

Генетические особенности чувствительности к витамину D и распространенность дефицита витамина D среди пациентов поликлиники

А.Ю. Полуэктова¹, Е.Ю. Мартынова², И.Р. Фатхутдинов³, профессор Т.Ю. Демидова¹,
к.м.н. Ю.Е. Потешкин^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ ООО «Медицинский центр «Атлас», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить распространенность дефицита витамина D среди пациентов, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью, в том числе и у беременных, и зависимость его концентрации от полиморфизмов генов GC (DBP), CYP2R1, DHCR7.

Материал и методы: выполнялся ретроспективный анализ медицинской документации 565 пациентов, 449 из которых был сделан генетический тест на полиморфизм генов GC (DBP), CYP2R1, DHCR7 и анализ трех однонуклеотидных полиморфизмов (rs2282679 для гена GC; rs7944926 для гена DHCR7 и rs10741657 для гена CYP2R1).

Результаты и обсуждение: у 62% пациентов выявлены недостаток и дефицит витамина D, у беременных пациенток (62,5%) — недостаточность и дефицит витамина D. Любая концентрация 25 (ОН)D ниже целевых уровней ассоциировалась с повышением уровня липопротеинов низкой плотности выше референсных значений. Концентрация витамина D имеет обратную зависимость от индекса массы тела, что связано с депонированием метаболита витамина D в подкожно-жировой клетчатке. Мутации в полиморфизмах генов, связанных с концентрацией 25 (ОН)D, не так часты (30 из 449 человек); даже если мутация присутствует, это не всегда влечет недостаток и дефицит витамина D. Концентрации сывороточного 25 (ОН)D зависят как от полиморфизмов генов, так и от внешних факторов, поэтому их следует рассматривать сообща. Лицам с генетическими факторами риска (предрасположенностью к значительному снижению концентрации 25 (ОН)D) необходим прием более высоких доз препаратов витамина D.

Заключение: роль витамина D в нашем организме чрезвычайно многообразна: участие в фосфорно-кальциевом обмене, профилактика сахарного диабета 2-го типа, ожирения, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических и иммуноопосредованных заболеваний. Распространенность дефицита и недостатка витамина D у беременных соответствует распространенности в популяции, однако с учетом повышенного риска преждевременных родов, гестационного диабета, преэклампсии, кесарева сечения, ассоциированных с нехваткой витамина D, это состояние во время беременности требует незамедлительной коррекции.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, генетический тест, полиморфизм генов, GC (DBP), CYP2R1, DHCR7, 25 (ОН)D, беременность, чувствительность к витамину D.

Для цитирования: Полуэктова А.Ю., Мартынова Е.Ю., Фатхутдинов И.Р. и др. Генетические особенности чувствительности к витамину D и распространенность дефицита витамина D среди пациентов поликлиники. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):11–17.

Genetic features of sensitivity to vitamin D and prevalence of vitamin D deficiency among outpatients

A.Yu. Poluektova¹, E.Yu. Martynova², I.R. Fatkhutdinov³, T.Yu. Demidova³, Yu.E. Poteshkin^{1,3}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Medical Center "Atlas", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study prevalence of vitamin D deficiency among patients seeking outpatient care, including pregnant women, and dependence of its concentration on genes GC (DBP), CYP2R1, DHCR7 polymorphisms.

Patients and Methods: a retrospective analysis of medical records of 565 patients was performed, 449 of which were made a genetic test for the genes GC (DBP), CYP2R1, DHCR7 polymorphisms and analysis of three single nucleotide polymorphisms (rs2282679 for the GC gene; rs7944926 for the DHCR7 gene, and rs10741657 for the CYP2R1 gene).

Results and Discussion: 62% of the patients had moderate and severe vitamin D deficiency. In pregnant women, 62.5% had moderate and severe vitamin D deficiency. Any 25 (OH)D concentration below the target levels was associated with an increase in low-density lipoproteins above the reference values. The concentration of vitamin D has an inverse relationship to body mass index, which is associated with deposition of vitamin D metabolite in subcutaneous fat. Mutations in genes polymorphisms associated with 25 (OH)D concentration were not so frequent (30 of 449 people); even if the mutation is present, this does not always entail moderate and severe vitamin D deficiency. Serum 25 (OH)D concentrations depend both on gene polymorphisms and on external factors, so they should be considered together. Persons with genetic risk factors (a predisposition to a significant decrease in the concentration of 25 (OH)D) need to take higher doses of vitamin D medications.

Conclusion: *the role of vitamin D in our body is extremely diverse: participation in phosphorus-calcium metabolism, prevention of type 2 diabetes, obesity, cardiovascular and neurodegenerative diseases, prevention of oncological and immuno-mediated diseases. The prevalence of moderate and severe vitamin D deficiency in pregnant women is consistent with the prevalence in population, but given the increased risk of preterm delivery, gestational diabetes, preeclampsia, and cesarean delivery, which are associated with vitamin D deficiency, this condition requires immediate correction during pregnancy.*

Key words: *vitamin D, vitamin D deficiency, genetic test, gene polymorphism, GC (DBP), CYP2R1, DHCR7, 25 (OH) D, pregnancy, vitamin D sensitivity.*

For citation: *Poluektova A.Yu., Martynova E.Yu., Fatkhutdinov I.R. et al. Genetic features of sensitivity to vitamin D and prevalence of vitamin D deficiency among outpatients. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):11–17.*

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит витамина D широко распространен во всем мире среди людей всех возрастов [1]. В Российской Федерации распространенность дефицита витамина D среди населения составляет 43–63%, в Европе – 57–64%, в США – 36%.

Даже в регионах с высоким уровнем инсоляции — на Ближнем Востоке, в Южной Америке и Африке — отмечается высокий уровень дефицита витамина D. Как ни странно, в странах с длинной зимой распространенность дефицита витамина D чуть ниже, чем в солнечных странах. Это, вероятно, связано с потреблением жирной рыбы и регулярным использованием добавок витамина D [2].

Низкий уровень витамина D ассоциирован с нарушением регуляции ряда белковых факторов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и апоптозе различных клеток организма человека. Снижение содержания витамина D способствует развитию заболеваний опорно-двигательной системы, аутоиммунных процессов, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, эндокринных нарушений, метаболических осложнений, снижению работы иммунной системы, повышению риска инсулинорезистентности, когнитивных расстройств, депрессий, болезни Паркинсона и ряду других последствий.

Оптимальная концентрация витамина D крайне важна для репродуктивного здоровья. У молодых женщин при концентрации в крови витамина D ≥ 30 нг/мл наблюдаются достаточный уровень эстрогенов, высокое либидо [3, 4]; полноценная дифференцировка и созревание фолликулов [5]; отсутствие предменструального синдрома (ПМС), первичной дисменореи [6]. Нормальные уровни витамина D способствуют повышению показателя фертильности и рождению здорового потомства [7]. Доказано, что вероятность наступления беременности при помощи экстракорпорального оплодотворения повышается у женщин с уровнем витамина D ≥ 30 нг/мл, также у них выше скорость имплантации [7, 8]. Поддержание достаточного уровня витамина D важно и на протяжении самой беременности. Дефицит витамина D связан с повышенным риском преждевременных родов, гестационного диабета, преэклампсии, кесарева сечения [7, 9]. Именно поэтому беременным и кормящим женщинам рекомендовано профилактически принимать как минимум 800–1000 МЕ витамина D в сутки, а при наличии факторов риска дефицита витамина D (темная кожа, ожирение, гестационный диабет, редкое пребывание на солнце) рекомендуется исследование уровня 25 (OH) D в крови [7] и в случае его дефицита — проведение адекватной коррекции колекальциферолом в дозе 1500–4000 МЕ/сут [10]. Установлено, что концентрации 25 (OH) D в сыворотке крови матери и рожденного младенца имеют высокую прямую корреляционную зависимость ($R=0,64$) [10]. Чтобы обеспечить достаточный уровень витамина D младенцу, получа-

ющему исключительно грудное вскармливание без дополнительного приема витамина D, мать должна принимать 4000–6000 МЕ колекальциферола в сутки [10].

Активный метаболит витамина D реализует свои эндокринные, паракринные и аутокринные биологические эффекты путем связывания с рецептором витамина D (VDR). В клеточных ядрах VDR влияет на транскрипцию почти 3% всего человеческого генома, а в плазматических мембранах модулирует активность ионных каналов [11, 12]. VDR имеется в большинстве клеток организма: эндотелиальных, клетках островков поджелудочной железы, кровяных клетках, клетках сердечной и скелетных мышц, моноцитах, нейронах, Т-лимфоцитах, плацентарных клетках и др., что подтверждает плеiotропные эффекты витамина D [1].

В нашей стране информация о распространенности дефицита витамина D очень ограничена, поэтому необходимо привлечь внимание к этой актуальной теме.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости дефицита и недостаточности витамина D и генетических особенностей чувствительности к нему среди пациентов поликлиники.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ 6034 медицинских карт, из них отобраны карты тех пациентов, кому проводился анализ крови на 25 (OH) D (метаболит витамина D). В исследование были включены 565 пациентов (373 женщины, из них 72 беременные, 192 мужчины). Средний возраст женщин — $40,8 \pm 13,9$ года, мужчин — $41,5 \pm 12,5$ года. Помимо 25 (OH) D собирались данные об уровне общего кальция (Ca), креатинина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гликированного гемоглобина (HbA1c), паратиреоидного гормона (ПТГ), тиреотропного гормона (ТТГ); индексе массы тела (ИМТ), выполнялся анализ мочи на белок.

Заведомо были исключены пациенты, у которых уровни ПТГ и ТТГ выходили за пределы референсных значений.

На основании результатов экспериментальных исследований выявлено несколько генов-кандидатов, мутации в которых влияют на концентрацию 25 (OH)D: GC, CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR, NADSYN1/DHCR7. В генетическом тесте определялись гены, связанные с 25 (OH) D, которые участвуют в транспортировке, активации и синтезе витамина D соответственно: GC (хромосома 4q12-q13) (ген специфической группы), DHCR7 (хромосома 11q13.4) (7-дегидрохолестеринредуктаза), CYP2R1 (хромосома 11p15.2) (цитохром P450, семейство 2, подсемейство R, полипептид 1) [13, 14]. GC кодирует связывающий белок витамина D (DBP), варианты которого отличаются родством к 25 (OH) D [15]. Генетические полиморфизмы

гена GC могут влиять на эффективность транспортировки, биодоступность при преобразовании в тканях организма 25 (ОН) D в активную гормональную форму — 1,25 (ОН) 2D [16]. Индуцированный ультрафиолетом синтез витамина D₃ в коже из 7-дегидрохолестерина катализируется DHCR7 (НАДФ-зависимая 7-дегидрохолестеринредуктаза). В печени под влиянием фермента 25-гидроксилазы митохондрий (CYP27A1) и микросом (CYP2R1) происходит преобразование витамина D в его прогормональные формы 25 (ОН) D₃ (кальцидиол) и 25 (ОН) D₂ (эргокальцидиол). Последние являются основными циркулирующими формами витамина D, которые через кровоток поступают в почки [13, 17].

Установлена ассоциация показателей риска развития определенных заболеваний с наличием мутаций в генах, участвующих в метаболизме витамина D, и, соответственно, приводящих к снижению концентрации последнего [18]: GC (rs2282679): остеопороз, болезнь Грейвса; CYP2R1 (rs10741657): колоректальный рак, сахарный диабет 1-го типа [19]; CYP2R1 (rs10741657), GC (rs2282679): хронический гепатит С [20], рецидив рака толстой кишки [21]; GC (rs2282679), DHCR7 (rs7944926): рак яичников [22]. Концентрация 25 (ОН) D ассоциируется с 18 однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в регионах вышеуказанных генов [23], в генетическом тесте проводился анализ 3 SNP (rs2282679 для гена GC (наиболее выраженная связь с показателем 25 (ОН) D [14, 24]); rs7944926 для гена DHCR7 и rs10741657 для гена CYP2R1).

В генетическом тесте определялись гаплотипы (цис-положение двух или больше полиморфизмов, расположенных на одной хромосоме) и идентифицировались с концентрацией 25 (ОН) D. Для гена GC (rs2282679) были характерны гаплотипы TGA, TT, TG, GG; для гена DHCR7SNP (rs7944926) — GG, AG, AA; для гена CYP2R1 (rs10741657) — AG, AA, GG.

Из 565 пациентов у 449 был проведен генетический тест на полиморфизм генов GC (DBP), CYP2R1, DHCR7 (методом секвенирования HiSeq2000 на ДНК чипах (Illumina)).

Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выполнялся при помощи калькулятора СКФ-EPI CREATININE EQ (2009) (mdrd.com). Деление на группы по уровню СКФ соответствовало «Национальным клиническим нефрологическим рекомендациям» (2016) [25, 26].

По уровню концентрации 25 (ОН) D пациенты были поделены на группы: группа 0 — нормальный уровень витамина D ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л); группа 1 — недостаточность витамина D — 20–29 нг/мл (50–74 нмоль/л); группа 2 — дефицит витамина D < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) [27].

Кроме того, проводилось деление на группы пациентов в зависимости от времени года, когда совершался забор крови на витамин D: группа 1 — зима, группа 2 — осень, группа 3 — весна, группа 4 — лето.

Выполнялось деление на группы в зависимости от ИМТ в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации клинических эндокринологов по ведению и лечению пациентов с ожирением (2016): группа 1 — нормальная масса тела (18,5–24,9 кг/м²); группа 2 — избыточная масса тела (25,0–29,9 кг/м²); группа 3 — ожирение I степени (30,0–34,9 кг/м²); группа 4 — ожирение II степени (35,0–39,9 кг/м²); группа 5 — ожирение III степени (морбидное) (≥ 40 кг/м²) [28].

Проводилась интерпретация генетического теста на особенности концентрации 25 (ОН) D: группа 1 — с концентрацией без особенностей; группа 2 — с предрас-

положенностью к снижению концентрации 25 (ОН) D; группа 3 — с предрасположенностью к значительному снижению концентрации 25 (ОН) D.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0.1011.0. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нормальная концентрация витамина D выявлена у 38% пациентов клиники (n=213) (39,7±9,6 нг/мл), дефицит витамина D — у 25% (n=141) (16,2±3,4 нг/мл), а недостаточность — у 37% (n=211) (24,9±2,5 нг/мл).

Таким образом, у 62% пациентов отмечается низкий уровень витамина D. Что касается беременных, то распространенность дефицита и недостаточности у них была такой же — из 72 беременных пациенток, вошедших в исследование, низкий уровень выявлен у 45 (62,5%), дефицит витамина D отмечался у 25% (n=18), а недостаточность — у 37,5% (n=27) испытуемых.

Статистически значимого различия по полу ни в одной из групп по уровню витамина D выявлено не было (p=0,98, p=0,23 и p=0,18). Отсутствие достоверных различий между уровнем витамина D у мужчин и женщин, в отличие от других работ [2, 29, 30], вероятно, связано с тем, что избыточная масса тела и ожирение практически равно распространены у обоих полов в нашей популяции, хотя, по мировым данным, женщины страдают ожирением и, соответственно, дефицитом витамина D несколько чаще, чем мужчины [41].

При попарном сравнении (t-tests) выявлены достоверные различия между уровнем витамина D зимой (24,9±9,97 нг/мл) и летом (31,2±13,42 нг/мл), а также между уровнем витамина D весной (26,9±10,9 нг/мл) и осенью (29,8±10,18 нг/мл) (p=0,00003 и p=0,01 соответственно).

Концентрация ЛПНП достоверно отличается в группах с нормальным уровнем витамина D (3,4±0,87 ммоль/л), с недостатком (3,7±0,93 ммоль/л), а также с дефицитом витамина D (3,7±0,99 ммоль/л) (p=0,01 и p=0,04 соответственно) (рис. 1). Любая концентрация 25 (ОН) D ниже

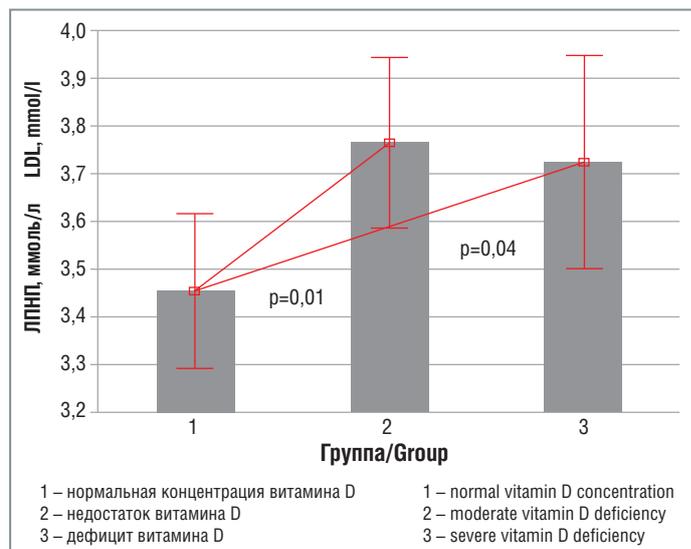


Рис. 1. Сравнение уровня ЛПНП у пациентов с нормальным уровнем витамина D, его недостатком и дефицитом
Fig. 1. A comparison of the LDL level in patients with normal vitamin D level and with vitamin D deficiency

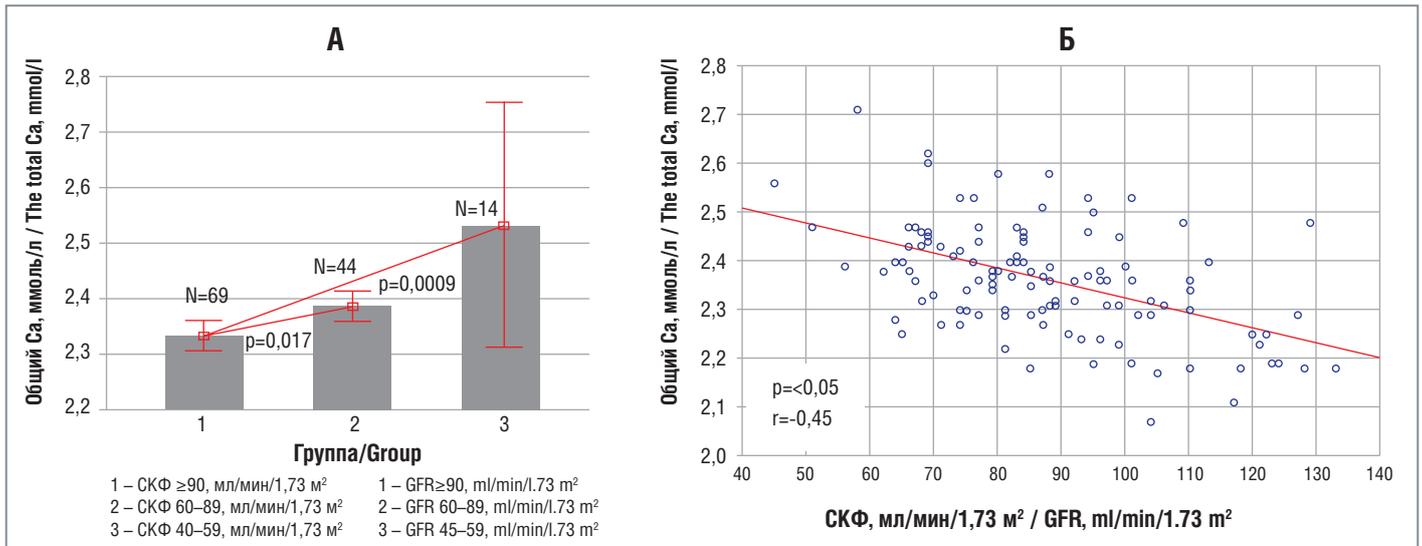


Рис. 2. Уровень общего кальция у пациентов с различной СКФ. А – сравнение уровня общего кальция у пациентов с различной СКФ; Б – корреляция концентрации общего кальция и СКФ

Fig. 2. The total calcium level in patients with different GFR. А (A) – a comparison of the total calcium level in patients with different GFR; В (B) - the correlation of total calcium concentration and GFR

целевых уровней ассоциировалось с повышением уровня ЛПНП выше референсных значений. Выявлена слабая отрицательная корреляция между уровнем витамина D и уровнем ЛПНП ($p < 0,05$, $r = -0,16$).

Достоверные различия наблюдаются между уровнем общего кальция при СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² ($n = 69$, $2,33 \pm 0,1$ ммоль/л), при СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² ($n = 44$, $2,38 \pm 0,09$ ммоль/л), при СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² ($n = 14$, $2,53 \pm 0,13$ ммоль/л) ($p = 0,017$ и $p = 0,0009$ соответственно) (рис. 2 А). Наличие умеренной отрицательной корреляционной связи уровня общего кальция и СКФ ($p < 0,05$, $r = -0,45$) позволяет рассматривать уровень общего кальция в роли раннего предиктора снижения СКФ, возможно, без явного вовлечения в этот процесс паратиреоидного гормона (концентрация в пределах нормы) (рис. 2 Б). Отсутствие корреляции между уровнем витамина D и уровнем общего кальция в крови ($p > 0,05$) подтверждает

более раннее вовлечение последнего в процесс формирования ХБП. Эта тема требует дальнейшего изучения.

Концентрация витамина D у пациентов с нормальной массой отличается ($n = 262$, $28,71 \pm 11,02$ нг/мл) от концентрации у пациентов с избыточной массой тела ($n = 85$, $28,63 \pm 11,88$ нг/мл), с ожирением I степени ($n = 45$, $27,44 \pm 14,11$ нг/мл), с ожирением II степени (достоверно) ($n = 32$, $22,73 \pm 6,57$ нг/мл) и с ожирением III степени (≥ 40 кг/м²) ($n = 12$, $24,14 \pm 8,3$ нг/мл) ($p = 0,95$, $p = 0,49$, $p = 0,02$, $p = 0,15$ соответственно) (рис. 3 А). Выявлена слабая отрицательная корреляционная связь концентрации 25 (ОН) D и ИМТ ($p < 0,05$, $r = -0,22$) (рис. 3 Б). Концентрация 25 (ОН) D имеет обратную зависимость от ИМТ, что связано с депонированием метаболита витамина D в подкожно-жировой клетчатке, со снижением активности CYP2R1 (25-гидроксилазы) в инфильтрированной жиром печени (при стеатозе) [26, 31].

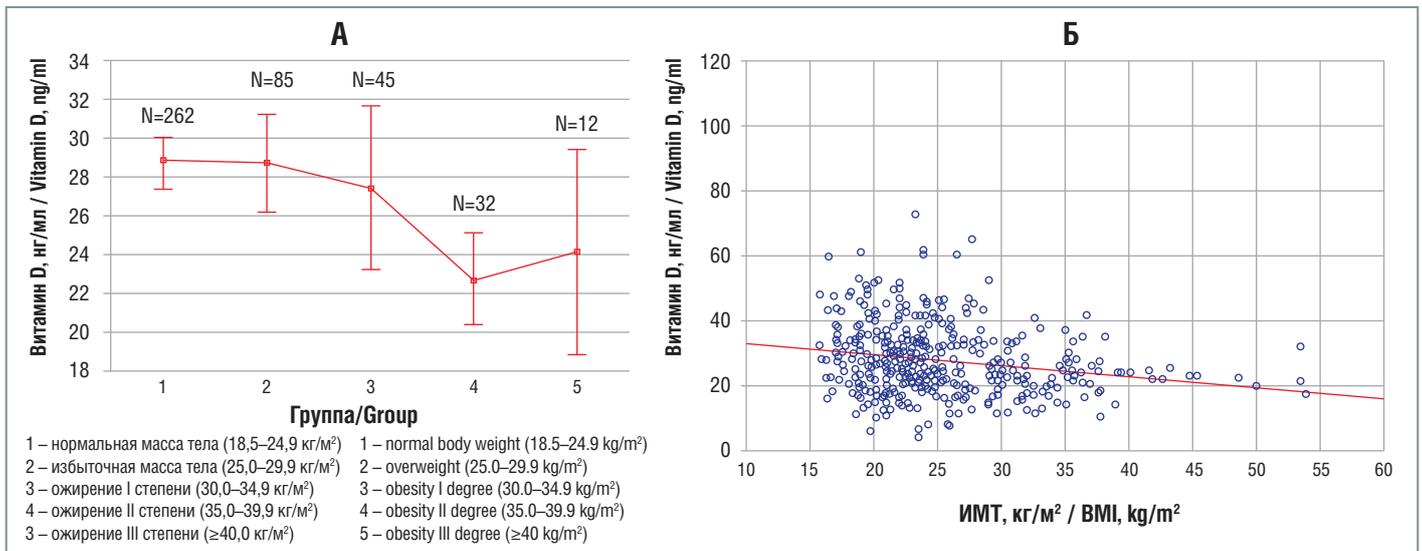


Рис. 3. Уровень витамина D у пациентов с разным ИМТ. А – сравнение уровня витамина D у пациентов с разным ИМТ; Б – корреляция уровня витамина D и ИМТ

Fig. 3. The vitamin D level in patients with different BMI. А (A) – a comparison of vitamin D levels in patients with different BMI; В (B) – a correlation of the vitamin D level and BMI

Достоверные различия выявлены между сывороточной концентрацией 25 (ОН) D в крови у пациентов с генетической предрасположенностью к концентрации без особенностей ($n=419$, $28,54 \pm 11,37$ нг/мл) и с предрасположенностью к снижению уровня 25 (ОН) D ($n=21$, $33,67 \pm 10,9$ нг/мл), а также с предрасположенностью к значительному снижению концентрации ($n=9$, $25,73 \pm 11,99$ нг/мл) ($p=0,04$ и $p=0,46$ соответственно).

По результатам генетического теста мутации в полиморфизмах генов, связанных с концентрацией 25 (ОН) D, не так часты (30 из 449 человек); и даже если мутация присутствует, это не всегда влечет недостаток и дефицит витамина D (группа 2). Концентрации сывороточного 25 (ОН) D зависят как от полиморфизмов генов, так и от внешних факторов, поэтому их следует рассматривать сообща. Что касается лиц с генетическими факторами риска (группа 3), то они нуждаются в приеме более высоких доз препаратов витамина D [32, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль витамина D в нашем организме не сводится исключительно к его участию в фосфорно-кальциевом обмене. Поддержание оптимального уровня витамина D необходимо как для профилактики сахарного диабета 2-го типа, ожирения, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний, так и в случае наличия этих состояний. Широко обсуждается роль витамина D в профилактике ряда онкологических и при иммуноопосредованных заболеваниях.

Что касается репродуктивного здоровья, то достижение нормальной концентрации витамина D необходимо не только на этапе планирования беременности, но и во время нее для минимизации рисков неблагоприятных исходов и, конечно, профилактики рахита у ребенка.

В нашем исследовании были выявлены высокие показатели распространенности недостатка и дефицита витамина D среди пациентов поликлиники (62%), в т. ч. среди беременных.

Недостижение целевых значений уровня витамина D даже летом может быть связано со следующими факторами: географическим расположением (Москва находится на $55^{\circ}45'$ с. ш.): небольшим количеством солнечных дней, продолжительностью светового дня; смогом, облачностью, использованием солнцезащитных кремов, высоким содержанием меланина в эпидермисе, пожилым возрастом. Как известно, в целях предупреждения дефицита и недостатка витамина D необходимо находиться под воздействием солнечных лучей от 15 до 20 мин в интервале с 10:00 до 15:00 не менее 2 раз в неделю (с открытым лицом и плечами). Если такая возможность отсутствует, то необходим профилактический прием препаратов [34–36].

Наличие гаплотипа TGA в полиморфизме rs2282679 гена GC, продуцирующего DBP и влияющего на эффективность транспортировки 25 (ОН) D, соответствовало снижению показателей сродства к вышеуказанному метаболиту витамина D, что совпадает с результатами других авторов [37]. Со снижением показателей 25 (ОН) D в общей группе обследованных сочеталось наличие гаплотипа GG полиморфизма гена CYP2R1 rs10741657, подобные результаты наблюдались в работе J. Nissen et al. (2014). По результатам работ различных авторов влияние генотипа на концентрацию 25 (ОН) D составляет от 23–43% до 77–80% [32, 38–40]. Выявление генетических полиморфизмов, влияющих на уровни витамина D, имеет важное значение для выявления лиц,

подверженных риску дефицита витамина D, назначения стандартных либо высоких доз препаратов витамина D.

Существуют нативные (колекальциферол и эргокальциферол) и активные (альфакальцитриол и кальцитриол) метаболиты витамина D. Нативным формам необходимо пройти две реакции гидроксилирования (в печени и почках) для образования D-гормона. В организме эти препараты накапливаются в неактивной форме и превращаются в 1,25 (ОН) D по мере необходимости. Именно с этим связаны их низкая токсичность, широкий терапевтический диапазон и возможность применения в высоких дозах (1 р./нед. или 1 р./мес.).

Активные формы уже гидроксилированы (альфакальцитриол в положении 1, кальцитриол в положении 1 и 25), поэтому обладают гораздо большей биологической активностью. Кальцитриол не требует превращения в активную форму и уже через 2–6 ч вызывает повышение абсорбции кальция в кишечнике, однако из-за короткого периода полувыведения (3–6 ч) его назначают 2–3 р./сут. Альфакальцитриол (Альфа D₃-Тева®) превращается в активную форму, гидроксилируясь в печени. Именно эта особенность (гидроксилирование главным образом в печени, а не в почках) позволяет использовать его у пациентов с почечной патологией и у пожилых пациентов со снижением СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м². Хотя альфакальцитриол начинает действовать чуть медленнее, чем кальцитриол, его действие продолжительнее, что позволяет применять препарат 1–2 р./сут.

Использование активных метаболитов витамина D ограничено риском гиперкальциемии и гиперкальциурии, поэтому они могут назначаться только специалистом [42]. Стартовая доза составляет 1 мкг 1 р./сут под контролем уровня кальция, фосфора для своевременной коррекции доз препарата. При резистентности к витамину D возможно значительное увеличение дозы активных метаболитов до 2–3 мкг/сут и более.

Несмотря на широкую распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди людей самых разных возрастов с различными сопутствующими заболеваниями и состояниями, имеющиеся данные о факторах риска и генетическом полиморфизме в сочетании с выбором оптимального препарата позволяют быстро, эффективно и безопасно достигать необходимого уровня и поддерживать его в течение длительного времени.

На основании проведенного исследования нами были сделаны следующие выводы:

1. Распространенность недостатка и дефицита витамина D среди пациентов клиники составляет 62%. Несмотря на то, что распространенность этих состояний у беременных соответствует распространенности в популяции, повышенный риск преждевременных родов, гестационного диабета, преэклампсии, кесарева сечения, ассоциированный с нехваткой витамина D, требует незамедлительной коррекции.
2. Связь витамина D с дислипидемией позволяет предположить, что поддержание целевых уровней витамина D может помочь в профилактике сердечно-сосудистой патологии.
3. Уровень общего кальция в крови в большей степени зависит от фильтрационных особенностей почек, чем от концентрации витамина D.
4. Существенное влияние на статус витамина D оказывают полиморфизмы в генах GC, CYP2R1 и DHCR7/NADSYN1.

Литература/References

- Pregnant women are vitamin D deficient. Vitamin D Wiki; 2013 [обновлено: март 2013; процитировано: 24 апреля 2018]. Доступно: <https://vitamindwiki.com/Pregnant+women+are+vitamin+D+deficient+-+Map+2013> [Pregnant women are vitamin D deficient. Vitamin D Wiki; 2013 [updated March 2013; cited April 24 2018]. Available: <https://vitamindwiki.com/Pregnant+women+are+vitamin+D+protective+-+Map+2013> (in Russ.)].
- Palacios C., Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 (PART A):138–145. DOI:10.1016/j.jsmb.2013.11.003.
- Libido lagging? You could be low in vitamin D, new study shows; 2016 [обновлено: 7 сентября 2016; процитировано: 9 июля 2018]. Доступно: <https://www.myhormonology.com/libido-lagging-you-could-be-low-in-vitamin-d-new-study-shows> [Libido lagging? You could be low in vitamin D, a new study shows.; 2016 [updated 7 September 2016; quoted 9 July 2018]. Available at: <https://www.myhormonology.com/libido-lagging-you-could-be-low-in-vitamin-d-new-study-shows> (in Russ.)].
- The Benefits of Vitamin D — Why it's the Sexiest Vitamin Around. Sara Gottfried MD; 2016. [обновлено: 2016; процитировано: 9 июля 2018]. Доступно: <http://www.saragottfriedmd.com/the-benefits-of-vitamin-d-why-its-the-sexiest-vitamin-around/> [The Benefits of Vitamin D — Why it's the Sexiest Vitamin Around. Sara Gottfried MD; 2016. [updated 2016; quoted 9 July 2018] Available: <http://www.saragottfriedmd.com/the-benefits-of-vitamin-d-why-its-the-sexiest-vitamin-around/> (in Russ.)].
- Merhi Z., Doswell A., Krebs K., Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99 (6): E1137–45. DOI:10.1210/jc.2013–4161.
- Moini A., Ebrahimi T., Shirzad N. et al. The effect of vitamin D on primary dysmenorrhea with vitamin D deficiency: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32 (6):502–505. DOI:10.3109/09513590.2015.1136617.
- How Vitamin D Affects Your Fertility. Shady Grove Fertility; 2018 [обновлено: 2 февраля 2018; процитировано: 7 июля 2018]. Доступно: <https://www.shadygrovefertility.com/blog/fertility-health/how-vitamin-d-affects-your-fertility/> [How Vitamin D Affects Your Fertility. Shady Grove Fertility; 2018 [updated 2 February 2018; quoted 7 July 2018]. Available at: <https://www.shadygrovefertility.com/blog/fertility-health/how-vitamin-d-affects-your-fertility/> (in Russ.)].
- Paffoni A., Ferrarì S., Viganò P. et al. Vitamin D Deficiency and Infertility: Insights From in vitro Fertilization Cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99 (11): E2372–E2376. DOI:10.1210/jc.2014–1802.
- Khadilkar S.S. The Emerging Role of Vitamin D3 in Women's Health. *J Obstet Gynaecol India.* 2013;63 (3):147–150. DOI:10.1007/s13224–013–0420–4.
- Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых; 2015 [опубликовано: 2015; процитировано: 1 августа 2018]. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/v/klinicheskie-rekomendatsii-rossiyskoy-assotsiatsii-endokrinologov-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-defitsita-vitamina-d-u> [Clinical guidelines of the Russian Association of endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults; 2015 [published 2015; quoted 1 August 2018]. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/klinicheskie-rekomendatsii-rossiyskoy-assotsiatsii-endokrinologov-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-defitsita-vitamina-d-u> (in Russ.)].
- Erdman J.W., Zeisel S.H. Present Knowledge in Nutrition. Wiley. 2012. 2210 p.
- Menegaz D., Mizwicki M.T., Barrientos-Duran A., Chen N., Henry H.L., Norman A.W. Vitamin D receptor (VDR) regulation of voltage-gated chloride channels by ligands preferring a VDR-alternative pocket (VDR-AP). *Mol Endocrinol.* 2011;25 (8):1289–1300. DOI:10.1210/me.2010–0442.
- Morris H.A., Anderson P.H. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin Biochem Rev.* 2010;31 (4):129–138.
- Ahn J., Yu K., Stolzenberg-Solomon R. et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet.* 2010;19 (13):2739–2745. DOI:10.1093/hmg/ddq155.
- Saida F.B., Chen X., Tran K., Dou C., Yuan C. First 25-hydroxyvitamin D assay for general chemistry analyzers. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014; (15):1–6. DOI:10.1586/14737159.2015.988144.
- Malik S., Fu L., Juras D.J. et al. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50 (1):1–22. DOI:10.3109/10408363.2012.750262.
- Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013;5 (1):51–108. DOI:10.4161/derm.24494.
- Petersen R.A., Larsen L.H., Damsgaard C.T. et al. Common genetic variants are associated with lower serum 25-hydroxyvitamin D concentrations across the year among children at northern latitudes. *Br J Nutr.* 2017;117 (06):829–838. DOI:10.1017/S0007114517000538.
- Zhang Y., Wang X., Liu Y. et al. The GC, CYP2R1 and DHCR7 genes are associated with vitamin D levels in northeastern Han Chinese children. *Swiss Med Wkly.* 2012;142: w13636. DOI:10.4414/smw.2012.13636.
- Lange C.M., Miki D., Ochi H. et al. Genetic analyses reveal a role for vitamin D insufficiency in HCV-associated hepatocellular carcinoma development. *PLoS One.* 2013;8 (5): e64053. DOI:10.1371/journal.pone.0064053.
- Szkandera J., Absenger G., Pichler M. et al. Association of common gene variants in vitamin D modulating genes and colon cancer recurrence. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139 (9):1457–1464. DOI:10.1007/s00432–013–1461-x.
- Ong J.-S., Cuellar-Partida G., Lu Y. et al. Association of vitamin D levels and risk of ovarian cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 2016;45 (5):1619–1630. DOI:10.1093/ije/dyw207.
- Wang T.J., Zhang F., Richards J.B. et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet (London, England).* 2010;376 (9736):180–188. DOI:10.1016/S0140–6736 (10) 60588–0.
- Jiang X., O'Reilly P.F., Aschard H. et al. Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. *Nat Commun.* 2018;9 (1):260. DOI:10.1038/s41467–017–02662–2.
- Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению; 2012 [опубликовано: 2012; процитировано: 4 марта 2018]. Доступно: <http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdru.pdf> [National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches; 2012 [published 2012; cited 4 March 2018]. Available at: <http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdru.pdf> (in Russ.)].
- Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 816 с. [Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. Nephrology. Clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 816 p. (in Russ.)].
- Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96 (7):1911–1930. DOI:10.1210/jc.2011–0385.
- Timothy Garvey W., Mechanick J.I., Brett E.M. et al. AACE/ACE Guidelines American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. *Endocr Pract.* 2016; (22):15. DOI:10.4158/EP161365.GL.
- Steele B., Serota A., Helfet D.L. et al. Vitamin D deficiency: a common occurrence in both high- and low-energy fractures. *HSS J.* 2008;4 (2):143–148. DOI:10.1007/s11420–008–9083–6.
- Hovsepian S., Amini M., Aminoroaya A. et al. Prevalence of vitamin D deficiency among adult population of Isfahan City, Iran. *J Health Popul Nutr.* 2011;29 (2):149–155. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21608424>. Accessed April 27, 2018.
- De Paula F.J.A., Rosen C.J. Chapter 44 — Vitamin D and Fat. In: *Vitamin D*; 2011:769–776. DOI:10.1016/B978–0–12–381978–9.10044–7.
- Engelman C.D., Meyers K.J., Iyengar S.K. et al. Vitamin D intake and season modify the effects of the GC and CYP2R1 genes on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J Nutr.* 2013;143 (1):17–26. DOI:10.3945/jn.112.169482.
- Martinaityte I. Storage of vitamin D in adipose tissue and associations between vitamin D related genetic variants and diabetes, myocardial infarction, cancer, death, and low bone mineral density Results from a high-dose vitamin D study and the Tromsø Study; 2017 [обновлено: ноябрь 2017; процитировано: 14 апреля 2018]. Доступно: <https://munin.uit.no/bitstream/handle/10037/12516/thesis.pdf?sequence=10&isAllowed=y> [Martinaityte I. Storage of vitamin D in adipose tissue and associations between vitamin D related genetic variations and diabetes, myocardial infarction, cancer, death, and low bone mineral density Results from a high-dose vitamin D study and the Tromsø Study; 2017 [updated November 2017; quoted 14 April]. Available at: <https://munin.uit.no/bitstream/handle/10037/12516/thesis.pdf?sequence=10&isAllowed=y> (in Russ.)].
- Chen T.C., Chimeh F., Lu Z. et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007;460 (2):213–217. DOI:10.1016/j.abb.2006.12.017.
- Wacker M., Holick M.F. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5 (1):111–148. DOI:10.3390/nu5010111.
- González-Mercado A., Sánchez-López J.Y., Regla-Nava J.A. et al. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women. *funpecrp.com.br Genet Mol Res Genet Mol Res.* 2013;12 (123):2755–2763. DOI:10.4238/2013.July.30.13.
- Zhang Z., He J.-W., Fu W.-Z. et al. An analysis of the association between the vitamin D pathway and serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy Chinese population. *J Bone Miner Res.* 2013;28 (8):1784–1792. DOI:10.1002/jbmr.1926.
- Hiraki L.T., Major J.M., Chen C. et al. Exploring the genetic architecture of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Genet Epidemiol.* 2013;37 (1):92–98. DOI:10.1002/gepi.21694.
- Barry E.L., Rees J.R., Peacock J.L. et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for

increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99 (10): E2133–2137. DOI:10.1210/jc.2014–1389.
 40. Nissen J., Rasmussen L.B., Ravn-Haren G. et al. Common Variants in CYP2R1 and GC Genes Predict Vitamin D Concentrations in Healthy Danish Children and Adults. Ellis NA, ed. PLoS One. 2014;9 (2): e89907. DOI:10.1371/journal.pone.0089907.
 41. Ожирение и избыточный вес; 2018 [обновлено: 18 февраля 2018; процитировано: 30 мая 2018]. Доступно: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Obesity and overweight; 2018 [updated 18 February 2018; cited 30 May 2018]. Available at: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (in Russ.)].
 42. Schöttker B., Brenner H. Vitamin D as a Resilience Factor, Helpful for Survival of Potentially Fatal Conditions: A Hypothesis Emerging from Recent Findings of the ESTHER Cohort Study and the CHANCES Consortium. Nutrients. 2015;7 (5):3264–3278. DOI:10.3390/nu7053264.

национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1. ²ФГАОВ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2. ³ООО «Медицинский центр «Атлас». 121170, Россия, г. Москва, пр-т Кутузовский, д.34/14. **Контактная информация:** Полуэктова Алена Юрьевна, e-mail: alena.poluektova.068@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.07.2018.

About the authors: ¹Alena Y. Poluektova — a student of medical faculty; ²Evgenia Y. Martynova — post-graduate student; ³Ildus R. Fatkhutdinov — pediatrician, head physician; ¹Tatyana Y. Demidova — professor, Head of department; ^{1,3}Yury E. Poteshkin — Ph.D., associate professor of department. ¹Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. ²Sechenov University. 8–2, Trubezhskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation. ³Medical Center “Atlas”. 34/14, Kutuzovsky Ave., Moscow, 121170, Russian Federation. **Contact information:** Alena Y. Poluektova, e-mail: alena.poluektova.068@gmail.com. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 21.07.2018.

Сведения об авторах: ¹Полуэктова Алена Юрьевна — студентка лечебного факультета; ²Мартынова Евгения Юрьевна — аспирантка кафедры эндокринологии лечебного факультета; ³Фатхутдинов Илдус Рифкатович — врач-педиатр, главный врач; ¹Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета; ^{1,3}Потешкин Юрий Евгеньевич — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, врач-эндокринолог. ¹ФГБОУ ВО Российский

Альфа Д₃ Тева®

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ВОССТАНОВЛЕНИЯ*
КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Альфа Д₃-Тева® (альфакальцидол) — оптимальный препарат витамина D для лечения остеопороза у пациентов старше 45 лет ^{2,3}.

Благодаря активной форме и, как следствие, отсутствию почечного метаболизма⁴, альфакальцидол демонстрирует большую клиническую эффективность по сравнению с нативным витамином D в лечении остеопороза⁷⁻⁹ при схожем профиле безопасности^{5,6}.



Для индивидуального подбора дозировки*

Минимальная терапевтическая доза при остеопорозе⁴

Для лечения остеопороза и снижения риска его последствий^{4,10}



Реклама

Альфа Д₃-Тева® 0,25 мкг, 1 мкг, 0,5 мкг. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.
 Торговое название: Альфа Д₃-Тева®. Международное непатентованное название: альфакальцидол®. Лекарственная форма: капсулы®. Фармакотерапевтическая группа: витамин — кальсифолик. Показания к применению: остеопороз, связанная с дефицитом витамина D и фосфора недостаточность эндогенного синтеза 1,25-гидрокси-витамина D₃ (остеопороз I и II типа, постменопаузальный, семейный, стероидный®), остеодистрофия при хронической почечной недостаточности®, гипопаратиреоз и псевдогиперпаратиреоз®, рахит и остеопения, связанные с недостаточностью питания или авитаминозом, гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит и остеопения®, гиповитаминоз (витамино-D-зависимый) рахит и остеопения®, синдром Фанкони (нефротический почечный синдром с нефролизационным, токсичным рахитом и дисметаболической дистрофией), почечный синдром®, пролиферация, повышенная эффективность и альфакальцидол и другим компонентам препарата®, в том числе к транзиту, гиперкальциемии®, гиперфосфатемии® (кроме гиперфосфатемии при гипопаратиреозе), гиперкальциемии®, гиперкальциемии® гиперкальциемии® (20-летний возраст до 3 лет®, детский возраст до 12 лет®, беременность и период грудного вскармливания®), длительная иммобилизация®, туберкулез легких (активная форма)®, способ применения и дозы (см. полную инструкцию по применению). Внутрь, рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема. Терапия может продолжаться от 2–3 месяцев до 1 года и более, продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально®. Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи, не запивая, запивая достаточным количеством жидкости, однократно в сутки, длительность курса лечения определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае и зависит от характера заболевания и эффективности терапии®. Побочное действие: аллергия®, рвота®, изжога®, боль в животе®, тошнота®, сухость во рту®, ощущение дискомфорта в области желудка®, запор®, диарея®, общая слабость®, утомляемость®, головная боль®, головокружение®, сонливость®, тахикардия®, кожная сыпь®, кожный зуд®, умеренная боль в мышцах®, костях®, суставах®, гиперкальциемия®, гиперкальциемия®, повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови®, витамин-D-зависимая токсичность®, незначительное повышение антипролиферативной активности®, у пациентов с выраженными нарушениями функции почек возможно развитие гиперфосфатемии®, Стом. гиперкератоз®, 3 года®, Условья отпуска из аптеки, по рецепту®, Регистрационный номер: ЛСР-002913/10, П № 012070/01®. С подобной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. А — Альфа Д₃-Тева® 0,25 мкг, Б — Альфа Д₃-Тева® 0,5 мкг, В — Альфа Д₃-Тева® 1 мкг.
 *Под воздействием костей и мышц понимается увеличение минерализации костной ткани и повышение ее упругости, а также стимуляция регенерации мышечных волокон, что восстанавливает упругость мышечной ткани.
 1. Шарди Г.А. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // РМЖ. 2009. №7. С. 477–2. В отличие от альфакальцидола, метаболизм нативного витамина D зависит от функции почек®, факт, что после 40 лет скорость клубочковой фильтрации (базисной показатель функции почек) снижается на 1% ежегодно. Virginia Rios-Acosta, Andrew M. Reifsnider. Pharmacokinetics for advanced Practice: A practical approach, Second edition, p.56. 3. Лисен С.М., Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных. «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Реабилитология, травматология и ортопедия. № 1 (10) 2014. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Альфа Д₃-Тева®. 5. Orita H., Clinical application of 1,25(OH)₂D₃ in Japan. Adv. Rheumatol., 1996, V.39 (Supplement), P.29-36. 6. Avenell A., Makin S., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men (Review) 2014. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. 7. Richy F., Schacht E., Bruyere O., Eghen O., Gourlay M., Reginster J.Y. Vitamin D analogs versus active vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis // Calif. Health Care Anal., 2009, Vol. 76, pp.176-185. 8. Richy F., Ducas L., Schacht E. Differential effects of 1,25-dihydroxy and active vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // Calcif. Tissue Int., 2009b, Feb., 85(2):141-147. 9. Bruce D., Dorek A., Laine H., Schacht E., et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatol. Int., 2004a, Mar., 24(2):170-170. 10. Под воздействием остеопороза понимается падение и переломы.
 ООО «Тева», 119504, Москва, ул. Вавилова, д. 35, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36, АР№04-00146.

