

Вітамін D – чи все так просто, як здається?

Н.П. Товстолиткіна

Медичний центр святої Параскеви, м. Київ

Навіть через майже століття після відкриття вітаміну D існують прогалини щодо розуміння його ролі для ендокринної системи. Зрозуміло, що вітамін D має важливе значення для стимуляції всмоктування кальцію у кишечнику при нормальному/низькому введенні кальцію і, як наслідок, для підтримання нормального гомеостазу кальцію та росту кісток. Крім того, була виявлена плейотропна дія вітаміну D. Дана стаття містить інформацію про метаболізм вітаміну D, його значення для загального здоров'я, основні напрямки обстеження, оптимальну тактику лікування та можливі ускладнення під час лікування. Також увагу було приділено лабораторній діагностиці як методу визначення недостатності та дефіциту вітаміну D і контролю можливих ускладнень лікування препаратами вітаміну D.

Ключові слова: вітамін D, кальцитріол, 1 α -гідроксилаза, дефіцит, недостатність.

У червні 1922 року The Times повідомила, що команда відомого біохіміка Dr. E.V. McCollum відкрила невідомий до цього часу вітамін, який має специфічний вплив на здоров'я кісток і запобігає такій хворобі, як рахіт [1]. Його назвали вітаміном D відповідно до літер латинського алфавіту – він був четвертим відкритим вітаміном.

Першого квітня 1969 року була опублікована стаття авторів Mark Haussler і Tony Norman, у якій вперше доведено існування рецепторів вітаміну D (VDR) під час вивчення фрагментів ядра клітин тонкого кишечника [2].

Як виявилось пізніше, рецептори вітаміну D знаходяться у ядрах клітин майже у всіх тканинах організму людини [3]. Ще пізніше було виявлено, що рецептори вітаміну D знаходяться також у мембрані клітин [4]. Клітини, які не мають VDR, є винятком, а не правилом.

Для кращого розуміння процесів, до яких може призвести недостатність або дефіцит вітаміну D, коротко розглянемо основні етапи перетворень вітаміну D.

1. У шкірі 7-дегідрохолестерол (попередник вітаміну D) під впливом ультрафіолетового випромінювання перетворюється в холекальциферол (вітамін D3); з їжею в організм надходять вітаміни D2 (ергокальциферол – рослинного походження) та D3 (холекальциферол – тваринного походження). Отже, недостатність вітаміну D може бути спричинена недостатнім надходженням його з їжею або недостатнім часом перебування на сонці. Слід зазначити, що з віком зменшується рівень 7-дегідрохолестеролу у шкірі, тому літні люди потрапляють у групу ризику недостатності вітаміну D [5].

Було проведено дослідження, яке встановило, що концентрація даного вітаміну у підшкірній жировій тканині збільшилася після 12-тижневого додавання препаратів вітаміну D2 або D3 [6]. Отже, пацієнти з ожирінням потрапляють до групи ризику недостатності вітаміну D (підшкірна жирова тканина може секвеструвати вітамін D, що призводить до зниження його біодоступності [7]).

Вітамін D, який надходить в організм незалежно від шляху (з їжею, з препаратами вітаміну D чи утворюється у шкірі) є біологічно неактивним.

2. У плазмі крові з допомогою білка, який зв'язує вітамін D, обидві форми (холекальциферол та ергокальциферол) переносяться в печінку, де під впливом ферменту 25-гідро-

ксилази проходить перший етап перетворення у 25-гідрокси-вітамін D (кальцидіол або 25(OH)D – неактивний метаболіт вітаміну D) [8]. Отже, недостатність вітаміну D також може бути спричинена захворюваннями печінки.

3. У нирках проходить другий етап гідроксилювання, і з кальцидіолу з допомогою ферменту 1 α -гідроксилази утворюється активний метаболіт вітаміну D – кальцитріол (1,25(OH)₂D) [9]. Кальцитріол також утворюється в деяких інших тканинах – тих, де наявні рецептори вітаміну D та фермент 1 α -гідроксилаза, – але використовується тільки в цих тканинах і не циркулює. При дефіциті чи аномалії ниркової 1,25-гідроксилази, яка необхідна для перетворення 25-гідрокси-вітаміну D в 1,25-дигідрокси-вітамін D, пацієнти будуть страждати на вітамін D-залежний рахіт першого типу [10].

Утворення в нирках кальцитріолу регулюється низкою ендогенних та екзогенних чинників. Зокрема, регуляція синтезу 1,25(OH)₂D у нирках є безпосередньою функцією паратиреоїдного гормону, на концентрацію якого в крові, у свою чергу, за механізмом зворотного зв'язку впливають як рівень самого кальцитріолу, так і концентрація кальцію й фосфору у плазмі крові.

Активуючий вплив на 1 α -гідроксилазу і процес гідроксилювання мають й інші фактори, зокрема статеві гормони (естрогени та андрогени), кальцитонін, пролактин та інші. Інгібіторами 1 α -гідроксилази є сам кальцитріол і низка його синтетичних аналогів, зокрема, глюкокортикостероїди, фактор росту фібробластів, який секретується у клітинах кісткової тканини. Також на метаболізм вітаміну D впливають деякі лікарські препарати. При захворюваннях нирок або дефектній їхній активності (як за умови підвищеного, так і зниженого рівня 1 α -гідроксилази) у разі достатнього рівня вітаміну D у плазмі крові пацієнти будуть страждати від захворювань, подібних до захворювань, спричинених дефіцитом вітаміну D. Наприклад, глюкокортикостероїди знижують активність 1 α -гідроксилази, утворюється недостатньо активні форми вітаміну D (кальцитріолу), що призводить до недостатньої резорбції кальцію з кишечника, підвищення ПТГ, вторинного гіперпаратиреозу, підвищеної резорбції кальцію з кісток та остеопорозу. Такий самий вплив здійснюють протисудомні препарати, препарати для лікування ВІЛ та деякі інші. Також захворювання нирок зумовлюють недостатність вітаміну D як за рахунок зниженого утворення кальцитріолу, так і за рахунок протеїнурії – із сечею виводиться білок, який зв'язує вітамін D і який необхідний на всіх етапах транспортування активних та неактивних метаболітів вітаміну D.

4. Також у нирках проходить етап інактивації кальцитріолу за участю ферменту 24-гідроксилази (CYP24R), активність якої стимулює сам кальцитріол. У результаті утворюється водорозчинний біологічно неактивний метаболіт, який виділяється з жовчю [9].

5. З нирок кальцитріол з допомогою білка, який зв'язує вітамін D, переноситься до клітин, які мають рецептори вітаміну D. Кальцитріол опосередковує біологічні ефекти вітаміну D шляхом зв'язування з рецепторами, які в основному знаходяться у ядрах клітин-мішеней. Так, наприклад, зв'язування кальцитріолу з VDR ентероцитів дозволяє рецепторам вітаміну D впливати на експресію генів транспортних білків, які беруть участь у поглинанні кальцію у кишечнику (при будь-яких захворюваннях кишечника цей процес порушується – до групи ризику дефіциту вітаміну D потрапляють пацієнти із за-

хворюваннями кишечника, синдромом мальабсорбції). Рецептори вітаміну D знаходяться в ядрах клітин більшості органів [3]. За відсутності рецепторів вітаміну D або наявності їхніх структурних змін при достатньому рівні вітаміну D у плазмі крові діагностують складні спадкові захворювання, наприклад, вітамін D-резистентний рахіт (спадкова мутація) [11].

Усі наведені компоненти метаболізму вітаміну D та RVD об'єднують у ендокринну систему вітаміну D, функції якої полягають у здатності генерувати біологічні реакції у тканинах-мішенях за рахунок регуляції RVD транскрипції генів (геномний механізм – рецептори вітаміну D у ядрах клітин) і швидких позагеномних реакцій, які здійснюються при взаємодії з рецепторами вітаміну D, що локалізуються на мембранах низки клітин (цей механізм схожий на дію механізму стероїдних гормонів [4]).

За рахунок геномних і позагеномних механізмів ендокринна система вітаміну D бере участь у регуляції мінерального гомеостазу (насамперед кальцієво-фосфорного обміну) та в регуляції експресії 2777 генів, з яких менше 40 регулюють мінеральний гомеостаз (тобто дія вітаміну D є плейотропною або багатовекторною) [12].

Розвиток молекулярних досліджень та виявлення VDR у багатьох тканинах, які не беруть участі в метаболізмі кальцію та фосфору, ініціювали еру інтенсивних досліджень інших неklasичних або несkeletalних функцій вітаміну D. Ця плейотропна дія вітаміну D дає всі підстави вважати, що вітамін D є надзвичайно важливим для здоров'я людини.

Визначення достатності вітаміну D

Який рівень вітаміну D є достатнім для здоров'я? На даний час оптимальна концентрація для здоров'я кісток і підтримання стабільного мінерального обміну різними світовими товариствами визначається у різних діапазонах. Наприклад, Institute of Medicine вважає оптимальною концентрацією 20–40 нг/мл [13], Endocrine Society (ES) – 30–50 нг/мл [14] (для перетворення у нмоль/л потрібно помножити на 2,496).

Усі експерти згодні з тим, що концентрація, менша за 20 нг/мл, є неоптимальною для здоров'я скелета, а нижча за 10 нг/мл свідчить про тяжкий дефіцит [14].

Поза скелетом оптимальна концентрація вітаміну D на сьогодні не встановлена, хоча Endocrine Society вважає, що рівень 30–50 нг/мл є достатнім як для здоров'я кісток, так і для всіх інших несkeletalних ефектів вітаміну D [14].

Щодо верхньої безпечної межі рівня вітаміну D, то вона також точно не встановлена. Концентрація 25(OH)D у межах 30–50 нг/мл є оптимальною, бо не призводить до гіперкальціурії та гіперкальціємії. Окрім того, фермент, який перетворює неактивний 25-гідроксивітамін D в активний кальцитриол (1 α -гідроксиліаза), має найбільшу активність за рівня вітаміну D близько 40 нг/мл [14, 15]. Вважається, що концентрація понад 80 нг/мл є токсичною. Насправді, досягти такої концентрації у вітамін D-дефіцитних осіб практично неможливо. Але, урахувавши його можливу токсичну дію та наявність осіб з гіперчутливістю до вітаміну D, перед призначенням бажано визначити його рівень.

Які тести найкраще визначають рівень вітаміну D?

Як було зазначено вище, у печінці проходить перший етап перетворення холекальциферолу та ергокальциферолу, після чого ці неактивні метаболіти потрапляють у кров. Саме їхня сумарна концентрація вимірюється для визначення рівня вітаміну D у плазмі крові. Загальна назва – 25-гідроксивітамін D або 25(OH)D. Цей тест визначає запас вітаміну D в організмі. Також він є найкращим для моніторингу лікування недостатності даного вітаміну або його дефіциту. Наприклад, якщо при адекватному дозуванні через 3 міс ефект від лікування не настає, можна запідозрити або некомплаєнтність, або синдром

мальабсорбції. Для коректності бажано під час вимірювання концентрації вітаміну D використовувати один і той самий лабораторний метод. Для адекватної диференціальної діагностики вітамін D-дефіцитних станів, які не пов'язані із недостатнім надходженням вітаміну D із зовнішніх джерел, необхідні додаткові складні лабораторні дослідження.

Під час лікування дефіциту або недостатності вітаміну D та застосування великих навантажувальних доз бажано не лише контролювати рівень вітаміну D у плазмі крові, але й пам'ятати про можливість досягнення токсичного рівня та виникнення ускладнень, пов'язаних із застосуванням надмірних доз вітаміну D. Особливо ретельного контролю потребують вагітні, для яких, згідно з інструкціями до всіх препаратів вітаміну D, «необхідно уникати довготривалого передозування вітаміном D через можливий розвиток гіперкальціємії, що призводить до вад фізичного та розумового розвитку плода, стенозу аорти і ретинопатії у дітей». Рекомендується регулярно контролювати рівень креатиніну у крові та рівень кальцію у сироватці крові і сечі. За необхідності дозу слід відкоригувати залежно від концентрації кальцію у сироватці крові.

Під час проведення рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження щодо впливу добавок вітаміну D під час вагітності та лактації на масу тіла плода при народженні та ріст дитини до 1 року життя [16] і призначення вагітним щотижневих доз вітаміну D від 4200 до 28 000 МО/тиждень первинним засобом безпеки було вимірювання загальної концентрації кальцію у сироватці крові у матері на початку дослідження, у 30 тиж вагітності, під час пологів, через 3 та 6 міс після пологів або під час госпіталізації (якщо було можливо). Підвищення рівня кальцію дворазово до 2,6 ммоль/л або одноразово до 2,8 ммоль/л розглядали як гіперкальціємію. Вторинна безпека визначалася концентрацією кальцію у сироватці крові у дітей віком від 3 до 6 міс та співвідношенням рівнів кальцію у сечі та креатиніну у матері.

Профілактика та лікування дефіциту вітаміну D

У лікуванні дефіциту вітаміну D є загальноприйняті рекомендації. По-перше, за неможливості визначення статусу вітаміну D рекомендовано профілактичні заходи для достатнього надходження його в організм (інсоляція, раціональне харчування). Якщо з будь-яких причин такі рекомендації не виконуються, рекомендовано дозування, в якому враховується маса тіла та вік. Люди з ожирінням потребують подвійної дози вітаміну D порівняно з дозами, рекомендованими для однолітків з нормальною масою тіла. Дорослим віком понад 75 років також рекомендовані подвійні дози (наприклад 2000–4000 тис. МО/добу). Якщо ж дорослі входять до групи ризику дефіциту вітаміну D, необхідне обов'язкове визначення рівня вітаміну D, лікування та підтримання оптимального рівня у межах 30–50 нг/мл. Якщо ж оцінювання рівня неможливе – рекомендуються максимальні загальнопопуляційні дози для цієї вікової групи.

Також перед початком лікування бажано оцінити наявність гіперчутливості до вітаміну D – наявність гіперкальціємії, гіперкальціурії, нефрокальцинозу, нефролітіази і т.д. У такій групі слід ретельно контролювати рівень кальцію в крові та сечі, рівень ПТГ та рівень 25(OH)D.

Лікування дефіциту вітаміну D [17]

Дозування при дефіциті 10-20 нг/мл

Якщо препарати вітаміну D призначають вперше, то потрібні максимально допустимі дози для цієї вікової групи. Якщо лікування було розпочате раніше і не дало ефекту, дозу потрібно збільшити у два рази та оцінити рівень через 3 міс.

Якщо ж дорослі мають такі скелетні симптоми, як деформація кісток, біль у кістках, часті переломи в анамнезі, потрібна ретельне обстеження – визначення мінеральної щільності

кісток за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) та лабораторне оцінювання кальцієво-фосфатного метаболізму (кальцій, фосфати, активність лужної фосфатази, ПТГ, кальцій/креатинін у сечі).

Дозування при тяжкому дефіциті (0–10 нг/мл)

Дорослим можна починати з дози 6000 МО у всіх вікових групах та оцінити рівень вітаміну D через 1–2 міс. Лікування має тривати, як мінімум, 3 міс з метою досягнення рівня 30–50 нг/мл, після чого обов'язково переходити на послідовну підтримувальну дозу. Для хворих зі скелетними симптомами (див. вище) рекомендовано такі самі обстеження, як і при дефіциті до 10–20 нг/мл (див. вище).

Існують інші методи лікування дефіциту вітаміну D (рівень менше 20 нг/мл) у дорослих незалежно від віку: 50 000 МО вітаміну D2 або D3 раз на тиждень протягом 8 тиж або 6000 МО/добу вітаміну D2 або D3 протягом 8 тиж [14]. Якщо пацієнти вживають ліки, які впливають на метаболізм вітаміну D (глюкокортикоїди, протипілептичні препарати, антиретровірусну терапію), рекомендується використання щонайменше 6000–10 000 МО вітаміну D щодня.

Після досягнення оптимального рівня (понад 30 нг/мл) рекомендовано підтримувальне лікування – 1500–2000 МО/добу.

У випадку відсутності результату щодо покращання статусу вітаміну D можна розглянути проведення лікувальних курсів з допомогою ультрафіолетового випромінювання (сопляне світло або лампи для загару).

Зв'язок вітаміну D з репродуктивним здоров'ям як у жінок, так і чоловіків був встановлений після виявлення рецепторів ферменту 1 α -гідроксилази та VDR у молочних залозах, плаценті, яєчниках, ендометрії та гіпофізі, а у чоловіків – у яєчках та сперматозоїдах [18,19]. На сьогодні вважається доведеним зв'язок низького рівня вітаміну D з синдромом полікістозних яєчників, безплідністю, ендометріозом, міомою матки та іншими захворюваннями репродуктивної сфери [20].

Потрібно пам'ятати, що у деяких випадках вітамін D має U-подібну дію – як низький, так і високі концентрації можуть впливати негативно. Особливо різко така дія виражена у чоловіків, у яких концентрація вітаміну D як з низьким (менше 25 нг/мл),

так і з високим рівнем (>50 нг/мл) вітаміну D зменшує не тільки кількість сперматозоїдів, але і знижує їхній прогресуючий рух, а також збільшує кількість морфологічних аномалій [21].

Високі рівні вітаміну D і його метаболітів виявляють у децидуальній тканині з I триместра вагітності, що свідчить про його внесок у процес імплантації [18]. Рецептори до вітаміну D також виявлені у трофобласті, жовткової мішці та плаценті.

Цікавим є той факт, що неактивна форма вітаміну D (кальцидіол 25(OH)D) вільно проходить через плаценту: рівень 25(OH)D пуповинної крові, як правило, становить приблизно 75–100% від материнських значень. Перехід активної форми (кальцитріолу 1,25(OH)₂D) через плаценту блокується: рівень 1,25(OH)₂D становить 25–40% від материнського рівня [22]. З цього можна зробити висновок, що плід сам синтезує кальцитріол для своїх потреб. Завдання для вагітної – забезпечити нормальне надходження вітаміну D для плода.

Зараз відомо, що на здоров'я майбутньої дитини впливає внутрішньоутробний розвиток. В Австралії було проведено дослідження стосовно зв'язку між статусом вітаміну D у матері та піковою кістковою масою її потомства [23]. Оцінювали рівень вітаміну D у вагітних у 18 тиж вагітності та у їхніх дітей, які досягли 20-річного віку: за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії вимірювали загальний мінеральний вміст кісткової тканини та мінеральну щільність кісток. Материнський дефіцит вітаміну D був пов'язаний з на 2,7% нижчим загальним мінеральним вмістом кісткової тканини тіла (2846 \pm 20 проти 2924 \pm 16 г; p=0,004) та на 1,7% нижчою мінеральною щільністю кісток (1053 \pm 7 проти 1071 \pm 5 мг/см²; p=0,043) у потомства.

ВИСНОВКИ

Вітамін D необхідний на кожному етапі людського життя – від зачаття до глибокої старості. В Україні у 2012 році було проведено епідеміологічне дослідження, яке встановило, що лише 4,6% населення має достатній рівень вітаміну D [24]. Ураховуючи доведений зв'язок низького рівня вітаміну D з підвищеною загальною смертністю у популяції людей європейської раси [25], доступність визначення рівня вітаміну D та доступність фармакологічних препаратів, проблема дефіциту вітаміну D може бути успішно вирішена.

Vitamin D – Is everything as simple as it seems?

N.P. Tovstolytkina

Even centuries after the discovery of vitamin D, there are gaps in understanding the role of its endocrine system. It is clear that vitamin D is important for stimulation of calcium absorption in the intestines during normal / low calcium intake, and, as a result, it is needed to maintain normal calcium homeostasis and bone growth. In addition, numerous pleiotropic actions of vitamin D were identified. This article contains information on vitamin D metabolism, its importance for general health, main directions of examination and optimal treatment strategy, as well as possible complications of treatment. Also attention was paid to laboratory diagnosis as a method for determining vitamin D deficiency and controlling possible complications of vitamin D treatment.

Key words: vitamin D, calcitriol, 1 α -hydroxylase, deficiency, insufficiency.

Сведения об авторе

Товстолыткина Наталья Петровна – Медицинский центр святой Параскевы, 02154, г. Киев, ул. Энтузиастов, 47; тел.: (067) 295-40-00

Література знаходиться у редакції

Статья поступила в редакцию 12.12.2018

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 22 тисяч
лікарів в Україні



91 медична
лабораторія
у 10 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

044 20 500 20, 0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

Call-центр для лікарів: 044 467 52 70, doctor@synevo.ua

