

# Гормон D<sub>3</sub> как витамин для коморбидных состояний: кому, когда и как?

А.В.Наумов

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

В статье обсуждается роль недостаточности и дефицита витамина D<sub>3</sub> в патогенезе коморбидных состояний. В основе патогенетического развития коморбидности лежит синдром системного воспаления. Витамин D<sub>3</sub> является важным физиологическим медиатором, влияющим на снижение синтеза провоспалительных цитокинов, которые лежат в основе биохимии системного воспаления. Представлены результаты собственного клинико-эпидемиологического исследования, свидетельствующие о распространенности недостаточности и дефицита витамина D<sub>3</sub> у 90% коморбидных больных в реальной практике. Современные клинико-фармакологические исследования и клинические рекомендации указывают на суточную потребность в витамине D<sub>3</sub> в дозе 800–1000 мг/сут.

**Ключевые слова:** недостаточность витамина D<sub>3</sub>, дефицит витамина D<sub>3</sub>, коморбидность, летальность, сердечно-сосудистый риск, онкологический риск, синдром системного воспаления, провоспалительные цитокины, NF-kB.

## Hormone D<sub>3</sub> as a Vitamin for Comorbid Conditions: for Whom, When, and How?

A.V. Naumov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The role of insufficiency and deficiency of vitamin D<sub>3</sub> in the pathogenesis of comorbid conditions is discussed in the article. The pathogenetic development of comorbidity is based on the syndrome of systemic inflammation. Vitamin D<sub>3</sub> is an important physiological mediator that affects the reduction in the synthesis of proinflammatory cytokines, which underlie the biochemistry of systemic inflammation. The results of a clinical epidemiological study showing the prevalence of vitamin D<sub>3</sub> insufficiency and deficiency in 90% of comorbid patients in real practice are presented. Modern clinical and pharmacological studies and clinical recommendations indicate a daily requirement for vitamin D<sub>3</sub> at a dose of 800–1000 mg per day.

**Keywords:** vitamin D<sub>3</sub> insufficiency, vitamin D<sub>3</sub> deficiency, comorbidity, lethality, cardiovascular risk, cancer risk, systemic inflammation syndrome, pro-inflammatory cytokines, NF-kB.

Современная, рутинная клиническая практика, особенно первичное звено, все чаще сталкивается с больными, у которых диагностируется от 3 до 7 нозологических форм, так называемая коморбидность (А.Л.Верткин, Петрик, 2011).

В последние годы большое внимание исследователей фокусируется на роли иммунного воспаления в патогенезе коморбидности. Главными медиаторами иммунного воспаления являются универсальные информационные молекулы (пептиды) – цитокины.

Основная часть провоспалительных цитокинов продуцируется нейтрофилами, активированными лимфоцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. В норме провоспалительные цитокины не должны находиться в циркуляции, однако в ряде случаев они могут появляться, являясь проявлением вялотекущих скрытых воспалительных процессов, а также иммунопатологических состояний.

Фактор некроза опухолей-α (ФНО-α) обладает широким спектром эффектов, является наиболее изученным в отношении патогенеза хронических соматических заболеваний. Существуют экспериментальные подтверждения того, что активация системы цитокинов, главным образом продукция ФНО-α, связана с высокой активностью САС, РААС и состоянием хронической гипоксии (S.R.Sharar, R.K.Winn, J.M.Harlan, 2005).

Для цитокинов характерна способность проявлять множество биологических эффектов по отношению к различным клеткам мишеням (плеiotропизм). При этом они образуют сложную сеть взаимодействий.

Эпидемиологические и клинические интервенционные исследования, а также исследования на моделях заболеваний человека на животных, последних лет доказали, что низкий уровень витамина D повышает вероятность развития множества других заболеваний, включая различные типы злокачественных опухолей, хронические инфекции, воспалительные и аутоиммунные заболевания, метаболические нарушения, а также артериальную гипертензию и сердечно-сосудистые заболевания.

Наиболее активный метаболит витамина D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) связывается с высокоаффинным ядерным рецептором к витамину D (VDR), который регулирует экспрессию генов, в том числе и синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

В понимании того, как уровень витамина D влияет на патогенез хронических заболеваний, важную роль играет тот факт, что большинство типов клеток синтезируют 25(OH)D-1α-гидроксилазу.

**Следовательно, при недостаточности витамина D нарушаются специфичные для отдельных клеток сигнальные пути, опосредованные 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>/VDR, которые необходимы для нормального функционирования клеток.**

По данным многих исследований, дефицит витамина D и его метаболитов играет ключевую роль в патогенезе широкого спектра клинически важных внескелетных дисфункций или заболеваний, особенно это относится к мышечной, сердечно-сосудистой, аутоиммунной патологии и некоторым злокачественным новообразованиям.

Интересно то, что при метаанализе 18 рандомизированных клинических исследований, включающих 57 311 пациентов, было сделано заключение, что дополнительный прием витамина D снижает общую смертность (ОР 0,93; 95% ДИ – 0,77–0,96, по сравне-

нию с контрольной группой). Это может быть вызвано влиянием витамина D на костно-мышечную систему или на различные внескелетные нарушения [24].

В 2013 г. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis опубликовало клинические рекомендации по назначению и мониторингу терапии витамина D<sub>3</sub> у пожилых пациентов и женщин в менопаузе, где указало на независимую роль витамина D<sub>3</sub> в нарастании летальности в популяции.

### Витамин D и сердечно-сосудистый риск

Низкий уровень концентрации 25 гидроксивитамина D [25(OH)D] может быть независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, хотя причинная взаимосвязь еще нуждается в уточнении в крупных интервенционных исследованиях. Доказательства, подтверждающие наличие корреляции между дефицитом витамина D и заболеваниями миокарда, в настоящее время пересмотрены [1].

Кроме возможного прямого воздействия, ввиду наличия на кардиомиоцитах и других клетках сердечно-сосудистой системы [2] рецепторов к витамину D и α<sub>1</sub>-гидроксилазе, витамин D оказывает значимое влияние на различные факторы сердечно-сосудистого риска.

Исследования, проведенные на животных и в клинике, показали, что фармакологические дозы витамина D:

- значительно снижают интенсивность воспаления [3];
- улучшают эндотелиальную функцию [4];
- снижают секрецию инсулина и повышают чувствительность тканей к нему [5];
- более того, по данным последнего пересмотра, содержание витамина D связано с развитием артериальной гипертензии [6].

Различные наблюдения свидетельствуют о том, что уровень 25(OH)D < 15 нг/мл ассоциирован с чрезмерным риском сердечно-сосудистых осложнений, по сравнению с уровнем > 30–40 нг/мл.

В рамках исследования Health Professionals Follow-up Study гнездным методом были отобраны 18 225 мужчин (возраст 40–75 лет, исходное отсутствие сердечно-сосудистой патологии). Установлено, что у лиц с концентрацией 25(OH)D ≤ 15 нг/мл повышен риск инфаркта миокарда, по сравнению с уровнем ≥ 30 нг/мл (ОР 2,42; 95% ДИ – 1,35–3,84) [7]. Даже мужчины с концентрацией 25(OH)D 22,6–29,9 нг/мл имели повышенный риск (ОР 1,60; 95% ДИ 1,10–2,32), по сравнению с уровнем ≥ 30 нг/мл.

В групповом исследовании Framingham Offspring Study концентрация 25(OH)D была измерена у 1739 испытуемых без предшествующей сердечной патологии. При среднем периоде наблюдения 5,4 года у лиц с артериальной гипертензией было отмечено 2-кратное повышение риска сердечно-сосудистых осложнений при уровне 25(OH)D < 15 нг/мл, по сравнению с уровнем ≥ 15 нг/мл [8].

В проспективном исследовании The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study группа, состоящая из 3300 пациентов, была направлена на коронарографию с последующим наблюдением в течение 7,7 лет. Была выявлена сильная взаимосвязь между содержанием витамина D и различными сердечно-сосудистыми исходами, такими как смерть от сердечных причин [9], инсульт [10], сердечная недостаточность и внезапная коронарная смерть. Риск был ниже у пациентов с высоким уровнем 25(OH)D [11].

В перекрестном исследовании на 2722 пациентах

была обнаружена повышенная распространенность гипертензии при содержании 25(OH)D < 40 нг/мл. Отношение рисков составило 2,7 (1,4–5,2), 2,0 (1,4–5,2) и 1,3 (1,2–1,6) для концентрации 25(OH)D < 15, 15–29 и 30–39 нг/мл соответственно, по сравнению с уровнем > 40 нг/мл [12].

Обратная связь между содержанием 25(OH)D и наличием гипертензии в настоящее время подтверждена данными метаанализа 18 исследований [13]. Наличие разнообразных данных поднимает вопрос о том, может ли дополнительный прием витамина D препятствовать развитию гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений.

В рандомизированных исследованиях было установлено недостаточно достоверных преимуществ дополнительного приема витамина D. В небольшом исследовании, которое длилось 8 нед, было отмечено, что дополнительный прием витамина D<sub>3</sub> (800 МЕ/сут) в сочетании с кальцием более эффективно снижает систолическое артериальное давление, чем монотерапия препаратами кальция [14].

По данным исследования Women's Health Initiative, в которое были включены 36 282 женщины в постменопаузальном периоде, дополнительный прием витамина D<sub>3</sub> в сочетании с кальцием не снижает ни артериальное давление, ни риск развития гипертензии в течение 7 лет наблюдения. Тем не менее, в данной ситуации дополнительная доза составила только 400 МЕ/сут, а приверженность лечению находилась в пределах 60% [15].

По данным метаанализа 8 рандомизированных клинических исследований, сделано заключение, что при исходном среднем уровне артериального давления выше 140/90 мм рт. ст. наблюдается небольшое, но значимое снижение артериального давления [16].

**Также стоит привести известные факты о взаимосвязи низкого уровня витамина D в крови и различными заболеваниями – частыми компонентами коморбидных состояний, в соответствии с уровнем доказательности, что было сделано в работе M.Peterlik [17].**

A. Убедительные доказательства, полученные в многочисленных эпидемиологических (проспективных, одномоментных, ретроспективных) крупных когортных исследованиях, а также в интервенционных и экспериментальных исследованиях:

- остеопороз;
  - рак (колоректальный, молочной железы).
- B. доказательства высокого качества из >3 обсервационных исследований и/или интервенционных исследований:
- рак (почек, предстательной железы, эндометрия, яичников, пищевода, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря);
  - лимфома;
  - сердечно-сосудистые заболевания;
  - нервно-мышечные заболевания;
  - сахарный диабет 1-го типа;
  - туберкулез;
  - гингивит;
  - периодонтальные заболевания, потеря зубов.
- C. Новые доказательства, полученные в обсервационных исследованиях:
- артериальная гипертензия;
  - метаболический синдром;
  - сахарный диабет 2-го типа.
- D. Доказательства, полученные преимущественно в исследованиях с использованием моделей заболеваний человека у животных:

# DETRIMAX®

VITAMIN D<sub>3</sub>

1000 ME

в 1 таблетке Детримакс Витамин Д<sub>3</sub>



## ВИТАМИН D СПОСОБСТВУЕТ<sup>1</sup>:

1. Поддержанию здоровой иммунной функции.
2. Укреплению костно-мышечной системы.
3. Повышению энергетического потенциала организма.
4. Поддержанию нормальной деятельности нервной системы.
5. Поддержанию нормальной репродуктивной функции, как у женщин, так и у мужчин.

Для поддержания уровня 25(OH)D более 30 нг/мл может потребоваться потребление не менее **1500-2000 ME** витамина D в сутки.  
(Уровень доказательности A II)<sup>2</sup>

1. Приложение 3 к Сертификату соответствия № AA01.01.US.Ф.000001.01.18 от 09 января 2018 г.

2. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов, Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика, 2015г.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

Таблица 1. Клиническая характеристика больных		
Параметр	Мужчины	Женщины
Число больных	94 (37,6%)	156 (62,4%)
ИМТ, кг/м	31,7±3,4	29,6±5,2
Артериальная гипертензия	100 %	100 %
ИБС (различные формы)	63 (67%)	97 (62,2%)
СД 2 типа	26 (27,7%)	68 (43,6%)
Аденома предстательной железы	44	–
Гиперхолестеринемия	27 (28,7%)	58 (37,2%)
Гиперурикемия	17	26
Клинические признаки дефицита половых гормонов	100%	100%
Курение	48	36
Ожирение (2 и 3-й степени)	57 (60,6%)	107 (68,6%)
Ранее диагностированный остеопороз	15	32
Ранее диагностированный остеоартроз	49	127

- воспалительные заболевания кишечника;
- рассеянный склероз.

### Витамин D и остеоартрит

Отдельного обсуждения требует роль недостаточности витамина D<sub>3</sub> в развитии патологических процессов в тканях и структурах сустава при остеоартрите.

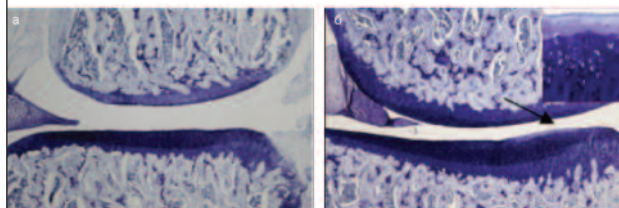
Целый ряд клинико-эпидемиологических исследований продемонстрировал увеличение риска ОА [25, 26] при низком уровне витамина D<sub>3</sub>:

- риск ОА (ОР, 95% ДИ) – 1,4 (1,1–1,9);
- риск ОА при высоком уровне ПТГ (ОР, 95% ДИ) – 3,2 (1,8–4,1).

Данное обстоятельство имеет понятное патофизиологическое объяснение. Клеточные элементы тканевых структур суставов (хондроциты, остециты, синовиоциты и пр.) также, как и описывалось выше, имеют VDR, который регулирует экспрессию генов, в том числе и генов провоспалительных цитокинов. Недостаточность витамина D<sub>3</sub> приводит к увеличению синтеза провоспалительных и деструктивных медиаторов (цитокинов) тканями суставов, и, как следствие, увеличению воспаления и деструкции тканей.

В то же время ряд клинических исследований, проведенных последние годы, демонстрируют клинически значимый эффект витамина D<sub>3</sub> при ОА.

**Рис. 1. Экспериментальное исследование на лабораторных животных.** а – контроль: эрозивные изменения медиальной части хряща большеберцовой кости; б – применение витамина D: менее выраженные эрозивные изменения хряща в той же области (адаптировано и согласовано с авторами [29])



Суммируя полученные данные, можно выделить несколько принципиальных механизмов влияния витамина D на структуры суставов:

- витамин D предотвращает эрозию суставного хряща путем регулирования оборота коллагена II через TGF-β<sub>1</sub> [29] (рис. 1);
- улучшает состояние мышц и связок;
- уменьшает жировую инфильтрацию тканей [30] (рис. 2).

При дополнительном потреблении D<sub>3</sub> отмечается более структурированные ткани, с меньшим количеством адипоцитов. (адаптировано и согласовано с авторами [30]).

### Кому и когда назначать витамин D<sub>3</sub>?

Этот вопрос, наиболее принципиальный для рутинной практике, стал очевиден после публикации (2013 г.) рекомендаций ESCEO по назначению витамина D [25].

В рекомендациях указано, что основной конечной точкой терапии является достижение необходимой концентрации витамина D в крови:

- Уровень в крови 25(OH)D:
  - верхняя допустимая граница – 125 нмоль/л.
  - популяция – не менее 50 нмоль/л (20 нг/мл).
  - пожилые пациенты с высоким риском падений и/или переломов – не менее 75 нмоль/л (не менее 30 нг/мл).
- Дозы витамина – 800–1000 МЕ (50 нг).
- Безопасность и польза доказана для диапазона доз до 10 000 МЕ/сут.
- При избыточной массе тела, остеопорозе, и уровне 25(OH)D менее 25 нмоль/л – 1500–2000 МЕ.

Выбранная позиция определена, в первую очередь, в связи с метаанализом, представленным в ре-

#### Информация о препарате

ДЕТРИМАКС витамин D<sub>3</sub> (Юнифарм, Инк.),  
Таблетки, покрытые оболочкой, с риской

Одна таблетка Детримакс витамин D<sub>3</sub> содержит 25 мкг (1000 МЕ) холекальциферола.

#### ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ

Витамин D<sub>3</sub> – жизненно важный жирорастворимый витамин, необходимый для обеспечения деятельности практически всех органов и систем человеческого организма.

Детримакс витамин D<sub>3</sub> способствует поддержанию нормальной иммунной функции; укреплению костно-мышечной системы; повышению энергетического потенциала организма; поддержанию нормальной деятельности нервной системы; поддержанию нормальной репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин.

Эпидемиологические исследования, проведенные в России, установили, что сниженная концентрация витамина D в крови наблюдается у 50–92% взрослого населения трудоспособного возраста и детей, вне зависимости от сезона года. Причинами дефицита витамина D у большей части российского населения являются как недостаточное его потребление с пи-

щей, так и низкий уровень его синтеза в коже вследствие географического расположения территории РФ (низкая инсоляция).

Основным проявлением дефицита витамина D в детском возрасте является рахит, у взрослых – остеопения.

У пожилых людей дефицит витамина D в первую очередь ассоциирован с мышечной слабостью, плохой физической функцией и нарушением баланса, повышенной хрупкостью костей. Комиссией по диетическим продуктам, питанию и аллергии Комитета по продовольствию Европейского ведомства по безопасности пищевых продуктов установлена связь между потреблением витамина D с пищей и его вкладом в нормальное функционирование иммунной системы и физиологической воспалительной реакции.

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В качестве БАДа к пище – дополнительного источника витамина D.

Полная информация представлена в инструкции по применению.

Таблица 2. Уровни 25(ОН)D<sub>3</sub>, индекс окклюзии (характеристика эндотелиальной дисфункции), ФНО-α при разных вариантах коморбидности

Нозологии полиморбидности	n	25 (ОН)D <sub>3</sub> , нмоль/л	Индекс окклюзии (по фазам)	ФНО-α, пг/мл
АГ	20	54,6	9,3	11,7
АГ, ОП	16	50,5	10,9	15,8
АГ, ОП, ОА	39	51,4	8,7	12,5
АГ, ИБС	10	51,3	5,9	14,2
АГ, ИБС, ОП	11	50,7	5,7	16,3
АГ, ИБС, ОП, ОА	67	27,8	5,3	19,5
АГ, ИБС, СД 2 типа	16	34,7	4,5	17,3
АГ, ИБС, СД 2 типа, ОП	29	24,6	4,1	24,2
АГ, ИБС и СД 2 типа, ОП, ОА	42	23,3	3,2	28,4

Рис. 2. Структуры сустава при недостаточности витамина D<sub>3</sub> (а), его нормальном уровне (б) и дополнительном потреблении D<sub>3</sub> (в)

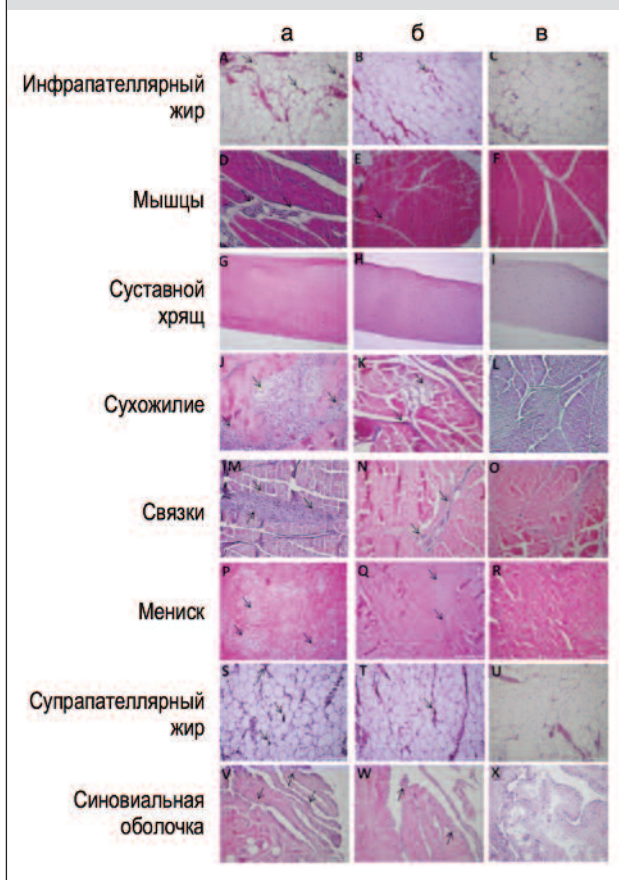
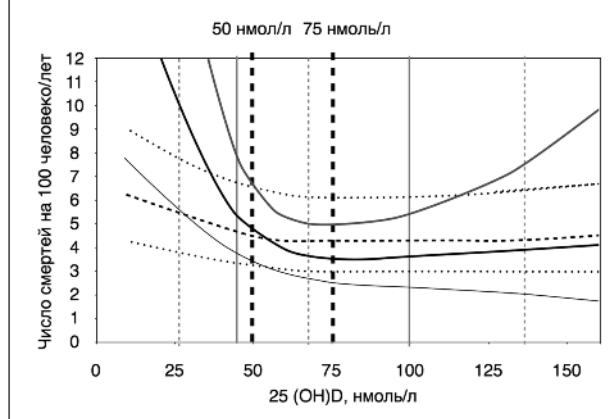


Рис. 3. Показатели смертности в зависимости от концентрации витамина D в сыворотке крови [25]



Таким образом, конечной целью использования витамина D в комплексной терапии коморбидности можно считать – достижение концентрации в сыворотке крови 25(ОН)D на уровне 60–75 нмоль/л.

Что же определяет окончательное решение врача о назначении витамина D?

В первую очередь, это официальные показания к назначению препарата (холекальциферол): гипо- и авитаминоз витамина D (профилактика и лечение), состояния повышенной потребности организма в витамине D: рахит, остеомаляция, остеопороз, нефрогенная остеопатия, неполноценное и несбалансированное питание (в том числе парентеральное, вегетарианская диета), синдром мальабсорбции, недостаточная инсоляция, гипокальциемия, гипофосфатемия (в том числе семейная), алкоголизм, печеночная недостаточность, цирроз, механическая желтуха, заболевания ЖКТ (глутеиновая энтеропатия, персистирующая диарея, тропическая спру, болезнь Крона), быстрое похудание, беременность (особенно при никотиновой и лекарственной зависимости, многоплодная беременность), период лактации; новорожденные, находящиеся на грудном вскармливании; прием барбитуратов, колестирамина, колестипола, минеральных масел, противосудорожных препаратов (в том числе фенитоина и примидона). Гипопаратиреоз: послеоперационный, идиопатический, тетания (послеоперационная и идиопатическая), псевдогипопаратиреоз.

Противопоказания: гиперчувствительность, гиперкальциемия, гипervитаминоз D, почечная остеодистрофия с гиперфосфатемией.

Исходя из указанных показаний (зарегистрированы в Государственном реестре лекарственных препаратов), можно предположить, что наиболее «востребованными» будут:

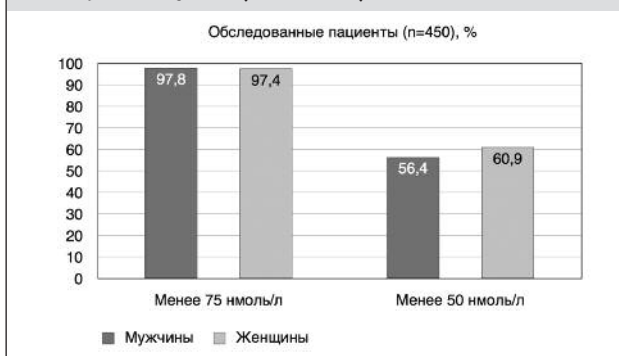
- лабораторно доказанный дефицит или недостаточность 25(ОН)D (желательно исследование у

комендациях, продемонстрировавшим минимальные показатели смертности при концентрации в крови 25(ОН)D – 75 нмоль/л (рис. 3).

Дефицит витамина D, включая мнение экспертов Международного эндокринологического общества [26], определяется как уровни 25(ОН)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл. Многие эксперты считают, что уровни между 20–30 нг/мл должны расцениваться как «недостаточность» витамина D, а оптимальный уровень – более 30 нг/мл, особенно для пожилых пациентов. Это основано на исследованиях, которые показали, что значения витамин D – 25(ОН)D в зоне более 30 нг/мл ассоциированы со снижением переломов и падений у пожилых [27].

Особо следует подчеркнуть, что витамин D как жирорастворимое вещество способен депонироваться в адипоцитах. Соответственно, при назначении последнего больным с избыточной массой тела – доза должна быть увеличена (минимум – 1000 МЕ) – уровень рекомендации С.

Рис. 4. Количество пациентов с концентрацией 25(OH)D<sub>3</sub> менее рекомендуемых (ESCEO, 2013)



всех коморбидных больных);

- высокий риск переломов (остеопения, остеопороз);
- печеночная и почечная (за исключением гиперфосфатемии) недостаточности;
- гипопаратиреоз, гиперпаратиреоз;
- синдром мальабсорбции (в том числе пожилые и старые больные с тяжелым атеросклерозом).

Как видно, большинство больных с соматической коморбидностью по тому или иному критерию, в большинстве случаев, попадут в группу показаний к назначению.

В то же время, назначая витамин D, строго говоря, по показаниям, мы рассчитываем на плейотропизм клинического эффекта препарата, в полной степени отвечая современным тенденциям о роли витамина D в развитии социально-значимых болезней – частых компонентов коморбидных состояний.

Мы изучили распространенность и роль недостаточности витамина D<sub>3</sub> у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Было обследовано 250 пациентов, обратившихся в многопрофильный стационар по каналу СМП.

Среди них было 156 женщин и 94 мужчины, средний возраст которых составил 66,4±7,3 лет. В исследовании не включались больные, злоупотребляющие алкоголем, с кахексией, алиментарной дистрофией, с нарушенным сознанием, острыми сердечно-сосудистыми событиями, не ясным диагнозом, требующие реанимационных пособий, онкологические больные, с лихорадкой, системными заболеваниями, социально не благополучные пациенты.

Все без исключения пациенты имели коморбидные состояния, в основе которых, как правило, был атеросклероз.

Причиной обращения за медицинской помощью были: гипертонический криз – 118 (47,2%) случаев; нарастание симптомов ХСН – 68 (27,2%) случаев; пароксизмальные нарушения ритма сердца – 19 (7,6%) случаев; боли в левой половине грудной клетки (впоследствии был исключен ОКС) – 45 (18%).

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

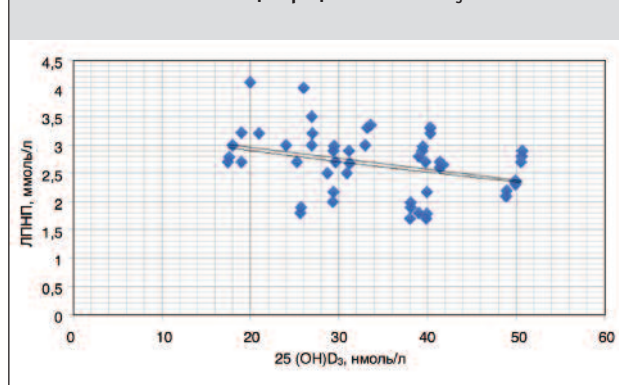
Как видно из табл. 1, значимых гендерных различий среди больных не было. Среди основных факторов риска наиболее часто встречались дефицит половых гормонов, ожирение и курение.

У всех больных была определена концентрация 25 гидроксивитамина D<sub>3</sub> – 25(OH)D<sub>3</sub>. Исследование проводилось в лаборатории «ВЕРА».

Также больным проводилась оценка уровня провоспалительного цитокина ФНО-α (норма: 0–8,1 пг/мл).

Количественное определение уровня цитокина ФНО-α в сыворотке крови проводили методом твердофазного хемилюминисцентного иммунометриче-

Рис. 5. Взаимосвязь концентрации витамина D<sub>3</sub> и ЛПНП



ского анализа с ферментативной меткой с использованием тест-систем фирмы DPC на автоматическом анализаторе Immulite DPC (США).

Согласно клиническим рекомендациям European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO, 2013) по использованию витамина D<sub>3</sub> среди пожилых пациентов и постменопаузальных женщин, наименьшие показатели летальности связаны с концентрацией 25(OH)D<sub>3</sub> в диапазоне 50–75 нмоль/л, а минимальные показатели летальности при концентрации 75 нмоль/л.

Среди обследованных пациентов (n=250) в исследовании, 244 (97,6%) – имели значения витамина D<sub>3</sub> менее 75 нмоль/л. А более половины (148–59,2%) – менее 50 нмоль/л (рис. 4).

Ни в одном случае, ранее, не проводилось исследование концентрации витамина D<sub>3</sub>, а сам холекальциферол не назначался.

Все пациенты с гиперхолестеринемией и ИМТ более 29 кг/м<sup>2</sup> имели концентрацию 25(OH)D<sub>3</sub> менее 50 нмоль/л. Однако значимых корреляционных связей между значениями концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> и общим холестерином крови, а также ИМТ – не получено.

В то же время выявлена достоверная отрицательная корреляция между значениями концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> и концентрацией ЛПНП – r=(-0,3, p=0,04) (рис. 5).

Таким образом, практически у всех больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (98%) уровень витамина D<sub>3</sub> в крови ниже рекомендованного, а более чем у 60% – менее 50 нмоль/л, что уже связано с значительным возрастанием риска смерти. При ожирении и гиперхолестеринемии уровень витамина D<sub>3</sub> всегда ниже рекомендованных значений. Выявлена достоверная корреляция уровня ЛПНП и витамина D<sub>3</sub> в сыворотке крови больных с ССЗ.

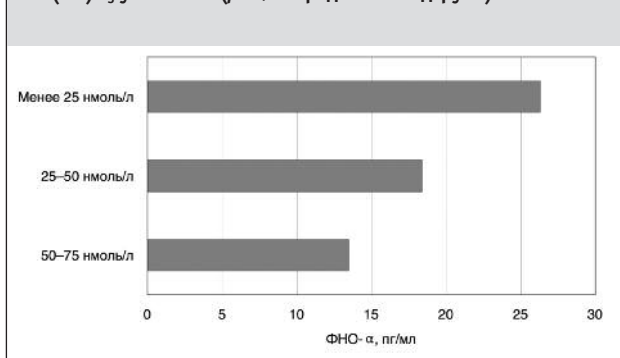
В ходе исследования собственных больных мы установили линейную взаимосвязь уровня ФНО-α и концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> крови. Мы разделили больных в зависимости от уровня витамина D<sub>3</sub> на 3 подгруппы: концентрация 25(OH)D<sub>3</sub> от 50 до 75 нмоль/л; от 25 до 50 нмоль/л; менее 25 нмоль/л.

Мы отметили достоверные отличия между всеми подгруппами (рис. 6).

Следовательно, при нарастании недостаточности витамина D<sub>3</sub> у коморбидных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями нарастает уровень ФНО-α в крови. Это подтверждает представленные ранее факты о витамине D<sub>3</sub> (табл. 2).

Как видно из табл. 2, наибольшая недостаточность витамина D<sub>3</sub> наблюдается при сочетании АГ, ИБС и СД 2-го типа, у этих же больных отмечается и наиболее высокий уровень ФНО-α. Причем при сочетании указанных болезней с заболеваниями костно-суставной системы дегенеративного генеза отмечается

Рис. 6. Концентрация ФНО-α в крови в зависимости от уровня 25(OH)D<sub>3</sub> у больных (p<0,05 среди всех подгрупп)



и усугубление недостаточности витамина D<sub>3</sub> и увеличение концентрации ФНО-α.

Также сводные данные демонстрируют взаимосвязь ФНО-α и индекса окклюзии по фазам (параметр оценки эндотелиальной дисфункции) – r=0,4, p=0,034. Следовательно, становится очевидной взаимосвязь нарастания недостаточности витамина D<sub>3</sub> в крови и тяжести эндотелиального повреждения, которое опосредуется высокой продукцией ФНО-α при нарастании недостаточности D<sub>3</sub>.

### Выводы

1. Практически все больные с ССЗ (98%) имеют недостаточность витамина D<sub>3</sub>, а более 60% концентрацию 25(OH)D<sub>3</sub>, при которой резко увеличивается риск летального исхода (менее 50 нмоль/л). При этом установлена достоверная отрицательная корреляция указанного витамина с уровнем ЛПНП.
2. Падение концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> связано с увеличением концентрации ФНО-α, что опосредованно влияет на усугубление эндотелиального повреждения и увеличение тяжести составляющих коморбидности.

### Фармакологические сведения

Витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол) синтезируется из находящегося в коже предшественника (провитамина D<sub>3</sub> – 7-дигидрохолестерина) под влиянием ультрафиолетового света В-диапазона и тепла, зависит от пигментации кожи, широты расположения региона [18], продолжительности дня, времени года, погодных условий и площади кожного покрова, не прикрытого одеждой, и не зависит от поступления извне.

Зимой в странах, расположенных в северных широтах, большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, и в период с октября по март синтез витамина D практически отсутствует [19].

После образования в коже витамин D гидроксилируется в печени до 25(OH)D – основного циркулирующего метаболита витамина D и наиболее надежного показателя статуса этого витамина.

Превращение 25(OH)D<sub>3</sub> в наиболее активный метаболит, 1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub>(1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), катализируется ферментом 25(OH)D-1α-гидроксилазой, который кодируется геном CYP27B1 и содержится преимущественно в почках, но также и во многих других органах и тканях [20].

Регуляция синтеза 1,25(OH)<sub>2</sub>-витамина D<sub>3</sub> в почках является непосредственной функцией циркулирующего в крови паратиреоидного гормона (ПТГ), на концентрацию которого в свою очередь по механизму обратной связи оказывает влияние как уровень самого активного метаболита витамина D<sub>3</sub>, так и

концентрация ионизированного кальция в плазме крови.

Образование 1,25(OH)<sub>2</sub>D увеличивается под действием ПТГ, кальция и фосфата сыворотки крови. Другие ткани также способны локально продуцировать 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Примерно 80% витамина D в организме образуется эндогенно и около 20% поступает из экзогенных источников (питание и добавки).

Наиболее активный метаболит витамина D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) связывается с высокоаффинным ядерным рецептором к витамину D (VDR), который регулирует экспрессию генов.

Интенсивность внутриклеточного синтеза этого метаболита в клетках зависит преимущественно от уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в окружающих тканях и не связана с концентрацией 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в системном кровотоке [21].

Следовательно, при низкой сывороточной концентрации 25(OH)D активность 25(OH)D-1α-гидроксилазы может быть недостаточной для поддержания тканевого уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, достаточного для эффективной регуляции аутокринных и паракринных функций, а также для роста и функционирования клеток. Это объясняет наличие отрицательной связи с сывороточной концентрацией 25(OH)D у множества хронических заболеваний [22]. Было также продемонстрировано, что низкая сывороточная концентрация 25(OH)D является важным прогностическим фактором смертности от всех причин [23].

Следует обратить внимание на новый препарат витамина D<sub>3</sub> в отечественной практике – Детримакс витамин D<sub>3</sub>. Это таблетированная форма, содержащая 1000 МЕ холекальциферола, которая соответствует наиболее частой суточной потребности в витамине D<sub>3</sub>, и может быть рекомендована в качестве базисной терапии коморбидных больных с ССЗ.

### Практические рекомендации

1. У всех больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями стоит оценивать статус витамина D<sub>3</sub>.
2. Наиболее рационально определение 25(OH)D<sub>3</sub> в крови, при концентрации менее 50 нмоль/л, нарастании эндотелиального повреждения и числа заболеваний, требуется назначение холекальциферола.
3. Лицам в возрасте 18–50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 600–800 МЕ витамина D в сутки.
4. Лицам старше 50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800–1000 МЕ витамина D в сутки.
5. Для поддержания уровня 25(OH)D>30 нг/мл может потребоваться потребление не менее 1500–2000 МЕ витамина D в сутки. [28]
6. Поскольку нарастание недостаточности витамина D<sub>3</sub> коррелирует с нарастающим ФНО-α (медиатора системного иммунного воспаления) – коррекция холекальциферолом может быть профилактической стратегией прогрессирования коморбидности.

### Литература

1. Pilz S., Tomaschitz A., Drechsler C., Dekker J.M., Marz W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food.* 2010; 54: 1103–1113.
2. Tishkoff D.X., Nibbelink K.A., Holmberg K.H., Dandu L., Simpson R.U. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology.* 2008; 149: 558–564.
3. Schleithoff S.S., Zittermann A., Tenderich G., Berthold H.K., Stehle

- P., Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 754–759.
4. Sugden J.A., Davies J.L., Witham M.D., Morris A.D., Struthers A.D. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med.* 2008; 25: 320–325.
  5. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 2017–2029.
  6. Pilz S., Tomaschitz A., Ritz E., Pieber T.R. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol.* 2009; 6: 621–630.
  7. Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1174–1180.
  8. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., Ingelsson E., Lanier K., Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Wolf M., Vasan R.S. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 117: 503–511.
  9. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H., Renner W., Seelhorst U., Wellnitz B., Kinkeldei J., Boehm B.O., Weihrauch G., Maerz W. 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: 1340–1349.
  10. Pilz S., Dobnig H., Fischer J.E., Wellnitz B., Seelhorst U., Boehm B.O., Maerz W. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke.* 2008; 39: 2611–2613.
  11. Pilz S., Maerz W., Wellnitz B., Seelhorst U., Fahrleitner-Pammer A., Dimai H.P., Boehm B.O., Dobnig H. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3927–3935.
  12. Bhandari S.K., Pashayan S., Liu I.L., Rasgon S.A., Kujubu D.A., Tom T.Y., Sim J.J. 25-Hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011; 13: 170–177.
  13. Burgaz A., Orsini N., Larsson S.C., Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a metaanalysis. *J Hypertens.* 2011; 29: 636–645.
  14. Pfeifer M., Begerow B., Minne H.W., Nachtigall D., Hansen C. Effects of a short-term vitamin D<sub>3</sub> and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 86: 1633–1637.
  15. Margolis K.L., Ray R.M., Van Horn L. et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension.* 2008; 52: 847–855.
  16. Witham M.D., Nadir M.A., Struthers A.D. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2009; 27: 1948–1954.
  17. Peterlik M., Cross H.S. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009.
  18. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. 3rd edition, July 2004. [www.icsi.org](http://www.icsi.org)
  19. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis – related fractures. *Eur. J. Clin. Invest.* 1996; 26: 436–442.
  20. Zehnder D., Bland R., Williams M.C., McNinch R.W., Howie A.J., Stewart P.M., Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 888–894.
  21. Anderson P.H., O'Loughlin P.D., May B.K., Morris, H.A. Modulation of CYP27B1 and CYP24 mRNA expression in bone is independent of circulating 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> levels. *Bone.* 2005; 36: 654–662.
  22. Cross H.S., Kallay E. Regulation of the colonic vitamin D system for prevention of tumor progression: an update. *Future Oncol.* 2009; 5: 493–507.
  23. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H., Renner W., Seelhorst U., Wellnitz B., Kinkeldei J., Boehm B.O., Weihrauch G., Maerz W. 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: 1340–1349.
  24. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1730–1737.
  25. Rizzoli R. et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Current Medical Research & Opinion. 2013; 29: 4: 1–9.
  26. Dawson-Hughes B., Mithal A., Bonjour J.P. et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010; 21 (7): 1151–4.
  27. Bischoff-Ferrari H.A., Burckhardt P., Quack-Loetscher K., Gerber B., l'Allemand D., Laimbacher J., Bachmann M., Rizzoli R., Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN). 2012.
  28. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Клинические рекомендации дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. М.: 2015. / Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Klinicheskie rekomendacii deficit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika. M.: 2015. [in Russian]
  29. Li S. et al. Vitamin D prevents articular cartilage erosion by regulating collagen II turnover through TGF- $\beta$ <sub>1</sub> in ovariectomized rats. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2017; 24: 2: 345–353.
  30. Rai V., Dietz N.E., Dilisio M.F., Radwan M.M., Agrawal D.K. Vitamin D attenuates inflammation, fatty infiltration, and cartilage loss in the knee of hyperlipidemic microswine Arthritis Research & Therapy. 2016; 18: 203.

#### Сведения об авторах:

**Наумов Антон Вячеславович** – д.м.н., профессор, кафедра болезней старения, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, обособленное структурное подразделение – Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва