### И.С. ДЫДЫКИНА <sup>1</sup>, к.м.н., П.С. КОВАЛЕНКО <sup>1</sup>, А.А. КОВАЛЕНКО <sup>2</sup>

- 1 Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва
- <sup>2</sup> Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва

# ВКЛАД ВОЗРАСТА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

## В ФОРМИРОВАНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ

В статье изложена информация относительно биологической роли витамина D и его метаболитов, причин развития его дефицита в популяции и значения в регуляции нормального функционирования опорно-двигательного аппарата. Отдельно рассматриваются аспекты применения нативного витамина D и его активных метаболитов на этапах возрастных изменений организма, когда возможно нарушение всасывания витамина D в кишечнике, изменение чувствительности рецепторов к витамину D или нарушение его метаболизма в почках.

Ключевые слова: остеопороз, остеопоротические переломы, активные метаболиты витамина D, риск падений.

## I.S. DYDYKINA <sup>1</sup>, PhD in medicine, P.S. KOVALENKO <sup>1</sup>, A.A. KOVALENKO <sup>2</sup>

- <sup>1</sup> Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow
- <sup>2</sup> Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow

CONTRIBUTION OF AGE AND FUNCTIONAL DISORDERS INTO THE FORMATION OF VITAMIN D DEFICIENCY

The article tells about the biological role of vitamin D and its metabolites, causes of its deficit among the population and its role in the regulation of normal functioning of the musculoskeletal system. A special focus is on the application aspects of native vitamin D and its active metabolites in the period of age-related changes in the body associated with possible malabsorption of vitamin D in the intestine, changes in receptor sensitivity to vitamin D or abnormalities in vitamin D metabolism in kidneys.

**Keywords:** osteoporosis, osteoporotic fractures, active metabolites of vitamin D, risk of falls.

итамин D относится к группе жирорастворимых витаминов и является необходимым для формирования костно-мышечной системы и осуществления жизненно важных функций в организме. Так, активное всасывание в кишечнике поступающего с пищей кальция почти полностью зависит от витамина D. Он способствует поддержанию достаточной концентрации кальция и фосфатов в крови, повышает активность остеобластов и способствует минерализации костной ткани, формированию костных микромозолей и заживлению микропереломов, что повышает прочность и плотность костной ткани, необходим для роста костей и процесса костного ремоделирования. Достаточный уровень витамина D предотвращает развитие рахита у детей и остеомаляции у взрослых. Вместе с кальцием препараты витамина D применяются в терапии остеопороза и в составе комплексного лечения этого заболевания [1, 2]. Согласно современным данным, витамин D оказывает влияние на нервно-мышечную проводимость, иммунитет, воспаление, рост клеток, регулирует экспрессию большого количества генов, кодирующих белки, участвующих в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток [2, 3]. Многие клетки организма имеют рецепторы к витамину D, а в некоторых тканях присутствует собственная 1-альфа-гидроксилаза для образования активной формы (D-гормона), и они могут локально генерировать высокие внутриклеточные концентрации 1,25(OH)2D для осуществления своих функций [3].

Следует отметить, что витамин D присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания, преимущественно животного происхождения (рыбьем жире, жирных сортах рыбы, сливочном масле, молоке, яичном желтке, злаковых растениях), а синтез в организме человека возможен только при попадании ультрафиолетовых лучей солнечного света на кожу. Всасывание витамина D происходит в проксимальном отделе тонкого кишечника, обязательно в присутствии желчи и зависит от ее количества. В крови большая часть витамина D находится в связанном состоянии с гамма-глобулинами и альбуминами, витамин D депонируется главным образом в жировой ткани, метаболизируется с образованием производных, оказывающих сходное с витамином D действие [4-6].

Витамин D, поступающий в организм с продуктами питания или образующийся под воздействием солнечного света, биологически инертен. Для активации и превращения его в активную форму D-гормон [1,25(OH)2D] необходимо гидроксилирование. Первый этап гидроксилирования происходит в печени и превращает витамин D в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], известный как кальцидол. Второй этап гидроксилирования происходит преимущественно в почках (с участием фермента СҮР27В1 - альфагидроксилазы) с образованием физиологически активного D-гормона, 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)2D] [1]. Регуляция синтеза 1,25(ОН)<sub>2</sub>D в почках является непосредственной функцией циркулирующего в крови паратиреоидного гормона (ПТГ), на концентрацию которого по механизму обратной связи оказывает влияние как уровень самого активного метаболита витамина D, так и концентрация ионизированного кальция в плазме крови. Образование 1,25(OH)<sub>2</sub>D увеличивается под действием ПТГ, кальция и фосфата сыворотки крови. В отличие от 25(OH)D, активная форма витамина D –  $1,25(OH)_2D$  не является индикатором запасов витамина D, поскольку имеет короткий период полураспада (менее 4 ч) и жестко регулируется уровнями ПТГ в зависимости от содержания кальция и фосфора [7]. Концентрация  $1,25(OH)_2D$  в сыворотке крови обычно не снижается до тех пор, пока дефицит витамина D не достигнет критических значений [1, 8].

Недостаточное образование витамина D может привести к снижению уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>D, что может вызвать нарушение всасывания кальция. Снижение уровня кальция в плазме крови и уменьшение 1,25(OH)<sub>2</sub>D может, в свою очередь, вызвать пролиферацию клеток паращитовидной железы и увеличение секреции ПТГ. Такой вторичный гиперпаратиреоз вызывает остеокластическую резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности и изменения костной архитектуры, что, в свою очередь, приводит к остеопорозу и повышению риска развития переломов [9].

Уменьшение продукции витамина D ведет также к нарушению нормального функционирования нервномышечного аппарата, т. к. проведение импульсов с двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру и сократимость последней являются кальций-зависимыми процессами. Рецепторы к 1,25(ОН)₂ В присутствуют в мембране мышечных клеток, где и регулируют транспорт кальция и фосфата, а также в ядре клеток, где участвуют в производстве энергии для сокращения мышцы. Мышечные клетки обладают способностью локально превращать 25(OH)D в 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Дефицит витамина D вносит свой «вклад» в нарушение двигательной активности, координации движений и, как следствие, повышает риск падений, прежде всего у пожилых пациентов. На тканевом уровне влияние витамина D на мышцы реализуется за счет регуляции метаболизма кальция и контроля мышечных сокращений и расслаблений [10].

По мнению диетологов, уточненная физиологическая потребность в витамине D для детей и взрослых составляет 10 мкг/сут, а для лиц старше 60 лет – 15 мкг/сут. Однако среднее «потребление» в разных странах колеблется от 2,5 до 11,2 мкг/сут и не обеспечивает суточную потребность в витамине, создавая его дефицит [11, 12]. Дефицит витамина D определяется по уровню 25(ОН)D в сыворотке крови при значениях менее 20 нг/мл; уровень 25(ОН)D более 20 нг/мл, но менее 30 нг/мл расценивается как «недостаточность» витамина D, а уровень более 30 нг/мл – как оптимальный уровень витамина D [13, 14]. При рахите и остеомаляции уровни 25(ОН)D чаще всего бывают менее 5–10 нг/мл, при этом, как правило, вторичный гиперпаратиреоз не развивается [5].

Примерно 80% витамина D в организме образуется эндогенно и около 20% поступает извне. Однако с возрастом происходят изменения в структуре питания: преобладает низкокалорийная пища, преимущественно растительного происхождения, исключаются из рациона жиры животного происхождения как способ борьбы с ожирением, гиперхолестеринемией и другими заболеваниями внутренних органов. Возможно нарушение переваривания и всасывания жиров при различных заболева-

ниях желудочно-кишечного тракта, печени и желчного пузыря, синдромах мальабсорбции, в т. ч. у пациентов после бариатрических операций, а также потеря витамина D с мочой при нефротическом синдроме, других заболеваниях почек [1,5,15-17]. Большое количество лекарственных препаратов также оказывают негативное влияние на метаболизм витамина D в организме [18].

Низкое содержание витамина D в большинстве продуктов питания, недостаточное его поступление с пищей в течение длительного времени, нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте, гидроксилирования в печени или почках приводят к возникновению дефицитных состояний, особенно на фоне повышенной потребности в витамине D [1, 5]. Таким образом, основным источником витамина D становится солнечное облучение, которое также не рекомендуется пациентам второй половины жизни в связи с повышением риска возникновения злокачественных образований, рака кожи. Кроме того, с возрастом способность кожи производить витамин D уменьшается, а после 65 лет она может снижаться более чем в 4 раза [1, 5]. В свою очередь, использование солнцезащитных кремов снижает синтез витамина D в коже на 95-98% [19]. Следует отметить, что зимой в странах, расположенных в северных широтах, в т. ч. в России, большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, и в период с октября по март синтез витамина D практически отсутствует. В этих широтах отмечается большое число людей с дефицитом витамина D [4, 5, 20].

Ожирение является причиной не только сердечнососудистой, костно-мышечной и эндокринной патологии, но и дефицита витамина D, потому что витамин D депонируется преимущественно в подкожно-жировой клетчатке и после этого становится недоступным для центрального кровотока [1, 17]. В настоящее время недостаточность и по большей части дефицит 25(OH)D представляет собой пандемию, затрагивающую большую часть общей популяции, включая детей и подростков, беременных и кормящих женщин, взрослых, женщин в менопаузе. Среди пожилых людей при наличии остеопоротического перелома распространенность дефицита витамина D может достигать 100% [21, 22]. Высокая распространенность субоптимальных уровней 25(OH)D у пожилых мужчин и женщин во всем мире поднимает вопросы возможности предотвращения многих случаев падений и переломов с помощью насыщения витамином D.

Препараты нативного витамина D и его активные метаболиты относятся к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных средств восполнения дефицита витамина D, лечения нарушений кальций-фосфорного обмена, заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как рахит, остеомаляция, остеопороз. Побочными эффектами терапии препаратами витамина D являются: гиперкальциемия, повышение активности печеночных ферментов, уровней мочевины и креатинина, реже – зуд и сыпь, повышение артериального давления. При назначении этих средств необходим контроль содержания кальция, фосфора, креатинина, активности трансаминаз и щелочной фосфатазы. При возникновении побочных эффектов или увеличении уровня кальция выше 2,75 ммоль/л рекомендуется отменить лечение на 7-10 дней, а затем возобновить его с использованием уменьшенной на 50% дозы, контролируя общее состояние пациента и уровень кальция в крови [23].

Важно понимать, что с возрастом в организме происходит ряд изменений, в силу которых затрудняется метаболизм нативного витамина D до D-гормона. Таким образом, назначая препараты нативного витамина D в возрасте 50 лет и старше или на фоне коморбидных состояний, следует учитывать, что возможно нарушение всасывания витамина D в кишечнике, его метаболизма в печени, в почках (вследствие снижения функции почек и уменьшения активности  $1\alpha$ -гидроксилазы) или приема препаратов, нарушающих метаболизм витамина D. Это сопровождается затруднением превращения 25(OH)D в  $1,25(OH)_2D$ , что ведет к недостаточной продукции D-гормона и отсутствию возможности реализовать его биологические свойства. Помимо этого, старение организма связано со значительным уменьшением экспрессии рецепторов к D-гормону в органах-мишенях, в частности в мышечной ткани [29]. Таким образом, рациональным является использование активных метаболитов витамина D, например альфакальцидола (Альфа Д3-Тева®). Так, в сравнительном метаанализе (14 исследований с общим количеством пациентов 21 268) было показано, что активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) статистически значимо больше уменьшают риск падений - 0,79 (95% ДИ 0,64-0,96) по сравнению с нативным витамином D – 0,94 (95%) ДИ 0,87-1,01) (р = 0,049) [24]. В других исследованиях активные метаболиты витамина D продемонстрировали лучшую эффективность по сравнению с нативным витамином D, особенно при компенсации дефицита D-гормона у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [25] и диабетической нефропатией [26].

Причина того, что активные метаболиты витамина D (например, альфакальцидол) сохраняют свои эффекты у возрастных пациентов и имеют преимущество по сравнению с нативными формами витамина D, заключается в

том, что для превращения в активную форму (D-гормон) они нуждаются только в одном этапе гидроксилирования в печени и не зависят от снижения скорости клубочковой фильтрации, а кальцитриол эффективен даже при тяжелых поражениях печени [27, 28]. Однако из-за особенностей фармакокинетики кальцитриол необходимо применять 2-3 раза в сутки для поддержания терапевтической концентрации, кроме того, он имеет достаточно узкое терапевтическое окно и нередко вызывает неблагоприятные реакции. Альфакальцидол является пролекарством, с чем связывают меньшее число побочных эффектов в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии, в отличие от кальцитриола, он не оказывает прямого эффекта на всасывание кальция в кишечнике, действие осуществляется после его гидроксилирования в печени. При назначении активных метаболитов витамина D необходим мониторинг содержания общего и/или ионизированного кальция в крови и моче, паратгормона в крови, следует проводить коррекцию дозы препарата в случае гиперкальциемии/гиперкальциурии. Дополнительное потребление кальция с пищей должно строго контролироваться. Средняя терапевтическая доза альфакальцидола у пациентов с остеопорозом и нормальными показателями фосфорно-кальциевого обмена составляет 0,5-1 мкг/сут, препарат может быть назначен один раз в сутки.

Таким образом, активные метаболиты витамина D (альфакальцидол – Альфа Д3-Тева®) позволяют расширить возможности терапии остеопороза даже в условиях выраженной гипокальциемии, псевдо- и гипопаратиреоза, хронической почечной недостаточности, в т. ч. ее терминальной формы, а также при хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин и высоким риском падений у пожилых пациентов. Активные метаболиты витамина D широко используются как в моно-, так и в комбинированной терапии остеопороза с другими антирезорбтивными препаратами, поскольку не только тормозят потерю костной массы, но и снижают интенсивность боли в костях и риск развития переломов [1, 2, 5].

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
- 2. Родионова С.С. Принципы лечения переломов и эндопротезирования суставов на фоне остеопороза. Руководство по остеопорозу (под ред. проф. Л.И. Беневоленской). М.: БИНОМ, 2003: 304-319.
- 3. Henderson L, Irving K, Gregori J et al. The National Diet and Nutrition Survey: Adults aged 19-64 years. Volume 3: Vitamin and mineral intake and urinary analysis. The Stationery Office, London, 2003.
- 4. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009, 176 с.
- 5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation,

- treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab., 2011 Jul, 96(7): 1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
- Казюлин А.Н. Витамин D. М.: ГОУ НТЦ АМТ, 2007. 106 c.
- Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr, 2008, 88: 582S-6S.
- Cranney C, Horsely T, O'Donnell S, Weiler H, Ooi D, Atkinson S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D. Evidence Report/Technology Assessment No. 158 prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02.0021. AHRQ Publication No. 07-E013. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Ouality, 2007.
- Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study. J. Bone Miner Res. 2004. 19: 270-8.

- 10. Boland R; Role of vitamin D in skeletal muscle function. Endocr Rev, 1986, 7: 434-448.
- 11. Нормы физиологических потребностей в энергии и пишевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-8.
- 12. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. М.: МЦФЭР, 2004, 240 c.
- 13. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al.: IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int, 2010, 21(7): 1151-4.
- 14. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. Rev Osteoporos Metab Miner, 2011, 3(1): 53-64.
- 15. Aasheim ET, Bjorkman S, Sovik TT, Engstrom M, Hanvold SE, Mala T, Olbers T, Bohmer T. Vitamin status after bariatric surgery: a randomized study of gastric bypass and duodenal switch. American Journal of Clinical Nutrition, 2009, 90(1): 15-22. Полный список литературы вы можете запросить в редакции.