

О.П. Борткевич, д. мед. н., професор, відділ некоронарних хвороб серця та ревматології,
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Роль корекції дефіциту вітаміну D при ревматичних хворобах

Основна роль вітаміну D в організмі людини згідно із сьогоденними уявленнями полягає в регуляції (сумісно з паратиреоїдним гормоном – ПТГ) кальцій-фосфорного обміну, що відображається в регуляції (підвищенні) рівнів кальцію та фосфору в крові та інтерстиціальній рідині (H.F. Deluca, 2001). Вітамін D може надходити в організм перорально чи вироблятися ендogenно в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання шляхом конвертації прекурсора 7-дегідрохолестеролу в превітамін D₃ (Y. Arnson, 2007), а потім у вітамін D₃ (холекальциферол) (M. Cutolo, 2008).

Сонячне випромінювання забезпечує 80% потреби у вітаміні D, однак це залежить від багатьох факторів, таких як колір шкіри, застосування кремів та інших косметичних засобів, особливостей одягу та стилю життя. У північній півкулі з листопада по березень на широтах північніше 40 градусів північної широти інтенсивність сонячного випромінювання така, що достатньої стимуляції синтезу вітаміну D не відбувається.

Додаткове забезпечення вітаміном D можливо за рахунок уживання деяких продуктів (жирні сорти риби, яйця тощо), де міститься прекурсор ергостеролу, що потім конвертується в організмі у вітамін D. Проте забезпечення організму вітаміном D з їжею також є часто недостатнім – не більш як 20% від потреби (M. Cutolo, 2008).

Дефіцит вітаміну D є однією з основних проблем зі здоров'ям у всіх вікових групах населення в усьому світі, навіть у широтах із високим рівнем сонячного випромінювання, а також в індустріалізованих країнах (C. Palacios, 2014). За сучасними даними, поширеність дефіциту вітаміну D варіює від 2 до 30% у дорослій популяції та сягає 60% серед дітей і підлітків. Але накопичено недостатньо даних щодо поширеності дефіциту вітаміну D серед дітей різного віку, підлітків і вагітних (S. Stagi, 2014).

Одним із найважливіших наслідків дефіциту вітаміну D є розвиток остеопорозу (ОП) – системного захворювання скелета, при якому зменшується кісткова маса, порушується мікроархітектура кісткової тканини, збільшується крихкість кістки та підвищується ризик переломів. Системний ОП – складне багатофакторне захворювання, що характеризується зазвичай повільним безсимптомним прогресуванням до моменту розвитку переломів кісток, які в більшості випадків є першими достовірними ознаками ОП. Для ОП характерне виникнення спонтанних нетравматичних або неадекватних тяжкості травми переломів (L.J. Melton, 1993; В.М. Коваленко і співавт., 2013).

Метаболізм вітаміну D в організмі відбувається в декілька етапів (G. Legri et al., 2015):

1. Абсорбція в кишечнику чи синтез у шкірі.
2. Зв'язування з альбуміном (11,6%) або специфічним глікопротеїном (VDBP, vitamin D binding protein – вітамін-D-зв'язувальний протеїн).
3. Транспорт у печінку, де він метаболізується до 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D, або кальцифедіол) – головної форми, що циркулює в крові.
4. Гідроксилування 25(OH)D в 1,25-гідроксивітамін D (1,25(OH)₂D₃,

або кальцитріол) у нирках за допомогою α-гідроксилази.

Факторами, що регулюють продукцію 1,25(OH)₂D₃, є:

- 1) гіпокальціємія – стимуляція ПТГ і підвищення конверсії 25(OH)D в 1,25(OH)₂D₃;
- 2) гіпофосфатемія;
- 3) низький або підвищений рівень 1,25(OH)₂D₃ (за механізмом зворотного зв'язку, коли недостатність вітаміну за висхідними механізмами призводить до регуляції його продукції на вищому рівні).

Рецептори до вітаміну D, що залучені до метаболізму кальцію, локалізовані в кишечнику, нирках, парашитоподібних залозах і кістках. Взаємодія 1,25(OH)₂D₃ з його рецепторами (VDR, vitamin D receptor) у тонкому кишечнику підвищує транспорт кальцію зі слизової кишечника до циркулюючої крові; взаємодія з рецепторами на рівні кістки індукуює мобілізацію кальцію; в нирках це призводить до реабсорбції кальцію в дистальних відділах канальців (H.F. Deluca, 2001).

На сьогодні не існує єдиного загальноприйнятого консенсусу визначення оптимального рівня вітаміну D (M.F. Holick, 2007; A. Spiro, 2014). Однак рівні вітаміну D ≤10, 11-20, 21-29, ≥30 нг/мл розцінюються відповідно як тяжкий дефіцит, дефіцит, недостатність і достатній рівень (табл.).

Таблиця. Рівні вітаміну D та відповідні стани				
Одиниця вимірювання	Дефіцит	Нестача	Норма	Вище норми
Нг/мл	0-20	21-29	30-150	>150
Нмоль/л	0-50	52,5-72,5	75-375	>375

Окрім впливу на кісткову мінералізацію, є й інші важливі функції вітаміну D, адже він має мішені в інших органах і тканинах, наприклад у головному мозку, простаті, молочній залозі та кишечнику, кардіоміоцитах (S. Pilz et al., 2014; D.K. Tishkoff et al., 2008). До того ж протипухлинна активність включає індукцію апоптозу клітин деяких пухлин, таких як рак молочної залози, товстої кишки та простати. Деякі дослідження вказують на зв'язок між ризиком розвитку раку й рівнем 25(OH)D у сироватці крові (J. Fleet, 2008; J.C. Souberbielle et al., 2010). Це стало основою для появи концепції D-гормона, яка набула поширеності у зв'язку з отриманням нових даних (A.W. Norman, 2008).

«Некласичні» ефекти вітаміну D (D-гормона):

- регуляція обміну речовин;
- стимуляція продукції інсуліну;
- участь у функціонуванні імунної системи;

- протизапальний, антибактеріальний, протипухлинний, антигіпертензивний ефекти тощо;
- участь у роботі репродуктивної системи.

Останні наукові дані свідчать про те, що низький рівень вітаміну D тісно пов'язаний із:

- високим рівнем загальної смертності;
- ризиком виникнення серцево-судинних захворювань;
- ризиком розвитку онкопатології (рак молочної залози, простати та товстої кишки);
- саркопенією (втратою м'язової маси);
- ожирінням, метаболічним синдромом, а також розвитком інсуліно-резистентності й цукрового діабету 1 та 2 типу в дорослих.

Вітамін D та аутоімунні захворювання

Вплив вітаміну D на імунну систему підтверджується тим фактом, що VDR представлені майже в усіх клітинах імунної системи, в тому числі CD8+ та CD4+ лімфоцитах, В-лімфоцитах, нейтрофілах, APC (antigen-presenting cells – антигенпрезентуючі клітини), макрофагах, а також хондроцитах і синовіоцитах синовіальної оболонки зони ерозій кістки при ревматоїдному артриті – РА (F. Baeke et al., 2010). Показано, що вітамін D важливий у регуляції вродженого й адаптивного імунітету (J. Fleet, 2008).

Важливо, що при деяких аутоімунних хворобах, таких як розсіяний склероз, РА та запальні захворювання кишечника, Т-клітини за рахунок самоураження підштовхують імунну систему до стимуляції запалення в периферичних тканинах. Механізм цих аутоімунних реакцій наразі невідомий, отож роль вітаміну D в патогенезі аутоімунних захворювань, здається, є більшою за ту, що відома науці на сьогодні (G. Legri et al., 2015).

Нині знайдено зв'язок між зниженням споживання вітаміну D та поширеністю аутоімунних хвороб (у тому числі цукрового діабету 1 типу й системного червоного вовчак – СЧВ). Наприклад, у більшості дітей із синдромом РРАРА (періодична гарячка, афтозний стоматит, фарингіт і запалення шийних лімфовузлів) був виявлений низький рівень вітаміну D у сироватці крові (S. Stagi et al., 2014), причому холекальциферол як адитивний засіб



О.П. Борткевич

значно зменшував частоту та тривалість типового РРАРА. Це доводить гіпотезу, що дефіцит вітаміну D може бути важливим фактором ризику розвитку РРАРА, та визначає його роль як імунорегуляторного фактора, який запобігає розвитку цього синдрому (S. Stagi et al., 2014). Крім того, зниження рівня вітаміну D виявлено у хворих на синдром Дауна. Ці хворі, за останніми даними, мають високий ризик аутоімунних розладів. Визначено, що гіповітаміноз вітаміну D у пацієнтів із синдромом Дауна є більш тяжким у тих, у кого розвинулися аутоімунні хвороби (S. Stagi et al., 2015).

Роль вітаміну D у формуванні вродженого й адаптивного імунітету

При формуванні вродженого імунітету активуються TLR (toll-подібні рецептори). Ці рецептори присутні в поліморфноядерних клітинах, макрофагах і моноцитах і розпізнають патогени, що порушують імунну реакцію (P.T. Liu et al., 2008).

1,25(OH)₂D₃ має ключову роль як у активації TLR, так і в протимікробній відповіді організму, в тому числі на інфікування мікобактерією туберкульозу (T.T. Wang et al., 2004). Крім того, аутокринна продукція вітаміну D у дендритних клітинах, здається, відіграє певну роль у регуляції діяльності Т-клітин (A. Antico et al., 2010).

Вітамін D чинить гальмівну дію на адаптивну імунну систему за рахунок пригнічення проліферації та продукції імуноглобулінів і сповільнення диференціації прекурсорів у плазматичні клітини (S. Chen et al., 2007). З іншого боку, цей вітамін гальмує проліферацію Th1-клітин, які відповідають за синтез інтерферону, інтерлейкіну-2 (IL-2) та активацію макрофагів (M. Cippitelli, A. Santoni, 1998; F. Mather et al., 2000). Вітамін D також впливає на дозрівання дендритних клітин, модулюючи функцію CD4+ Т-клітин (P.D. Lang, R. Aspinall, 2015). Крім того, діючи на APC, вітамін D сприяє синтезу IL-4, IL-5 та IL-10 (L. Adorini, G. Penna, 2008). Збільшення синтезу IL-10 за рахунок збільшення популяції CD4+, CD25+ лімфоцитів призводить до блокади T1 і пригнічення секреції IL-17 Т-ефекторами (G. Penna et al., 2008; A. Antico et al., 2010).

Вітамін D та СЧВ

Є багато доказових даних щодо високої поширеності зниження рівня вітаміну D при СЧВ, причому встановлено взаємозв'язок між активністю хвороби та дефіцитом вітаміну D (K. Muller et al., 1995; S. Stagi et al., 2014; R. Miskovic et al., 2015). У хворих на СЧВ

зниження рівня вітаміну D зумовлене багатьма факторами ризику, передусім фоточутливістю, яка робить неможливим перебування пацієнтів на сонці. Крім того, ураження нирок і застосування глюкокортикоїдів (ГК) також призводить до порушень метаболізму вітаміну D. Застосування протималарійних засобів, які впливають на метаболізм вітаміну D, — ще одна причина низького рівня останнього (Т.С. Vames et al., 2004). Нарешті, існує таке явище, як антитіла проти вітаміну D, особливо у хворих на антифосфоліпідний синдром (J.F. Carvalho et al., 2007; M. Cutolo, K. Otsa, 2008).

Є також і суперечливі дані. Зокрема, R. Miscovic і співавт. (2015) не знайшли різниці в концентрації 25(OH)D між пацієнтами, що приймали добавки вітаміну D, і тими, хто цього не робив. Не виявлено також різниці в цьому показнику між пацієнтами, котрі приймали протималарійні препарати, й тими, хто не отримував такої терапії.

За даними А.М. Huisman і співавт. (2001), рівні вітаміну D у пацієнтів із фіброміалгією зіставні з такими у пацієнтів із СЧВ. Попри це, сучасні роботи наголошують на імуномодуючій дії вітаміну D у цих хворих, причому визначено негативну кореляцію між рівнями вітаміну D та активністю СЧВ за даними досліджень ECLAM і SLEDAI. Насамкінець, адитивна терапія вітаміном D рекомендована в цих хворих у зв'язку з його потенційною імуномодуючою дією (M. Cutolo, K. Otsa, 2008).

Змішане захворювання сполучної тканини — ЗЗСТ (синдром Шарпа)

Визначено значно нижчі рівні вітаміну D порівняно з такими у здорових осіб (E. Zold et al., 2008). Як при СЧВ, так і при інших ЗЗСТ нижчі рівні вітаміну D корелюють зі шкірними проявами (фоточутливість, еритема чи хронічний дискоїдний вовчак). Окрім того, ЗЗСТ може перейти в іншу, більш конкретизовану нозологічну форму, особливо в перші роки захворювання, причому рівні вітаміну D при трансформації залишаються низькими (E. Zold et al., 2008).

Системна склеродермія (ССД)

Продемонстровано високу поширеність дефіциту вітаміну D при ССД (A. Vacca et al., 2011; R. Rios-Fernandez et al., 2012). Крім того, пацієнти із ССД мають низьку мінеральну щільність кістки (МЩК) і високий ризик переломів (M.A. Otaif et al., 2013). Дебют ССД у дитячому та підлітковому віці у 100% хворих асоціювався з дефіцитом вітаміну D (<20 нг/мл) і низькою МЩК (S.K. Shinjo et al., 2011). Інші дані свідчать, що додавання вітаміну D знижує прогресування фіброзу (J.N. Artaza, K.C. Norris, 2009). Y. Arnson і співавт. (2011) показали значні відмінності рівнів вітаміну D у здорових осіб і хворих на ССД, особливо зі значним ураженням шкіри (значення рахунку Rodhan ≥ 10), причому спостерігалася зворотна залежність вираженості фіброзу й концентрації вітаміну D. Дані щодо впливу вітаміну D на ураження шкіри при ССД поклали початок успішного застосування його топічних форм (кальцитріол — аналог вітаміну D) при фіброзі шкіри внаслідок експериментальної склеродермії (A. Usategui et al., 2014).

Вітамін D та РА

У декількох дослідженнях ролі вітаміну D у хворих на РА підтримано гіпотезу щодо його участі в патогенезі хвороби. У дорослих із РА було виявлено негативну кореляцію між рівнями вітаміну D та кількістю хворобливих суглобів і результатами оцінки за DAS28 і HAQ (S. Patel et al., 2007). В експерименті на моделі ад'ювантного колаген-індукованого артриту в гризунів було показано, що добавка, яка містить 1,25(OH)₂D, може перешкодити появі та прогресуванню хвороби. Ці дані потенційно надають вітаміну D (D-гормону) ключову роль у патогенезі РА (M.T. Cantoma et al., 1998). Результати досліджень свідчать, що низький рівень 25(OH)D у хворих на РА пов'язаний із розвитком кісткових ерозій та ОП (H.J. Naga et al., 2013; M.J. Higgins et al., 2013). Інші дані свідчать про наявність дефіциту вітаміну D у хворих на РА й негативну кореляцію між його рівнями, активністю хвороби та втратою кісткової маси (Q. Homg et al., 2014). Отже, асоціація рівнів вітаміну D з активністю РА на сьогодні чітко визначена (M. Cutolo et al., 2006; M. Rossini et al., 2010).

Ювенільний ігіопатичний артрит (ЮІА)

Відомо, що поняття ЮІА включає декілька нозологічних форм, які відрізняються за клінічною симптоматикою, особливостями аутоімунної відповіді тощо (В.М. Коваленко і співавт., 2016). На сьогодні чітко не встановлено зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та розвитком ЮІА. Деякі автори повідомили, що вітамін D може впливати на розвиток і прогноз ЮІА навіть за відсутності значних відмінностей рівнів 25(OH) при поліартикулярній та олігоартикулярній формах (J.A. Ellis et al., 2010; Y. Shapira et al., 2010).

У дослідженні за участю 152 хворих на різні субтипи ЮІА в усіх випадках було встановлено зниження рівнів вітаміну D. У пацієнтів з активною хворобою за DAS28 і частими рецидивами рівень 25(OH)D виявився нижчим, аніж у пацієнтів із неактивною хворобою в різних популяціях і при різних формах (полі- та олігоартикулярній тощо) (M.E. Miettinen et al., 2013; I. Bouaddi et al., 2014; S. Stagi et al., 2014). Дослідження підкреслюють роль вітаміну D і кальцію в протекції кісткової тканини при ЮІА (C.F. Pelajo et al., 2012; M.K. Nisar et al., 2013; I. Bouaddi et al., 2014).

Сучасні рекомендації щодо менеджменту системного ГК-індукованого ОП

На сьогодні актуальними залишаються європейські рекомендації (F. Cosman et al., 2014), у яких серед пріоритетних заходів значиться прийом вітаміну D (800-1000 МО/добу) в осіб віком ≥ 50 років; а також рекомендації Американського коледжу ревматологів (2017), у яких вказується, що «...всі дорослі пацієнти, котрі приймають ГК у дозі $\geq 2,5$ мг/добу протягом ≥ 3 міс, ...мають оптимізувати споживання кальцію (800-1000 мг/добу) та прийом вітаміну D (600-800 МО/добу)».

Зазначимо, що вищенаведені дози та терміни використання вітаміну D є більшою мірою профілактичними, тоді як при встановленій нестачі чи дефіциті вітаміну D потрібно призначати вищі дози останнього.

Це стосується, в тому числі, призначення «базисних» антиостеопоротичних засобів, наприклад бісфосфонатів, коли дози вітаміну D, що рекомендують пацієнтам, можуть зростати в рази.

Важливо, що в рекомендаціях щодо ініціації антиостеопоротичної терапії при тривалому прийомі ГК окремо виділено групи пацієнтів, у яких оптимізація споживання кальцію й вітаміну D та модифікація способу життя мають переваги над прийомом бісфосфонатів, терипаратиду, деносумабу чи ралоксифену. Це дорослі віком ≥ 40 років із низьким ризиком переломів, які становлять значний відсоток ревматичних хворих, особливо в дебюті захворювання.

Отже, роль вітаміну D (або D-гормона) не обмежується впливом на кісткову тканину та запобіганням розвитку системного ОП. Важливою, але практично не вивченою є його протективна дія при аутоімунних хворобах. Роль вітаміну D поширюється за межі його участі в метаболізмі кальцію й має потенційний вплив на розвиток аутоімунних захворювань.

Індивідуальний підбір дози вітаміну D допомагає звести до мінімуму ризик розвитку побічних ефектів і водночас із профілактикою нових переломів, контролем болю та покращанням мобільності зберігає якість життя пацієнтів, у тому числі з ревматичними хворобами (РХ).

Висновки

1. Вітамін D має розглядатись як аналог гормонів людського організму, оскільки чинить системну дію на організм і тканини, а також має свої рецептори в тканинах різних органів і систем (м'язово-скелетної, кишечника тощо).

2. Позаскелетні ефекти вітаміну D полягають у регуляції роботи імунної системи, що може бути важливо для пацієнтів з аутоімунними хворобами.

3. Призначення препаратів ГК пацієнтам, які й без того мають недостатній рівень вітаміну D, додатково пригнічує активність останнього, знижує всмоктування кальцію з кишечника й підвищує ризики розвитку кісткової патології, а також пригнічує позаскелетні ефекти вітаміну D.

4. Зважаючи на високу ймовірність недостатності вітаміну D у пацієнтів із РХ і ризики лікування (вплив ГК на метаболізм вітаміну D), доцільно робити аналізи на наявність дефіциту вітаміну D.

5. Необхідно включати вітамін D до адитивної фармакотерапії пацієнтів із РХ з аутоімунним механізмом розвитку з огляду на його роль у патогенезі цих захворювань.

6. Застосування препаратів вітаміну D з метою нормалізації його рівня як додаткової терапії сприяє покращенню стану пацієнтів із РХ.

7. Необхідні подальші дослідження для розуміння як ролі вітаміну D у патогенезі аутоімунних хвороб, так і його імуномодуючої та проти-запальної дії.

8. Крім того, додаткові дослідження необхідні, щоб знайти найкращий препарат вітаміну D як дієтичну добавку.

9. Потрібно застосовувати препарати холекальциферолу у відповідних дозах для компенсації та профілактики дефіциту вітаміну D при РХ.

Список літератури знаходиться в редакції.



Д-кап

**ПРОСТИЙ ШЛЯХ
до усунення
дефіциту вітаміну D**

**Вітамін D (холекальциферол) 2000 МО
капсули №60**



**Про ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D знають
одиниці, але наслідки його
нестачі відчувають**

95,4% українців*

*Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку. Боль. Сустава. Позвоночник — 2012. — №4 (8). С. 5-11

OMNIFARMA

м. Київ, вул. О.Мішуги 10,
тел.: + 38 044 377-51-15 (14, 16)