</sup> лимфоцитов в фенотип Th2. Кроме того, этот гормон стимулирует формирование CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> лимфоцитов (Т-регуляторов), способных эффективно подавлять Th1-ответ и предупреждать развитие аутоиммунных реакций и заболеваний. Есть основания полагать, что КТ стимулирует и образование особой популяции Т-лимфоцитов, синтезирующих интерлейкин 17. Продемонстрировано ингибирующее действие гормона на пролиферацию В-лимфоцитов, их способность синтезировать иммуноглобулины, дифференцироваться в плазматические клетки и в клетки памяти.

По-видимому, очень значимо воздействие КТ на миелоидные дендритные клетки, которые этот стимул поддерживает в «незрелом» состоянии. Известно, что дендритные клетки, экспрессирующие «незрелый» фенотип, обеспечивают иммунологическую толерантность к презентирваемым ими антигенам. «Зрелые» клетки, напротив, обеспечивают их иммуногенность. Показана способность КТ индуцировать апоптоз «зрелых» клеток, что приводит, в частности, к подавлению реакции отторжения трансплантата [9, 38, 39].

Продемонстрирована связь дефицита витамина D с повышением риска развития ряда заболеваний, имеющих аутоиммунные механизмы в своем патогенезе: СД 1-го типа, рассеянного склероза. Более того, продемонстрировано значимое снижение риска развития рассеянного склероза, СД 1-го типа и ревматоидного артрита в случае профилактического приема витамина D<sub>3</sub> или добавления к рациону жирной рыбы. Выявлена обратная корреляция между приемом витамина D и развитием ревматоидного артрита. В одном исследовании показано, что у больных, принимающих витамин D<sub>3</sub> в больших дозах и имеющих высокий уровень КД в крови, на 60% замедляется прогрессирование остеоартроза [9, 36, 38, 40].

В настоящее время можно предполагать, что восполнение дефицита витамина D<sub>3</sub> может привести к снижению частоты ряда инфекций и аутоиммунных заболеваний, однако требуются рандомизированные исследования для подтверждения этой гипотезы.

### **Витамин D и злокачественные новообразования**

Многочисленные исследования *in vitro* и *ex vivo* демонстрируют способность КТ тормозить или даже останавливать развитие ряда злокачественных опухолей. Молекулярные механизмы противоопухолевого действия гормона отчасти расшифрованы. Они включают:

- блокирование клеточного цикла в результате активации генов ингибиторов циклин-зависимых киназ (p21/Waf1/Cip1, p27/Kip1), подавления активности генов тимидинсинтетазы (TYMS) и тимидинкиназы (TK1), протоонкогена MYC;
- включение механизмов дифференцировки клеток путем активации гена Е-кадгерина (CDH1), а также другими, пока не уточненными путями;
- запуск механизмов апоптоза в результате подавления активности генов, препятствующих апоптозу

белков Bcl-2, Bcl-XL, и включения синтеза проапоптотических белков Bax, Bak и Bad вследствие прямой активации молекулы каспазы, а также за счет нарушения механизма поддержания длины теломер (участки ДНК, обеспечивающие «бессмертие» опухолевых клеток);

- подавление ангиогенеза, одним из механизмов которого является запуск синтеза мощного антиангиогенного фактора тромбоспондина 1 (THSD1); при этом КТ эффективно подавляет пролиферацию эндотелиоцитов, полученных из опухоли, не воздействуя на нормальные клетки [41].

В двух рандомизированных исследованиях оценена возможность предотвращения развития злокачественных новообразований путем восполнения дефицита витамина D. В исследовании WHI прием холекальциферола в дозе 400 мг/сут в сочетании с кальцием в дозе 1500 г/сут не повлиял на онкологическую заболеваемость, однако в этом исследовании не удалось достичь существенного повышения уровня КД у женщин, получавших холекальциферол, что позволяет считать использованную дозу определенно недостаточной [41]. В другом двойном слепом исследовании добавление 1100 МЕ холекальциферола и 1500 мг кальция в сутки привело к достоверному снижению общего риска возникновения злокачественных новообразований на 77% [42].

Значительные надежды связывают с использованием высоких доз КТ или других агонистов VDR в лечении опухолей. Так, положительный результат был получен в двойном слепом исследовании третьей фазы клинических испытаний ASCENT II. Комбинация КТ и докситаксела при лечении рака простаты значимо повысила выживаемость больных по сравнению с использованием одного докситаксела [41].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют говорить о возможности использования витамина D для профилактики онкологических заболеваний. Нужны дополнительные исследования для определения групп вмешательства и оптимальной дозы.

В целом результаты исследований последних лет позволяют говорить о наличии пандемии дефицита витамина D, обусловленной, вероятнее всего, недостаточной инсоляцией в результате изменения образа жизни людей (кратковременность пребывания на солнце, ношение закрытой одежды и т. п.), увеличением продолжительности жизни, перемещением больших масс людей в более высокие широты и рядом других факторов. Данные эпидемиологических исследований дают основания считать, что недостаточность витамина D, соответствующая уровню КД в крови менее 75 нмоль/л (30 нг/мл), сопровождают неблагоприятными последствиями для здоровья человека в виде возрастания риска сердечно-сосудистых осложнений, злокачественных новообразований, аутоиммунных и инфекционных заболеваний. Указанные риски возрастают с усугублением дефицита. Лица с экстремально выраженной недостаточностью витамина D — уровень КД менее 25 нмоль/л (10 нг/мл) могут демонстрировать такие характерные проявления, как остеопороз/рахит, распространенная мышечная боль, миодистрофия. В этой группе, по-видимому, имеет место и повышенный риск развития остеопороза.

Ввиду нетоксичности витамина D в широком диапазоне доз оправданно его профилактическое назначение в самых разнообразных популяциях, особенно у людей старше 50 лет, детей и подростков, беременных. Оптимальные дозы для профилактического приема пока не уточнены, вероятнее всего, они лежат в интервале 1000—4000 МЕ/сут. В связи с тем что витамин D<sub>3</sub> хорошо депонируется в жировой ткани, его можно принимать перорально 1 раз в неделю или даже 1 раз в месяц. Эффективность ежемесячного приема несколько мень-

ше, чем ежедневного, что может компенсироваться увеличением принимаемой дозы [43]. Использование внутримышечно вводимых препаратов в целом не оправдало себя из-за их низкой биодоступности [40].

#### Сведения об авторах:

*Московский государственный медико-стоматологический университет*

Жиляев Евгений Валерьевич — д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии; e-mail: zhilyaev@mail.ru

*Европейский медицинский центр*

Глазунов Александр Владимирович — д-р мед. наук, проф., главный врач.

*Российский национальный исследовательский университет им. Н. И. Пирогова*

*Кафедра общей терапии факультета усовершенствования врачей*

Потешкина Наталья Георгиевна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

Глазунов Петр Александрович — аспирант кафедры.

*Главный клинический госпиталь МВД России*

Прохорова Елена Геннадьевна — канд. мед. наук, начальник отд. радиоизотопной диагностики.

Для лечения тяжелого дефицита витамина D рекомендуется еженедельный пероральный прием 50 000 МЕ на протяжении 8 нед с последующим переходом на поддерживающую терапию из расчета 1000 МЕ/сут [9].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Li J., Byrne M. E., Chang E. et al. 1 $\alpha$  25-dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2008; 112 (1–3): 122–126.
2. Verhave G., Siegert C. E. H. Role of vitamin D in cardiovascular disease. *Neth. J. Med.* 2010; 68 (3): 113–118.
3. de Borst M. H., de Boer R. A., Stolk R. P. et al. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases? *Curr. Drug Targets* 2011; 12 (1): 97–106.
4. Virtanen J. K., Nurmi T., Voutilainen S. et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with the risk of death in a general older population in Finland. *Eur. J. Nutr.* 2011; 5: 305–312.
5. Melamed M. L., Michos E. D., Post W., Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (15): 1629–1637.
6. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167 (16): 1730–1737.
7. Ревелл П. А. Патология кости: Пер. с англ. М.: Медицина; 1993.
8. Holick M. F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (3): 353–373.
9. Holick M. F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
10. Sahota O., Mundy M. K., San P. et al. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: the role of magnesium deficiency. *Osteoporos. Int.* 2006; 17: 1013–1021.
11. Gallagher J. C., Riggs B. L., Eisman J. et al. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients. *J. Clin. Invest.* 1979; 64: 729–736.
12. Hillman L. S., Cassidy J. T., Chanetsa F. et al. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mass in children with arthritis: effect of supplementation with vitamin D3 and calcium. *Arthr. and Rheum.* 2008; 58: 3255–3263.
13. Durazo-Arvizu R. A., Dawson-Hughes B., Sempos C. T. et al. Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older. *J. Nutr.* 2010; 140: 595–599.
14. Looker A. C., Pfeiffer C. M., Lacher D. A. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 1519–1527.
15. Romagnoli E., Mascia M. L., Cipriani C. et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J. Clin. Endocrinol.* 2008; 93: 3015–3020.
16. Aloia J. F., Li-Ng M. Correspondence. *Epidemiol. and Infect.* 2007; 135: 1095–1098.
17. Bischoff-Ferrari H. A., Dawson-Hughes B., Willett W. C. et al. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *J. A. M. A.* 2004; 291: 1999–2006.
18. Jackson C., Gaugris S., Sen S. S., Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Quart. J. Med.* 2007; 100: 185–192.
19. Bischoff-Ferrari H. A., Dawson-Hughes B., Staehelin H. B. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. Med. J.* 2009; 339: b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692
20. Hamilton B. Vitamin D and human skeletal muscle. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2010; 20: 182–190.
21. Plotnikoff G. A., Quigley J. M. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 1463–1470.
22. Mouyis M., Ostor A. J., Crisp A. J. et al. Hypovitaminosis D among rheumatology outpatients in clinical practice. *Rheumatology* 2008; 47: 1348–1351.
23. Heidari B., Shirvani J. S., Firouzjahi A. et al. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *Int. J. Rheum. Dis.* 2010; 13: 340–346.
24. McBeth J., Pye S. R., O'Neill T. W. et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 1448–1452.
25. de Rezende Pena C., Grillo L. P., das Chagas Medeiros M. M. Evaluation of 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with fibromyalgia. *J. Clin. Rheumatol.* 2010; 16: 365–369.
26. Covic A., Voroneanu L., Goldsmith D. The effects of vitamin D therapy on left ventricular structure and function — are these the underlying explanations for improved CKD patient survival? *Nephron Clin. Pract.* 2010; 116 (3): c187–c195.
27. Gaddipati V. C., Bailey B. A., Kuriacose R. et al. The relationship of vitamin D status to cardiovascular risk factors and amputation risk in veterans with peripheral arterial disease. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2011; 12 (1): 58–61.
28. Karhapää P., Pihlajamäki J., Pörsti I. et al. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D with dyslipidaemias. *J. Intern. Med.* 2010; 268 (6): 604–610.
29. Anderson J. L., May H. T., Horne B. D. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106 (7): 963–968.
30. Judd S., Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117 (4): 503–511.
31. Wu-Wong J. R. Potential for vitamin D receptor agonist in the treatment of cardiovascular disease. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 158: 395–412.
32. Pilz S., März W., Wellnitz B. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J. Clin. Endocrinol.* 2008; 93 (10): 3927–3935.
33. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H. et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1340–1349.
34. Hsia J., Heiss G., Ren H. et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115: 846–854.
35. Trivedi D. P., Doll R., Khaw K. T. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Br. Med. J.* 2003; 326: 469.
36. Penckofer S., Kouba J., Wallis D. E., Emanuele M. A. Vitamin D and diabetes let the sunshine in. *Diabet. Educ.* 2008; 34: 939.
37. Nursyam E. W., Amin Z., Rumende C. V. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med. Indones.* 2006; 38 (1): 3–5.
38. Adams J. S., Hewison M. Unexpected action of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clin. Pract. Endocrinol. Metabol.* 2008; 4: 80–90.
39. Dusso A. S., Brown A. J., Slatopolsky E. Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2005; 289: F8–F28.
40. Kulie T., Groff A., Redmer J. et al. Vitamin D: An evidence-based review. *J. Am. Board Fam. Med.* 2009; 22 (6): 698–706.
41. Trump D. L., Deeb K., Johnson C. S. Vitamin D: Considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *Cancer J.* 2010; 16: 1–9.
42. Lappe J. M., Travers-Gustafson D., Davies K. M. et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 85: 1586–1591.
43. Chel V., Wijnhoven H. A., Smit J. H. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos. Int.* 2008; 19: 663–671.

Поступила 01.03.11