

Клинико-фармакологические аспекты применения витамина D: от известных фактов к поиску новых мишеней

О.Ю.Климова^{✉1}, Н.Г.Бердникова^{1,2}, Р.Е.Казakov³

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБУЗ Городская клиническая больница №23 им. И.В.Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы. 119027, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11;

³ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. 127051, Россия, Москва, Петровский б-р, д. 8

Витамин D не только занимает важнейшее место в регуляции кальциево-фосфорного гомеостаза, но и обладает множеством «внекостных» эффектов. Выявленная в эпидемиологических исследованиях взаимосвязь между дефицитом витамина D и развитием разных заболеваний в настоящее время проходит изучение в рандомизированных клинических исследованиях. Выраженность клинических эффектов витамина D может зависеть от генетического полиморфизма VDR (рецепторов витамина D), экспрессирующихся более чем в 40 тканях-мишенях. Для профилактики и лечения витамин D-дефицитных состояний рекомендуются инсоляция и применение препаратов витамина D, в частности, его активного метаболита альфакальцидиола.

Ключевые слова: витамин D, паратиреоидный гормон, кальцитриол, кальцитриол, VDR, остеопороз, холекальциферол, эргокальциферол, альфакальцидол.

✉oklimova2009@gmail.com

Для цитирования: Климова О.Ю., Бердникова Н.Г., Казakov Р.Е. Клинико-фармакологические аспекты применения витамина D: от известных фактов к поиску новых мишеней. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 109–116.

Clinical and pharmacological aspects of the use of vitamin D: from the known facts to look for new targets

O.Yu.Klimova^{✉1}, N.G.Berdnikova^{1,2}, R.E.Kazakov³

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

²I.M.Davidovskiy City Clinical Hospital №23. 119027, Russian Federation, Moscow, ul. Iauzskaya, d. 11;

³Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127051, Russian Federation, Moscow, Petrovskiy b-r, d. 8

Vitamin D not only occupies an important place in the regulation of calcium-phosphorus homeostasis, but also has many "non-bone" effects. Revealed in epidemiological studies the link between vitamin D deficiency and the development of various diseases is currently under study in randomized clinical trials. Severity of clinical effects of vitamin D may be dependent on the genetic polymorphism of VDR (vitamin receptors D), over-expressed in the 40 target tissues. For the prevention and treatment of vitamin D-deficient conditions and insolation recommended application of vitamin D, in particular, its active metabolite alfacalcidol is used.

Key words: vitamin D, parathyroid hormone, calcidiol, calcitriol, the VDR, osteoporosis, cholecalciferol, ergocalciferol, alfacalcidol.

✉oklimova2009@gmail.com

For citation: Klimova O.Yu., Berdnikova N.G., Kazakov R.E. Clinical and pharmacological aspects of the use of vitamin D: from the known facts to look for new targets. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 109–116.

В последние годы не утихает дискуссия о необходимости применения витаминов; обсуждаются вопросы не только их эффективности, режимов дозирования и потенциальных профилактических возможностей, но и профиля их безопасности. Неудивительно, что под пристальным вниманием оказался и витамин D.

Ранее витамину D отводилась довольно пассивная роль в обеспечении всасывания кальция в кишечнике и эффективного действия паратиреоидного гормона (ПТГ). В настоящее время витамин D рассматривается как гормон, отвечающий за кальциевый гомеостаз и обладающий многочисленными эффектами, не связанными с обменом кальция. Наличие рецепторов к витамину D (vitamin D receptor – VDR) не только в тканях-мишенях (кишечнике, костях, почках), но и других органах и тканях позволяет предположить наличие дополнительных функций витамина D, выходящих за пределы регуляции кальция.

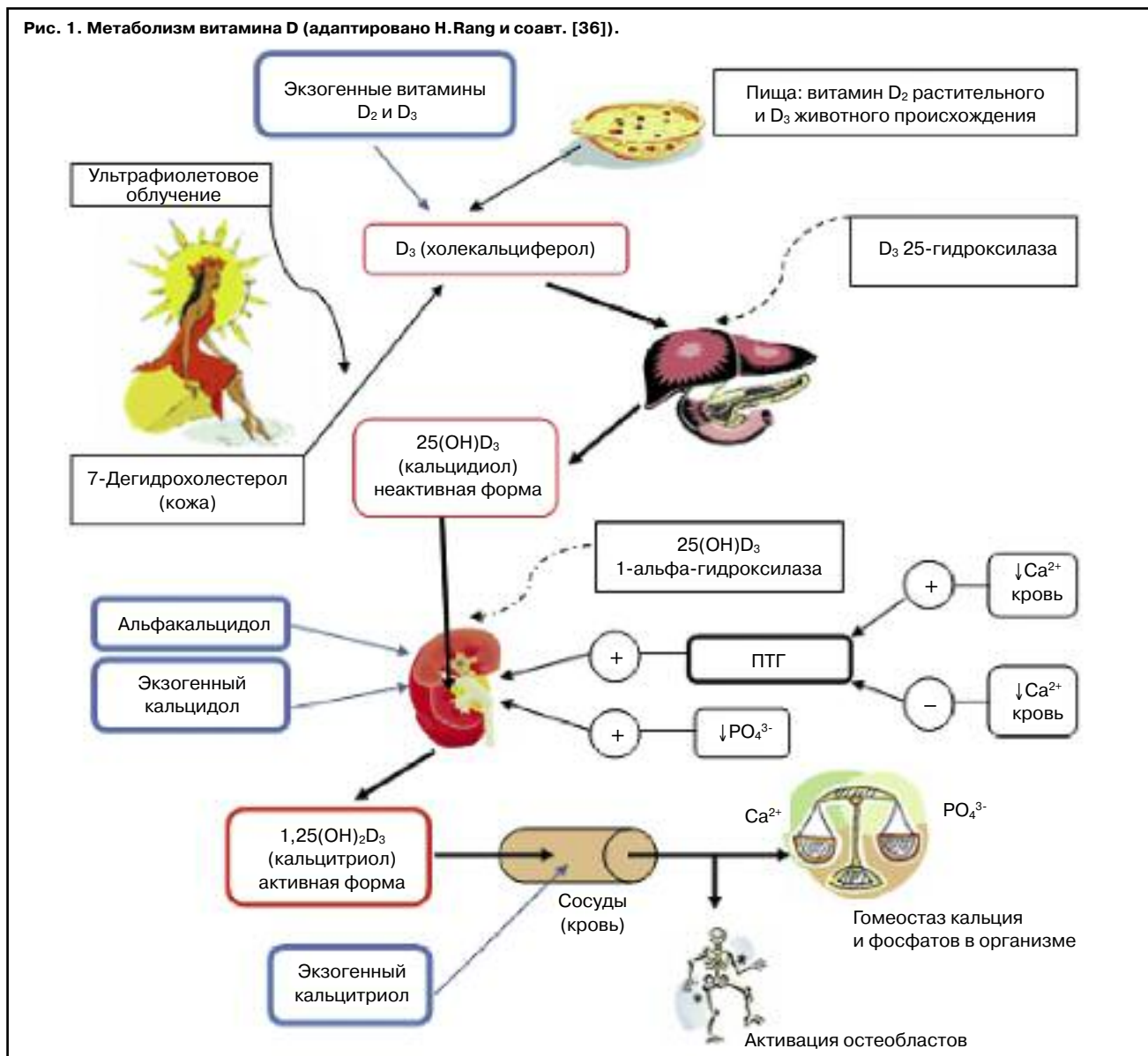
Метаболизм витамина D и кальциевый обмен

Хорошо известно, что кальций является основным структурным компонентом костной ткани: содержание кальция в костях – 99% (~1 кг), и только 1% (~1,2 г) находится во внеклеточной жидкости. Именно ионы кальция играют ключевую роль в мышечном сокращении, нервно-мышечной передаче, увеличивают проницаемость мембраны клеток для ионов калия, влияют на натриевую проводимость клеток, работу ионных насосов, способствуют секреции гормонов, служат важнейшими посредниками во внутриклеточной передаче сигналов, участвуют в кас-

кадном механизме свертывания крови, а также во многих других процессах. Уровень общего и ионизированного кальция зависит от функционального состояния костной системы, почек и тонкого кишечника. Функционирование этих органов-мишеней контролируется преимущественно тремя гормонами: кальцитриолом, кальцитонином и ПТГ, от уровня которых зависят интенсивность обмена и поддержание жизненно важного гомеостаза кальция.

Как поступающий с пищей, так и синтезируемый в коже витамин D приобретает активность только после ряда превращений. Основной активный метаболит – кальцитриол – образуется только после двух последовательных реакций гидроксилирования витамина D. На I этапе происходит гидроксилирование собственно витамина D. Неактивные формы витамина D, наиболее важными из которых являются эргокальциферол – D₂ и холекальциферол (колекальциферол) – D₃, проходят гидроксилирование в печени с превращением в 25-гидроксивитамин D – 25(OH)D, или кальцитриол. Второй этап – гидроксилирование кальцитриола. Из печени кальцитриол поступает в кровь, где соединяется с витамин D-связывающим белком плазмы. Конечный этап активации витамина D происходит в почках с участием фермента 1-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) с образованием активного метаболита 1,25-дигидроксивитамина D₃ – 1,25(OH)₂D₃ – кальцитриола. Именно кальцитриол, являясь активной формой витамина D, связывается с VDR, который выступает в качестве посредника сигнала кальцитриола. VDR непосредственно взаимодействует с регуляторными последовательностями

Рис. 1. Метаболизм витамина D (адаптировано Н. Rang и соавт. [36]).



ДНК, регулируя транскрипцию разных генов, обуславливая множество биологических костных и внескостных эффектов (рис. 1).

Активность 1-альфа-гидроксилазы регулируется таким образом, чтобы уровень секреции кальцитриола был оптимальным для поддержания нормальной концентрации кальция в крови. При пониженном потреблении витамина D, кальция и фосфата активность фермента возрастает, при повышенном – снижается. К факторам, повышающим активность 1-альфа-гидроксилазы, относятся половые гормоны, кальцитонин и гормон роста. Ингибируют 1-альфа-гидроксилазу глюкокортикоидные гормоны, а также фактор роста фибробластов 23 [1–3]. Кальцитриол по механизму обратной связи снижает активность 1-альфа-гидроксилазы. Таким образом, гомеостаз кальция находится под контролем нескольких механизмов.

Поддержание кальциево-фосфорного гомеостаза осуществляется на уровне трех органов-мишеней, в которых экспрессируется VDR: кишечник, почки и скелет. Кальцитриол, связываясь с VDR, усиливает синтез специфических белков, с помощью которых обеспечивается активное всасывание кальция и неорганического фосфата в тонкой кишке и повышается реабсорбция фосфатов в канальцах почек. В отсутствие витамина D способно абсорбироваться только 10–15% кальция и 60% фосфатов, поступающих с пищей, в то время как достаточное потребление витамина D приводит к увеличению всасывания кальция на 30–40%

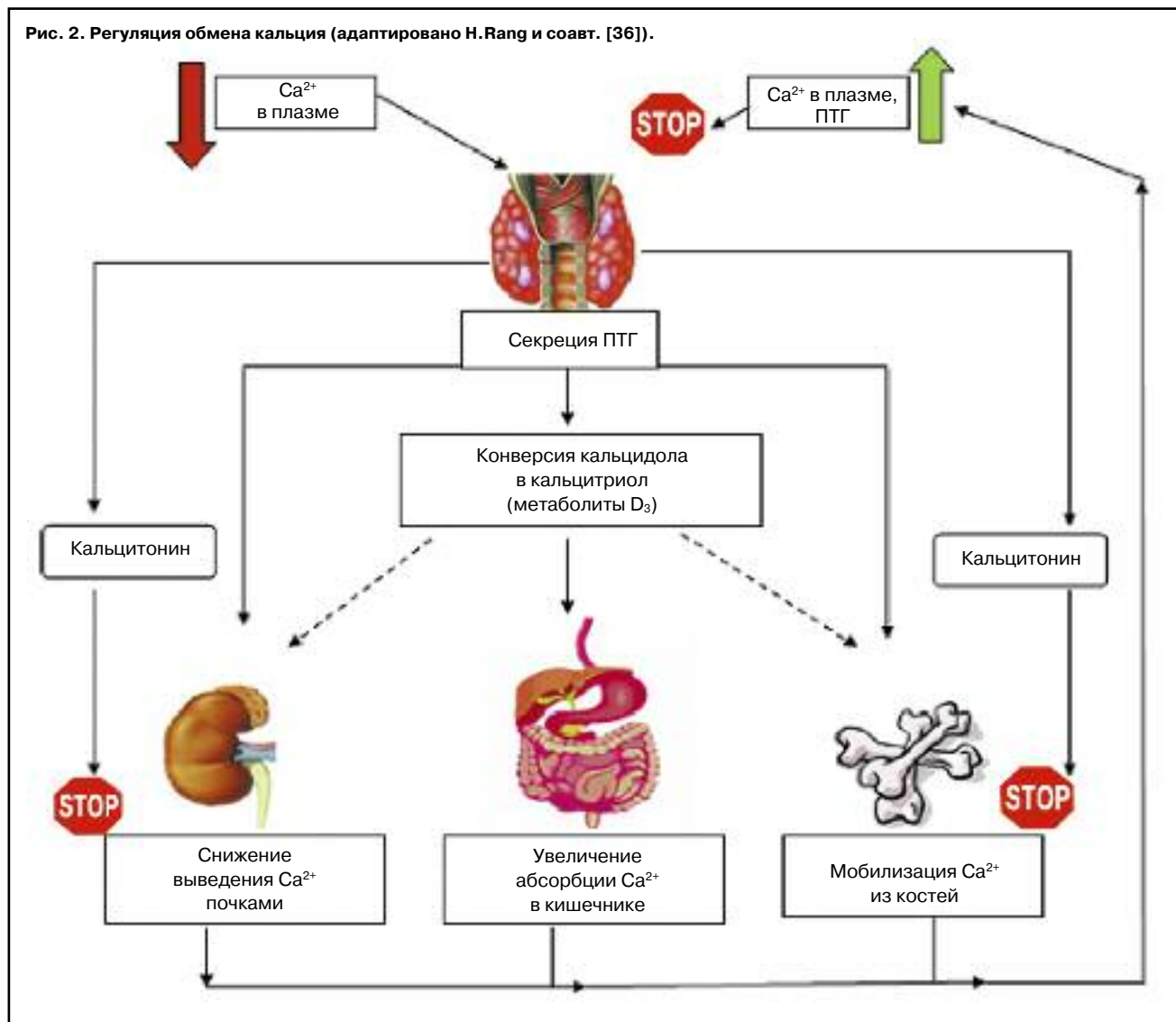
и фосфора – до 80% [4–6]. Ранее считалось, что участие витамина D в остеогенезе ограничивается только поддержанием необходимого уровня кальция и фосфата, однако в настоящее время обнаружены многочисленные прямые и косвенные влияния витамина D на клетки, участвующие в этом процессе. Например, известно, что витамин D усиливает пролиферацию остеобластов, индуцирует их созревание в зрелые остеокласты, стимулирует хондроциты, способствует синтезу коллагена в эпифизах трубчатых костей.

Наиболее мощное воздействие на уровень кальция оказывает ПТГ. Концентрация ионов кальция в плазме крови регулирует образование ПТГ по принципу обратной связи. ПТГ быстро повышает количество кальциевых ионов посредством действия на почки, кости и кишечник:

- увеличивая скорость резорбции кости, что обеспечивает переход кальция во внеклеточную жидкость (быстрый эффект);
- повышая реабсорбцию кальция в почечных канальцах, что увеличивает его содержание во внеклеточной жидкости и, блокируя реабсорбцию фосфатов в канальцах почек, что снижает содержание фосфатов в плазме (быстрый эффект);
- стимулируя активность 1-альфа-гидроксилазы, что приводит к образованию кальцитриола и увеличению всасывания кальция в кишечнике (медленный эффект).

В свою очередь, кальцитриол регулирует выработку ПТГ посредством двух механизмов. Высокая концентрация

Рис. 2. Регуляция обмена кальция (адаптировано Н. Rang и соавт. [36]).



кальцитриола может напрямую ингибировать синтез ПТГ на уровне транскрипции гена. Кроме того, кальцитриол действует через концентрацию кальция, повышая его уровень за счет усиления всасывания кальция в кишечнике. Постоянная стимуляция ПТГ на фоне низкого содержания кальцитриола приводит к гиперплазии парашитовидных желез и вторичному гиперпаратиреозу.

Кальцитонин секретируется парафолликулярными клетками щитовидной железы. Синтез и секреция этого гормона регулируются концентрацией ионизированного кальция в плазме по принципу обратной связи. Являясь антагонистом ПТГ, кальцитонин снижает концентрации кальция и фосфатов за счет прямого угнетающего действия на остеокласты, а также способствует экскреции этих электролитов почками, угнетая канальцевую реабсорбцию (рис. 2).

Эффекты витамина D, не связанные с регуляцией фосфорно-кальциевого обмена

В последние годы все больше внимания уделяется влиянию витамина D не только на костную ткань, но и на другие органы и системы. Было установлено, что VDR экспрессируется более чем в 40 тканях-мишенях [4, 7]. Благодаря наличию 1-альфа-гидроксилазы в разных органах и тканях кальцитриол может синтезироваться локально, что приводит к различным эффектам, не связанным с обменом кальция. Считается, что эти кальцийнезависимые механизмы обусловлены образованием кальцитриола в разных органах и тканях (эндотелий сосудов, иммуннокомпе-

тентные клетки, кишечник, поджелудочная железа, молочная железа и др.), где экспрессируется 1-альфа-гидроксилаза, преобразующая кальцидиол в кальцитриол. Последний, связываясь с VDR, оказывает специфические локальные эффекты в месте своего образования (ауто- и паракринная регуляция). Таким образом, учитывая большую распространенность 1-альфа-гидроксилазы и VDR в разных типах клеток, возможен целый ряд «внекостных» эффектов витамина D: антипролиферативный, противовоспалительный, иммуномодулирующий, антидепрессивный, гипотензивный, антидиабетический, липопротективный, анаболический и др. [15, 34] Эти эффекты были подтверждены в многочисленных исследованиях, объектом которых стали пациенты, не требовавшие профилактики и лечения остеопороза. Так, в 2008 г. был опубликован обзор, посвященный зависимости онкологических заболеваний от дефицита витамина D [9, 10]. Имеются сообщения, свидетельствующие об увеличении риска рака молочной железы, толстого кишечника, простаты, эндометрия, яичников, пищевода, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почек, хондромы и неходжкинской лимфом на фоне дефицита витамина D [9–12]. В исследовании профилактики заболеваемости раком среди женщин в постменопаузе было показано, что применение витамина D в дозе 1100 МЕ/сут способствует снижению риска всех видов рака на 60% [13].

У больных с ожирением обнаружена обратная зависимость между уровнем витамина D и процентом жировой ткани. Поскольку витамин D является жирорастворимым,

часть его попадает в жировые депо, при этом биодоступность снижается [15, 18]. Пациенты с недостатком витамина D в большей степени подвержены нарушению толерантности к глюкозе и развитию сахарного диабета типа 2 [15, 19, 20]. Антидиабетические эффекты кальцитриола предположительно реализуются путем увеличения транскрипции гена инсулина в В-клетках поджелудочной железы [21].

По некоторым данным, влияние витамина D на иммунокомпетентные клетки наблюдается в патогенезе аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет типа 1 [21], рассеянный склероз, ревматоидный артрит [9]. VDR экспрессируется в моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, лимфоцитах. Взаимодействуя с ними, витамин D способствует подавлению провоспалительных цитокинов, включая интерферон γ , интерлейкин-17, интерлейкин-21 [15, 23], и стимуляции противовоспалительных цитокинов. Эти механизмы актуальны при таких процессах, как дислипидемия, инсулинорезистентность, атеросклероз, онкологические заболевания [15, 22].

В ходе эпидемиологических исследований было доказано, что дефицит витамина D способствует развитию таких инфекционных заболеваний, как туберкулез [17], острая респираторная вирусная инфекция, грипп и др. [9]. По некоторым данным, применение витамина D повышает иммунитет при СПИД [24]. Дефицит витамина D распространен среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что может быть связано с недостаточной инсоляцией и системным влиянием провоспалительных цитокинов. Тем не менее результаты клинических исследований профилактики обострений ХОБЛ с помощью препаратов витамина D противоречивы [25, 26]. Не исключено, что одной из причин дефицита витамина D является генетический полиморфизм VDR, поскольку носительство определенных аллелей может влиять на выраженность остеопороза у пациентов с ХОБЛ. В частности, одним из генетических факторов риска развития остеопороза при ХОБЛ было признано носительство аллеля С полиморфизма rs7975232, другим таким фактором может быть носительство определенного «неблагоприятного» гаплотипа, т.е. сочетание нескольких отдельных полиморфизмов [44].

Сегодня ни у кого не вызывает сомнений, что препараты кальция совместно с витамином D входят в обязательную схему лечения остеопороза (уровень доказательности: А) [37].

По-прежнему отсутствует единое мнение о влиянии применения витамина D на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно данным крупных эпидемиологических исследований, наблюдается ассоциация между гиповитаминозом D и частотой кардиоваскулярных заболеваний. В частности, в 2009 г. J.Kendrick и соавт. представили работу с участием более 16 тыс. человек, в которой была выявлена зависимость между низкой концентрацией сывороточного кальцитриола и распространенностью стенокардии, инфаркта миокарда и инсульта [14]. Показательны результаты крупного общенационального исследования с участием 3258 пациентов в возрасте от 55 до 70 лет, наблюдавшихся более 7,5 года, в котором была показана ассоциация между сниженными значениями витамина D и общей смертностью, включая сердечно-сосудистые события. Выводы представляют практический интерес, так как авторы подтверждают полученные результаты исследованием уровней кальцитриола, кальцидиола, липидного профиля, С-реактивного белка, интерлейкина-6, ПТГ, а также оценкой результатов коронарографии [34]. Интересна взаимосвязь между дефицитом витамина D и активацией ренин-ангиотензиновой системы, что может способствовать развитию артериальной гипертензии [15, 16].

В рутинной клинической практике определенные опасения вызывает тот факт, что применение витамина D, в том числе совместно с препаратами кальция, способствует обострению атеросклеротических бляшек, кальцинозу стенок сосудов, и, следовательно, прогрессированию ишемической болезни сердца. Однако в настоящее время этот процесс не связывают с избыточным потреблением кальция или увеличением его концентрации в крови, а считают результатом эндотелиальной дисфункции [9, 45, 46].

Таким образом, на основании полученных данных, можно предположить, что витамин D способен оказывать протективное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Не менее важным вопросом является наличие взаимосвязи между потреблением витамина D совместно с препаратами кальция и процессом камнеобразования. Было установлено, что адекватное потребление кальция с пищей предотвращает образование камней в почках [38]. Этот факт нашел подтверждение в сравнительных исследованиях по оценке зависимости риска образования камней от количества потребления кальция. При применении кальция в дозе, несколько превышающей 1200 мг/сут, риск камнеобразования ниже, чем при назначении более низких доз кальция (43 и 683 мг/сут) как у мужчин, так и женщин [39, 40]. Данные 12 рандомизированных исследований свидетельствуют об отсутствии риска камнеобразования при применении препарата кальция в дозе, не превышающей 2000 мг/сут [37]. Разумеется, что определенную роль в механизмах камнеобразования в почках играют нарушения обмена веществ: фосфорно-кальциевого, щавелевой кислоты, мочевой кислоты, реже аминокислот. Однако следует учитывать, что для запуска процесса камнеобразования в почках должно совпасть много условий: наличие мочевой инфекции, нарушение уродинамики, изменения pH мочи, нарушение тонкого коллоидного равновесия, удерживающего соли в растворенном состоянии.

Тем не менее, несмотря на достаточно убедительные данные эпидемиологических исследований об эффективности лечения препаратами витамина D, остается много нерешенных вопросов, касающихся методов лечения и профилактики не только сердечно-сосудистых, но и других заболеваний [17]. Несомненно, что «внекостные» эффекты витамина D требуют дальнейшего изучения и подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях.

Генетические факторы, связанные с эффективностью витамина D

Индивидуальные особенности влияния витамина D обусловлены разными факторами, среди которых генетический полиморфизм в наибольшей степени привлекает исследователей, поскольку генетические факторы передаются по наследству, оказывают продолжительное воздействие на протяжении всей жизни человека, их относительно легко определять и исследовать. С развитием остеопороза связывают носительство определенных аллелей генов VDR, кальцитонина *CALCR*, коллагенов 1-го типа, эстрогеновых рецепторов.

С индивидуальными особенностями влияния витамина D прежде всего связывают полиморфизм гена VDR, для которого описан ряд однонуклеотидных полиморфизмов, часто называемых по наименованию применяющихся для их идентификации эндонуклеаз рестрикции (FokI, ApaI, BsmI, Tru9I, TaqI) [41]. Также известны микросателлитный полиморфизм poly-A в 3'-некодируемой области гена VDR и полиморфизм Cdx2 в промоторной области, названный по наименованию транскрипционного фактора, связывающегося с данным участком ДНК. В ряде работ было продемонстрировано наличие ассоциаций генетического полиморфизма VDR (прежде всего FokI, BsmI, Cdx2) с минеральной

Интерпретация уровня кальцитриола в крови [9].

Состояние	Уровень кальцитриола	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)	Повышенный риск рахита, остеомалации, вторичного гиперпаратиреоза, миопатий, падений и переломов
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	≥20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л)	Низкий риск потери костной ткани и вторичного гиперпаратиреоза, отсутствие влияния на падения и переломы
Адекватные уровни витамина D	≥30 нг/мл* (≥75 нмоль/л)	Оптимальное подавление ПТГ и потери костной ткани, снижение падений и переломов
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>150 нг/мл (>375 нмоль/л)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия

*Рекомендуемый референсный интервал для лабораторий составляет 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л).

плотностью костной ткани, остеопорозом, а также заболеваемостью туберкулезом, однако наблюдаемые корреляции не всегда четко выражены, поскольку их фенотипическое проявление зависит от целого ряда факторов, как внутренних, так и внешних (например, от этнической принадлежности, питания, образа жизни и т.д.) [42, 43].

Поскольку генетический полиморфизм может в значительной степени влиять на индивидуальные особенности выраженности эффектов витамина D, при проведении клинических исследований необходимо учитывать генотип пациентов. Генетические причины наряду с факторами внешней среды могут быть ответственными за «размытие» клинического эффекта и стать причиной неубедительности конечных результатов.

Изучение отдельно взятого фактора, например, генотипа пациента по *VDR*, смуглости кожи, времени нахождения на солнце, особенности питания, мало что могут дать практической медицине, поскольку для этого необходима разработка многофакторной модели с индивидуальным

учетом многих параметров. В настоящее время основными задачами исследователя при изучении генетической составляющей являются установление и изучение всех генетических факторов, в той или иной степени воздействующих на применение витамина D. Охарактеризованные генетические факторы необходимо обязательно учитывать в ходе любых клинических исследований использования витамина D, а одним из критериев включения в клиническое исследование должно быть наличие у пациента определенного генотипа.

Методы оценки статуса витамина D

Для оценки статуса витамина D в настоящее время предлагается контроль концентрации кальцитриола в сыворотке, при этом концентрация кальцитриола не считается показателем, объективно указывающим на статус витамина D, поскольку уровень кальцитриола подвержен значительным колебаниям и не отражает реального состояния дефицита витамина D (см. таблицу) [8, 9].

Основные причины дефицита витамина D [9]:

- Недостаточная инсоляция.
- Снижение синтеза витамина D в коже (применение солнцезащитных кремов, высокая пигментация кожи, зимний период, сокращение светлого времени суток).
- Недостаток в питании продуктов, содержащих витамин D.
- Снижение синтеза кальцидиола при печеночной недостаточности.
- Снижение синтеза кальцитриола при почечной недостаточности.
- Применение лекарственных средств, таких как антиконвульсанты, рифампицин, изониазид.
- Нарушение всасывания (муковисцидоз, синдром мальабсорбции, болезнь Крона и др.).
- Повышение экскреции кальцидиола и витамин D-связывающего белка при нефротической протеинурии, уремической интоксикации.
- Врожденная патология (витамин D-резистентный рахит).
- Ожирение.

В настоящее время не рекомендуется широкий популяционный скрининг дефицита витамина D [9], однако он показан в группах пациентов, имеющих факторы риска его развития.

Группы риска развития тяжелого дефицита витамина D, которым показан биохимический скрининг уровня кальцидиола [9]:

- Лица с заболеванием костей (рахит, остеопороз, гиперпаратиреоз).
- Пожилые лица (старше 60 лет; падение либо низкоэнергетический перелом в анамнезе).
- Лица с ожирением (взрослые с индексом массы тела 30 кг/м² и более).
- Беременные и кормящие женщины (беременные с темной кожей, ожирением, гестационным сахарным диабетом, минимальным нахождением на солнце, беременные, не получающие добавки витамина D).
- Дети и взрослые с темным оттенком кожи (жители или выходцы из Азии, Индии, Африки).
- Лица с хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин).
- Лица с печеночной недостаточностью II–IV стадии.
- Лица с синдромом мальабсорбции, муковисцидозом, гранулематозными заболеваниями, туберкулезом.
- Лица, принимающие лекарственные препараты (глюкокортикоиды, антиретровирусные препараты, холестирамин, противоэпилептические препараты, противогрибковые препараты).

Профилактика и лечение дефицита витамина D

Для профилактики и лечения витамин D-дефицитных состояний рекомендуются инсоляция и использование препаратов витамина D. Препараты витамина D могут обладать умеренной активностью (нативные витамины D – холекальциферол и эргокальциферол, аналог витамина D₃ – ди-гидротахистерол). Препаратами с высокой активностью считаются активные метаболиты витамина D и его аналоги: кальцитриол и альфакальцидол.

Альфакальцидол представляет собой пролекарство, являющееся синтетическим предшественником кальцитриола. Биологические эффекты альфакальцидола подобны биологическим эффектам кальцитриола. Альфакальцидолу требуется только одно гидроксирование в печени с помощью 25-гидроксилазы, чтобы превратиться в кальцитриол. В отличие от нативных витаминов D ему не требуется второе гидроксирование в почках, что позволяет его применять у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе обусловленной возрастными изменениями. Биологические эффекты альфакальцидола проявляются

быстрее и интенсивнее, чем у нативного витамина D, так как скорость превращения его в кальцитриол намного выше.

При приеме нативного витамина D внутрь концентрация кальцитриола никогда не переходит верхнюю границу нормы, поскольку превращение витамина в почках регулируется механизмом обратной связи. Следовательно, если у больного нет дефицита витамина D, то эффекта можно достичь только при приеме его активных метаболитов. В частности, активные метаболиты витамина D показаны при стероидном остеопорозе.

Основные патогенетические механизмы стероидного остеопороза включают:

- уменьшение абсорбции кальция в кишечнике;
- снижение почечной канальцевой реабсорбции и усиление потери кальция с мочой;
- уменьшение экспрессии рецепторов витамина D;
- усиление синтеза ПТГ;
- подавление синтеза половых гормонов, простагландина E₂, коллагена и неколлагеновых белков, локальных факторов роста костной ткани.

В клинических исследованиях, проводимых у пациентов, получающих глюкокортикоиды на фоне терапии альфакальцидолом или нативным витамином D, наблюдались увеличение минеральной плотности костной ткани, уменьшение частоты переломов, в том числе и вертебральных, а также боли в спине. Все эти эффекты были более выражены у больных, получающих альфакальцидол [27, 28].

Профилактика и лечение постменопаузального остеопороза включают использование витамина D в условиях адекватного поступления кальция с пищей или лекарственными препаратами. В результате метаанализа исследований по применению витамина D с добавлением кальция и без него было установлено, что риск межпозвоночных переломов, в том числе шейки бедра, снижается только при совместном использовании витамина и кальция. Похожие результаты были получены в исследовании WHI (Women's Health Initiative), проводившемся в течение 9 лет, где было показано снижение риска переломов бедра на 29% у лиц, принимавших витамин D и кальций [35].

Крайне важным представляется применение активных метаболитов у пожилых пациентов (старше 65 лет), для которых актуальным считается профилактика падений, способных привести к перелому. В метаанализе, объединившем 14 рандомизированных клинических исследований, было показано, что активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) снижают риск падений на 21% по сравнению с холекальциферолом [29, 30]. Поскольку одной из причин падения лиц пожилого возраста становится снижение мышечной силы, особенно важным представляется влияние применения альфакальцидола на увеличение мышечной массы пациентов [31].

Поскольку нарушение метаболизма витамина D характерно для пациентов с хронической болезнью почек, показано применение альфакальцидола в этой группе больных. Эффективность такого лечения была подтверждена в двойном слепом рандомизированном исследовании, проводимом в 17 нефрологических центрах, в результате которого применение альфакальцидола способствовало улучшению показателей обмена костной ткани у больных с нарушениями функции почек [32]. Эффект от лечения альфакальцидолом в дозе 1 мкг/сут был замечен у пожилых людей с возрастным снижением скорости клубочковой фильтрации менее 65 мл/мин, у них отмечалось уменьшение риска падений на 71% [37].

По сравнению с альфакальцидолом, действие кальцитриола развивается быстрее, но при этом вероятность развития гиперкальциемии выше. Кальцитриол, в связи с узким терапевтическим окном и более высоким риском побочных эффектов, используется по особым показаниям

(тяжелое поражение печени). К побочным эффектам альфакальцидола относятся гиперкальциемия и гиперфосфатемия, связанные с усилением кишечной абсорбции кальция и фосфора. Клинически они проявляются тошнотой, рвотой, болями в эпигастриальной области, запором или поносом, сухостью во рту, болями в мышцах и суставах, тахикардией, головокружением, утомляемостью, слабостью. В этом случае рекомендуется регулярно проводить контроль общего и ионизированного кальция в крови, содержания кальция в моче, уровня ПТГ. Однако частота возникновения нежелательных явлений при применении альфакальцидола невелика. Так, по данным проведенного в Японии постмаркетингового исследования, среди 13 550 пациентов частота побочных явлений составила 1,1%, из них частота гиперкальциемии – 0,22% [33]. Количество побочных эффектов может быть сведено к минимуму при условии контроля содержания кальция в сыворотке крови.

Альфакальцидол может менять свою эффективность при одновременном применении с другими препаратами. Использование индукторов микросомальных цитохрома P450, например, рифампицина, изониазида, барбитуратов и некоторых противосудорожных препаратов, способствует ускорению метаболизма и как следствие – снижению эффекта альфакальцидола. Антациды нарушают абсорбцию кальция в кишечнике. Кроме того, на фоне применения антацидов или слабительных средств, содержащих магний, может развиваться гипермагниемия. Тиазидные диуретики ингибируют экскрецию кальция в почках, повышая тем самым риск развития гиперкальциемии, что при одновременном лечении дигоксином и альфакальцидолом может способствовать развитию аритмий. При одновременном применении альфакальцидола и комбинированных препаратов, содержащих кальций и нативные витамины D, доза холекальциферола не должна превышать суточные профилактические дозы 800–1000 МЕ/сут [9].

Указанные свойства позволяют рекомендовать альфакальцидол к применению для терапии дефицита витамина D. Учитывая появившиеся в последние годы исследования, позволяющие применять витамин D не только для лечения остеопороза, но и коррекции «внекостных» нарушений, показания к использованию витамина D и его активных метаболитов могут быть со временем расширены.

Заключение

Среди множества эффектов, регулируемых в организме витамином D, управление регуляцией кальциевого обмена и поддержание кальциево-фосфорного гомеостаза имеют ключевое значение. Дефицит витамина D может быть связан с большим количеством факторов, включая заболевания печени и почек, недостаточную инсоляцию, нехватку содержания в пище, прием спутствующих препаратов и т.д. Дефицит витамина D может быть разной степени тяжести и приводить к рахиту, остеопениям, остеопорозу и связанными с ним переломами. Учитывая патофизиологическую роль дефицита витамина D в развитии других соматических заболеваний, следует полагать, что применение препаратов витамина D полезно не только в профилактике и лечении остеопороза, но и в стратегии ведения пациентов с соматической полиморбидностью. По-видимому, со временем список показаний для применения этих препаратов, прежде всего альфакальцидола, обладающего высокой эффективностью и доказанной безопасностью, будет расширен.

Литература/References

1. Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20 (5): 230–6.
2. Мелентьева А.А., Барышева О.Ю., Везикова Н.Н. и др. Роль фактора роста фибробластов 23 и фактора Klotho в развитии минерально-костных нарушений при хронической болезни почек. *Курский научно-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. 2014; 3: 102–9. / Melent'eva A.A., Barysheva O.Yu., Vezikova N.N. et al. Role of factor of growth fibroblasts 23 and factor Klotho in development of mineral-bone disorders in chronic kidney disease. *Kurskiy nauchno-prakt. vestn. «Chelovek i ego zdorove»*. 2014; 3: 102–9. [in Russian]
3. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т. и др. Эндокринная функция костной ткани. Остеопороз и остеопатии. 2015; 1: 28–37. / Grebennikova T.A., Belaia Zh.E., Tsoiriev T.T. et al. Endocrine function of bone tissue. Osteoporosis and osteopathy. 2015; 1: 28–37. [in Russian]
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
5. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6): 1706S–1709S.
6. Holick MF, Binkley NC et al. Weaver Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 6: 1911–30.
7. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 471–8.
8. Holick MF, Binkley NC, Heike A et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (4): 1153–8.
9. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Российская Ассоциация Эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр Министерства здравоохранения РФ». М., 2015 http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/Rek_Vit%20D_2015.pdf / Klinicheskie rekomendatsii. Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Rossiiskaya Assotsiatsiya Endokrinologov. FGBU «Endokrinologicheskii Nauchnyi Tsentr Ministerstva zdravookhraneniia RF». M., 2015 http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/Rek_Vit%20D_2015.pdf [in Russian]
10. IARC Working Group on Vitamin D: Vitamin D and Cancer. Report number 5. Geneva, Switzerland, WHO Press, 2008.
11. Peterlik M, Boonen St, Cross HS, Lamberg-Allardt C. Vitamin D and Calcium Insufficiency – Related Chronic Diseases: an Emerging World-Wide Public Health Problem. *J Environ Res Public Health* 2009; 6 (10): 2585–607. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph6102585>
12. Grant WB, Mohr SF. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 446–54.
13. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM et al. And calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (6): 1586–91.
14. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Exam Surv Atheroscler 2009; 205 (1): 255–60.
15. Егшатын Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Каштанова Д.А. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний. Остеопороз и остеопатии. 2014; 1: 27–30. / Egshatian L.V., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Kashtanova D.A. Role of vitamin D in pathogenesis of chronic non-infectious diseases. Osteoporosis and osteopathy. 2014; 1: 27–30. [in Russian]
16. Li C, Qiao G, Uskokovic M et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J of Steroid Biochem and Molec Biol* 2004; 89–90 (1–5): 387–92.
17. Afzal S, Nordestgaard BG. Low vitamin D and hypertension: a causal association? 2014. www.thelancet.com/diabetes-endocrinology. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70119-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70119-6)
18. Konraden S, Ag H, Lindberg F et al. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 2008; 47 (2): 87–91.
19. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2813–8.
20. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad ME. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (5): 820–5.
21. Harinarayan ChV. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones* 2014; 13 (2): 163–81.
22. Вельков В.В. С-реактивный белок – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. Клинико-лабораторный консилум. 2008; 2 (21): 37–48. / Vel'kov V.V. S-reaktivnyi belok – v laboratornoi diagnostike ostrykh vospalenii i v otsenke riskov sosudistykh patologii. Kliniko-laboratornyi konsilium. 2008; 2 (21): 37–48. [in Russian]
23. Liu PT, Stenger S, Li H et al. Vitamin D3-Triggered Antimicrobial Response – Another Pleiotropic Effect beyond Mineral and Bone Metabolism. *Science* 2006; 311: 1770–3.
24. Chun RF, Liu NQ, Lee T et al. Vitamin D supplementation and antibacterial immune responses in adolescents and young adults with HIV/AIDS. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 8: 148. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.07.013>

25. Skaaby T, Nystrup Husemoen LL, Thuesen BH. Vitamin D Status and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective General Population Study. 2014; <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090654>
26. Malinowski A, Masoero M, Bellocchia M. Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients. <http://respiratory-research.com/content/15/1/131>
27. Ringe JD et al. Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis. *J Rheumatol Suppl.* 2005; 76: 33–40.
28. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E. Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients. *Rheumatol Int* 2013; 33 (3): 637–43.
29. Скрипникова И.А. Предотвращение падений – один из способов профилактики переломов, связанных с остеопорозом. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.).* 2014; 16 (2): 66–70. / Skripnikova I.A. Predotvrashchenie padenii – odin iz sposobov profilaktiki perelomov, svyazannykh s osteoporozom. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.).* 2014; 16 (2): 66–70. [in Russian]
30. 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; 82: 102–7.
31. Ito S, Harada A, Kasai T et al. Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: an investigation using a patient database. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14: 122–8.
32. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310 (6976): 358–63.
33. Schacht E, Richy F. Reduction of Falls in Elderly. The central role of Alfacalcidol in a multi-dimensional paradigm. *Internet J Epidemiol* 2008. <http://ispub.com/IJE/7/1/5839>
34. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al. Independent Association of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D Levels With All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168 (12): 1340–9. <http://archinte.jamanetwork.com/>
35. Ярмолинская М.И. Постменопаузальный остеопороз: клиника, диагностика, профилактика, лечение. СПб., 2014; с. 30–5. / Iarmolinskaia M.I. Postmenopauzal'nyi osteoporoz: klinika, diagnostika, profilaktika, lechenie. SPb., 2014; s. 30–5. [in Russian]
36. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Rang and Dale's Pharmacology. 6th Revised edition 2007.
37. Бердникова Н.Г. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяющихся при остеопорозе. Глава 33. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. Под ред. В.Г.Кукеса, А.К.Стародубцева. 3-е изд., доп. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Berdnikova N.G. Klinicheskaja farmakologija lekarstvennykh sredstv, primenijaiushchikhsia pri osteoporozе. Glava 33. Klinicheskaja farmakologija i farmakoterapija: uchebnik. Pod red. V.G.Kukesa, A.K.Starodubtseva. 3-e izd., dop. i pererab. M.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
38. Heller HJ. The role of calcium in the prevention of kidney stones. *J Am Coll Nutr* 1999; 18 (5 Suppl.): 373S–378S.
39. Hall WD, Pettinger M, Oberman A et al. Risk factors for kidney stones in older women in the southern United States. *Am J Med Sci* 2001; 322 (1): 12–8.
40. Curban GC, Willett WC, Rimm EB et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and risk symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833–8.
41. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. В.С.Баранова. СПб., 2009; с. 527. / Geneticheskii pasport – osnova individual'noi i prediktivnoi meditsiny. Pod red. V.S.Baranova. SPb., 2009; s. 527. [in Russian]
42. Mohammadi Z, Fayyazbakhsh F, Ebrahimi M et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (FokI and BsmI) and osteoporosis: a systematic review. *J Diabetes Metab Disord* 2014; 13: 98.
43. Xu C, Tang P, Ding C et al. Vitamin D Receptor Gene FOKI Polymorphism Contributes to Increasing the Risk of HIV-Negative Tuberculosis: Evidence from a Meta-Analysis. *PLoS One*. Doi:10.1371/journal.pone.0140634 October 20, 2015.
44. Sei Won Kim, Jong Min Lee, Jick Hwan Ha et al. Association between vitamin D receptor polymorphisms and osteoporosis in patients with COPD. *Int J COPD* 2015; 10: 1809–17.
45. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. The molecular biology and pathophysiology of vascular calcification. *Postgrad Med* 2014; 126 (2): 54–64.
46. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark et al. The Effects of Calcium Supplementation on Verified Coronary Heart Disease Hospitalization and Death in Postmenopausal Women: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Bone Miner Res* 2014. Doi: 10.1002/jbmr.2311.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Климова Оксана Юрьевна – врач-эндокринолог, ассистент каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: oklimova2009@gmail.com

Бердникова Надежда Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, врач – клинический фармаколог ГБУЗ ГКБ №23 им. И.В.Давыдовского. E-mail: berdnad@mail.ru

Казakov Руслан Евгеньевич – канд. биол. наук, нач. отд. персонализированной медицины и клин. фармакогенетики Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. E-mail: rustic100@rambler.ru