

СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Б.А. ДЖУМАНОВ

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ҲОМИЛАДОРЛИҚДА ВИТАМИН D ЕТИШМОВЧИЛИГИНИНГ ЗАМОНАВИЙ

МУАММОЛАРИ

Б.А. ДЖУМАНОВ

Самарканд Давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд

MODERN ISSUES OF VITAMIN D INSECURITY IN PREGNANCY

B.A. DJUMANOV

Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

Дефицит витамина D и его влияние на организм человека. Современные данные о влиянии дефицита витамина D на организм человека привлекают всё большее внимание исследователей. Значение этого витамина и его метаболитов заключается не только в его участии в процессах формирования костной системы, но и в других метаболических процессах.

Исследования, посвященные изучению обеспеченности витамином D населения в различных странах, показали высокую распространенность его дефицита как в северных, так и южных регионах. Данные, собранные в рамках обследования национального здоровья и экспертизы питания Северной Америки, зафиксировали за последние 10-15 лет 4-кратное увеличение распространенности дефицита витамина D среди населения США [13, 19]. Масштабные исследования последних лет позволили выявить связь между дефицитом витамина D и распространенностью ряда заболеваний. Отмечена ассоциация риска развития рака и аутоиммунных заболеваний с дефицитом витамина D и географической широтой. Проведенные в последние годы масштабные исследования позволили выявить статистически значимую корреляцию между ДВД и распространенностью ряда заболеваний. При этом важная информация, в частности, была получена при исследовании связей между ДВД и сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями.

Два проспективных когортных исследования включали 613 мужчин из *Health Professionals Follow-Up Study* и 1198 женщин из *Nurses Health Study* с измеренным уровнем 25(ОН)D и последующим наблюдением в течение от 4 до 8 лет. Кроме того, 2 проспективных когортных исследования включали 38 338 мужчин и 77 531 женщину с предсказанным уровнем 25(ОН)D в течение периода от 16 до 18 лет. Вовремя 4 лет последующего наблюдения мультивариантный относительный риск случаев артериальной гипертензии среди мужчин, у которых измеряемый уровень 25(ОН)D составлял <15 нг/мл (т.е. состояние D-дефицита), в сравнении с теми, у кого этот уровень составлял ³30 нг/мл был определен в 6,13 (!) (95% ДИ 1,00 до 37,8). Среди женщин такое же сравнение вы-

явило показатель относительного риска, равный 2,67 (95% ДИ от 1,05 до 6,79). Группировка данных, касающихся общего относительного риска у мужчин и у женщин, у которых был измерен уровень 25(ОН)D, проведенная с использованием модели дисперсии случайных процессов, позволила получить значение этого риска, близкое к 3,18 (95% ДИ от 1,39 до 7,29). Используя данные об уровне 25(ОН)D в больших когортах, многовариантный и относительные риски сравнивали по наиболее низким и наиболее высоким децилям среди мужчин, где он составил 2,31 (95% ДИ от 2,03 до 2,63) и среди женщин – 1,57 (95% ДИ 1,44 до 1,72). Таким образом, уровень 25(ОН)D в плазме крови обратно пропорционален риску развития артериальной гипертензии.

Описано 16 различных видов злокачественных опухолей, развитие которых коррелирует с низкой инсоляцией/УФ-облучением, а их распространенность повышается при D-дефиците/недостаточности [11]. Среди них: рак молочной железы, толстой и прямой кишки, матки, пищевода, яичников, ходжкинская и неходжкинская лимфома, рак мочевого пузыря, желчного пузыря, желудка, поджелудочной и предстательной желез, почек, яичек и влагалища. Данные, касающиеся связи между D-дефицитом/недостаточностью и отдельными видами онкологической патологии, получены в ряде когортных исследований или с использованием методологии случай-контроль. Эти исследования подтвердили наличие корреляции между распространенностью и смертностью от злокачественных опухолей молочной железы, толстой кишки, яичников и предстательной железы и интенсивностью солнечной радиации в месте постоянного проживания пациентов, продолжительностью их пребывания на солнце и уровнем витамина D в сыворотке крови [11]. В проведенном в США исследовании определяли уровень 25(ОН)D в плазме у 1095 мужчин в рамках участия в «Health Professionals Follow-Up Study» и использовали модель линейной регрессии для оценки 6 индивидуальных характеристик (поступление витамина D с пищей и содержащими его добавками, раса, индекс массы тела, место географического проживания, физическая

активность) в качестве предикторов уровня 25(ОН)D в плазме крови. При анализе результатов использовали компьютерную статистическую модель, с расчетом уровня 25(ОН)D у 47 800 мужчин в когорте и его связь с риском рака любой локализации. Согласно полученным данным повышение или увеличение на 25 нмол/л (10 нг/мл) в рассчитанном уровне 25(ОН)D связано с 17% снижением общего числа случаев рака ($OR=0,83$, 95% ДИ=0,73 до 0,94) и на 29% снижением общей смертности, обусловленной злокачественными опухолями ($OR=0,71$, 95% ДИ 0,60 до 0,83) с преобладающим влиянием на случаи рака органов ЖКТ. Сходные данные были получены и в ряде других исследований, установивших наличие корреляции между DBD и риском развития сахарного диабета I типа, другими аутоиммунными заболеваниями (рассеянный склероз, ревматоидный артрит), смертностью при ХПН и др., болезнями ЦНС (эпилепсия, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и др.), туберкулезе.

В качестве причин пандемии недостаточности витамина D рассматриваются субоптимальное диетическое потребление витамина, увеличение загрязнения окружающей среды, изменение в образе жизни (ограничение пребывания на солнце), сопутствующее увеличение использования солнцезащитного крема, возникшее в связи с канцерогенной настороженностью [16]. Обратная связь между сывороточным уровнем 25(ОН)D и индексом массы тела (ИМТ) также хорошо описана [17]. Хотя «причина и следствие» этой связи неясны, ожирение признано независимым фактором риска для гиповитаминоза D [16]. Одним из механизмов снижения уровня, циркулирующего 25(ОН)D у людей с избыточным весом и ожирением предполагается секвестрация жирорастворимого витамина в жировой ткани [18]. Увеличение распространенности ожирения может частично объяснить тенденцию роста недостаточности витамина D [15], которая в свою очередь сама может быть фактором, способствующим росту пандемии ожирения [19]. Существует точка зрения, что вторичный гиперпаратиреоз, возникающий как следствие гиповитаминоза D, стимулирует активность 1-а гидроксилазы, способствуя компенсаторному повышению уровня 1,25(ОН)₂D. Недавние эксперименты *in vitro* показали, что 1,25(ОН)₂D вызывает увеличение внутри адипоцитов концентрации ионов кальция, что в свою очередь может стимулировать липогенез и ингибировать липолиз. Одна из гипотез ожирения связана с аномальной, а также сниженной сигнализацией рецептора лептина. У мышей с удаленными рецепторами лептина было показано, что лептин и его родственник рецептор могут также регулировать почечный синтез CYP27b1 и 1,25(ОН)₂D [20]. Единых данных относительно оптимального

уровня 25(ОН)D, измеряемого в сыворотке крови, нет. Однако, по мнению большинства экспертов, нормальное содержание 25(ОН)D в сыворотке крови – 25–40 нг/мл, D-витаминная недостаточность – при 20–10 нг/мл, а D-дефицит – при уровне менее 10 нг/мл. Интоксикация витамином D наблюдается, когда уровень 25(ОН)D выше, чем 150 нг/мл [21]. Терминами «дефицит D-гормона» обозначают преимущественно снижение его поступления и образования в организме 25(ОН)D и 1,25(ОН)₂D₃, а также нарушения его рецепции.

Еще в 1941 г. Apperley [26] сообщил о своем наблюдении, что люди в Соединенных Штатах, проживавшие в более высоких широтах, например, в Нью-Гемпшире, Вермонте и Массачусетсе, имели в целом больший риск умереть в результате рака по сравнению с мужчинами и женщинами аналогичного возраста, которые жили в южных штатах, таких как Техас, Джорджия и Алабама. Garland et al. [22] подтвердили, что развитие рака толстой кишки и молочной железы чаще наблюдалось среди тех, кто живет в более высоких широтах в Соединенных Штатах. Проспективное исследование показало, что снижение концентрации 25(ОН)D <20 нг/мл привело к 2-кратному увеличению риска развития рака толстой кишки [22]. Hanchette и Шварц [24] также продемонстрировали градиент для рака простаты с самыми высокими показателями смертности среди белых мужчин, живущих в самых высоких широтах в Соединенных Штатах. Tuohimaa et al. [25] сообщили о снижении риска развития рака простаты на 50% у мужчин с сывороточной концентрацией 25(ОН)D >20 нг/мл.

Появляется все больше научных свидетельств того, что увеличение потребления витамина D снижает риск развития хронических заболеваний. Например, было показано, что назначение детям первого года жизни витамина D в дозе 2000 МЕ/сут снижает риск развития сахарного диабета 1-го типа на 80% в течение последующих 20 лет [27]. Кроме того, у детей из той же когорты, которые имели недостаточность витамина D в течение первого года жизни, наблюдалось 4-кратное увеличение риска развития диабета типа 1. По данным Merlino L. et al., увеличение потребления витамина D снижает риск развития ревматоидного артрита [28]. Как это возможно, что витамин D может иметь такой широкий спектр терапевтических влияний? Дело в том, что VDR присутствуют в большинстве клеток и тканей организма, а 1,25(ОН)₂D является одним из самых мощных регуляторов неоангиогенеза и роста клеток как нормальных, так и раковых [21]. Вероятно предположение, что при увеличении потребления витамина D или воздействия солнечного света происходит повышение концентрации в крови 25(ОН)D более 30 нг/мл, так необходимого для

максимального экстракренального синтеза 1,25(OH)₂D в разнообразных тканях и клетках организма, в том числе толстой кишки, молочных желез, простаты, легких, активированных макрофагах и клетках паращитовидной железы, является обоснованным. Локальное производство 1,25(OH)₂D считается важным для удержания роста клеток и, возможно, предотвращает превращение нормальной клетки в автономную и в бесконтрольно растущую раковую [30].

Участие витамина D в репродуктивной функции женщин. Поскольку VDR и 1α-гидроксилаза обнаружены в тканях репродуктивных органов, включая яичники, матку, плаценту и гипофиз, очевидна ассоциация витамина D с репродуктивным здоровьем [3]. Существуют доказательства того, что витамин D оказывает определенное влияние на результаты ЭКО, развитие синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и эндометриоза, а также в целом на стероидогенез у здоровых женщин. В исследовании, проведенном у 84 женщин с бесплодием, проходящих процедуру ЭКО, у пациенток с более высоким уровнем 25(OH)³ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости наступление клинической беременности после ЭКО было более вероятно, а высокий уровень витамина D улучшал результаты контролируемой гиперстимуляции яичников [2].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием среди женщин репродуктивного возраста. СПКЯ характеризуется повышенной секрецией андрогенов яичниками и надпочечниками, симптомами гиперандрогенизма, резистентностью к инсулину, повышенному риску развития диабета 2-го типа, нарушением менструации и репродуктивной функции женщин. В целом СПКЯ является наиболее распространенной причиной ановуляторного бесплодия у женщин [13]. Исследования, касающиеся обеспеченности витамином D у пациенток с СПКЯ, показали прямую связь между уровнем витамина и метаболическими нарушениями, резистентностью к инсулину, повышением индекса массы тела (ИМТ), количеством триглицеридов, общего тестостерона и дегидроэпиандростерона в крови. В настоящее время проводятся исследования генов, участвующих в синтезе, гидроксилировании и транспорте витамина D, при СПКЯ. Дополнительный прием витамина D или введение аналогов витамина D₃ оказывают положительное влияние на секрецию инсулина, липидный профиль, уменьшение уровня глюкозы и С-пептида, менструальный цикл и развитие фолликулов. Наличие ожирения у пациенток являлось значимым фактором в этих исследованиях. Связь уровня витамина D и резистентности к инсулину наблюдалась лишь у пациенток с ожирением. Более низкие сывороточные уровни

25(OH)³ были обнаружены у тучных женщин с СПКЯ (13,1±3,9 нг/мл), тогда как у не страдающих ожирением его значения оказались существенно выше (20,2±8,4 нг/мл). Возможно, именно ожирение, а не наличие СПКЯ, определяет этот дефицит [14].

Появились данные об ассоциации эндометриоза с метаболизмом витамина D и существуют два довода в пользу наличия такой связи: VDR и 1α-гидроксилаза присутствуют в эндометрии и, возможно, эндометрий служит местом экстракренального синтеза и объектом воздействия витамина D [9]. Так как эндометриоз связан со значительными иммунными расстройствами, можно предположить участие витамина D в местной иммуносупрессии при развитии эндометриоза. Следует отметить, что Rosen C.J. et al. [27] обнаружили значительно более высокую концентрацию VDR и рецепторов 1α-гидроксилазы в эндометрии женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми, при этом отмечено различное содержание витамин D-связывающего белка. Именно этот белок имеет прямое отношение к стимуляции макрофагальной активности. Это открытие может объяснить влияние витамина D на локальную иммуносупрессию, способствующую имплантации эндометриоидных клеток.

Особое внимание привлекает изучение роли витамина D при беременности. Было показано, что 1,25(OH)₂D₃ регулирует выделение и секрецию хорионического гонадотропина человека в синцитиотрофобласте [23] и увеличивает плацентарное производство половых стероидов [38]. Оказалось, что кальцитриол способствует транспорту кальция в плаценту [9], стимулирует выделение плацентарного лактогена [4], а также регулирует экспрессию H0XA10 (ген определяющий развитие половых органов) в стромальных клетках эндометрия человека [4]. Экспрессия H0XA10 имеет определенное значение для развития эндометрия и позволяет улучшить восприимчивость к имплантации [10]. Уровень витамина D в сыворотке крови женщин в третьем триместре беременности в 2 раза выше, чем у небеременных женщин. Дефицит витамина D обуславливает ряд неблагоприятных осложнений беременности: гипертензию и особенно преэклампсию (ПЭ) [11], увеличение частоты кесарева сечения и спонтанных преждевременных родов [1, 4], развитие бактериального вагиноза на ранних сроках беременности [15], гестационный сахарный диабет [16]. Преэклампсия является одним из наиболее распространенных акушерских осложнений и вносит значительный вклад в показатели заболеваемости и смертности матери и плода. Хотя этиология не совсем ясна, но нарушение инвазии трофобласта, низкая плацентарная перфузия, дисфункция эндотелия и окислительный стресс являются механиз-

мами, лежащими в основе преэклампсии. Наличие витамина D и его рецепторов в плаценте, а также способность витамина D модулировать иммунные, воспалительные и сосудистые реакции позволяют обосновать роль дефицита витамина D у беременных в патогенезе преэклампсии [17]. Высокий уровень витамина D у женщин связан с более низкой частотой развития преэклампсии и с низкими показателями артериального давления крови [13]. Содержание 25(OH)D3 во время беременности менее 20 нг/мл связано с 4-кратным, а менее 15 нг/мл – с 5-кратным увеличением тяжелой преэклампсии. Исследование, проведенное M. Naugen et al. среди 23423 первородящих женщин в Норвегии, показало снижение на 27% риска развития ПЭ у женщин, которые получали 400-600 МЕ витамина D в день по сравнению с женщинами, не получавшими добавок [18].

Если роль витамина D в развитии гипертензивных состояний при беременности не вызывает сомнений, то изучение связи витамина D с гестационным сахарным диабетом (ГСД) дает противоречивые результаты. В исследовании Zhang C. et al. у женщин с дефицитом витамина D на ранних сроках установлено повышение риска развития ГСД в 2,66 раза по сравнению с беременными, имеющими нормальный уровень витамина D [6]. В двух других исследованиях не удалось выявить связи между содержанием витамина D и последующим риском ГСД [9, 10].

Убедительны данные о связи дефицита витамина D с увеличением частоты кесарева сечения у беременных. Недавнее наблюдение установило 4-кратное увеличение вероятности кесарева сечения у женщин с низким содержанием витамина D (<13,5 нг/мл) в момент родов по сравнению с женщинами с более высоким уровнем витамина D. Повышенный риск кесарева сечения связывали с негативными последствиями низкого уровня витамина D на сократительную деятельность миометрия. Сократимость миометрия зависит от высвобождения ионизированного кальция в мышечных клетках, а этот процесс регулируется витамином D [8]. Активированные Т- и В-лимфоциты также имеют VDR, а потому 1,25(OH)2D является очень эффективным модулятором иммунной системы. Витамин D способен ингибировать пролиферацию Т-хелперов 1 (Thx1) и ограничивать продукцию цитокинов, таких как интерферон гамма интерлейкина-2 (ИЛ-2) и фактор некроза опухоли-альфа (INF-a). С другой стороны, витамин D индуцирует цитокины Т-хелперов 2-го типа, оказывающих протективное действие на беременность [5]. Учитывая эти иммунные эффекты витамина D, было высказано предположение, что витамин D может выступать в качестве иммунного регулятора во время имплантации и играть важную роль в репродуктивной функции.

В ранние сроки беременности трофобласт производит и отвечает на воздействие витамина D, который оказывает местную противовоспалительную реакцию и индуцирует рост децидуальной ткани для успешной беременности [12].

Какая связь между дефицитом витамина D и преждевременными родами? Она может быть опосредованной другими осложнениями беременности – преэклампсией, плацентарной недостаточностью и бактериальным вагинозом, в развитии которых роль дефицит витамина D практически доказана. Вместе с тем возможности витамина D в ключевом воздействии на параметры врожденного иммунитета, системы и регуляция активности клеточного иммунитета могут иметь самостоятельное значение в снижении риска СПР. Не исключено, что витамин D может снизить риск СПР, снижая активность миометрия.

Особого внимания заслуживает дефицит витамина D при предрасположенности к спектру заболеваний инфекционной этиологии, включая бактериальный вагиноз (БВ). Нарушение нормального баланса микрофлоры влагалища с повышенным ростом анаэробных бактерий приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов, простагландинов и фосфолипазы A2 [15]. Соотношение между БВ и статусом витамина D было изучено в исследовании 3500 женщин (беременных и небеременных). Снижение уровня витамина D 25(OH) <30 нг/мл было определено как независимый фактор риска развития БВ у беременных. Bodner et al. в проспективном исследовании когорты из 469 беременных женщин в первом триместре показали, что средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке ниже 11,8 нг/мл определялась при бактериальном вагинозе, тогда как у женщин с нормальной влагалищной микрофлорой она была более 16 нг/мл. Примерно 57% женщин с низким уровнем 25 (OH) (<8 нг/мл) страдали упорным БВ по сравнению с 23% женщин с нормальным (более 30 нг/мл) показателем витамина D в сыворотке крови [15]. Эти исследования ясно показывают связь между дефицитом витамина D и БВ у беременных женщин, который повышает риск невынашивания беременности в 7 раз. Имеющиеся данные указывают на биологически значимую роль витамина D в репродуктивном здоровье женщин. Помимо классических заболеваний, таких как остеопороз и остеопения, дефицит витамина D у женщин начинает ассоциироваться с более низкой рождаемостью и повышенным риском развития неблагоприятных исходов беременности. Тем не менее результаты исследований, изучающих связь между 25(OH) уровнями D и частотой неблагоприятных исходов беременности, не всегда однозначны. Причина этому малый размер выборки, неадекватный контроль внешних факторов, значимая неоднород-

ность исследованных популяций [18]. Остаются неясными оптимальные сывороточные уровни 25(ОН)D в репродуктивном периоде, особенно во время беременности, для достижения неклассических эффектов витамина D. Вероятно, решением проблемы является проведение масштабных рандомизированных клинических исследований с получением практических результатов для общественного здравоохранения.

Фармакологическая коррекция дефицита витамина D. Как показано выше, дефицит витамина D (ДВД) является одним из существенных факторов риска ряда хронических заболеваний человека. Восполнение этого дефицита за счет адекватного пребывания на солнце либо при искусственном УФ-облучении является важным элементом профилактики этих заболеваний. Использование препаратов витамина D, особенно его активных метаболитов - перспективное направление в лечении распространенных видов патологии: наряду с традиционными методами терапии они открывают новые возможности для практической медицины [6,8,12].

По фармакологической активности препараты витамина D разделяют на две группы. В первую из них объединены обладающие умеренной активностью нативные витамины D2 (эргокальциферол) и D3 (холекальциферол), а также структурный аналог витамина D3 – дигидротахистерол. Витамин D2 наиболее часто используется в составе поливитаминных препаратов для детей и взрослых. По активности 1 мг витамина D2 эквивалентен 40 000 МЕ витамина D. Обычно витамин D2 выпускают в капсулах или таблетках по 50 000 МЕ (1,25 мг) или в масляном растворе для инъекций по 500 000 МЕ/мл (12,5 мг) в ампулах. Безрецептурные препараты для приема внутрь (растворы) содержат 8000 МЕ/мл (0,2 мг) витамина D2. В соответствии с содержанием действующих веществ препараты этой группы относят к микронутриентам (пищевым добавкам). Во вторую группу входят активный метаболит витамина D3 и его аналоги: кальцитриол, альфакальцидол и др. [1,2,6–8]. Механизм действия препаратов обеих групп аналогичен таковому природного витамина D и заключается в связывании с PBD в органах-мишенях и обусловленными их активацией фармакологическими эффектами (усиление всасывания кальция в кишечнике и др.). Различия в действии отдельных препаратов носят в основном количественный характер и определяются особенностями их фармакокинетики и метаболизма. Так, препараты нативных витаминов D2 и D3 подвергаются в печени 25-гидроксилированию с последующим превращением в почках в активные метаболиты, оказывающие соответствующие фармакологические эффекты. В этой связи и в соответствии с указанными выше причинами

процессы метаболизации этих препаратов, как правило, снижаются у лиц пожилого возраста, при разных типах и формах первичного и вторичного ОП, у пациентов, страдающих заболеваниями ЖКТ, печени, поджелудочной железы и почек (ХПН), а также на фоне приема, например, противосудорожных и других ЛС, усиливающих метаболизм 25(ОН)D до неактивных производных. Кроме того, дозы витаминов D2 и D3 и их аналогов в лекарственных формах (как правило, близкие к физиологическим потребностям в витамине D – 200–800 МЕ/сут.) способны в физиологических условиях усиливать абсорбцию кальция в кишечнике, но не позволяют преодолеть его мальабсорбцию при разных формах ОП, вызывающих подавление секреции ПТГ, и не оказывают отчетливого положительного влияния на костную ткань [1,6,8].

Этих недостатков лишены препараты, содержащие активные метаболиты витамина D3 (в последние годы их применяют с лечебными целями значительно шире, чем препараты нативного витамина): 1 α ,25(ОН) $_2$ D3 (МНН – кальцитриол; химически идентичен собственно D-гормону) и его синтетическое 1 α -производное – 1 α (ОН)D3 (МНН – альфакальцидол). Оба препарата сходны по спектру фармакологических свойств и механизму действия, но различаются по фармакокинетическим параметрам, переносимости и некоторым другим характеристикам [1,6,8].

В фармакокинетике препаратов на основе нативных форм витамина D, их активных метаболитов и производных имеются существенные различия, во многом определяющие их практическое использование. Нативные витамины D2 и D3 всасываются в верхнем отделе тонкого кишечника, поступая в составе хиломикронов в его лимфатическую систему, печень и далее в кровеносное русло. Их максимальная концентрация в сыворотке крови наблюдается в среднем через 12 ч после приема однократной дозы и возвращается к исходному уровню через 72 ч. На фоне длительного применения этих препаратов (особенно в больших дозах) их выведение из циркуляции значительно замедляется и может достигать месяцев, что связывают с возможностью депонирования витаминов D2 и D3 в жировой и мышечной тканях [8].

Витамин D экскретируется с желчью в виде более полярных метаболитов. Подробно изучена фармакокинетика активного метаболита витамина D – кальцитриола [1 α ,25(ОН) $_2$ D3]. После приема внутрь он быстро всасывается в тонком кишечнике. Максимальная концентрация кальцитриола в сыворотке крови достигается через 2–6 ч и существенно снижается через 4–8 ч. Период полувыведения составляет 3–6 ч. При повторном приеме равновесные концентрации достигаются в преде-

лах 7 сут. В отличие от природного витамина D₃, кальцитриол, не требующий дальнейшей метаболизации для превращения в активную форму, после приема внутрь в дозах 0,25–0,5 мкг благодаря взаимодействию с внеядерными рецепторами энтероцитов слизистой оболочки кишечника вызывает уже через 2–6 ч повышение кишечной абсорбции кальция. Предполагают, что экзогенный кальцитриол проникает из крови матери в кровоток плода, выделяется с грудным молоком. Выводится с желчью и подвергается энтерогепатической циркуляции. Идентифицировано несколько метаболитов кальцитриола, которые обладают в разной степени выраженными свойствами витамина D; к их числу относятся 1 α ,25-дигидрокси-24-оксохолекальциферол, 1 α ,23,25-тригидрокси-24-оксохолекальциферол и др.

При значительном сходстве в свойствах и механизмах действия между препаратами активных метаболитов витамина D существуют и заметные различия. Особенностью альфакальцидола как пролекарства является то, что он, как уже отмечалось, превращается в активную форму, метаболизируясь в печени до 1 α ,25(OH)₂D₃, и в отличие от препаратов нативного витамина D не нуждается в почечном гидроксилировании, что позволяет использовать его у пациентов с заболеваниями почек, а также у лиц пожилого возраста со сниженной почечной функцией. Вместе с тем установлено, что действие кальцитриола развивается быстрее и сопровождается более выраженным гиперкальциемическим эффектом, чем у альфакальцидола (наиболее широко применяемым в России препаратом альфакальцидола является «Альфа ДЗ-Тева»), тогда как последний оказывает лучший эффект на костную ткань. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этих препаратов определяют режим их дозирования и кратность назначения. Так, поскольку период полувыведения кальцитриола относительно короток, то для поддержания стабильной терапевтической концентрации его следует назначать не менее 2–3 раз в сутки. Действие альфакальцидола развивается медленнее, однако после однократного введения оно более продолжительно, что определяет его назначение в дозах 0,25–1 мкг 1–2 раза в сутки [1,8].

Препараты нативных витаминов D₂ и D₃, а также их активных метаболитов относятся к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных ЛС, применяемых для профилактики и лечения ОП. Данное положение имеет большое практическое значение в связи с тем, что их применение обычно достаточно продолжительно (в течение многих месяцев и даже лет). Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при индивидуальном подборе доз препаратов витамина D на основе оценки уровня кальция в плазме крови

риск развития побочных эффектов минимален [1,8]. Связано это с присущей этим препаратам большой широтой терапевтического действия. Тем не менее при применении активных метаболитов витамина D примерно у 2–4% пациентов возможно развитие ряда побочных эффектов, наиболее частыми из которых являются гиперкальциемия и гиперфосфатемия, что связано с одним из основных механизмов их действия – усилением кишечной абсорбции кальция и фосфора. Оба эти эффекта могут проявляться недомоганием, слабостью, сонливостью, головными болями, тошнотой, сухостью во рту, запором или поносом, дискомфортом в эпигастриальной области, болями в мышцах и суставах, кожным зудом, сердцебиениями. При индивидуально подобранной дозе указанные побочные эффекты наблюдаются достаточно редко.

Международный и отечественный опыт применения препаратов активного метаболита витамина D – кальцитриола и альфакальцидола для профилактики и лечения разных типов и форм ОП, а также профилактики падений и переломов суммирован в Клинических рекомендациях «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение» 2008 г., подготовленных Российской ассоциацией по остеопорозу [5]. Заключение и рекомендации, касающиеся использования лекарственных препаратов на основе активных метаболитов витамина D при лечении остеопороза, содержащиеся в указанном документе, представлены в таблицах 4 и 5.

Таким образом, препараты витамина D представляют собой группу эффективных и безопасных ЛС, применяемых главным образом при заболеваниях, в патогенезе которых ведущую роль играет D-дефицит/недостаточность и связанные с ним нарушения минерального обмена. Препараты нативного витамина D, особенно в физиологических дозах, за счет коррекции эндогенного D-дефицита/недостаточности оказывают профилактическое действие при рахите, а также в отношении остеопоротического процесса, могут снижать его интенсивность и предупреждать развитие переломов. Применение препаратов нативного витамина D целесообразно главным образом при 1-м типе D-дефицита, обусловленном недостатком инсоляции и поступления витамина D с пищей. Препараты активных метаболитов витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) показаны как при 1-м, так и 2-м типе D-дефицита. За счет значительно более высокой, чем у препаратов нативного витамина D, фармакологической активности, они способны преодолевать резистентность тканевых PBD к агонисту, не нуждаются для превращения в активную форму в метаболизации в почках. Препараты активных метаболитов витамина D оказывают профилактиче-

ский и лечебный эффекты при разных типах и формах ОП, снижают риск падений; они могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоротическими средствами (например, с бисфосфонатами, средствами ЗГТ) и солями кальция. Индивидуальный подбор дозировок кальцитриола и альфакальцидола позволяет свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов, прежде всего пожилого и старческого возраста. Высокий уровень D-дефицита в популяции и установление его ассоциации с рядом распространенных внескелетных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических и др.) обуславливает целесообразность дальнейших исследований по установлению возможностей их лечения с помощью лекарственных средств из группы активного метаболита витамина D.

Литература:

- Абатуров А. Е., Завгородняя Н. Ю. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов // *Здоровье ребенка*. – 2012. – №. 1 (36).
- Васильева Э. Н. и др. Дефицит витамина D во время беременности и грудного вскармливания // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №. 4.
- Дорофейков В. В., Ширинян Л. В., Зазерская И. Е. Роль витамина D и его метаболитов во время беременности и современный лабораторный контроль // *Клинико-лабораторный консилиум*. – 2014. – №. 2. – С. 16-19.
- Ершова О. Б., Белова К. Ю., Назарова А. В. Кальций и витамин D: всё ли мы о них знаем? // *Русский медицинский журнал*. 2011. Т. 19. №. 12.
- Захарова И. Н., Яблочкова С. В., Дмитриева Ю. А. Известные и неизвестные эффекты витамина D // *Вопросы современной педиатрии*. – 2013. – Т. 12. – №. 2.
- Захарова И. Н., Коровина Н. А., Дмитриева Ю. А. Роль метаболитов витамина D при рахите у детей // *Педиатрия*. – 2010. Т. 89. – №. 3. С. 68-73.
- Коденцова В. М., Вржесинская О. А. Витамины в питании беременных // *Гинекология*. – 2002. – Т. 4. – №. 1. – С. 7-12.
- Костылева М. Н. Профилактика дефицита кальция у детей // *Вопросы современной педиатрии*. – 2008. – Т. 7. – №. 5.
- Кузьмин В. Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства // *Лечащий врач*. – 2011. – Т. 3. – С. 50-54.
- Лашкова Ю. С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему // *Педиатрическая фармакология*. – 2015. – Т. 12. – №. 1.
- Мальцев С. В., Мансурова Г. Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций // *Практическая медицина*. 2014. №. 9 (85).
- Мальцева Л. И., Васильева Э. Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины // *Практическая медицина*. – 2013. – №. 7 (76).
- Мозговая Е. В. и др. Оценка клинической эффективности витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь для профилактики железодефицитной анемии и гестоза при беременности // *Русский медицинский журнал*. – 2011. Т. 19. №. 1.
- Серов В. Н., Жаров Е. В. Рациональная витаминотерапия и профилактика микроэлементоза у беременных и родильниц // *Журн. Рос. общ-ва акушеров-гинекологов*. – 2006. – №. 4. – С. 13.
- Спиричев В. Б. О биологических эффектах витамина D // *Педиатрия*. – 2011. – Т. 90. – №. 6. – С. 113-119.
- Стрюк Р. И. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2010. – Т. 9. – №. 6 S2. – С. 1-36.
- Угай Л. Г., Кочеткова Е. А., Невзорова В. А. Витамин D и болезни органов дыхания: молекулярные и клинические аспекты // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2012. – №. 3.
- Шилин Д. Е. Кальций, витамин D и формирование здорового скелета // *Учебное пособие для врачей, клинических ординаторов, интернов, студентов*. – М., – 2008. – 60с. – 2008.
- Щербавская Э. А., Гельцер Б. И. Обмен кальция и метаболизм костной ткани при беременности // *Остеопороз и остеопатии*. – 2002. – №. 2.
- Bodnar L. M. et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates // *The Journal of nutrition*. – 2007. – Т. 137. – №. 2. – С. 447-452.
- Holmes V. A. et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study // *British Journal of Nutrition*. – 2009. – Т. 102. – №. 6. – С. 876-881.
- Gale C. R. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes // *European journal of clinical nutrition*. – 2008. – Т. 62. – №. 1. – С. 68.
- Mulligan M. L. et al. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2010. – Т. 202. – №. 5. – С. 429. e1-429. e9.
- Rosen C. J. Vitamin D insufficiency // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Т. 364. – №. 3. – С. 248-254.
- Thacher T. D., Clarke B. L. Vitamin D insufficiency // *Mayo Clinic Proceedings*. – Elsevier, 2011. – Т. 86. – №. 1. – С. 50-60.