

ЛОГО

Российский сателитный центр Института микроэлементов ЮНЕСКО
ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия РФ
ГУ Научный центр здоровья детей РАМН

ГРОМОВА О.А., ШИЛЯЕВ Р.Р., РЕБРОВ В.Г.

ВИТАМИН D

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Москва, 2009

Авторы пособия:

д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава», директор по науке Российского сателлитного центра института микроэлементов ЮНЕСКО - **О.А. Громова,**

Заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор, ректор ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия РФ» – **Р.Р. Шиляев**

Научный консультант РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО, к.м.н., гастроэнтеролог высшей квалификационной категории - **В.Г. Ребров**

Редактор: заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия», д.м.н. **Т.Р. Гришина,**

Значение физиологической обеспеченности ребенка витамином D очень велико. Исторически сложилось так, что в сознании врачей педиатров витамин D ассоциирован с профилактикой и лечением рахита и остеопенических состояний у детей. Развитие фундаментальных наук (молекулярной биологии, биохимии, клинической фармакологии) и появление новейших данных о результатах клинико-эпидемиологических исследований о связи обеспеченности витамином D с развитием иммунодефицитных, онкологических заболеваний, заболеваемости туберкулезом заставили по-новому взглянуть на витамин D.

В данном пособии представлен не только исчерпывающий анализ экспериментальных и клинических исследований о витамине D, но и приведены собственные оригинальные фармакологические исследования авторов по клинической фармакологии различных форм витамина D и определения их сродства к одноименным рецепторам.

Для практических врачей интересны данные о профилактическом и лечебном применении витамина D у детей.

Председатель Исполкома Союза педиатров России,

директор ГУ Научный центр здоровья детей РАМН
д.м.н., профессор, академик РАМН

_____ **А.А. Баранов**

СОДЕРЖАНИЕ

Вступление. Витамин D и солнечное голодание	3
Современные представления о витамине D	6
Химическое строение	18
Общая характеристика	22
Недостаточность витамина D	27
Симптомы гиповитаминоза	28
Показания к применению	28
Растительное сырье и продукты со значительным содержанием витамина D	29
Всасывание	29
Всасывание жиров	29
Транспорт	32
Распределение в тканях	33
Локализация витамина D в клетке	33
Печень	33
Костные клетки	34
Слизистая оболочка тонкого кишечника	34
Почки	35
Жировая ткань	35
Активные и неактивные метаболиты витамина D	36
Механизм действия	38
Всасывание кальция	38
Всасывание неорганического фосфата	39
Минерализация костной ткани	39
Реабсорбция фосфата, аминокислот и кальция	40
Витамин D и цитрат	40
Витамин D, паратиреоидный гормон и тирокальцитонин	40
Витамин D и белки, транспортирующие кальций	41
Экскреция	42
Суточная потребность	43
Передозировка и побочные явления	43
Рахит	44
Клиника рахита	47
Ранние проявления рахита	47
Развитие болезни	47
Лечебная тактика при рахите	48
Профилактика	48
Грудное вскармливание	49
Лечение	49
Постнатальная специфическая профилактика рахита	50
D-витамиотерапия рахита	51
Системный остеопороз	54
Профилактика остеопороза	58
Обеспечение необходимого количества витамина D	58
Обеспечение достаточного количества кальция	59
Тактика лечения остеопороза	59
Витамин D и антионкологический иммунитет	61
Физиологическая модель взаимосвязи витамина D ₃ с онкологическими заболеваниями	64
Витамин D и толерантность к туберкулёзу	69
Взаимодействие	70
Информация по препарату Кальций D ₃ Никомед	71
Информация по препарату Вигантол	78
Заключение	83
Литература	84

ВСТУПЛЕНИЕ. ВИТАМИН D И СОЛНЕЧНОЕ ГОЛОДАНИЕ

Заслуживают серьезного осмысления новейшие данные по реальному потреблению витамина D населением различных регионов России. Отечественные наблюдения и зарубежные эпидемиологические исследования, накопленные к 2008 году, указывают на большое значение достаточной обеспеченности взрослых и детей витамином D не только для профилактики рахита и остеопороза, но и для снижения риска атеросклероза, рака и возможного продления жизни. Эти факты требуют изменить подходы к D-витаминизации населения и поднять их на более высокий уровень.

Естественная ультрафиолетовая радиация по территории России распределена крайне неравномерно. Обширные районы полярных и субполярных областей характеризуются отсутствием длительное время естественной УФ-радиации, что приводит к развитию зимой, поздней осенью и ранней весной патологических явлений, получивших название «ультрафиолетовая недостаточность». Есть несколько довольно показательных синдромов солнечного голодания. Это, прежде всего, беспричинное ухудшение настроения или его перепады, нарушение менструального цикла, снижение работоспособности, сопротивляемости организма, падение полового влечения и общая вялость и заторможенность.

Специфическим биологическим действием УФ-излучения является образование эндогенного витамина D, которое происходит в коже под влиянием небольших доз ультрафиолетовых лучей группы А с длиной волны, равной 315-365 нм. Ультрафиолетовая недостаточность возникает в результате длительного отсутствия воздействия на организм солнечного света или его недостаточного непосредственного воздействия, что способствует снижению сопротивляемости организма инфекционным болезням, нарушению, а иногда и полному прекращению процесса образования в коже витамина D, вследствие чего страдает фосфорно-кальциевый обмен; у детей развивается рахит, отмечается предрасположение к кариесу зубов.

Ультрафиолетовая недостаточность у россиян, помимо живущих на Крайнем Севере, наблюдается в больших городах с задымленным воздушным

бассейном над ними, у шахтеров, а также при длительном пребывании в помещении, так как оконное стекло задерживает УФ-лучи. Особенно чувствительны к недостатку УФ-излучения в осенне-зимнее время ослабленные, часто болеющие дети и реконвалесценты. Профилактика ультрафиолетовой недостаточности является, по сути, профилактикой рахита. При профилактике УФ-недостаточности могут быть использованы различные методы. Использование солнечной радиации как естественного источника УФ-лучей возможно, если время пребывания на открытом воздухе вполне достаточное. В детской практике используются солнечно-воздушные ванны, как элемент не только закаливания, но и проведения профилактики УФ-недостаточности. Однако необходимо помнить, что чувствительность к ультрафиолетовым лучам тем выше, чем меньше возраст ребенка. Поэтому солнечные ванны детям до одного года противопоказаны.

Летом рекомендуют проводить световоздушные ванны при температуре воздуха 22°C и выше для грудных детей и при 20°C для детей 1 - 3 лет, лучше в безветренную погоду. Поведение ребенка в момент проведения ванны должно быть активным. В средней полосе России ванны лучше начинать с 9 до 12 ч дня, в более жарком климате с 8 до 10 ч утра. Продолжительность первой ванны у грудных детей 3 мин, у более старших - 5 мин с ежедневным увеличением до 30 - 40 мин и более. Прямые солнечные ванны (после тренировки световоздушными) у детей более старшего возраста проводятся не более 15-20 мин, всего за лето не более 20 - 30 ванн. Абсолютным противопоказанием к проведению солнечных ванн является температура воздуха 30°C.

Искусственное ультрафиолетовое излучение, которое еще несколько лет назад широко применяли не только на Севере, но и в средней полосе в первую очередь с целью профилактики рахита, в настоящее время многие авторы либо не рекомендуют назначать детям раннего возраста вообще, либо советуют использовать крайне осторожно, учитывая его возможное канцерогенное действие.

Отмечено, что ультрафиолетовая радиация в городах меньше, чем в сельской местности зимой на 30%, а летом – на 5% [Алексеев С.В., Пивоваров Ю.П., 2001]. На рис.1 приведено среднегодовое и среднедневное распределение ресурсов энергии солнечной радиации, поступающей в среднем за день на 1 кв. м площадки южной ориентации с оптимальным углом наклона к горизонту. Более 60% территории России, в том числе и многие северные районы, характеризуются

среднегодовым поступлением от 3,5 до 4,5 кВт ч/м² день, что, в целом, недостаточно для полноценного производства витамина D кожей. Поэтому становится весьма актуальным вопрос о дополнительном профилактическом применении препаратов D как детям, так и взрослым.

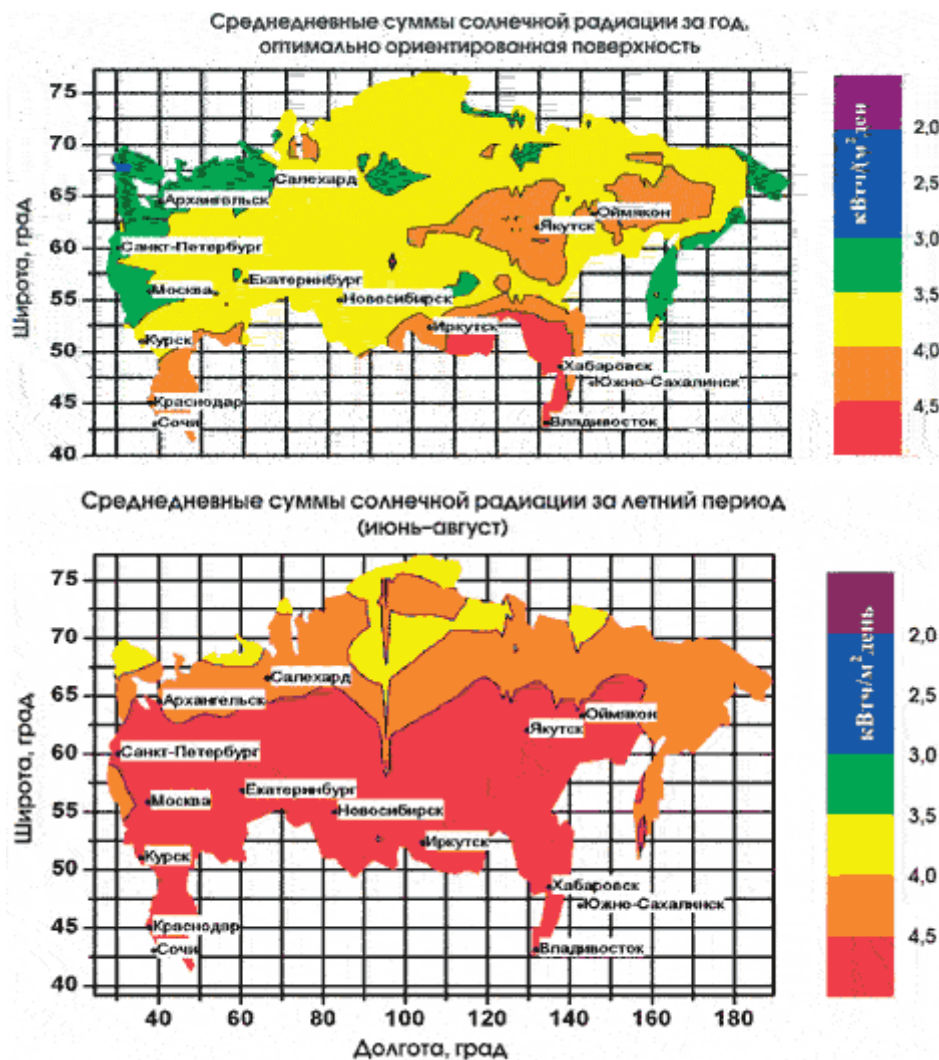


Рис. 1. Среднегодовое и среднедневное распределение ресурсов энергии солнечной радиации (<http://www.solarhome.ru/biblio/solar/popel2.htm>)

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВИТАМИНЕ Д

Под витамином D в настоящее время понимается группа из химических соединений, отличающихся по химическому строению и биологической активности, но обладающих общим антирахитическим свойством. Витамин D₃ влияет на ядра клеток-мишеней и стимулирует транскрипцию ДНК и РНК, что сопровождается усилением синтеза специфических протеидов. В медицинской практике используются преимущественно витамин D₂ (эргокальциферол) и витамин D₃ (холекальциферол).

К витаминам группы D относятся:

- витамин D₂ - эргокальциферол; выделен из дрожжей, его провитамином является эргостерин;
- витамин D₃ - холекальциферол; выделен из тканей животных, его провитамин - 7-дегидрохолестерин;
- витамин D₄ - 22, 23-дигидроэргокальциферол;
- витамин D₅ - 24-этилхолекальциферол (ситокальциферол); выделен из масел пшеницы;
- витамин D₆ - 22-дигидроэтилкальциферол (стигма-кальциферол).

Витамин D₂ имеет природный провитамин – эргостерин, относящийся к стеринам растительного происхождения. Для витамина D₃ им является 7-дигидрохолестерин, содержащийся в животных тканях, в частности, в коже. Он превращается в витамин под влиянием солнечного света. Достаточно пятнадцатиминутного пребывания на солнце несколько раз в неделю, чтобы получить необходимое количество витамина, однако точное время необходимой инсоляции для полной компенсации витамином пока не установлено. После получения достаточно интенсивного загара, выработка витамина D в коже прекращается. Количество витамина D, синтезируемого в коже под действием солнечного света, зависит, кроме всего прочего, от длины волны света, пигментации кожи и уровня загрязненности атмосферы. Следует иметь в виду, что большинство солнцезащитных кремов, фильтруя ультрафиолетовые лучи, ингибируют производство кожей витамина D. Интенсивный загар, из-за повышенного содержания меланина в коже, также препятствует достаточному образованию этого витамина. В подобных случаях возможно развитие гиповитаминоза D и его известных последствий. [Alpert PT, Shaikh U. 2007].

Под названием витамин D объединяют несколько жирорастворимых веществ, в том числе - 1,25(OH)2D₃ (1,25-дигидроксивитамин D₃), холекальциферол и эргокальциферол. В печени холекальциферол и эргокальциферол превращаются в 25(OH)D₃ (25-гидроксивитамин D₃, кальцидиол) путем 25-гидроксилирования.

Образовавшийся в печени 25(OH)D₃ в комплексе с витамин-D-связывающим белком поступает в кровь и переносится к почкам. В клетках проксимальных извитых канальцев 25(OH)D₃ подвергается 1-

гидроксилированию или 24-гидроксилированию. В результате из холекальциферола (витамина D₃) или эргокальциферола (витамина D₂) образуются гормонально-активная форма витамина D - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриол) либо гормонально-неактивная форма - $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (24,25-дигидроксивитамин D₃). Обе реакции катализируются митохондриальным ферментом 1-альфа-гидроксилазой. Холекальциферол синтезируется в организме человека и поступает в него с пищей, а эргокальциферол поступает только с пищей.

$25(\text{OH})\text{D}_3$ - это основной циркулирующий метаболит **холекальциферола** и **эргокальциферола**. Поэтому по концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ можно судить о содержании в организме всех форм **витамина D**. Надо учитывать, что уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ максимален летом и минимален зимой и ранней весной. Принято полагать, что в норме концентрация $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке составляет 15-60 нг/мл, однако и в случае падения плазменного уровня кальцидиола ниже 50 нмоль/л гиповитаминоз D становится клинически значимым. Гормональная активность $25(\text{OH})\text{D}_3$ в 10-100 раз ниже активности **$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$** . Несмотря на то, что форма D₃ обладает большей метаболической активностью, а потому более существенна для человека, все же корректнее говорить об обмене витамина D в целом.

Бóльшей биологической активностью обладают активные метаболиты витамина D, которые выпускаются фармацевтической промышленностью в виде кальцитриола и его синтетического предшественника альфакальцидиола [$1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$]. Последний характеризуется более мягким лечебно-профилактическим действием.

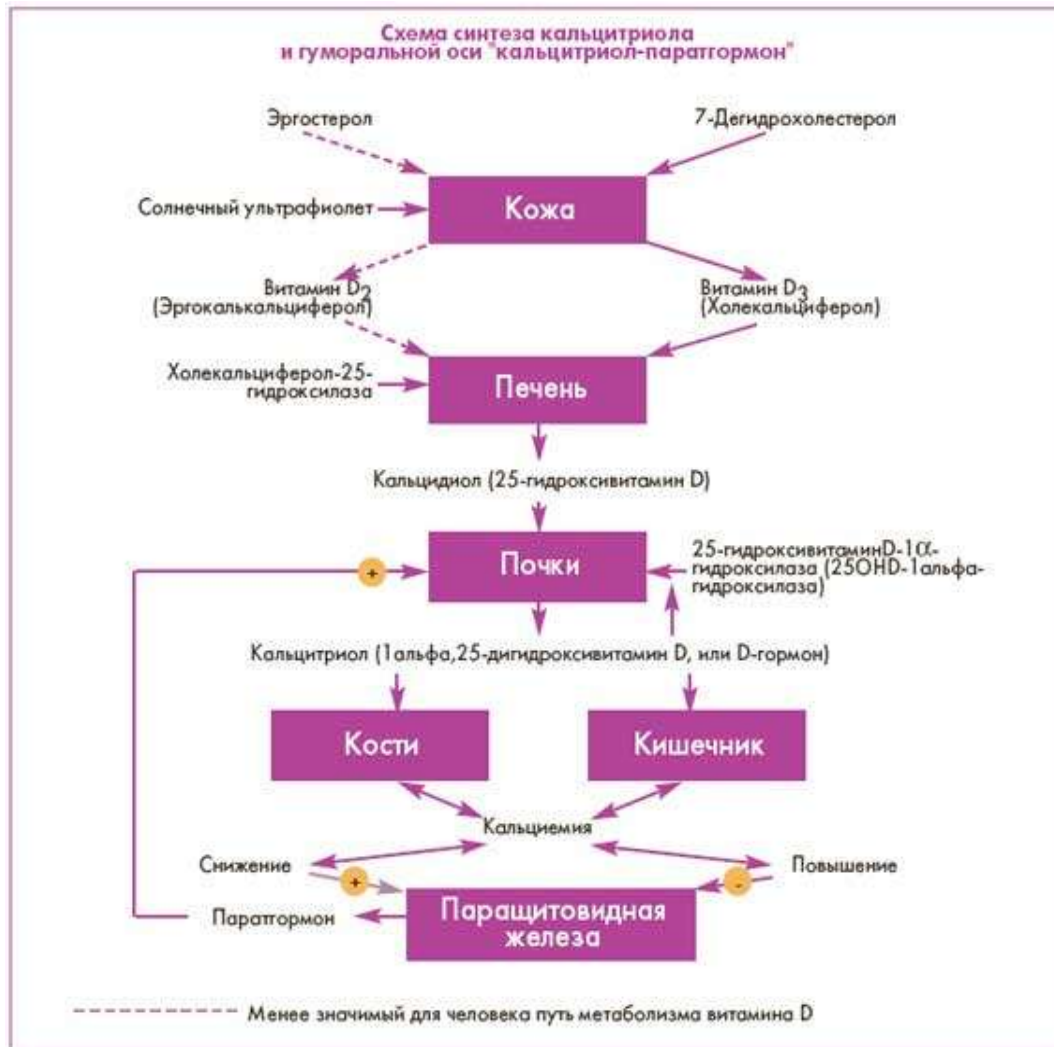
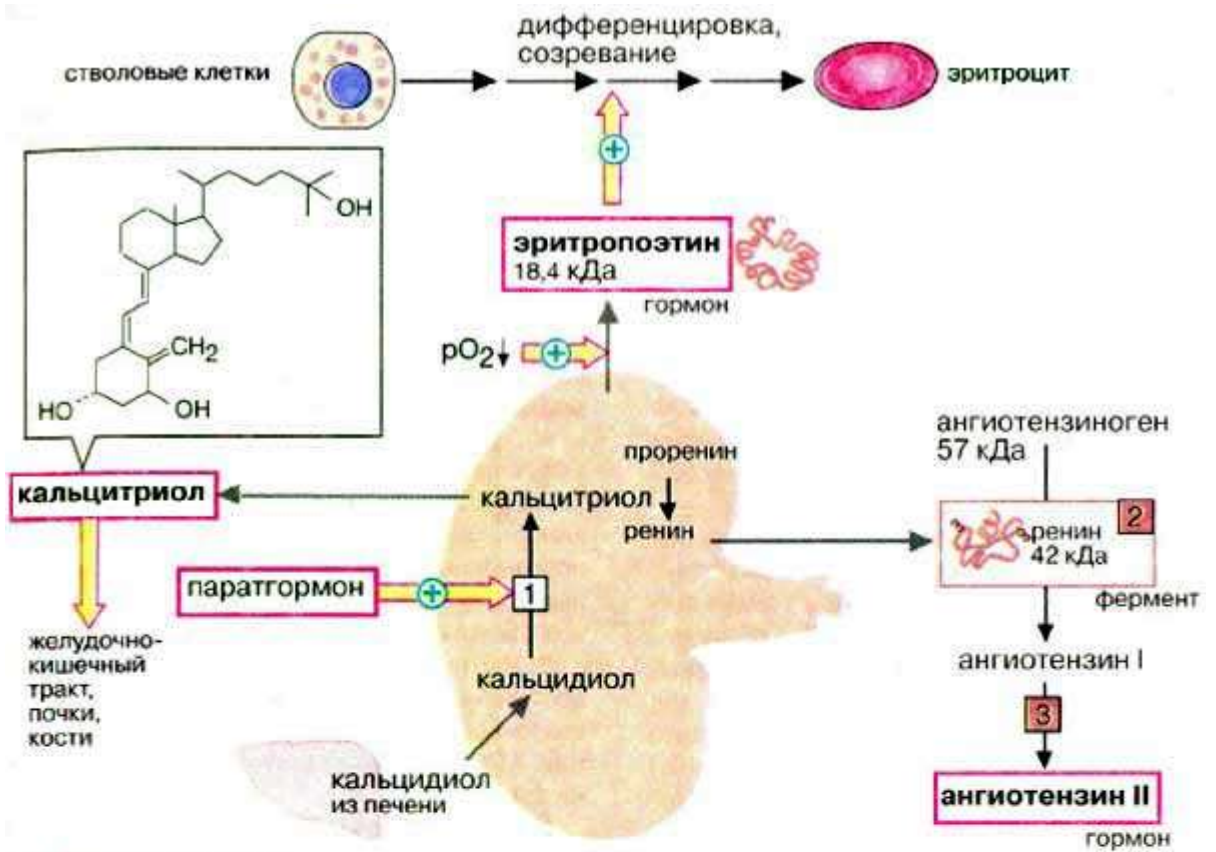
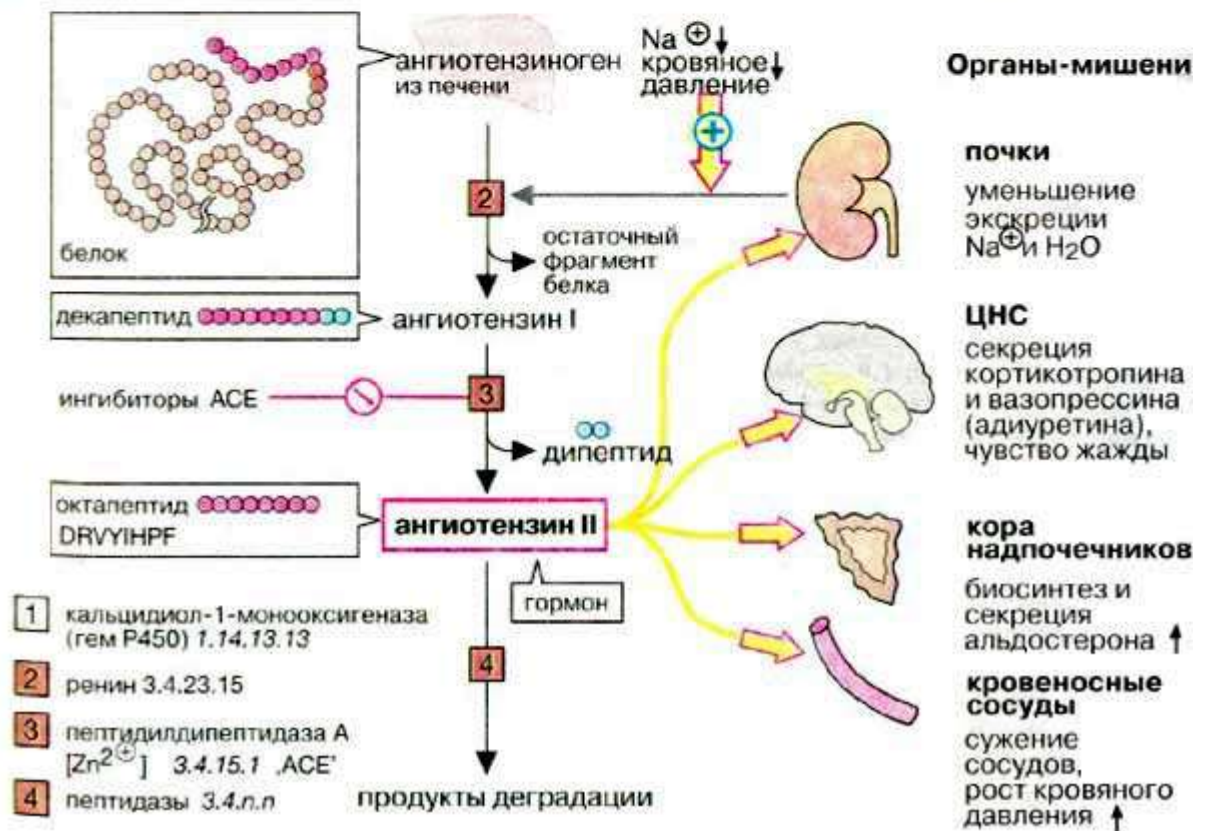


Рис.2. Схема синтеза кальцитриола



А. Гормоны почек



Б. Система ренин-ангиотензин

Рис. 3. Гормоны почек и система ренин-ангиотензин

Витамин D влияет на общий обмен веществ при метаболизме кальция Ca^{2+} и фосфата $(\text{HPO}_4)^{2-}$. Важным эффектом витамина при этом процессе является повышение проницаемости эпителия кишечника для кальция и фосфора. Существенное значение в организме витамина D имеет его участие в минерализации костной ткани.

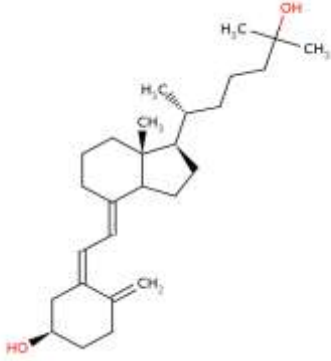
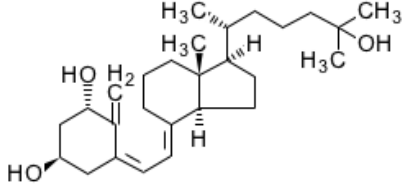
	<p>Кальцидол, кальциферол, кальцифидиол</p>
 <p>D00129</p>	<p>Кальцитриол, Rocaltrol.</p>

Рис. 4. Химические формулы кальцидиола и кальцитриола.

Открытие рецептора витамина D не только в тканях мишенях: кишечник, кости, почки, но и в других тканях и в раковых клетках, указывает на более широкие функции витамина. Полагают, что витамин и его метаболиты могут быть эффективны при лечении больных с аутоиммунными заболеваниями, в трансплантологии, в борьбе с неопластическим ростом. Как в случае эстрогенов и других стероидов, нет единого мнения по вопросу о том, является ли свободный рецептор цитозольным или ядерным. В любом случае связанный с гормоном рецептор в ядре избирательно стимулирует транскрипцию некоторых генов с образованием специфических мРНК, а также тРНК и рРНК.

Не случайно значительно возрос научный интерес к витамину D и его препаратам. Об этом свидетельствуют данные MEDLINE (см. таблицу 1). Повышенный интерес исследователей к данному витамину сохраняется и в 2008 году (таблица 2).

**Таблица 1. АНАЛИЗ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ВИТАМИНУ D
НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ MEDLINE С 1998 ПО 2008 ГГ.**
(Интернет. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>)

Тема публикаций	Ключевые слова	Количество публикаций	
		1998.01.01-2002.12.31	2003.01.01-2007.12.31
Всего	Vitamin D	7004	9425 (+34%)
холекальциферол	Cholecalciferol D ₃	1257	1212 (-3,6%)
эргокальциферол	Ergocalciferol D ₂	52	66
Расстройства метаболизма витамина D	Vitamin D metabolism disorders	1195	1854 (+53%)
Витамин D и рахит	Vitamin D rickets	390	546 (+41%)
Транспорт витамина D в организме	Vitamin D transport	251	340 (+35,6%)
Витамин D и рак	Vitamin D cancer	1068	1614 (+51%)
Витамин D и рак простаты	Vitamin D prostatic cancer	169	321 (+90%)
Витамин D и рак молочной железы	Vitamin D breast cancer	186	299 (+61%)
Витамин и рак толстой кишки	Vitamin D colorectal cancer	97	189 (+95%)
Витамин D и рак кожи	Vitamin D skin cancer	79	178 (+125%)
Витамин D и рак легких	Vitamin D cancer lung	51	84
Витамин D и инсулинзависимый диабет	Vitamin D insulin dependent diabetes	65	114 (+75%)
Витамин D и шизофрения	Vitamin D schizophrenia	18	46
VDR агонисты	Vitamin D VDR agonists	37	79
Витамин D и иммунные расстройства	Vitamin D immune mediated disorders	11	45
Витамин D и гиперплазия простаты	Vitamin D prostatic hyperplasia	19	24

**Таблица 2. АНАЛИЗ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ВИТАМИНУ D
НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ MEDLINE
С 2007.01.01 ПО 2007.09.31 ГГ. И С 2008.01.01 ПО 2008.09.31**
(Интернет. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>)

Тема публикаций	Ключевые слова	Количество публикаций	
		2007.01.01-2007.09.31	2008.01.01-2008.09.31
Всего	Vitamin D	1744	1635
холекальциферол	Cholecalciferol D ₃	193	116
эргокальциферол	Ergocalciferol D ₂	12	18
Расстройства метаболизма витамина D	Vitamin D metabolism disorders	347	265

Витамин D и рахит	Vitamin D rickets	80	91
Транспорт витамина D в организме	Vitamin D transport	57	54
Витамин D и рак	Vitamin D cancer	327	249
Витамин D и рак простаты	Vitamin D prostatic cancer	62	26
Витамин D и рак молочной железы	Vitamin D breast cancer	58	56
Витамин и рак толстой кишки	Vitamin D colorectal cancer	36	33
Витамин D и рак кожи	Vitamin D skin cancer	47	38
Витамин D и рак легких	Vitamin D cancer lung	17	12
Витамин D и инсулинзависимый диабет	Vitamin D insulin dependent diabetes	16	20
Витамин D и шизофрения	Vitamin D schizophrenia	11	11
VDR агонисты	Vitamin D VDR agonists	15	13
Витамин D и иммунные расстройства	Vitamin D immune mediated disorders	7	7
Витамин D и гиперплазия простаты	Vitamin D prostatic hyperplasia	3	2

В обзоре Holick MF (2008) отмечается факт признания большой роли витамина D не только в метаболизме кальция и фосфора, но и в снижении риска многих заболеваний: диабета, атеросклероза, ревматоидного артрита, некоторых раковых заболеваний, ишемической болезни сердца и ряда инфекционных болезней. Это объясняется наличием во всех тканях и их клетках витамин D-рецепторов для 1,25-дигидроксивитамина D. Однако известно, что при нормальном или даже повышенном уровне 1,25-дигидроксивитамина D в крови могут отмечаться клинические проявления дефицита этого витамина. Кроме того, достаточная инсоляция или приём препаратов витамина D ещё не является гарантией стимуляции его выработки почками. Общепринято полагать, что не только кожа, но и толстая кишка, молочные железы, простата, макрофаги имеют ферментативные механизмы для производства витамина D (1,25-dihydroxyvitamin D). [Holick MF. 2008].

Оптимальной мерой для оценки витамин D-статуса является определение в сыворотке крови содержания 25-гидроксивитамина D [25 (OH) D]. Общее количество 100 МЕ витамина D поднимает уровень крови 25 (OH) D на 1 нанограмм/мл. Под дефицитом витамина D понимается снижение концентрации

25 (O) D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (50 нмоль/л); витамин D достаточность – это, когда концентрация 25 (O) D в сыворотке крови более 30 нг/мл (75 нмоль/л), и недостаток – уровень витамина D в крови сохраняется в диапазоне 21-29 нанограммов/мл.

Главной целью при профилактике витамина D-дефицита – это поддержание уровня 25-гидроксивитамин D₃ [25 (OH) D] более 30 нанограммов/мл [Holick MF. 2008; Holick MF, Chen TC. 2008]. Проведенным исследованием установлено, что прием 1000 МЕ в день как витамина D₂, так и витамина D₃ одинаково влияет на содержание 25-hydroxyvitamin D в сыворотке крови [Holick MF et al 2008]. Мета-анализ (1760 чел.) показал, что лица, у которых в сыворотке крови содержание 25 (OH) D сохранялось около 52 нг/мл имела на 50% более низкий риск развития рака молочной железы по сравнению с лицами, имеющими уровень 25 (OH) D менее 13 нг/мл [Garland CF 2007].

В настоящее время есть все основания полагать, что активные метаболиты витамина D являются важным компонентом лечебно-профилактических мероприятий при состояниях, характеризующихся D-витаминным дефицитом.

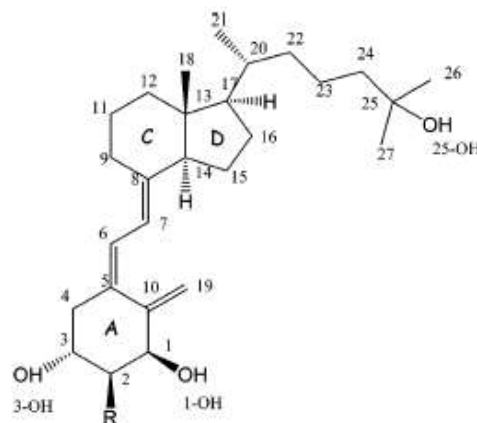
Химически различные формы препаратов витамина D, натуральные или синтетические, существенно различаются степенью гидрофобности (липофильности). Все, существующие в природе и описанные к настоящему времени по химическим характеристикам формы витамина D, являются жирорастворимыми. Причём некоторые формы более жирорастворимы, чем другие, которые обладают большей гидрофильностью.

Степень липофильности определяет склонность той или иной формы растворяться в маслах или в воде. Так как многие из производных витамина D содержат ряд атомов кислорода в виде гидроксильных, возможно приготовление водных растворов модифицированных форм витамина D. Однако, биологическая активность производных витамина с различной липофильностью практически не исследована.

Нами было проведено компьютерное моделирование ряда химически модифицированных форм витамина D₃ с различной липофильностью. В качестве изучаемой модели жирорастворимого витамина D₃ использован препарат Вигантол (представляемый на рынке компанией Никомед, Норвегия) в виде масляного раствора.

В качестве меры липофильности той или иной формы оценивались

рассчитанные значения LogP (октанол-вода). Коэффициент распределения LogP указывает на склонность нейтрального органического соединения растворяться в липофильной (октанол) или гидрофильной (вода) среде. Биологическая активность модифицированных форм была рассчитана на основе структур комплексов лиганд-рецептор. Исследованные формы витамина D отличались различными заместителями на атоме C2-альфа и включали метил, пропил, пропоксил, гидроксипропил и гидроксипропоксил производные витамина D₃ (Рис.



5). Замещался радикал R у атома C-2.

Заместитель	Структура заместителя
витамин D ₃	
метил-производное	
пропил-производное	
пропоксил-производное	
3-гидроксипропил-производное	
3-гидроксипропоксил-производное	

Рис. 5. Серия исследованных производных 1,25-(ОН)-витамина D₃.

Расчеты LogP проводились на основе структурных формул соединений посредством программного пакета ACD/ChemSketch, LogP коэффициенты каждого рассчитывались на основе полной структурной формулы со всеми атомами водорода.

Анализ взаимосвязи структуры и функции белка, в данном исследовании, является новой биофизической концепцией о молекулярных энергетических профилях (МЭП) как критерия изменения свободной энергии каждого

аминокислотного остатка в белке ($\Delta G_{\text{ост}}$), а также и энергетических свойств всех участков белковой структуры и индивидуального вклада каждого аминокислотного остатка в стабильность белка. Участки белка с аномально высокими или аномально низкими значениями $\Delta G_{\text{ост}}$ соответствуют функциональным областям белка.

Результаты компьютерного моделирования, представленные сотрудниками отдела молекулярных исследований по фармакологии витаминов и микроэлементов РСЦ ИМ ЮНЕСКО, позволяют предположить, что более гидрофильные (менее липофильные) модификации витамина D₃ могут обладать пониженной биологической активностью. По крайней мере, с точки зрения взаимодействия с витамин D-рецептором. По всей видимости, гидрофильные формы витамина приводят к неблагоприятным изменениям молекулярной энергетики рецептора, что обуславливает более низкую энергию связывания и некоторое снижение фармакологической активности подобных препаратов при витаминном дефиците.

Как показано на примере препарата Вигантол (представляемый на рынке компанией Никомед) витамин D₃ и его жирорастворимые копии имеют большее сродство с одноименными рецепторами к витамину D₃, по сравнению с менее липофильными формами. Это фундаментальное положение весьма существенно в оценке различных фармацевтических препаратов содержащих витамин D₃ как компонент или, что особенно важно, в виде моноформы [Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Громова О.А. 2008].

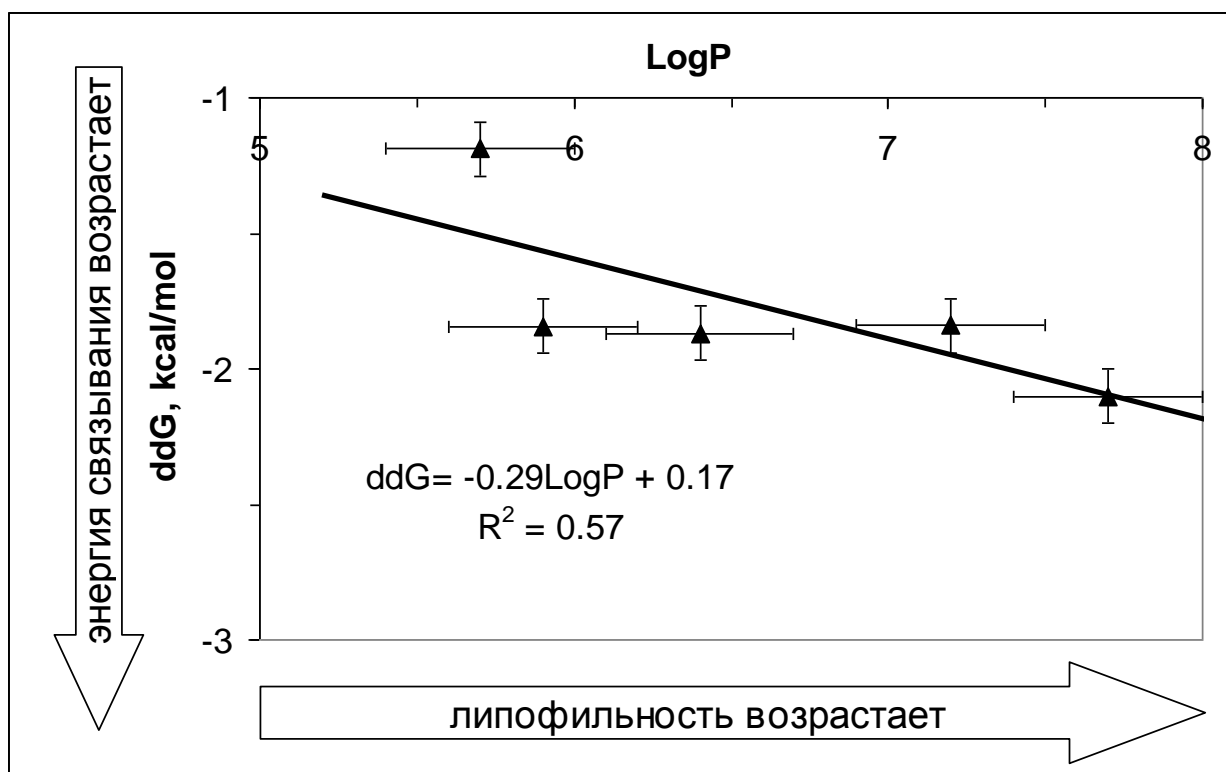


Рис. 6. Корреляция между липофильностью (LogP) и энергией связывания с витамин D-рецептором

Дифференциальные (разностные) МЭП могут применяться для детального анализа тонких энергетических изменений в структуре белка при связывании лигандов. Так, низколипофильные лиганды приводят к увеличению числа отталкивающих электростатических взаимодействий и к понижению стабильности комплекса витамин-рецептор. С другой стороны, липофильные конформации витамина D имеют не только превосходящее сродство с рецепторным аппаратом, но и обладают существенно меньшим дестабилизирующим эффектом на структуру белков.

ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ

Кольцевая система молекулы витамина D состоит из двух циклогексановых колец А и С и циклопентанового кольца D. В этой части молекулы витамина имеются три сопряженные двойные связи: C₁₉-C₁₀; C₅-C₆ и C₇-C₈ с метиленовой группой (H₂C) в положении 10 кольца А и спиртовой гидроксил (НО) в положении 3 кольца А. Подобная структура характерна для всех витаминов группы D; различия между ними имеются лишь в строении боковой алифатической цепи.

Часть молекулы витамина D удивительно сходна с циклопентанпергидрофенантроновой кольцевой системой стерина. Эта система присутствует в животных и растительных стеринах (холестерин, эргостерин), в стероидных гормонах, желчных кислотах, в сердечных гликозидах. Существенное отличие структуры витамина D от других стероидных соединений заключается в том, что в молекуле витамина кольцо В разомкнуто. Сходство в строении витаминов группы D и стерина обусловлено их генетическим родством, поскольку эти витамины образуются путем изомеризации соответствующих стерина.

	Эргокальциферол (Ergocalciferol; Calciferol. Drisdol.)
	Холекальциферол (Cholecalciferol. Delta-D.)

Рис. 7. Химические формулы эргокальциферола и холекальциферола (<http://www.genome.ad.jp/>).

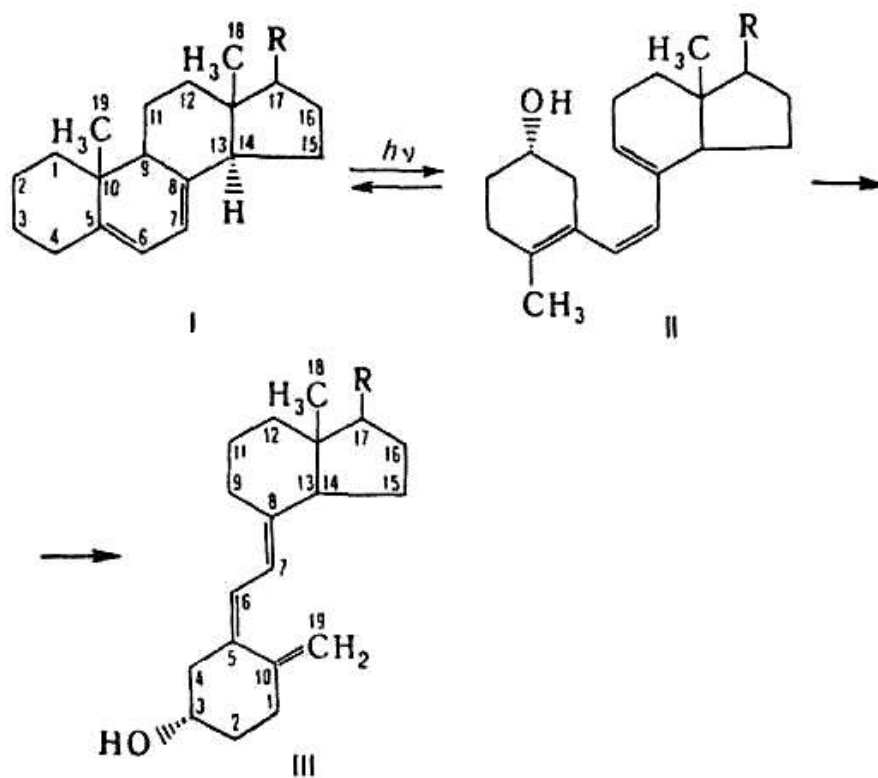


Рис. 8. Синтез кальциферолов из провитаминов.

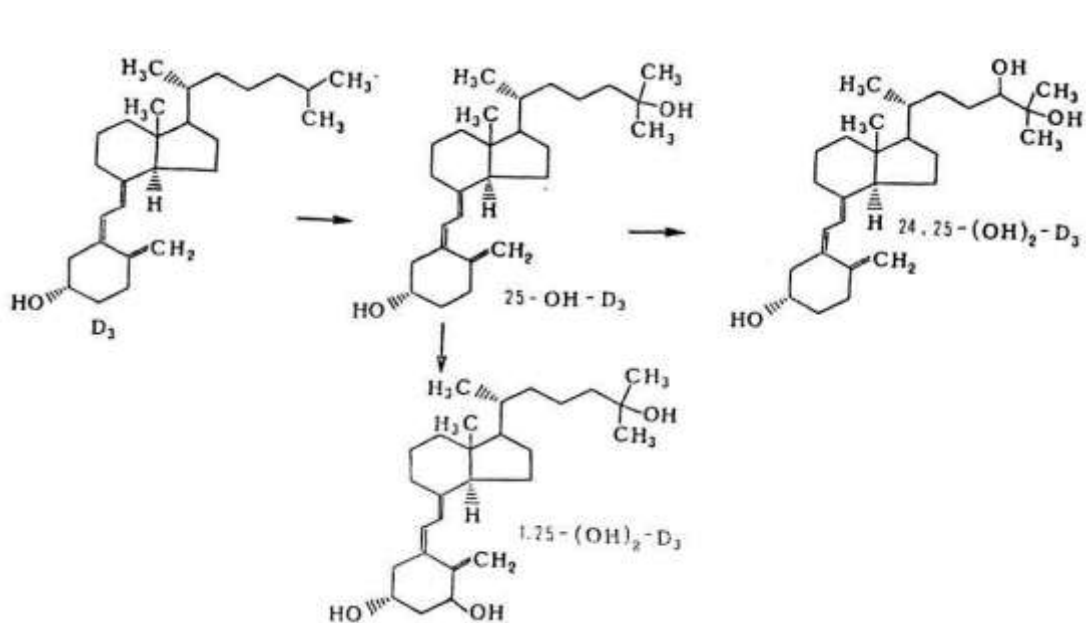


Рис. 9. Основные пути метаболизма холекальциферола (витамина D₃).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Витамин D можно рассматривать как витамин и как гормон. Как витамин он поддерживает уровень неорганического фосфора и кальция в плазме выше порогового значения и повышает всасывание кальция в тонкой кишке, таким образом, предупреждая развитие рахита и остеомалации. В качестве гормона рассматривается активный метаболит витамина D — 1,25-диоксихолекальциферол, образующийся в почках. В клетках слизистой оболочки кишечника витамин D стимулирует синтез белка носителя, необходимого для транспорта кальция. Действие паратгормона, проявляющееся усилением абсорбции кальция, осуществляется полностью через его стимулирующее действие на продукцию 1,25-(OH)₂-D₃ почками. Всасывание фосфора также стимулируется витамином D. Так же, как и паратгормон, но намного сильнее, он вызывает рассасывание костной ткани. Усиление процессов минерализации тканей при лечении витамином D, по-видимому, является следствием повышения содержания кальция и фосфора в плазме. На уровне почек кальцитриол [1,25-(OH)₂D₃] способен повышать реабсорбцию кальция, хотя и в умеренной степени, так как 99% кальция реабсорбируется и в отсутствие витамина D. В мышечной ткани при недостаточности витамина D снижается захват кальция саркоплазматическим ретикулумом, что проявляется самым ярким симптомом дефицита витамина D — мышечной слабостью. Процесс образования гормона регулируется потребностью организма в кальции и фосфоре и опосредуется паратгормоном и содержанием фосфора в крови.

Кальцитриол оказывает свое биологическое действие, связываясь со специфическими ядерными рецепторами.

Рецепторы витамина D (VDR). Ядерные рецепторы витамина D₃ представляют собой лиганд-активируемые транскрипционные факторы и принадлежат общему семейству ядерных рецепторов вместе с рецепторами стероидов, глюкокортикоидов и ретиноидной кислоты [Brown, J., et al 2003; Losel, R., Wehling, M. 2003]. Ядерные рецепторы витамина D₃ имеют молекулярный вес порядка 51 кДа и состоят из 4 доменов (A/B, C, D и E), характерных для ядерных рецепторов всех стероидных гормонов [Ahonen, M. 2002]. E-домен ядерных рецепторов витамина D₃ отвечает за связывание лигандов. Основным лигандом ядерных рецепторов витамина D₃ является кальцитриол (K_d порядка 0.5 нМ).

Механизм геномного действия витамина D₃ аналогичен действию других стероидных гормонов и подробно описан в обзорах [Losef R. 2003].

Рецепторы витамина D (VDR) обнаружены почти в 35 органах и тканях, причем не только в кишечнике, почках и костях, но и в мозге, сердце, поджелудочной и паращитовидных железах, коже и других органах. Как и рецепторы стероидных гормонов, рецепторы витамина D после контакта с лигандом активируются и, связываясь в ядре со специфической последовательностью ДНК, контролируют транскрипцию соответствующих генов.

Расшифрована аминокислотная последовательность рецептора 1,25(ОН)₂D₃. Цитоплазматический рецептор кальцитриола [1,25(ОН)₂D₃] включает С-концевой гормонсвязывающий домен, обладающий высоким сродством и стереоспецифичностью к 1,25(ОН)₂D₃, и богатый цистеином ДНК-связывающий домен, содержащий атомы цинка.

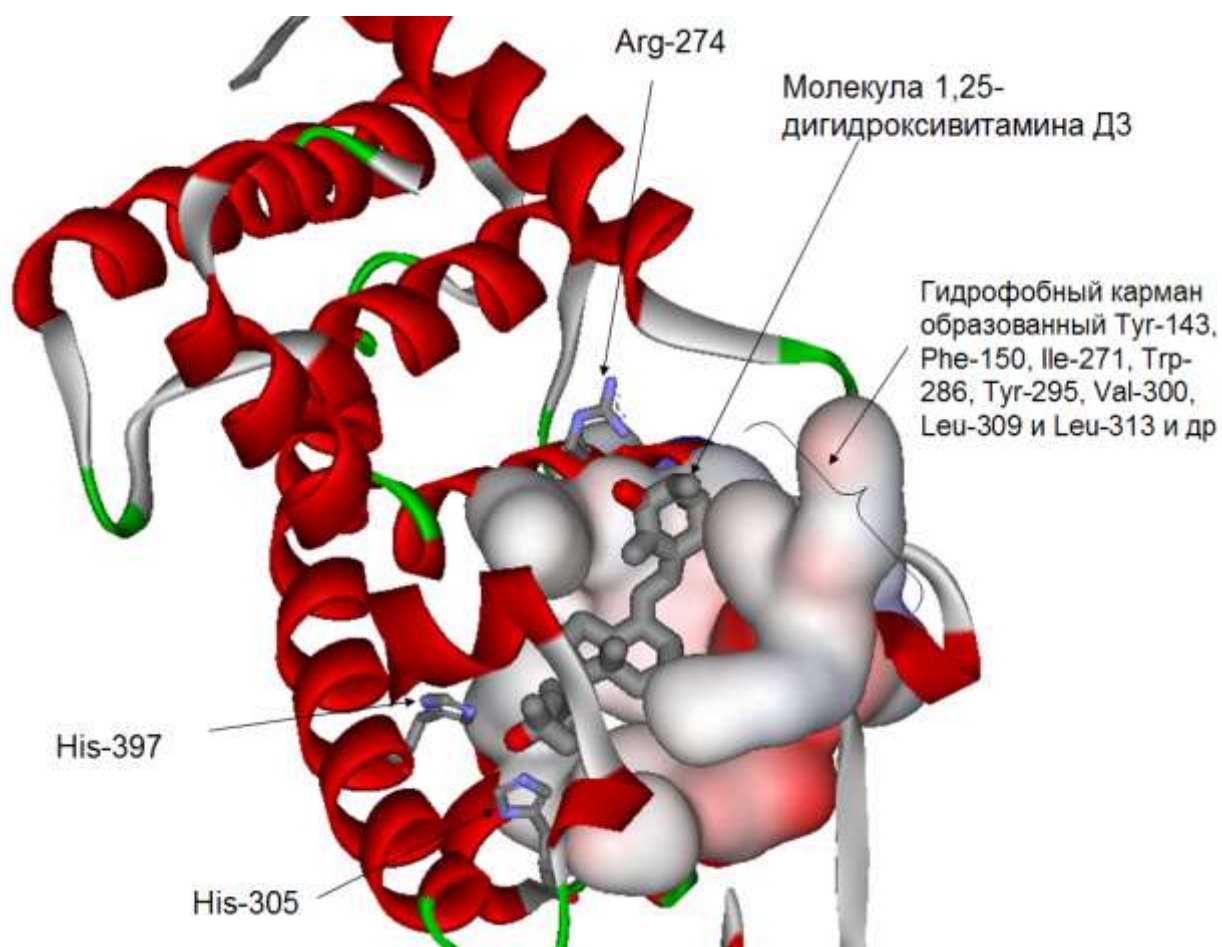


Рис. 10. Структура взаимодействия комплекса витамин-рецептор (на примере 1,25-(ОН)₂D₃, модель на основе PDB файла 2HB8).

Кальцитриол связывается с рецепторами на мембранах клеточных ядер, а активированные рецепторы запускают экспрессию генов, отвечающих за синтез белков транспорта ионов кальция. Благодаря этому механизму, витамин D регулирует уровень кальция в крови. Связывающие витамин D рецепторы активны в мозге, сердечной мышце, коже, секреторных железах и других органах с повышенным уровнем энергетического обмена. Интенсивный метаболизм кальция связан с процессами пролиферации (размножения) и дифференцировки стволовых клеток иммунной системы. Различные аллельные гены рецептора витамина D (VDR) коррелируют с эндонуклеазными рестрикционными пунктами для Bam-1, Apa-1 и Tag-1, из которых отрезок Bam-1 VDR-гена имеет наибольшую информативность. Например, возможны три варианта аллельных генов VDR: отсутствие предрасположенности к остеопорозу; умеренная предрасположенность; высокая предрасположенность. В настоящее время проводится детальный последовательный анализ респективных аллельных генов VDR. Показано, что определенный полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) может влиять на риск рака молочной железы. Полиморфизм VDR повышает риск рака, потенциально изменяя антиканцерогенные эффекты витамина D. Однако, эпидемиологические исследования не дают последовательных результатов. Считается целесообразным в повседневной диагностической деятельности определять концентрацию рецептора витамина D в крови, чтобы различать не только нарушение метаболизма витамина D как такового, но и развитие устойчивости к этому витамину из-за дефицита рецепторов для витамина D.

Помимо геномного действия, кальцитриол обладает негеномным действием на мембранные рецепторы витамина D₃. Негеномные эффекты кальцитриола активируются в течение секунд или минут, и опосредованы синтезом вторичных мессенджеров - циклических нуклеотидов, диацилглицерола, инозитолтрифосфата и арахидоновой кислоты.

Витамин D содержится только в продуктах животного происхождения. В растениях находятся физиологически неактивные провитамины D. Все они являются ненасыщенными стеринами, имеющими структуру циклопентано-пергидрофенантрена с системой конъюгирующих двойных связей в 5, 6 и 7, 8 положениях кольца B и гидроксильного радикала в 3 положении кольца A.

Превращение провитамина в витамин происходит как фотохимическая

реакция, при которой наступает разрыв кольца В и возникает третья двойная связь, присущая всем витаминам группы D. Структура боковой цепи R определяет степень антирахитической активности витамина.

Таким образом, установлено, что образование активной формы витаминов D происходит в несколько этапов. Первым из них является фотохимический синтез витамина D из провитамина 7-дигидрохолестерина в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей. Затем под воздействием гидроксилаз молекула витамина D подвергается двум реакциям гидроксилирования: первая протекает в печени по С-25 боковой цепи, вторая – в почках по С-1 в кольце А. В результате этих преобразований в молекуле витамина прибавляются два атома кислорода и ее молекулярная масса увеличивается с 384 до 416. Сам витамин физиологически инертен, а физиологически активны лишь его метаболиты. В настоящее время их известно около 40.

Таблица 3. ФОТОДЕРИВАТЫ ПРОВИТАМИНОВ D

СТЕРИНЫ	ВИТАМИНЫ
Эргостерин	Витамин D₂
7-дигидрохолестерин	Витамин D₃
22, 23-дигидро-эргостерин	Витамин D₄
7-дигидроситостерин	Витамин D₅
7-дигидро-кампестерин	-

Наиболее частые причины нарушений метаболизма 25(OH)D₃:

- Заболевания печени и заболевания желчных путей.
- Лекарственные средства, нарушающие метаболизм холекальциферола и лекарственные средства, нарушающие метаболизм эргокальциферола в печени.
- Заболевания желудка и кишечника с нарушением всасывания холекальциферола и эргокальциферола или их транспорта в печень. Заболевания, сопровождающиеся потерей транспортного белка и связанных с белком производных витамина D.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D

Известны следующие изменения в организме, обусловленные недостатком витамина D:

- нарушение минерализации костной ткани, лежащее в основе рахита, остеомалации и остеопороза;
- снижение концентрации кальция и фосфора в крови и других жидкостях организма;
- мальабсорбция кальция и фосфора;
- нарушение способности к мобилизации кальция из костной ткани;
- уменьшение реабсорбции неорганического фосфата и аминокислот в почечных канальцах с последующей усиленной потерей этих веществ с мочой;
- уменьшение содержания лимонной кислоты в жидкостях организма и в костной ткани.

Симптомы гиповитаминоза. У детей недостаток витамина D проявляется развитием рахита с нарушением обызвествления костей, деформацией позвоночника, нижних конечностей, замедленным общим развитием ребенка (см. ниже). Для взрослых гиповитаминоз D характерен остеомалацией и остеопорозом. Остеопороз – это, прежде всего, уменьшение костной массы, нарушение микроархитектоники костей, склонность к переломам костей (см. ниже). Потеря костной ткани ускоряется в менопаузе.

Недостаточность витамина у взрослых развивается относительно редко и чаще всего обусловлена беременностью, когда женщина длительное время лишена солнечного света и потребляет преимущественно высокоуглеводистую пищу, расбалансированную по соотношению в ней кальция и фосфора. Недостаток витамина D может возникать и у пожилых людей, исключивших из употребления продукты животного происхождения, особенно в осенне-зимний период. Предрасполагают к этому и свойственные данному возрасту особенности стиля жизни (редкое пребывание на солнце и/или постоянное ношение одежды).

Показания к применению препаратов витамина D.

- Гипо- и авитаминоз D (рахит).
- Остеодистрофия почечного генеза.
- Гипопаратиреоз и гиперпаратиреоз с остеомалацией.

- Остеопороз синильный или приемом кортикостероидов обусловленный.
- Гипокальциемия, гипофосфатемия.
- Красная волчанка с преимущественным поражением кожи.
- Хронический гастрит с ахлоргидрией; хронический энтерит с синдромом малабсорбции (в т.ч. глютенная энтеропатия, болезнь Уиппла, болезнь Крона, радиационный энтерит). Хронический панкреатит с секреторной недостаточностью. Истощение. Ранний послеоперационный период.
- Замедленное образование костной мозоли.

Растительное сырье и продукты со значительным содержанием витамина D. Печень тунца, трески, палтуса, китов, сельдь, лосось, сардины, коровье молоко, желтки яиц, сливочное масло. 14 г масла тресковой печени содержат 1400 международных единиц витамина D; 100 г сардин - 1380 международных единиц витамина D; 100 г лосося - 300 международных единиц витамина D; 1 желток яйца - 100 МЕ.

Суточная потребность в витамине D₃ – 500–1000 МЕ.

Из некоторых трав, капусты было выделено вещество, обладающее свойством антивитамина D. Так, в дозе 0,2 мкг на цыпленка в день это вещество на 50% снижало эффективность витамина D, оцениваемое по степени кальцификации костной ткани. Химическая структура этого соединения остается не совсем ясной.

ВСАСЫВАНИЕ

Витамин D всасывается преимущественно в проксимальном отделе тонкого кишечника. Часть витамина D абсорбируется в средних отделах тонкой кишки и незначительная часть – в подвздошной; для этой цели ему необходима желчь. Биодоступность витамина составляет 60-90% и зависит от количества желчи, поступающей в кишечник. При нарушениях ее обмена (например, холестаза, обширная резекция подвздошной кишки) всасывание витамина D может быть резко нарушено.

Поскольку витамин D является жирорастворимым, процесс его всасывания в тощей кишке, в основном, аналогичен всасыванию пищевых жиров.

Всасывание жиров. Для полноценного переваривания и всасывания жиров необходимы нормальная работа печени и

желчевыводящих путей, наличие панкреатических ферментов и щелочная РН, нормальное состояние энтероцитов, лимфатической системы кишечника и функционирующей кишечно-печеночной циркуляции.

Липолиз жиров начинается в желудке. В двенадцатиперстной и тощей кишках триглицериды, холестерин, фосфолипиды и остальные продукты расщепления липидов сливаются в мицеллы под действием желчных кислот. В дальнейшем на их поверхности продолжается гидролиз с участием колипазы, панкреатической липазы и панкреатической эстеразы. Конечным процессом этого этапа является поступление жирных кислот, холестерина и моноглицеридов в энтероциты из мицелл путем пассивной диффузии.

В клетке жирные кислоты с длинной цепью и холестерин переносятся связывающими протеинами в гидрофильной цитоплазме к эндоплазматическому ретикулуму. Холестерин и жирорастворимые витамины переносятся стерольным белком – переносчиком к гладкому эндоплазматическому ретикулуму, где холестерин реэстерифицируется ацил-КоА-холестеринацилтрансферазой. Жирные кислоты с длинной цепью транспортируются через цитоплазму специальным белком. После ресинтеза эфиров холестерина, триглицеридов и лецитина в эндоплазматическом ретикулуме они образуют липопротеины, соединяясь с аполипопротеинами, синтезируемыми в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме энтероцитов.

Хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности имеют большой размер и состоят в основном из триглицеридов и жирорастворимых витаминов. Липопротеины низкой плотности имеют меньший размер и содержат преимущественно этерифицированный холестерин. Липопротеины высокой плотности – самые маленькие по размеру, содержат главным образом фосфолипиды (лецитин).

Сформированные липопротеины выходят через базолатеральную мембрану в везикулах и поступают в лимфатический сосуд. Жирные кислоты с короткой цепью, содержащей менее 12 атомов углерода, могут непосредственно поступать в систему воротной вены из энтероцитов без образования триглицеридов. Жирные кислоты с короткой цепью образуются под действием микроорганизмов из непереваренных в толстой кишке углеводов и являются важным источником энергии для колоноцитов.

У крыс количество усваиваемого витамина D составляет около 50% от введенной дозы. Установлено, что существует линейная зависимость скорости всасывания витамина и его концентрации, что дает основание характеризовать процесс всасывания витамина D как пассивную ненасыщенную диффузию, не

опосредованную переносчиком и не требующую затрат энергии. Желчь способствует солюбилизации жирорастворимого витамина в водной среде с образованием мицеллярной структуры. Витамин в отсутствие желчных солей практически не адсорбируется из кишечника. Искусственное торможение рециркуляции витамина D₃ может быть достигнуто путем применения препаратов, связывающих в кишечнике желчь, например, лигнина, отрубей, следствием чего развивается разной степени выраженности гипоавитаминоз D.

Экспериментально доказано, что в физиологических дозах витамин D поступает преимущественно в лимфатический грудной проток, а его метаболиты – прямо в кровь портальной вены. Всасывание витамина D₃ достигает максимума через 1-2 часа после введения, а метаболитов – уже через 30-60 минут. Более длительное время для всасывания витамина D необходимо для его предварительной эмульсификации под воздействием желчи.

Следует иметь в виду следующее обстоятельство. Главным механизмом абсорбции воды, электролитов и многих органических молекул является Na⁺, K⁺ - АТФаза, локализованная на базолатеральных участках мембраны энтероцитов. Для этого требуется затрата энергии АТФ и присутствие ионов магния для обмена трех ионов натрия, выходящих из клетки, на два иона калия, входящих в клетку. Поэтому существует много веществ, транспортирующихся в клетку вместе с натрием: глюкоза, аминокислоты, ди- и трипептиды, соли желчных кислот и др. Для транспорта каждого из них необходим свой собственный белок – переносчик.

Можно предположить, что нарушения в этом механизме абсорбции могут определенным образом влиять и на всасывание жирорастворимых витаминов, в т.ч. и витамина D (Хендерсон Дж.М. 1999).

ТРАНСПОРТ

Всосавшийся витамин D с помощью хиломикрон и липопротеидов попадает первоначально в лимфу. 60-80% витамина обнаруживается в лимфе в неизменном виде, а меньшая (10%) – в форме эфиров, две трети которых составляют эфиры насыщенных и моноеновых жирных кислот. Небольшая часть всосавшегося витамина определяется в виде продуктов неизвестной природы. Только 20-30% витамина D обнаруживается в лимфе в виде эфиров кальциферола, остальная часть представляет собой свободную форму

кальциферолов, освобождающихся при гидролизе пищевых эфиров эстеразами поджелудочной железы.

В последующем витамин вместе с лимфой поступает в кровь, где связывается с липопротеинами и несколько позже выявляется во фракции α_2 -глобулинов – «витамин D-связывающий белок (ДСБ)». Первоначально белок был назван транскальциферином, но затем выявилась способность этого белка связывать не только сам витамин (кальциферол), но и его метаболиты: 25-ОН D, 1,25-(ОН)₂ D, что и вызвало появление вышеприведенного названия белка. Концентрация ДСБ в сыворотке крови составляет около 500 мг/л. Один моль белка связывает 1 моль стероида.

Предполагается, что этот процесс осуществляется преимущественно в печени, когда комплексы с липопротеинами расщепляются и освободившаяся фракция витамина D переносится на ДСБ. Соединение витамина D с белком достаточно стабильно и именно в таком виде витамин и его метаболиты переносятся в ткани. Соединившись с белками крови, витамин D становится водорастворимым и эта связь весьма прочна. Помимо α_2 -глобулинов, определенная часть витамина и продуктов его обмена соединяются с альбуминами. В свободном виде витамин D в крови отсутствует; с эритроцитами связывается лишь 2-4,4% витамина.

Концентрация витамина D в плазме крови человека в норме составляет 60-200 МЕ (1,5-5 мкг) на 100 мл, снижаясь иногда при рахите до 7 МЕ/100 мл. Суточная потребность в витамине у детей колеблется в зависимости от возраста в пределах 500-1000 МЕ (10-25 мкг).

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ТКАНЯХ

После введения витамин D поступает во все ткани, за исключением головного мозга. Всосавшийся витамин первоначально аккумулируется на поверхности хиломикрон, которые после частичного липолиза легко проникают в клетки печени или жировой ткани. Хотя значительное количество витамина D поступает в печень, он там быстро метаболизируется до 25-ОН D₃ и в этой форме освобождается в кровь. Основными депо витамина в организме служит жировая

ткань и кожа. В этих тканях значительная часть его находится в эстерифицированной форме, что обеспечивает замедленный обмен и постепенное расходование.

Локализация витамина D в клетке. Витамин накапливается преимущественно в мембранах клеток и субклеточных структурах – микросомах, митохондриях, ядрах. В ядрах витамин связывается с хроматином. Показано, что мембрана ядра содержит около 2000 центров связывания витамина D. Локализованный в мембране витамин находится преимущественно в форме метаболитов.

Печень. Существует мнение, что о функции печени в обмене витамина D известно мало, однако печень является главным депо этого витамина. Нарушение обмена витамина D при заболеваниях печени наблюдается главным образом при длительной ахолии. С другой стороны, хорошо известно, что при введении витамина D концентрация его в ткани печени достигает максимума уже через 15 минут, а затем быстро снижается. Однако в это же время повышается его уровень в других тканях. Подобный факт свидетельствует о том, что печень играет существенную роль в метаболизме витамина, в частности, в образовании транспортной водорастворимой формы путем его связывания с белком – носителем. В печени витамин D превращается в кальцидиол, который, связываясь с белком – носителем, переносится в почки. В почках под действием α -гидроксилазы из кальцидиола образуется кальцитриол.

Таким образом, в печени происходит: 1) гидроксилирование холекальциферола по 25-му атому углерода; эта реакция осуществляется в эндоплазматическом ретикулуме и требует НАДФ•Н, молекулярного кислорода и ионов Mg^{2+} , а также цитохрома P-450 (но не того, который участвует в метаболизме фармакологических веществ), флавопротеина, т.е. аналогично гидроксилирование промежуточных метаболитов стероидных гормонов, протекающему в коре надпочечников, в яичниках, желтом теле, семенниках; 2) инактивация витамина D путем гидроксилирования с образованием неактивных интермедиатов и синтеза полярных конъюгатов; 3) экскреция метаболитов витамина D с желчью [Теппермен Дж, Теппермен Х. 1989].

Весьма вероятно, что печень не способна накапливать витамин D в значительных количествах и на продолжительный срок.

Костные клетки. После введения витамина концентрация его в костях быстро нарастает, быстрее, чем в других тканях, и относительно долго

сохраняется на высоком уровне. Экспериментальные исследования дают основание полагать, что функция витамина в костной ткани связана с образованием матрицы или придания ей способности к кальцификации, а не с самим процессом отложения кальция.

Слизистая оболочка тонкого кишечника. Значительное количество витамина в слизистой оболочке обнаруживается уже через 20 минут после введения. Через пять часов он концентрируется преимущественно в двенадцатиперстной кишке и начальных отделах – тощей, т.е. там, где всасывается кальций.

Почки. В почках концентрируется около 3% введенного препарата витамина D. Он накапливается в мембранах проксимальных отделов почечных канальцев, так как именно в этой части почек происходит активная реабсорбция неорганического фосфата.

Жировая ткань. Накопление витамина нарастает медленно, достигая через неделю 10% введенной дозы. Поскольку в жировой ткани концентрируется преимущественно неизмененный витамин (70%), ее можно рассматривать как своеобразное депо витамина D.

АКТИВНЫЕ И НЕАКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ВИТАМИНА D

Под этим термином понимаются соединения, образующиеся в процессе обмена витамина и обладающие антирахитической активностью. К ним относятся следующие вещества - эфиры витамина D и жирных кислот (пальмитат, стеарат, олеат, линолеат). Синтез эфиров витамина осуществляется в слизистой оболочке тонкого кишечника в процессе его всасывания с помощью эстеразы холестерина. Содержание их в тканях ничтожно, а антирахитическое действие – слабое.

25-гидроксиолекальциферол (25-OH)D₃, т.е. тот же витамин D₃, имеющий дополнительную гидроксильную группу в положении 25 боковой алифатической цепи. Гепатэктомия полностью подавляет образование этого соединения. В организме (почки) 25-оксидолекальциферол подвергается дальнейшему превращению с образованием 1,25-дигидроксиолекальциферола, который переносится к органам – мишеням. Считается, что именно эта форма витамина, в первую очередь, ответственна за осуществление антирахитического

действия. Он в 1,5 раза выше, чем у витамина D₃.

25-(OH)D₃ - это основной циркулирующий метаболит холекальциферола и эргокальциферола. Поэтому по концентрации 25(OH)D₃ можно судить о содержании в организме всех форм витамина D. В норме концентрация 25(OH)D₃ в сыворотке составляет 15-60 нг/мл. Надо учитывать, что уровень 25(OH)D₃ максимален летом и минимален зимой и ранней весной. Гормональная активность 25(OH)D₃ в 10-100 раз ниже активности 1,25(OH)₂D₃.

25-гидроксиэргокальциферол (25-OHD₂) образуется из витамина D₂ аналогично предыдущему метаболиту.

1α,25-дигидроксивитамин D₃ [1,25-(OH)₂ D₃] получен из гомогената почек.

24,25-дигидроксихолекальциферол [24,25-(OH)₂D₃] и **25,26-дигидроксихолекальциферол** [25,26-(OH)₂D₃] были получены из плазмы крови свиней, получавших длительное время большие дозы витамина D₃.

25,26-дигидроксивитамин D₃ [25,26-(OH)₂ D₃].

1,24,25-тригидроксивитамин D₃ [1,24,25-(OH)₃ D₃].

Сульфат витамина D₂ обладает антирахитической активностью, соизмеримой с таковой самого витамина.

Совсем недавно были выявлены новые пути метаболизма витаминов группы D, при которых происходит окисление в 23-м положении с образованием 23,25(OH)₂ D₃ или 23-гидроксилированной формы 1,25(OH)₂ D₃. 24- и 26-гидроксилированные метаболиты D₃, в частности I-оксипроизводные последних, по биологическому эффекту оказались в 10 раз более активными, чем нативный 1,25(OH)₂ D [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. 1990].

Таблица 4.
ПОЛНАЯ НОМЕНКЛАТУРА МЕТАБОЛИТОВ ВИТАМИНА D
[Geissler C., Powers H. 2006].

Обычное название (рус, лат.)	Рекомендуемое название	Химическая формула
ВИТАМИН D₃		
Холекальциферол (cholecalciferol)	Кальциол (calciol)	—
25-гидроксикальциферол (25-hydroxycholecalciferol)	Кальцидиол (calcidiol)	25-(OH)D ₃
1α-гидроксихолекальциферол (1α-hydroxycholecalciferol)	1(S)-гидроксикальциол (1(S)-hydroxycalcilol)	1α-(OH)D ₃
24,25- дигидрооксихолекальциферол (24,25-dihydroxycholecalciferol)	24(R)- гидроксикальцидиол (24(R)-hydroxycalcidiol)	24,25-(OH) ₂ D ₃

1,25-дигидрооксихолекальциферол (1,25-dihydroxycholecalciferol)	Кальцитриол (calcitriol)	1,25-(ОН) ₂ D ₃
1,24,25-тригидрооксихолекальциферол (1,24,25-trihydroxycholecalciferol)	Кальцитетрол (calcitetrol)	1,24,25-(ОН) ₃ D ₃
ВИТАМИН D₂		
Эргокальциферол (ergocalciferol)	Эргокальциол (ercalciol)	–
25-гидроксиэргокальциферол (25-hydroxyergocalciferol)	Эргокальцидиол (ercalcidiol)	25-(ОН)D ₂
24,25-дигидроксиэргокальциферол (24,25-dihydroxyergocalciferol)	24(R)-hydroxyercalcidiol	24,25-(ОН) ₂ D ₂
1,25-дигидроксиэргокальциферол (1,25-dihydroxyergocalciferol)	Эркальцитриол (ercalcitriol)	1,25-(ОН) ₂ D ₂
1,24,25-тригидроксиэргокальциферол (1,24,25-trihydroxyergocalciferol)	Эркальцитетрол (ercalcitetrol)	1,24,25-(ОН) ₃ D ₂

Инактивация витамина осуществляется преимущественно в печени, а экскреция образуемых биологически неактивных продуктов происходит с желчью, калом, мочой. Химическая структура их изучена недостаточно. Известно, что часть этих продуктов обладают свойствами органических кислот.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Ведущее проявление недостаточности витамина D – это нарушение процессов кальцификации, обусловленное снижением концентрации кальция и фосфора в крови вследствие замедления их всасывания в тонком кишечнике.

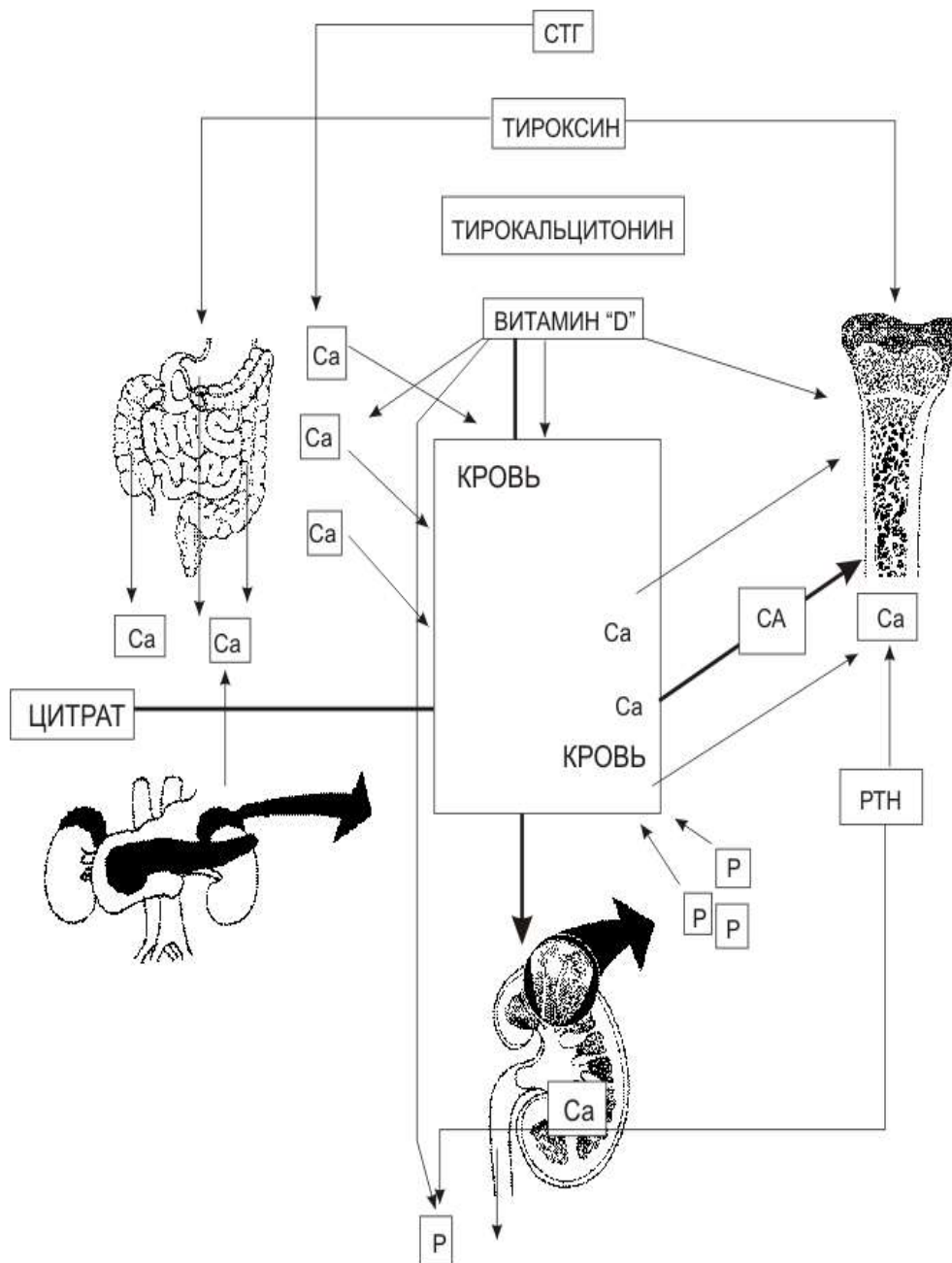


Рис. 11. Регуляция обмена кальция и фосфора

Всасывание кальция. Факт недостатка кальция в организме при гиповитаминозе D известен давно. Всасывание кальция происходит в кишечнике как путем диффузии, так и активного транспорта и включает три этапа: 1) захват Ca^{2+} ворсинчатой (люминальной) поверхностью клетки, 2) внутриклеточный транспорт и 3) выброс кальция через базально-латеральную (контрлюминальную) мембрану.

Доказано, что витамин D усиливает не только активный транспорт кальция против концентрационного градиента, но и пассивную диффузию его. Мембрана

клеток слизистой оболочки тонкого кишечника, обращенная в просвет кишки, представляет собой диффузионный барьер, проницаемость которого для кальция регулируется именно витамином D. При недостатке витамина проницаемость резко снижается и количество кальция, которое должно быть перенесено в кровотоки, уменьшается. Считается, что витамин D может непосредственно влиять на физико-химическую структуру и функциональную активность липопротеиновых мембран клеток и субклеточных структур.

Помимо этого, витамин D усиливает всасывание не только кальция, но и магния, стронция, бария, цинка, свинца и кадмия. Этот витамин не оказывает влияния на всасывание калия и натрия.

Всасывание неорганического фосфата. Активный перенос фосфата и влияние на него витамина D зависит от кальция. Увеличение всасывания фосфата под влиянием витамина носит вторичный характер и обусловлено усилением всасывания кальция, вместе с которым в качестве противоположного заряженного иона пассивно пореносится фосфат. Однако существует и другое мнение, предполагающее, что активный транспорт кальция и фосфата в кишечнике осуществляется с помощью двух независимых друг от друга механизмов, причем всасывание кальция происходит преимущественно в двенадцатиперстной, а фосфата – в тощей кишке.

Минерализация костной ткани. Витамины группы D непосредственно контролируют не только перенос кальция между кишечником и плазмой, но и перенос этого катиона между плазмой и костной тканью. Витамин стимулирует мобилизацию кальция из предобразованного костного материала, способствуя поддержанию динамического равновесия и перераспределения кальция между участками старой и молодой, растущей костной ткани. Таким образом, витамин D помогает поддержанию на нормальном уровне произведения концентрации $[Ca^{2+}]$ • $[HPO_4]$ в плазме крови.

Реабсорбция фосфата, аминокислот и кальция. Развивающееся при недостатке витамина D снижение концентрации кальция в крови вызывает гиперсекрецию гормона паращитовидных желез, который тормозит реабсорбцию фосфата и аминокислот почечными канальцами. После введения витамина концентрация кальция в крови повышается, секреция паратормона уменьшается и процессы реабсорбции в почках нормализуются. Считается доказанным, что витамин D принимает непосредственное участие в транспорте неорганического

фосфата и аминокислот клетками канальцевого эпителия почек, аналогично такому же процессу в слизистой оболочке тонкого кишечника в отношении кальция и фосфата.

Витамин D и цитрат. Витамин D влияет на концентрацию лимонной кислоты в сыворотке крови и тканях опосредованно через обмен кальция. Лечебный эффект лимонной кислоты при лечении детей с рахитом обусловлен тем обстоятельством, что лимонная кислота связывает в кишечнике кальций, блокирующий фосфатные группы фитата, содержащегося в пище, богатой злаками. В результате этого фитат легко гидролизуется кишечной фитазой, освобождая фосфор, всасывание которого оказывает при рахите лечебный эффект.

Витамин D, паратиреоидный гормон и тирокальцитонин. Витамин D, паратиреоидный гормон и гормон щитовидной железы – тирокальцитонин обеспечивает обмен и гомеостаз кальция и фосфора в организме, т.е. поддерживает в пределах нормы производство концентрации кальция и фосфора $[Ca^{2+}] \cdot [HPO_4^-]$ в плазме крови и в жидкостях организма.

Паратгормон (ПТГ) является вторым регулятором кальций-фосфорного обмена. Сигналом для повышения продукции ПТГ служит снижение уровня кальция в крови. Основным местом приложения действия паратиреоидного гормона является костная ткань и почки. Под влиянием ПТГ происходит активация остеокластов с рассасыванием кости и тормозится синтез коллагена в остеобластах. На костную ткань гормон действует аналогично витамину D, по-видимому, путем стимуляции метаболической активности остеоцитов и остеокластов. Одновременно с этим паратиреоидный гормон усиливает экскрецию неорганического фосфата с мочой, подавляя его реабсорбцию или усиливая секрецию почечными канальцами.

Третьим регулятором кальциевого обмена является **кальцитонин (тирокальцитонин)**, который является мощным антагонистом ПТГ. Он снижает количество и активность остеокластов, тормозит костную резорбцию. Кальций является в определенной мере антагонистом паратиреоидного гормона. Секреция гормона усиливается при повышении уровня кальция в крови и уменьшается при его снижении. При адекватном поступлении витамина D после нормализации содержания кальция в крови под действием ПТГ, усиливается продукция кальцитонина, обеспечивающего возврат кальция в костную ткань и

подавление секреции ПТГ. Установлено, что действие паратиреоидного гормона на мобилизацию костной ткани требует определенного уровня обеспеченности организма витамином D.

Витамин D и белки, транспортирующие кальций. Известно, что кальцийсвязывающий белок локализуется на поверхности клеток, обращенных к просвету кишечника или в микроворсинках. Он обладает способностью связывать кальций в соотношении 4 моля кальция на 1 моль белка. В печени, мышцах, поджелудочной железе и крови этот белок не обнаруживается.

Выявлена корреляция между активностью кальцийсвязывающего белка в слизистой оболочке тонкого кишечника различных животных и их способностью всасывать кальций. Предполагается, что белок облегчает диффузию кальция через мембрану эпителиальной клетки, а витамин D усиливает его образование из неактивного предшественника, причем этот процесс не связан с индукцией синтеза РНК и белков.

Помимо этого, не исключается, что витамин D усиливает образование и других белков, являющихся компонентами насоса, осуществляющего активный перенос кальция против концентрационного и электрохимического градиента.

ЭКСКРЕЦИЯ

Подобно стероидным гормонам, активные метаболиты витамина D инактивируются в печени, а продукты инактивации связываются с глюкуронидом и секретируются преимущественно в желчь. Выводится витамин D из организма путем экскреции с желчью (80%), первоначально в кишечник в виде конъюгированных соединений (от 15 до 30% от введенной дозы в течение суток), где подвергается энтерогепатической циркуляции (повторное всасывание), что составляет почти 90% секретируемых в полость кишки стероидов. Оставшаяся часть выводится с содержимым кишечника. Скорость исчезновения исходного витамина из плазмы крови составляет от 19 до 25 часов, но при накоплении в тканях время пребывания в организме может составить до 6 мес. Другим путем удаления витамина D из организма является метаболизм. Периоды полувыведения, например кальцифедиола, составляет 23 дня (Витамины. 1974).

Метаболиты витамина, в частности $1,25-(\text{OH})_2 \text{D}_3$, в количестве 20% от введенной дозы, секретируется с желчью, в основном в форме моноглюкуронида. Попадая в полость кишки, этот комплекс под влиянием β -глюкуронидазы

расщепляется и освободившийся 1,25-(ОН)₂ D₃ вновь всасывается. Таким образом, осуществляется повторная утилизация гормона.

СУТОЧНАЯ ПОТРЕБНОСТЬ

Суточная потребность в витамине D представлена в таблице 5.

Таблица 5. Рекомендуемая суточная потребность в витамине D в зависимости от возраста в России, Великобритании и США (мкг холекальциферола)

Возраст	Грудные дети		Дети				Мужчины				Женщины						
	0-1/2	1/2-1	1-3	4-6	7-10	11-14	15-18	19-24	25-50	> 51	11-14	15-18	19-24	25-50	> 51	бере- менные	кор- мьщие
Велико- британия	8,5 (от 6 мес.) 7 (от 7 мес.)		7	7	7	7	7	10	10	10	7	7	10	10	10	10	10
США	7,5	10	10	10	10	10	10	10	5	5	10	10	10	5	5	10	10

Повышена потребность в витамине D выше у людей, испытывающих недостаток ультрафиолетового облучения:

- проживающих в высоких широтах,
- жителей регионов с повышенной загрязненностью атмосферы,
- работающих в ночную смену или просто ведущих ночной образ жизни, лежащим больных, не бывающим на открытом воздухе.

ПЕРЕДОЗИРОВКА И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

При применении неадекватных доз препаратов витамина D и продолжительном лечении может развиваться острое или хроническое отравление (D-гипервитаминозы). Проявляется заболевание патологической деминерализацией костей, отложением кальция в почках, сосудах, в сердце, в легких, кишечнике и значительном нарушении функции этих органов.

Так, при наблюдении за 230 больными с отравлением кальциферолом отмечались следующие симптомы: астенизация, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, нарушение сна, жажда, полиурия, оссалгии и артралгии. У 16

больных был выявлен весьма высокий уровень кальциемии. Как отмечают авторы, получен положительный эффект от применения глюкокортикостероидов, антагонистов кальция (верапамила), симптоматических препаратов [Пуртова Л.Л. и соавт. 1996].

Семья из 4 человек в течение 1,5 мес. употребила в пищу 2 л растительного масла, приобретенного «с рук», которое оказалось 0,5%-ным раствором витамина D в подсолнечном масле. Каждый член семьи получил приблизительно 100 млн. ед. витамина, после чего развился симптомокомплекс, включающий в себя астенический и абдоминальный синдромы, тубулоинтерстициальную нефропатию, артериальную гипертензию, гиперкальциемию и гиперкальциурию. При лечении был использован плазмаферез [Бонитенко Ю.Ю. и соавт. 1995].

РАХИТ

Рахит – заболевание, обусловленное недостатком в организме витамина D и характеризующееся нарушением обмена веществ, т.е. временным несоответствием между потребностями растущего организма в кальции и фосфоре и недостаточностью систем, обеспечивающих их транспорт в организме, а также - расстройством костеобразования и дисфункцией ряда внутренних органов. Это болезнь растущего детского организма, при которой патологический процесс локализуется главным образом в эпиметафизах костей.

При рахите различают следующие варианты нарушений минерального обмена: кальципенический, фосфоропенический и без отклонений в содержании кальция и фосфора в крови (без нарушений минерального обмена).

Проявления рахита были известны с древних времен, а в средние века европейские художники иногда изображали детей с деформированной грудной клеткой, «олимпийским лбом», утолщенными эпифизами длинных костей конечностей. Интерес к этой болезни был вызван тем обстоятельством, что в России в конце 19 и в начале 20 в. признаки рахита выявлялись у 96% детей в возрасте до одного года (Петербург) и в 80% у детей до трех лет, родившихся в Москве.

Исследования, проведенные И.А. Шабаром и позже Ромингером [R. Rominger], показали, что на высоте заболевания нарушается обмен кальция с уменьшением его содержания в организме. Кроме того, было отмечено, что

одновременно с нарушением метаболизма кальция увеличивается выделение фосфора, которое превосходит эквивалентное количество кальция в костной ткани. Был сделан вывод о том, что нарушение обмена фосфора является доминирующим в патогенезе рахита.

В тот период значительное распространение рахита регистрировалось в Норвегии, Югославии, Австралии, Японии, Китае, Индии. В Европе, даже в средиземноморских странах, признаки недостатка витамина D были отмечены у 40% обследованных молодых людей. В Соединенных Штатах данный гиповитаминоз распространен меньше из-за того, что там, где это возможно, пищевые продукты обогащаются витамином D [Gannage Yared M.H., Tohme A., Halaby G. 2001].

Так, у 1300 девочек-подростков г. Пекина, в возрасте 12-14 лет была проведена рентгенография скелета, при которой в 4% случаев выявлены признаки остеопороза, преимущественно в метафизах лучевой или локтевой костей. Других признаков рахита отмечено не было. Авторами работы также установлено, что потребление кальция у этих девочек достоверно меньше, чем у тех, у которых остеопороз отсутствовал [Du Xueqin et al 1997].

Тяжелые формы рахита стали встречаться относительно редко, однако субклинические и рентгенологические его проявления весьма распространены.

Рахит, особенно средней и тяжелой степени, перенесенный в раннем детстве, может оказать неблагоприятное влияние на последующее развитие детей. У таких детей развивается плоскостопие, сужение тазового кольца, уплощение и деформация тазовых костей, зубной кариес, близорукость. Убедительно доказана роль рахита в развитии остеопений и остеопороза у детей старшего возраста.

Следует иметь в виду, что помимо описываемых причин возникновения рахита существуют и ряд других – эндогенных и экзогенных. К эндогенным причинам можно отнести недоношенность, усиленный рост в возрасте ребенка от 3 мес. до 3 лет, характер питания женщины во второй половине беременности. Экзогенными причинами, способствующими появлению недостатка витамина D в организме ребенка могут быть ряд заболеваний: пневмония, вирусные инфекции, болезни с нарушенным пищеварением, всасыванием и продолжительными поносами. В развитии рахита, кроме нарушения минерального обмена, играют роль и нарушения жирового, углеводного обменов, в частности, уменьшение

образования цитратов из пировиноградной кислоты. Снижение концентрации лимонной кислоты нарушает транспорт кальция в крови. При рахите снижается реабсорбция аминокислот в почках, то есть развивается аминоацидоурия. Нарушение белкового обмена усугубляет усвоение кальция и фосфора.

Рахит вследствие недостаточности витамина D в первые годы жизни детей обычно ликвидируется дополнительной витаминизацией. Устойчивость организма к дополнительному поступлению витамина D может быть связана с отсутствием рецепторов или с изменениями гормон- или ДНК-связывающих участков этих рецепторов. В ограниченном числе случаев выявляется пострецепторная устойчивость.

Клиника рахита. По тяжести течения рахит подразделяется на I степень, легкую; II степень, средней тяжести; III степень, тяжелую. Различаются следующие периоды рахита: начальный, разгар болезни, реконвалесценция, остаточные явления. Характер течения болезни бывает острым, подострым, рецидивирующим. Этиологически рахит может быть первичным, или экзогенным, и вторичным, эндогенным (почечный, кишечный и др.). По возрасту больного выделяют врожденный рахит (встречается очень редко); рахит грудного и раннего возраста (наиболее часто встречающаяся форма); поздний рахит (относительно редкое проявление болезни). Со стороны костной ткани имеются три вида изменений: остеомаляция, остеоидная гиперплазия и нарушение остеогенеза.

Ранние проявления рахита. Первые проявления заболевания у детей обычно отмечаются в возрасте 2 – 3 мес. жизни, однако нередки случаи возникновения и более ранних симптомов болезни. Ребенок становится необычно беспокойен, пуглив, плохо спит, часто вздрагивает. Несколько позже присоединяется выраженная потливость, потница, зуд кожи, образуется облысение.

Поражение нервной системы характеризуется повышенной вазомоторной возбудимостью, гиперестезией. В тяжелых случаях даже легкое прикосновение к ребенку вызывает его выраженное беспокойство, вскрикивание, плач. Эти симптомы болезни, как правило, предшествуют выраженным изменениям со стороны костной системы. Чаще всего патология проявляется в костях черепа. В области большого и малого родничков, над сосцевидными отростками обнаруживаются мягкие края костей. Размягчение затем распространяется на черепные швы и в тяжелых случаях – почти на все кости черепа. Закрытие

большого родничка у ребенка задерживается.

Развитие болезни. Почти одновременно с размягчением костей черепа начинают образовываться лобные и теменные бугры, придающие голове квадратную форму. В последующем присоединяются, описанные выше, изменения со стороны ребер, после чего грудная клетка приобретает своеобразную форму, со стороны позвоночника и костей ног.

Постоянным симптомом рахита является гипотония мышц и связочного аппарата. Так, лежа на спине, ребенок легко притягивает стопу к своему лицу и даже закидывает ее себе на плечо и за голову. Зачастую ребенок заторможен, малоподвижен, медлителен, запаздывает психическое развитие. При тяжелом течении рахита заметно отставание в развитии моторной речи; сенсорная речь развивается своевременно. Запаздывает появление зубов; они непрочны, склонны к кариесу, имеют дефекты эмали.

Кишечник часто вздут, брюшные мышцы ослаблены, возможен запор, нередко гепатомегалия и спленомегалия. Нарушается пищеварение и всасывание в тонкой кишке. Антитоксическая, протромбинообразовательная функции печени снижены.

Из-за деформации грудной клетки нарушается акт дыхания с уменьшением легочной вентиляции. Могут возникать ателектазы легочной ткани с последующим развитием пневмонии, которая в этих условиях чрезвычайно опасна для ребенка.

В разгаре заболевания у больного отмечаются одышка, цианоз, пучеглазие; выявляются гипохромная анемия, гипофосфатемия, повышается активность щелочной фосфатазы.

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ РАХИТЕ

Профилактика различается как антенатальная; постнатальная неспецифическая; специфическая профилактика рахита у доношенных детей; специфическая профилактика рахита у детей с недоношенностью I–II степени.

Период беременности. В диете беременной женщины должно быть достаточное количество свежих овощей и фруктов. Беременная женщина должна употреблять ежедневно не менее 180–200 г мяса, 100 г рыбы, 150 г творога, 30 г сыра, 0,5 л молока или кисломолочных продуктов. Продукты должны содержать достаточное количество витаминов и микроэлементов. Беременным женщинам из

группы риска (нефропатия, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ревматизм) необходимо с 32-й недели беременности дополнительно назначать витамин D₃ в дозе 200–400 МЕ в течение восьми недель независимо от времени года. Рекомендуется применение препаратов кальция.

Постнатальная профилактика. Эта профилактика должна проводиться у всех детей. Ребенка надо выносить на прогулку с первых дней жизни для предупреждения светового голодания. Длительность прогулок постепенно возрастает. При отсутствии грудного молока следует рекомендовать современные адаптированные смеси, сбалансированные по содержанию кальция и фосфора (соотношение не менее 2:1) и содержащие холекальциферол (витамин D₃).

Грудное вскармливание. Само по себе грудное вскармливание не служит гарантией от возникновения рахита. Прикорм должен начинаться своевременно и содержать достаточное количество минеральных солей, овощей, сырых фруктов и соков, богатых витаминами А, В, С. Фруктовые и овощные соки используются с конце второго месяца жизни при любом виде вскармливания. Наряду с этим назначаются препараты витамина D.

Лечение. В рационе больного ребенка должно быть достаточное количество белка с некоторым уменьшением количества углеводов. Фрукты, овощи и продукты, содержащие витамин D (яичный желток, печень, рыбные блюда и пр.), должны вводиться как можно ранее. Количество витамина D измеряется в международных единицах (МЕ). Витаминотерапия – см. ниже.

1 МЕ	0,025 мкг холекальциферола
40 МЕ	1 мкг холекальциферола

Дополнительными пищевыми источниками витамина D являются молочные продукты, рыбий жир, яичный желток. Однако на практике молоко и молочные продукты далеко не всегда содержат витамин D или содержит лишь следовые (незначительные) количества (например, 100 г коровьего молока содержит всего 0,05 мг витамина D), поэтому их потребление, к сожалению, не может гарантировать полное покрытие нашей потребности в этом витамине. Кроме того, в молоке содержится большое количество фосфора, который может препятствовать усвоению витамина D.

Постнатальная специфическая профилактика рахита проводится

витамином D в дозе 400-500 МЕ в сутки для здоровых доношенных детей раннего возраста. Профилактика начинается с 4—5-й недели жизни в осенне-зимне-весенний период с учетом условий жизни ребенка и факторов риска развития заболевания. Такая же доза рекомендуется детям в летний период при недостаточной инсоляции (пасмурное, дождливое лето), особенно в северных регионах России. Специфическая профилактика рахита у доношенных детей проводится в осенне-зимне-весенний период на первом и втором году жизни. Дети из группы риска по рахиту в осенне-зимне-весенний период первые два года жизни должны ежедневно получать витамин D в дозе 1000 МЕ, минимальная профилактическая доза которого составляет для здоровых доношенных детей раннего возраста 400—500 ЕД в сутки. Недоношенным детям при I степени недоношенности витамин D назначается с 10—14-го дня жизни, по 400—1000 МЕ ежедневно в течение 2 лет, исключая лето. При недоношенности II степени витамин D назначается в дозе 1000—2000 МЕ ежедневно в течение года, исключая летний период. На втором году жизни доза витамина D снижается до 400—1000 МЕ. Однако эта доза витамина D может быть чрезмерной, поэтому необходимо ориентироваться на состояние здоровья ребенка после восстановления массы тела.

D-витамиотерапия рахита предусматривает назначение препаратов витамина D в зависимости от тяжести рахита. Рекомендуется применение от 2000 до 5000 МЕ витамина D в сутки в течение 30—45 дней. Далее доза витамина D снижается до профилактической (500 МЕ) ежедневно в течение 2 лет (кроме летних месяцев) и на третьем году жизни в зимнее время.

Чаще всего мы рекомендуем начинать лечение с дозы 2000 МЕ в течение 3—5 дней, с постепенным увеличением ее при хорошей переносимости препарата до индивидуальной лечебной дозы (от 3 до 5 тыс. МЕ). Доза 5000 МЕ назначается при выраженных костных изменениях. Детям из группы риска через 3 месяца после окончания первого курса может быть проведено противорецидивное лечение витамином D₃ в дозе 2000—5000 МЕ в течение 3—4 недель. Наряду с витамином D при рахите назначаются препараты кальция, особенно детям, находящимся на искусственном вскармливании, родившимся недоношенными, маловесными, с признаками морфофункциональной незрелости. Потребность в кальции для здорового ребенка первых 6—12 месяцев составляет 500—600 мг/сут. [Коровина Н. А., Захарова И. Н. 2003].

В 2003 года журнал «Педиатрия» провел дискуссию по различным вопросам рахита. Как показал анализ присланных материалов, большинство педиатров обсуждали вопросы классификации, клинической картины, профилактики и лечения рахита у детей раннего возраста (младенческого рахита), который однозначно связывается с витамин D-дефицитным состоянием и вторичными по отношению к нему нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Заключительная статья по итогам дискуссии была подготовлена проф. С.В. Мальцевым (г. Казань). По мнению автора, «...именно дефицит Са и фосфатов является основной причиной младенческого рахита. Витамин D-дефицитный рахит также возможен, но значительно реже – это возможно у детей с недостаточной солнечной экспозицией (асоциальные семьи, интернированные дети и др.). В зависимости от причины развития рахитического процесса выделяют 3 формы заболевания: Са-дефицитный, фосфат-дефицитный и витамин D-дефицитный рахит. Причинами дефицита Са и развития Са-дефицитного состояния является прежде всего недостаток Са в пище, особенно при длительном кормлении детей грудным молоком, нарушении всасывания Са при синдроме мальабсорбции».

«...Минимальной профилактической дозой витамина D считается 200 МЕ (Американская академия педиатрии), в Великобритании рекомендуемая профилактическая доза выше – 280 МЕ детям до 4 лет и 340 МЕ – детям до 6 лет. В нашей стране принята как для взрослых, так и для детей профилактическая **доза 400 МЕ в сутки**».

«...Большинство участников дискуссии едины во мнении, что для специфической профилактики рахита у детей, в том числе и недоношенных, необходимо использовать дозы витамина D не выше 400 МЕ, а для лечения младенческого рахита – так называемые «малые дозы» – от 1000 до 2000 МЕ в день в течение 1 месяца. Это дозы, в 5–10 раз превышающие профилактические, с одновременным обеспечением оптимального питания и прогулок на свежем воздухе, способствуют излечению младенческого рахита. Если эффекта нет, а костные проявления прогрессируют, необходимо обследовать больного для установления формы резистентного рахита. А вот каждая форма резистентного рахита лечится по-своему, в зависимости от степени нарушений обмена фосфатов и Са, характера и тяжести нарушений канальцевых функций. Для нормализации или хотя бы улучшения параметров обмена Са и фосфатов надо

использовать большие дозы витамина D (от 10 000 до 50 000 МЕ витамина D в сутки, чаще с солями фосфатов) или метаболиты витамина D (чаще оксидевит), коррегировать другие нарушения гомеостаза – гипокалиемию, ацидоз. Лечение при этих формах Р длительное, но обязательно под контролем уровня Са и фосфатов в крови и моче» [Мальцев С.В. 2008].

В настоящее время практически не применяют спиртовой раствор витамина D из-за содержания в нем больших доз витамина. Кроме того, из-за испарения спирта (при неплотно закрытом флаконе) и увеличения концентрации раствора, возможна передозировка витамина D. Редко сейчас используют и препараты рыбьего жира, так как они имеют специфический вкус и запах, что при приеме внутрь порой вызывает негативную реакцию у ребенка.

При наличии у детей, больных рахитом, сопутствующих острых заболеваний (ОРВИ, пневмония) витамин D следует отменить на период высокой температуры (2-3 дня), а затем продолжить лечение. Профилактическую дозу назначают по окончании курса лечения. Применяют по 200–400 МЕ с ноября по апрель в течение 2–2,5 лет.

При симптомах гипервитаминоза D прием витамина прекращается, назначается обильное питье физиологического раствора, глюкозы в сочетании с витамином А по 10000 МЕ в день на протяжении 2 – 3 недель.

Несомненно, при лечении рахита должна проводиться и необходимая симптоматическая терапия, физиотерапия и другие методы воздействия на организм ребенка.

Эпидемия рахита в 19 столетии была обусловлена недостаточной инсоляцией и дефицитом витамина D. В последующем обогащение молока и некоторых продуктов питания витамином D привело к почти полному исчезновению рахита. Однако в настоящее время можно снова говорить об эпидемии рахита у детей. В дополнение к гиповитаминозу D ощущается дефицит кальция, нарушение метаболизма фосфора. Вновь возрастает необходимость в профилактической коррекции данной патологии [Holick MF. 2006].

В обзоре литературы Holick MF, Chen TC. (2008) подчеркивается, что одной инсоляции недостаточно, чтобы поддерживать достаточный уровень витамина D в организме. Но, в то же время его недостаточно содержат и употребляемые обычно в пищу продукты питания. Это ведет к развитию гиповитаминоза D с

последующим развитием рахита у детей, остеопении и остеопороза - у взрослых. Считается, что возрастает также риск раковых заболеваний, аутоиммунных болезней, гипертонии, инфекционных болезней. При отсутствии адекватного воздействия солнечных лучей показано профилактическое ежедневное применение витамина D₃ в дозе 800-1000 МЕ как у взрослых, так и у детей. Полезен и витамин D₂, чтобы поддерживать в организме необходимые концентрации 25-гидроксивитамина D [Holick MF, Chen TC. 2008].

СИСТЕМНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Некоторые люди со временем замечают, что они стали немного ниже ростом или сутулыми. Это связано с остеопорозом («пористые кости»). В мире остеопороз каждый год приводит к 1,5 миллионам переломов костей, включая 300 000 переломов шейки бедра («невидимая эпидемия XX века»). Остеопороз поражает весь скелет, но особенно кости бедра, предплечья и позвонки. Компрессионные переломы позвонков могут иметь место даже в отсутствие внешнего воздействия — в результате нагрузки, создаваемой собственной тяжестью тела. Остеопороз особенно распространён у пожилых женщин: после 60 лет им страдает каждая четвёртая. У мужчин он возникает вчетверо реже. Дело в том, что до менопаузы (возрастного прекращения менструаций) прочность костей поддерживают эстрогены, а после неё их уровень в организме падает. Эстрогены являются антагонистами паратгормона, который стимулирует повышение концентрации кальция в крови. Это происходит за счёт «вымывания» кальция из костей, следовательно, дефицит женских половых гормонов приводит к уменьшению их прочности. К факторам возникновения вторичного остеопороза относятся: эндокринные нарушения (чрезмерная активность щитовидной железы, усиление функции коры надпочечников, диабет, снижение функции яичников); недостаточность питания и дефицит кальция в пищевом рационе; злоупотребление алкоголем, никотином, кофе (более 5 чашек в день); длительный прием (свыше 4 недель) кортикостероидов, гепарина, антиконвульсантов; генетические факторы; хроническая почечная недостаточность, снижение абсорбции кальция в кишечнике, длительное вынужденное снижение двигательной активности.

Необходимая терминология

Остеобласт — клетка костной ткани, участвующая в образовании ее межклеточного вещества и превращающаяся в остеоцит.

Остеокласт — многоядерная клетка костной ткани, способная резорбировать обызвествленный хрящ и межклеточное вещество костной ткани в процессе развития и перестройки кости.

Остеолиз— рассасывание ограниченного участка кости без последующего замещения другой тканью.

Остеомаляция (остеомаляция голодающих, кишечная, печёночная, пуэрперальная, старческая, юношеская) — размягчение костей с развитием деформаций скелета, обусловленное декальцинацией костной ткани.

Остеопатия. Общее название некоторых дистрофических или диспластических болезней костей.

Остеопения - снижение рентгенологической плотности тел позвонков.

Остеопетроз — утолщение кости за счет увеличения слоя компактного вещества.

Остеопороз - разрежение (рарефикация) кости. По своей сути - это дистрофия костной ткани с определенной перестройкой ее структуры. При этом число костных перекладин уменьшается; часть их искривляется или полностью рассасывается.

Остеопороз гипертрофический. Регионарный остеопороз с утолщением костных перекладин, расположенных по линиям нагрузок на кость.

Остеопороз гормональный развивается в связи с климаксом и локализуется обычно в грудном или поясничном отделах позвоночника.

Остеопороз местный. Остеопороз ограниченного участка кости.

Остеопороз посттравматический. Остеопороз, развивающийся через 10—20 дней после повреждения какого-либо отдела костно-суставного аппарата.

Остеопороз системный. Заболевание, относящееся к группе метаболических остеопатий. Этиология многообразна; факторы часто сочетаются: голодание (недостаточное поступление кальция), избыточное потребление фосфора, гипертиреоз, гипогонадизм, раннее наступление менопаузы, гиперфункция коры надпочечников, алкоголь, курение, чрезмерное потребление кофе, гиподинамия и др.

Остеопороз старческий, остеопороз возрастной, остеопороз сенильный, системный остеопороз, развивающийся при старении, обычно после 50—60 лет.

Кальций теряется через стареющую кожу, ногти, волосы, пот, мочу и экскременты, поэтому в костях постоянно проходит процесс, известный как перемоделирование, в котором маленькие количества старой кости удаляются и на этом месте формируется новая костная ткань.

Остеопороз позвонков рентгенологически сопровождается появлением пятнистости, что соответствует микромозолям. Кроме того, возникают грыжи Шморля - пролабирование хряща в тела позвонков с деформацией позвонков. Возможно возникновение компрессионного перелома тела позвонка даже при физиологической нагрузке. На рентгенограмме позвонки выглядят прозрачными, вследствие истончения и даже исчезновения костных трабекул. Плотность их тени становится такая же, как и окружающих мягких тканей, на фоне которых они мало выделяются. Истончение кортикального слоя трубчатых костей происходит со стороны костномозгового канала, который, как и костномозговые пространства губчатых и плоских костей, заполнены жировым костным мозгом. Атрофия костей черепа сопровождается почти полным отсутствием губчатого слоя, резким истончением кортикальных слоёв. Морфологическое исследование костей при остеопорозе выявляет выраженную rareфикацию (разрежение) костей вплоть до полного исчезновения рисунка спонгиозы. Rareфикация костных структур, уменьшение костной массы, а также снижение прочности кости обусловлено, изменением функции остеобластов и остеоцитов, со снижением их ферментативной активности, что отмечается у людей пожилого возраста или при наличии определённых патологических состояний. При микроскопии отмечается, что в некоторых костных полостях истонченных костных балок исчезают остециты. Как известно, остециты обеспечивают обменные процессы, сохраняя прочность межклеточного вещества. При отсутствии остеоцитов прилежащие парапластические субстанции костных балок не обновляются и хрупкость их возрастает. В связи с этим появляются трещины внутри костных балок. Возникшие микропереломы костных балочек сопровождаются мелкими кровоизлияниями. В последних формируются свертки, которые скрепляют края сломанных костных балок, являясь основой, на которой развиваются регенераторные процессы. Постепенно образуется остеогенная клеточно-волокнистая ткань, которая перестраивается в пластинчатые костные структуры в условиях необходимых для срастания переломов. Однако таких условий, как правило, не бывает потому, что микропереломы возникающие внутри кости не передают пациенту информацию в виде болей, т.к. отсутствуют рецепторы, их передающие. Эти рецепторы находятся в надкостнице. Микротрещины и микропереломы костей, не достигающие надкостницы, малосимптомны и при наличии микропереломов в кости, люди продолжают пользоваться конечностью. В

то же время микропереломы, возникающие и заживающие в условиях физиологической нагрузки, способствуют возникновению переломов рядом лежащих костных балок, на которые падает удвоенная нагрузка и, таким образом, количество микропереломов может увеличиваться. Микроскопия кости позволяет увидеть в атрофированных костях микропереломы разной давности. Причем в шейке бедра они более многочисленны и, как правило, предшествуют основному ее перелому. Края микропереломов, имеющих некоторую давность, соединяются остеогенной клеточно-волокнутой тканью, в которой появляются вначале коллагеновые, а затем и костные структуры. Вокруг разрушенного жирового костного мозга формируются липогрануломы. Микропереломы с большим сроком их возникновения покрыты грубоволокнутой костной мозолью. Появление микропереломов в головке бедра иногда называют остеохондропатией [Осипенкова Т.К., 2003].

Профилактика остеопороза. *Физическая деятельность*, которая обеспечивает определенную нагрузку на кости, заставляет кости сохранять и возможно даже получать эту нагрузку постоянно. Клетки в пределах кости ощущают это напряжение и отвечают тем, что делают кость более плотной.

Другая очень важная функция физической деятельности – это *увеличение силы мышц*. С большей силой мускула, можно избегать падений и ситуаций, которые могут привести к перелому. Делая физическую деятельность привычкой, можно научить себя лучше сохранять равновесие и избегать падений.

Обеспечение необходимого количества витамина D. Организм нуждается в витамине D для усвоения кальция. Недостаточное количество витамина D, ведет к понижению поглощения кальция из пищевых продуктов. В этой ситуации, организм вынужден извлекать кальций из его запасов в скелете, что ослабляет существующую кость и предотвращает формирование сильной, новой кости. Для профилактики остеопороза рекомендуется ежедневно принимать 400 - 800 Международных Единиц (IU=ME) витамина D. Институт Медицины США рекомендует не больше, чем 2 000 ME в день.

Содержание витамина D₃ в некоторых пищевых продуктах: 100 г лосося – 360 ME; один яичный желток – 25 ME; столовая ложка рыбьего жира – 360 ME; 100 г витаминизированного молока – 50 ME.

Обеспечение достаточного количества кальция. Несмотря на разные мнения, относительно молочных продуктов и кальция, ясно одно – адекватное

обеспечение кальцием является ключевым к ослаблению риска остеопороза. Общепринято полагать, что с пищей мы должны получать кальция не менее 1000 мг/день тем, кто старше 19-50 лет; □1 200 мг/день для тех, кто старше 50 лет и 1000 мг/день - для беременных или кормящих взрослых женщин. В Англии считают, что достаточно 700 мг кальция в день лицам в возрасте 19 лет и старше. Можно обычный рацион питания дополнить одним-двумя стаканами молока в день.

Тактика лечения остеопороза. Мнения относительно тактики лечения больных с остеопорозом разноречивы. Использование исключительно препаратов кальция или витамина D недостаточно эффективно. Анаболические гормоны действуют, в основном, на мышечную массу. Эстрогены – сомнительны. Кальцитонин, сам по себе, не останавливает прогрессирования остеопороза.

Заслуживают внимания препараты фтора, поскольку фтор замещает гидроксильные ионы в оксиапатите, приводит к увеличению объема кости, улучшает структуру кристаллической решётки, однако подобный матрикс слабо минерализован, поэтому препараты фтора - оссин, корреберон, тридин, сочетают с назначением активных метаболитов витамина D и препаратов кальция. Лечение фторидами длительное, не менее 2¹/₂ года. Суточная доза глюконата кальция составляет 1,5 г. В связи с тем, что фтор образует с кальцием нерастворимые соединения, прием фтора и кальция нельзя совмещать по времени, и интервал между их приемом должен составлять несколько часов. С препаратами фтора нельзя также одновременно принимать молочные продукты, каши, приготовленные на молоке.

В тех случаях, когда при системном остеопорозе наблюдается гипокальциемия, лечение необходимо дополнять приемом оксидевита (активный метаболит витамина D), что улучшает всасывание кальция в кишечнике. Непременны при лечении больных с остеопорозом лечебная физкультура, физиотерапия. Нарушение процессов ремоделирования у больных с остеопорозом исключает возможность хирургического лечения переломов шейки бедренной кости или других переломов без предшествующего и последующего консервативного лечения.

Дефицит витамина D в сыворотке крови у женщин связан с вторичным гиперпаратиреозом, увеличенным кругооборотом костной ткани и её потерей с повышенным риском перелома кости. Представляет интерес характер

распространенности недостатка кальцитриола у женщин в периоде после менопаузы. Большое эпидемиологическое исследование с участием 1195 женщин, в возрасте более чем 50 лет, проведено в Бельгии; определялись гидроксивитамин D [25(O)₂] и гормон паращитовидной железы. Результаты исследования показали, что средний уровень 25 (O) D был 52,5 наномоль/л. Дефицит кальцитриола выявлялся по созданным из обследованных лиц группам в 91,3%, 87,5%, 43,1% и 15,9%. Женщины, кто применял витамин D-добавки с кальцием или - без, имели более высокие концентрации 25 (O) D. После менопаузы дефицит витамина D в организме выявляется в бóльшем проценте случаев [Neuprez A, et al 2007]. Недостаток в крови витамина D так же был обнаружен у 943 здоровых городских жителей и у 205 жителей села в Индии. Ежедневное потребление кальция и городским, и сельским населением было весьма низким по сравнению с рекомендованным [Harinarayan CV, et al 2007].

Мета-анализ рандомизированных исследований дал основание R.Marcus et al. (2002) полагать, что наиболее эффективно при переломах костей, остеопорозом обусловленных, применять кальций в сочетании с витамином D [Marcus R. et al 2002].

В целом, лечение остеопороза ориентировано на снижение потери костной ткани с одновременной активацией процессов ее формирования. С этой целью используются: препараты половых гормонов (эстрогены и гестагены, в виде моно-, двух- и трехфазных препаратов; эстрогены и андрогены), кальцитонин, бисфосфонаты, витамин D.

ВИТАМИН D И АНТИОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ

Отмечено, что витамин D угнетает рост раковых клеток в простате *in vitro* [Porojnicu A.C. et al 2007]. *In vivo*, в эксперименте также доказано, что гормональная форма витамина D – 1 α, 25-дигидроксивитамин D (кальцитриол) уменьшает прогрессирования рака предстательной железы, особенно ярко это показано для профилактики метастазирования и в целом для профилактики этого вида опухолей. Доказано, что физиологически активный метаболит витамина D гормон 1,25-дигидроксивитамин D₃ является главным регулятором кальциевого гомеостаза и играет роль в регулировании быстрого увеличения и дифференцирования клеток, включая клетки рака предстательной железы

[Schwartz G.G. et al 1997; Levy Y. et al 1998]. Полагается, что рак предстательной железы обусловлен нарушением обмена андрогенов, но имеется все больше доказательств в пользу подавляющего влияния на рост и дифференцирование раковых клеток $1\alpha,25$ -дигидроксивитамина D_3 . Уже получены доказательства лечебного эффекта витамина D_3 при раке предстательной железы у пациентов [Miller G.J. 1998; Kivineva M. et al 1998]. Кальцитриол, гормонально активная форма витамина D, ингибирует рост и развитие многих раковых образований используя различные механизмы. Так, ингибирование роста рака простаты осуществляется путем воздействия на белок 3 (IGFBP-3); простагландин, причем на последний, тремя разными путями; на ферменты циклогеназу и дегидрогеназу с 15 простагландинами и др. В целом, кальцитриол на рак простаты действует очень многими путями, оказывая лечебный и профилактический эффекты [Krishnan A.V. et al 2007].

Обсуждается вопрос о применении простагландина при лечении больных с раком простаты, используя комбинацию кальцитриола и генистейна. Как известно, оба препарата обладают антипролиферативными свойствами. Кальцитриол ингибирует путь простагландина в раковой клетке тремя отдельными способами: уменьшая экспрессию циклооксигеназы 2 (COX-2); стимулируя 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) и снижая чувствительность рецепторов (PGE (2) и (PGF(2 α)). Эти действия кальцитриола приводят к уменьшению уровня биологически активного простагландина PGE (2) и, в конечном итоге, к ингибированию роста раковой клетки простаты. Генистейн, главный компонент сои, мощный ингибитор деятельности CYP24, фермента, который предваряет метаболизм кальцитриола. Это ведет к увеличению его полужизни, таким образом расширяя действие всего кальцитриола и оказывая синергестический эффект [Swami S, 2007].

Синтезированные аналоги кальцитриола с двумя побочными цепочками в C-20 III. epimeric показали противоопухолевую активность на модели рака толстой кишки [Maehr H. et al 2007]. Кальцитриол - антипролиферативная продифференциация секостероидов, оказывает защитную роль при некоторых видах рака. В данном исследовании изучалось воздействие кальцитриола и CYP27B1 на клетку человеческой хориокарциномы в культуре. Показано, что в JEG-3 клетках продукция кальцитриола уменьшена из-за CYP27B1 дисрегуляции и низкого содержания белка [Avila E. et al 2007]. Активный метаболит витамина D_3 (1

alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃, кальцитриол) обладает мощным антиопухолевым эффектом в пробирке и в естественных условиях. Противораковый эффект на сквамозной карциноме в культуре клетки обнаружен и у других метаболитов [Alagbala A.A. et al 2007].

Проведенные в Норвегии исследования выявили содружественные сезонные колебания содержания кальцитриола в крови и частоты рака легкого. Предполагается, что подобным образом можно прогнозировать зимний рост количества больных не только с раком легкого, но и с раком толстой кишки и простаты.

Антипролиферативный 1alpha-25-Dihydroxyvitamin D₃ (кальцитриол), биологически активный метаболит витамина D, как известно, регулирует уровни кальция и фосфата в метаболизме кости. Это, как установлено, влияет, через витамин D-зависимый рецептор, на скорость роста и дифференциацию клеток карциномы [Cordes T. et al 2006].

Как сообщается в американском журнале *"American Journal of Epidemiology"* повышенное употребление витамина D в различных вариантах и нормальное количество времени проведенных на солнце могут уменьшить риск рака молочной железы более чем на 20%. Эффект не зависит от рецепторного вида рака. Витамин D может уменьшить риск для чувствительного к гормону эстроген-рецептора и прогестерон-рецептора. В Канаде сравнивались 759 женщин с раком груди и 1135 здоровых женщин на предмет употребления ими витамина D. Ученые обнаружили снижение на 24% риска с увеличенным потреблением витамина D для ER положительных и PR положительных опухолей. Специфично риск для рецептор-отрицательных опухолей (ER- и PR-) был снижен на 26%, а смешанные (ER+ и PR-) на 21% среди тех, кто употреблял большие количества витамина D. Предыдущие исследования предполагали, что витамин D в высоких дозах снижает риск рака груди на 70%. [Blackmore KM, et al, 2008].

Кальцитриол - мощный антипролиферативный агент против опухолевых клеток *in vitro*. Показан положительный эффект аналогов кальцитриола - PRI-1906 и PRI-2191, как потенциально противоопухолевых препаратов, на человеческой крупноклетчатой карциноме легкого A549, на крысиной меланоме B16, человеческом раке толстой кишки SW707, лейкемии мыши WEHI-3, на нормальных клетках.

Кальцитриол, который является самой активной формой витамина D,

вовлечен в ключевые регулирующие процессы типа быстрого увеличения, дифференцирования и апоптоза в широком разнообразии клеток. Введение витамина D-производных может использоваться как вспомогательная терапия для рака легкого. При исследованиях, проведенных в Норвегии, отмечено, что максимальный уровень кальцитриола в сыворотке крови отмечается между июлем и сентябрем, и на 20-120% выше, чем соответствующий зимний уровень. Недавно была выдвинута гипотеза, что сезонное изменение кальцитриола в крови можно было бы использовать для прогноза возникновения раковых поражений толстой кишки, легких, рака простаты и для ходжинской лимфомы в Норвегии. Интересен тот факт, что результаты химиотерапии и оперативных вмешательств по поводу рака легких, толстой кишки, простаты лучше, если диагностика и лечение осуществлены в летние месяцы. Это могло бы быть следствием более высокого уровня витамина D в крови. [Pelczynska M. 2006].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОСВЯЗИ ВИТАМИНА D₃ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Взаимосвязь между дефицитом витамина D и онкологическим риском, основанная на анализе молекулярной и клеточной физиологии человека, представлена в аналитической работе Торшина И.Ю. и Громовой О.А., (2008) в виде своеобразной физиологической модели. Важен тот факт, что взаимодействие между генетическими факторами и факторами окружающей среды, описываемые моделью, подтверждаются данными доказательной медицины. Каждый из факторов включенных в сформулированную качественную модель может значительно влиять на терапевтическую эффективность витамина D наблюдаемую в клинических исследованиях.

Обращают на себя внимание следующие положения:

1) Физиологическая обеспеченность витамином D повышает противораковый иммунитет и уменьшает выживаемость раковых клеток. По всей видимости, данный эффект связан с иммуномодулирующей активностью рецептора витамина D и его агонистов, т.е. различных форм витамина.

2) Защитный эффект витамина D против развития рака следует из его роли как транскрипционного фактора, который регулирует рост клеток, дифференцировку, апоптоз и других клеточные механизмы вовлеченные в

развитие опухолей [Ingraham BA, et al 2008].

3) Сведения из фундаментальных исследований по клеточной биологии подтверждаются многочисленными данными доказательной медицины. Так, в течение четырех лет клинических испытаний, дотации витамина D (1100 МЕ/сутки) приводят к снижению относительного риска заболеваемости раком на 60% [Larre JM, et al 2007]. Заболеваемость раком поджелудочной железы в выборке из более чем 120000 человек сократилась на 43% [Skinner HG, et al 2006]. Недавнее эпидемиологическое исследование, включившее не менее 4 млн. человек из 13 стран, показало весьма значительное различие заболеваемостью раком между «более солнечными» и «менее солнечными» странами [Tuohimaa P, et al 2007].

4) Взаимосвязь между приемом терапевтических доз витамина D и уменьшением риска онкологических заболеваний многостадийна и включает ряд дополнительных факторов которые могут повлиять на терапевтическую онкопротективную эффективность препаратов на основе витамина D; например, суммарный уровень УФ облучения данного пациента, уровни экспрессии генов гидроксилаз, наличие веществ ингибирующих гидроксилазы, метаболическая активность печени и почек, полиморфизмы генов гидроксилаз, транспортного белка и рецептора и т. д.

5) Не менее важное влияние на антионкологическую эффективность конкретного препарата на основе D₃ имеет способ производства препарата. Например, препарат Вигантол (представляемый на российском рынке компанией Никомед) является точной синтетической копией холекальциферола и не содержит побочных примесей. В то же время, большинство витамин D-содержащих препаратов производятся на основе натуральных продуктов (например, рыбьего жира) и содержат различные примеси. Данные примеси могут присутствовать в препаратах и БАДах на основе натурального рыбьего жира как вследствие загрязнения исходного сырья (ртуть, диоксины, полихлорбифенолы и пестициды), так и в результате прогоркания рыбьего жира и образования канцерогенных аддуктов (эпоксидов, альдегидов, кетонов, гидроксикислот). Эти примеси не только могут отрицательно влиять на терапевтическую активность конкретного препарата витамина D но и приводить к увеличению онкориска [Twombly R. 2006; Wactawski-Wende J, et al 2006].

6) В сформулированной нами модели известные антионкологические эффекты витамина D (уменьшение риска возникновения заболевания,

уменьшение интенсивности заболевания, уменьшение онкологической смертности) объединены. Модель не ограничена какой-либо конкретной разновидностью рака. Возможность проведения подобного рода обобщений связана с тем, что практически любой антионкологический эффект витамина D обусловлен иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью активированного рецептора витамина D.

7) VDR (рецептор витамина D) экспрессируется во многих клетках иммунной системы: моноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах, и В-лимфоцитах. Активация транскрипции посредством VDR в этих и других типах клеток имеет антипролиферативный, продифференцирующий и иммуномодулирующий эффекты [Nagpal S, et al 2005].

8) VDR индуцирует регулирующие Т-клетки, а также воздействует на секрецию цитокинов [Nagpal S, et al 2005].

9) Агонисты VDR также увеличивают активность Т-киллеров и повышают активность макрофагов. Сигнал от VDR достигает NF-каппа-B-транскрипционного фактора, регулирующего дифференцировку и рост клеток [Martin S. 2007].

10) Так как рецепторы витамина D представлены практически во всех тканях тела, механизмы антионкологического воздействия витамина схожи для различных тканей. Однако, степень активации вышеупомянутых процессов рецептором витамина D зависит от ряда дополнительных факторов.

На основе систематического анализа биологической функции витамина D, мы сформулировали качественную модель взаимосвязи между риском онкологических заболеваний и витамином D (Рис.13).

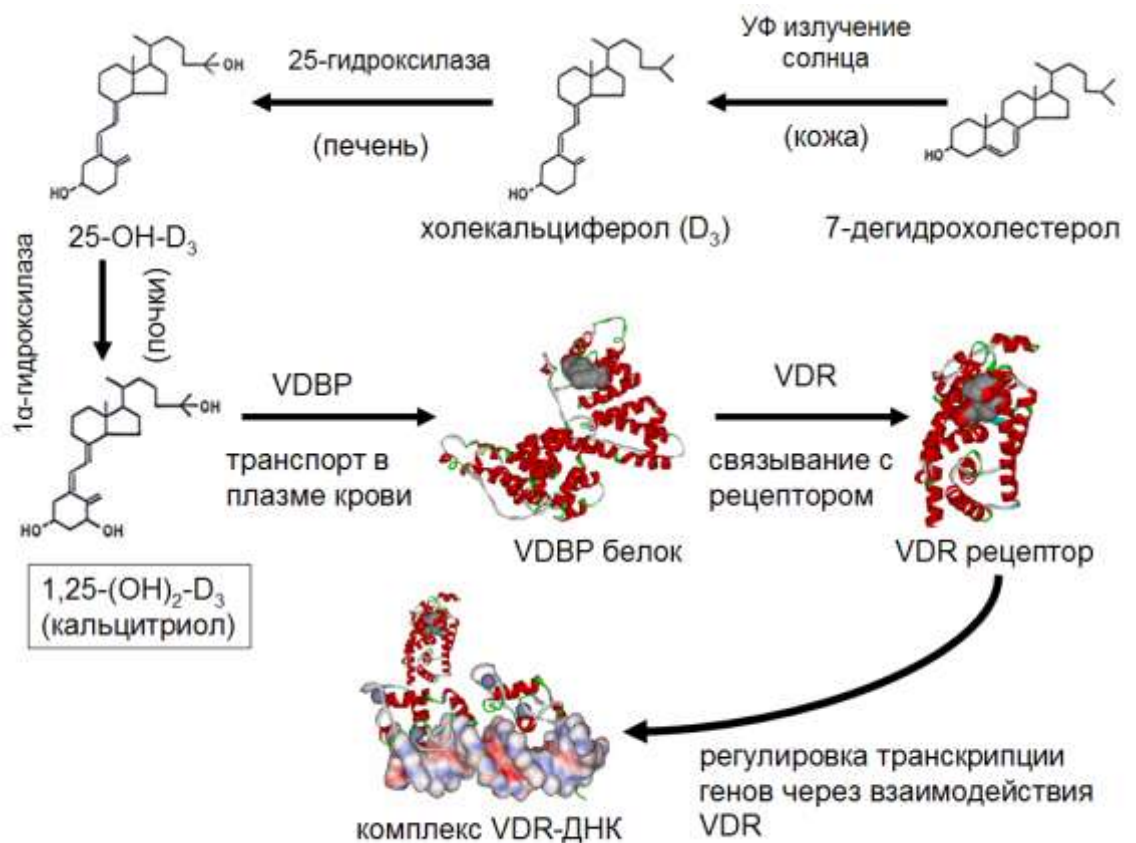


Рис. 12. Молекулярные механизмы метаболизма витамина D₃

Данная диаграмма включает основные молекулярные механизмы воздействия витамина D, хотя не отражает, например, полиморфизмы в генах гидроксилаз которые, потенциально, также могут влиять на биотрансформации витамина D и, следовательно, на биодоступность активных форм витамина.

Как видно из рис. 13, иммуномодулирующие эффекты витамина D опосредуются рядом дополнительных факторов. Эти факторы определяют, прежде всего, уровни витамина D в плазме крови а также степень активации рецептора витамина D. Учет этих факторов принципиален для адекватного планирования последующих исследований по терапевтическим эффектам витамина D и для получения достоверных положительных результатов.

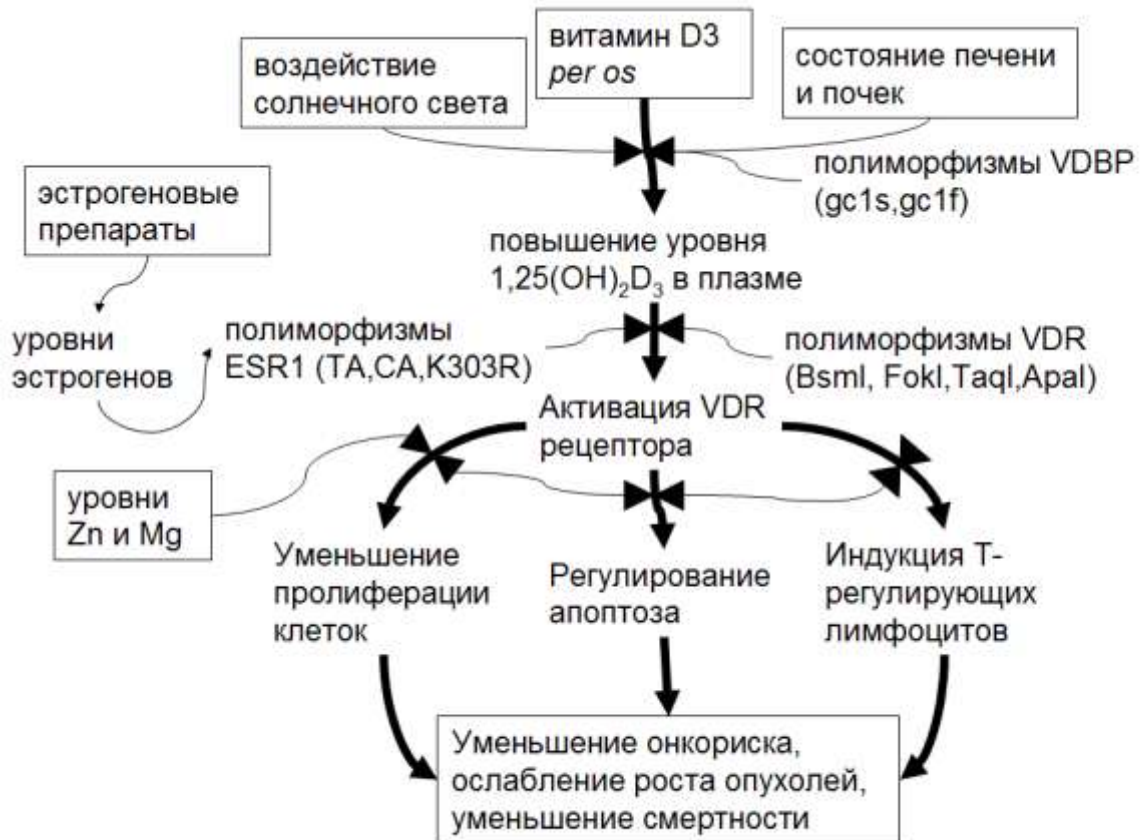


Рис. 13. Антионкологический эффект витамина D. ESR1 - эстроген рецептор; VDBP - витамин D-связывающий транспортный белок; VDR - витамин D-рецептор. Символ «▶◀» отображает зависимость эффекта от дополнительных условий.

ВИТАМИН D И ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ТУБЕРКУЛЁЗУ

Известно, что дефицит витамина D играет важную роль в развитии внелегочного туберкулёза. Существует гипотеза, что эмигранты из стран тропического пояса заражаются туберкулёзом в стране своего рождения. Однако, благодаря высокой степени инсоляции, в их организме образуется большое количество витамина D. При переезде в страны Европы и Северной Америки, где климат более умеренный и степень инсоляции значительно ниже, чем в странах Азии, Африки и Латинской Америки, откуда эмигранты прибыли, у этих людей снижается содержание в организме витамина D. Поэтому у них остро проявляются симптомы туберкулёза. Эта гипотеза нуждается в подтверждении конкретными измерениями уровней витамина D в организме подобных больных [Davies P.D.O. 1997].

При обследовании 178 больных активным туберкулёзом легких (Department of Respiratory Medicine, Guy's and St Thomas' Foundation Trust, London, UK.) было установлено, что у больных туберкулёзом легких в крови существенно ниже уровень витамина D, чем в контрольной группе (20.1 против 30.8 nmol/l, 95 % CI 7.1 к 14.3; P <0.001). Не выявлено корреляции между содержанием витамина D в крови и пигментацией кожи. У больных туберкулёзом отсутствовала динамика концентрации витамина D крови в зимне-летние месяцы [Sita-Lumsden A, et al, 2007].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D

И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

1. При приеме препаратов, понижающих уровень холестерина, нужно принимать во внимание, что они могут нарушать всасывание жиров и жирорастворимых витаминов, поэтому прием витамина D должен осуществляться в разное время с гиперлипидемическими средствами.

2. Прием минеральных слабительных средств препятствует всасыванию витамина D, а синтетические слабительные могут нарушать обмен витамина D и кальция.

3. Кортикостероидные гормоны способствуют выведению витамина D из организма, а также нарушают всасывание и обмен кальция.

4. Барбитураты и дифенин нарушают нормальный обмен витамина D, вследствие чего могут развиваться рахит и остеомаляция у взрослых.

5. Некоторые противотуберкулезные препараты (парааминосалицилат) могут изменять обмен витамина D и нарушать баланс кальция и фосфора.

6. Препараты витамина D иногда снижают эффективность сердечных гликозидов.

7. Антациды и стероидные гормоны (кортизон) влияют на всасывание витамина D.

8. Прием витамина D в значительных дозах может приводить к дефициту железа. Это объясняется тем, что витамин D стимулирует поглощение кальция в кишечнике, кальций конкурирует за всасываемость с

железом.

9. Витамин D стимулирует всасывание в кишечнике магния.

10. Нормальный метаболизм витамина D в печени (где активируются предшествующие формы) невозможен при недостатке витамина E.

женский форум

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время считается, что главным показанием к D-витаминотерапии остаётся всё же исключительно диагностика дефицита этого витамина в организме. Следует отметить, что дефицит витамина D очень часто сопутствует многим патологическим состояниям: туберкулез, некоторые виды опухолей (рак простаты, легких, рак груди, ходжкинская лимфома), остеопороз, остеомалация, атеросклероз и т.д. Поэтому, врачебная логика при решении вопроса о включении витамина D в терапию должна руководствоваться, к примеру, не установлением диагноза рака простаты и, следовательно, назначения витамина D, а фактом установления дефицита витамина D при раке простаты и, следовательно, назначения препаратов витамина D.

Препараты этого витамина целесообразно использовать как симптоматическое средство при многих заболеваниях, в том числе и упомянутых нами выше. Можно применять их и «вслепую», т.е. без определения концентрации витамина D в сыворотке крови. В таком случае оправдано применение только физиологических «малых» доз. В противном случае необходимо опасаться передозировки препарата!

Существуют неоднозначные мнения по синтезу витамина D кожей. Предполагается, что этот источник витамина более важен для организма в сравнении с пищевым и он обеспечивает от 20% до 80-100% необходимой суточной дозы витамина D в сутки. Несомненно, что большое значение имеют географический, временной, погодный и многие другие факторы, даже пигментация кожи, солнцезащитные кремы и национальные особенности одежды [Holick MF. 2007]. По мнению этого автора, необходимый уровень содержания 25 (O) D₃ в сыворотке крови на уровне и более 50 нмоль/л (20 нанограммов/мл) может быть достигнут лишь при приеме 800-1000 МЕ витамина D в сутки. Следует

полагать, что недостаток солнечного облучения является главной причиной дефицита витамина D в организме. Такого же мнения придерживаются и другие исследователи. В отсутствии адекватного воздействия солнца, необходимо, по крайней мере, 800-1000 МЕ витамина D ежедневно, чтобы достигнуть уровня содержания 25-гидроксивитамина D₃ более 75 нмоль/л, или 30 нанограммов/мл в сыворотке крови, как у взрослых, так и у детей. [Johnson MA, Kimlin MG. 2006. Holick MF, Chen TC. 2008]. За прошедшие два десятилетия стало ясно, что витамин D, по сути – витамин света, важен не только для метаболизма кальция и состояния костей, но и играет важную роль в снижении риска многих заболеваний, например, диабета 1 типа, ревматоидного артрита, рака, коронарного атеросклероза, ряда инфекционных заболеваний и др. [Kimlin MG. 2008]. Это обусловлено, как установлено, тем обстоятельством, что все ткани и клетки в организме имеют витамин D рецептор, реагирующий на 1,25-dihydroxyvitamin D. Открытие того факта, что толстая кишка, легкие, простата, макрофаги, кожа также имеют ферментативные механизмы, связанные с 1,25-dihydroxyvitamin D₃, который способен непосредственно или косвенно воздействовать на более чем 200 различных генов, ответственных за множество биологических процессов, обеспечивает лучшее понимание значимости витамина D как эссенциального нутриента [Holick MF. 2008]. Полагают, что синтез 25(OH)D₃ различными тканями и обеспечивает противораковый эффект витамина D. Например, женщины с установленным дефицитом витамина D имели повышенный (252%) риск формирования рака прямой кишки. В группе обследованных женщин, получавших 1500 мг/день кальция и 1100 МЕ/день витамина D, риск развития рака был менее 60% [Holick MF. 2008].

Проведено исследование, при котором сравнивались разные методы введения витамина D: 600 МЕ ежедневно, 4 200 МЕ еженедельно или 18 000 МЕ ежемесячно. Результаты исследования свидетельствовали о том, что ежедневное введение витамина более эффективно, чем еженедельное или ежемесячное [Holick MF. 2008]. Экспериментально установлено, что между дозой ультрафиолетового облучения и синтезом холекальциферола существует нелинейное взаимоотношение. Так, например, две минимальные эритемные дозы способствуют синтезу 1,84 мкг/мл холекальциферола, а четыре – 2,81 мкг/мл. Помимо этого, производство холекальциферола ограничено начальной концентрацией в коже его предшественника - 7-дегидрохолестерол, 7-DHC.

Иными словами, как делают вывод авторы исследования, увеличение времени УФ-воздействия не ведёт к пропорциональному увеличению синтеза холекальциферола [Olds WJ, et al 2008].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев С.В., Пивоваров Ю.П. Экология человека. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 640 с.
2. Бауман В.К. Биохимия и физиология витамина D. Рига, "Зинатне". 1989. – С.38-51.
3. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина. 1990. – С.140-143.
4. Бонитенко Ю.Ю.; Алымова Т.Б.; Ганеев А.А.; Исидоров В.А.; Каташкова Г.Д.; Оксас А.Е. "Семейное" отравление витамином D. Клин. мед. 1995. №6. С.55-57.
5. Витамины. Под ред. М.И.Смирнова. М.: "Медицина". 1974. 496 с.
6. Интернет. Регистр лекарственных средств России. РЛС®. 2000-2008. <http://www.rlsnet.ru/>.
7. Интернет. Химическая энциклопедия. <http://www.xumuk.ru/>.
8. Интернет. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>.
9. Коровина Н. А., Захарова И. Н.. Современные подходы к профилактике и лечению рахита у детей. Лечащий Врач. 2003. 02 (<http://www.lvrach.ru/doctore/2003/02/4530068/>).
10. Мальцев С.В. Итоги дискуссии о рахите. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2008. 87. 02.
11. Осипенкова Т.К. Морфология остеопороза. Российский биомедицинский журнал. 2003. Том 4, ст. 59. С.79-80.
12. Пуртова Л.Л.; Кляшев С.М.; Рычков А.Ю.; Борисова Н.Д.; Мельников А.А. Уровень гиперкальциемии и патология сердечно-сосудистой системы у больных с отравлением витамином D₃ (кальциферолом). Диагност., лечение и профилактика. серд.-сосуд. заболев. Новосибирск. 1996. - С.171-172.
13. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России», Москва, Россия, 2008.
14. Теппермен Дж, Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Москва. "Мир", 1989. – С.621-631.
15. Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Громова О.А. Компьютерное моделирование биологической активности производных витамина D₃ с различной липофильностью через расчет энергий связывания с рецептором, Клиническая фармакология и доказательная медицина, 2008, N1.
16. Хендерсон Дж.М. Патофизиология органов пищеварения. Пер. с англ. – М. – СПб.: "Издательство БИНОМ". – "Невский Диалект", 2-е изд., испр., 1999. – С.135, 139-145.
17. Alagbala AA, Johnson CS, Trump DL, Posner GH, Foster BA. Antitumor Effects of Two Less-Calcemic Vitamin D Analogs (Paricalcitol and QW-1624F(2)-2) in Squamous Cell Carcinoma Cells. Oncology. 2007 Jan 18;70(6):483-492. [PubMed abstract].
18. Alpert PT, Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. Biol Res Nurs. 2007 Oct;9(2):117-29.

19. Avila E, Diaz L, Barrera D, Arranz C, Halhali A, Larrea F. Metabolism of vitamin D in the human choriocarcinoma cell line JEG-3. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2007 Jan 23. [PubMed abstract].
20. Blackmore KM, Lesosky M, Barnett H, Raboud JM, Vieth R, Knight JA. Vitamin D from dietary intake and sunlight exposure and the risk of hormone-receptor-defined breast cancer. *Am J Epidemiol.* 2008 Oct 15;168(8):915-24.
21. Brown, J., Bianco, J.I., McGrath J.J., and Eyles, D.W. 2003. *Neurosci Lett.*, 343, 139-143.
22. Cordes T, Diesing D, Becker S, Diedrich K, Reichrath J, Friedrich M. Vitamin D-metabolism in the human breast cancer cell line MCF-7. *Anticancer Res.* 2006 Jul-Aug;26(4A):2749-53. [PubMed abstract].
23. Davies P.D.O. Vitamin D theory gets another airing. *Int. J. Tuberc. and Lung Disease.* 1997. №6. – P.584.
24. Du Xueqin; Greenfield Heather; Fraser David R.; Ge Keyou. Osteoporotic X-ray signs and calcium intake among Beijing adolescent girls. *Proc. Nutr. Soc.* 1997. № 3. – P.297.
25. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, Newmark H, Holick MF, Garland FC. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):708-11.
26. Gannage Yared M.H; Tohme A.; Halaby G. L'hypovitaminose D, probleme mondial majeur de sante publique. [Hypovitaminosis D: a major worldwide public health problem]. *Presse-Med.* 2001 Apr 7; 30(13): 653-658.
27. Geissler C., Powers H. *Human Nutrition*, Edinburgh. 2006; 763 P.
28. Harinarayan CV, Ramalakshmi T, Prasad UV, Sudhakar D, Srinivasarao PV, Sarma KV, Kumar EG. High prevalence of low dietary calcium, high phytate consumption, and vitamin D deficiency in healthy south Indians. *Am J Clin Nutr.* 2007 Apr;85(4):1062-7.
29. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):1080S-6S.
30. Holick MF. Does vitamin D3 dosing schedule influence treatment efficacy in nursing home residents with vitamin D deficiency? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Dec;4(12):656-7.
31. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.* 2007;24(12):1017-29.
32. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med.* 2008 Dec;29(6):361-8.
Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Sep;3(5):1548-54.
33. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006 Aug;116(8):2062-72.
34. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, Salameh W, Ameri A, Tannenbaum AD. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):677-81.
35. Ingraham B.A, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):139-149.
36. Johnson MA, Kimlin MG. Vitamin D, aging, and the 2005 Dietary Guidelines for Americans. *Nutr Rev.* 2006 Sep;64(9):410-21.
37. Kimlin MG. Geographic location and vitamin D synthesis. *Mol Aspects Med.* 2008

Dec;29(6):453-61.

38. Kivineva M.; Blauer M.; Syvala H.; Tammela T.; Tuohimaa P. Localization of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor (VDR) expression in human prostate. *J.Steroid.Biochem.Mol.Biol.* 1998 Aug; 66(3). P.121-127.
39. Krishnan AV, Moreno J, Nonn L, Malloy P, Swami S, Peng L, Peehl DM, Feldman D. Novel pathways that contribute to the anti-proliferative and chemopreventive activities of calcitriol in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Jan 15. [PubMed abstract].
40. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1586-1591.
41. Levy Y., Knutson J.C., Bishop C., Shany S. The novel analog 1,24(S)-dihydroxyvitamin D₂ is as equipotent as 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in growth regulation of cancer cell lines. *Anticancer.Res.* 1998 May-Jun; 18(3A). P.1769-1775.
42. Losel, R., and Wehling, M. 2003. *Nature Revs Mol. Cell Biol.*, 4, 46-55.
43. Maehr H, Uskokovic M, Adorini L, Penna G, Mariani R, Panina P, Passini N, Bono E, Perego S, Biffi M, Holick M, Spina C, Suh N. Calcitriol derivatives with two different side chains at C-20 III. *J. Steroid. Biochem Mol. Biol.* 2007 Jan 23.
44. Marcus R., Wong M., Heath H., III and Stock J.L. Antiresorptive Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Comparison of Study Designs and Outcomes in Large Clinical Trials with Fracture as an Endpoint. *Endocrine Reviews* 2002. 23.(1):16-37.
45. Martin S. New agents in clinical oncology. // *IDrugs.* — 2007 Feb;10(2): — 99-101.
46. Miller G.J. Vitamin D and prostate cancer: biologic interactions and clinical potentials. *Cancer Metastasis Rev.* 1998-99; 17(4). P.353-360.
47. Nagpal, S, Songqing N, and Radhakrishnan, R (2005) Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands Full Text *Endocrine Reviews* 26 (5): 662-687.
48. Neuprez A, Bruyere O, Collette J, Reginster JY. Vitamin D inadequacy in Belgian postmenopausal osteoporotic women. *BMC Public Health.* 2007 Apr 26;7:64.
49. Ods WJ, McKinley AR, Moore MR, Kimlin MG. In vitro model of vitamin D₃ (cholecalciferol) synthesis by UV radiation: dose-response relationships. *J Photochem Photobiol B.* 2008 Nov 13;93(2):88-93.
50. Pelczynska M, Switalska M, Maciejewska M, Jaroszewicz I, Kutner A, Opolski A. Antiproliferative activity of vitamin D compounds in combination with cytostatics. *Anticancer Res.* 2006 Jul-Aug;26(4A):2701-5. [PubMed abstract].
51. Porojnicu AC, Robsahm TE, Dahlback A, Berg JP, Christiani D, Bruland OS, Moan J. Seasonal and geographical variations in lung cancer prognosis in Norway Does Vitamin D from the sun play a role? *Lung Cancer.* 2007 Jan 4. [PubMed abstract].
52. Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2008 Feb;82(2):102-7.
53. Schwartz G.G.; Wang M.H.; Zang M.; Singh R.K.; Siega G.P. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D (calcitriol) inhibits the invasiveness of human prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1997 Sep; 6(9). P.727-732.
54. Sita-Lumsden A, Laphorn G, Swaminathan R, Milburn HJ. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. *Thorax.* 2007 Nov;62(11):1003-7.
55. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(9):1688-1695.

56. Swami S, Krishnan AV, Moreno J, Bhattacharyya RB, Peehl DM, Feldman D. Calcitriol and genistein actions to inhibit the prostaglandin pathway: potential combination therapy to treat prostate cancer. *J Nutr.* 2007 Jan;137(1):205S-10S. [PubMed abstract].
57. Tuohimaa P, Pukkala E, Scelo G, Olsen JH, Brewster DH, Hemminki K, Tracey E, Weiderpass E, Kliewer EV, Pompe-Kirn V, McBride ML, Martos C, Chia KS, Tonita JM, Jonasson JG, Boffetta P, Brennan P. Does solar exposure, as indicated by the non-melanoma skin cancers, protect from solid cancers: vitamin D as a possible explanation. *Eur J Cancer.* 2007;43(11):1701-12.
58. Twombly R. Negative Women's Health Initiative findings stir consternation, debate among researchers. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(8):508-510.
59. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, Margolis KL, Ockene JK, Phillips L, Potters L, et al Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(7):684-69.

