

Вітамін D в педіатрії: в фокусі уваги некальціємічні ефекти

Учитывая ту многогранную физиологическую роль, которую витамин D играет в процессах роста и развития детского организма, проблема поиска эффективных методов предупреждения развития дефицита витамина D у детей по-прежнему не теряет своей актуальности в педиатрической практике. Аспекты профилактического применения витамина D у детей были подробно рассмотрены в докладе доктора медицинских наук, профессора Сергея Петровича Кривоустова (Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца), который он представил в рамках XVIII Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (21-23 сентября 2016 года, г. Львов), посвященной памяти выдающегося отечественного ученого-педиатра Виктора Михайловича Сидельникова.



С.П. Кривоустов

Вопросы D-витаминного и фосфорно-кальциевого обмена у детей были и остаются приоритетными для украинских педиатров. Хорошо известны работы ученых ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Сегодня витамин D рассматривается не только как витамин, но также как гормон и генный регулятор.

Довольно подробно изучен его метаболизм. Например, биологическое действие активной формы витамина D – 1,25-дигидроксивитамина D₃ (1,25(OH)₂D₃, кальцитриол) – проявляется благодаря связыванию с рецепторами витамина D (VDR). Они теперь выявлены уже более чем в 30 разных тканях, среди которых остеобласты и хондробласты; клетки слизистой оболочки кишечника; клетки эпителия канальцев нефрона; клетки парашитовидных желез; клетки скелетных мышц; макрофаги и Т-лимфоциты. При этом комплекс «гормон-рецептор» неактивен до тех пор, пока не присоединит RXR-рецепторы 9-цис-ретиноевой кислоты, что, в свою очередь, вызывает активацию всего макромолекулярного комплекса «витамин D + VDR / RXR + 9-цис-ретиноат». Маркером же статуса обеспеченности организма витамином D принято считать сывороточную концентрацию его метаболита – 25-гидроксивитамина D₃ (25(OH)D₃, кальцидиол), который образуется при реакции гидроксилирования витамина D в печени. Многие эксперты считают его оптимальным уровнем 30-50 нг/мл.

Изучение функций витамина D привело к появлению новых и актуализации ранее дискутировавшихся вопросов, связанных прежде всего с необходимостью определения профилактической дозы витамина D, реализацией его некальциемических функций, а также целесообразностью использования его в комплексе с пробиотиком.

Что касается профилактической дозы витамина D, то на V Конгрессе педиатров Украины в 2008 г. для профилактики витамин-D-дефицитного рахита рекомендована доза, составляющая 1000 МЕ витамина D₃ в сутки в течение первых 3 лет жизни ребенка. В то же время, согласно Протоколу лечения и профилактики рахита у детей, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Украины от 10.01.2005 № 9, в клинической практике сегодня должна применяться доза 500 МЕ. Зарубежные исследователи также дают различные рекомендации в разных странах с учетом возраста ребенка, солнечного излучения, питания. Например, эксперты Американской академии педиатрии рекомендуют использовать у детей и подростков профилактическую дозу витамина D, составляющую 400 МЕ (C.L. Wagner, F.L. Greer, 2008). В Методических рекомендациях по лечению и профилактике дефицита витамина D у населения стран Центральной Европы (P. Pludowski et al., 2013) рекомендуется 400 МЕ у детей первого полугодия жизни, 400-600 МЕ у детей второго полугодия, а у детей от 1 до 18 лет – 600-1000 МЕ в сутки.

Американский Совет по изучению витамина D (Vitamin D Council) говорит о достаточном уровне 25(OH)D₃ при значениях 40-80 нг/мл. При этом Канадское общество по изучению витамина D (Vitamin D Society) приводит данные исследований, согласно которым при концентрации

25(OH)D₃ 50 нг/мл обеспечивается снижение риска развития рахита и остеопении на 100%, злокачественных новообразований – на 75%, сахарного диабета 1 и 2 типа – на 80 и 50% соответственно, инфаркта миокарда у мужчин – на 50%. Эти и другие данные убедительно доказывают значение некальциемических функций витамина D.

1,25(OH)₂D₃ принимает участие в регуляции ренин-ангиотензиновой системы, процессов свертывания крови и фибринолиза, функционирования миокарда, поэтому его недостаток повышает риск возникновения почечной гипертензии, тромбообразования и инфаркта миокарда. Высока актуальность применения витамина D в иммунологии и инфектологии в связи с участием кальцитриола в регуляции пролиферации и дифференциации иммунокомпетентных клеток. Как указывает профессор А.Е. Абатуров (2015), витамин D влияет практически на все механизмы неспецифической защиты от инфекционных агентов и систему специфического иммунного ответа. При активации толл-подобных рецепторов (TLR) кальцитриол индуцирует экспрессию бета-дефензинов и кателицидина в моноцитах, нейтрофилах, кератиноцитах. В свою очередь, повышение экспрессии антимикробных пептидов в присутствии витамина D сопровождается ингибированием провоспалительных цитокинов.

На кафедре педиатрии № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца также была изучена роль дефицита витамина D₃ в патогенезе бронхиальной астмы и атопического дерматита. Было показано, что применение холекальциферола в дозе 1000 МЕ на протяжении 3 мес в комплексной терапии детей с данными заболеваниями, имеющих полиморфизм AA rs11204981 гена *FLG* и полиморфизм TT rs1121704 гена *MTOR*, приводит к уменьшению частоты и длительности требующих госпитализации обострений бронхиальной астмы, улучшает показатели функции внешнего дыхания и уменьшает значение индекса SCORAD (Е.В. Павлик, 2016). Таким образом, молекула витамина D необходима для реализации множества физиологических процессов и предупреждения развития целого ряда заболеваний.

Что особенно важно, в реальной клинической практике не теряет своей актуальности вопрос улучшения усвояемости витамина D, содержащегося в лекарственных препаратах и диетических добавках. В последние годы появились данные о том, что одним из потенциальных путей решения этой проблемы может быть совместное применение витамина D и пробиотических бактерий. Так, в исследовании S.C. Resta (2009) было обнаружено, что пробиотические компоненты кишечной микрофлоры обладают способностью усиливать экспрессию рецепторов витамина D (VDR) в эпителиальных клетках кишечника, а также регулировать транспорт кальция через эпителиальные клетки и его депонирование во внутриклеточном пространстве. Таким образом, сбалансированный состав микрофлоры кишечника является важным условием для обеспечения оптимальной биодоступности витамина D.

В частности, естественными пробиотическими микроорганизмами, которые колонизируют эпителий, размножаются

во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и устойчивы к действию желудочного сока, солей желчных кислот и ферментов верхнего отдела кишечника, являются *Lactobacillus (L.) reuteri DSM 17938 (L. reuteri Protectis™)*. Они синтезируют молочную и уксусную кислоты, улучшающие процесс всасывания витаминов (в том числе витамина D) в кишечнике, а также реутерин и реутероциклин, которые подавляют размножение патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, *L. reuteri DSM 17938* угнетают продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-8), способствуя устранению воспаления в пищеварительном тракте, активируют иммунную систему кишечника за счет увеличения количества Т-лимфоцитов CD4+. Согласно исследованию V. Patella и соавт. (2013), витамин D₃ в сочетании с *L. reuteri* усиливает клинический эффект специфической иммунотерапии при бронхиальной астме более выражено, чем при монотерапии.

Результаты проспективного рандомизированного слепого контролируемого исследования (F. Savino и соавт., 2014) показали, что ежедневное применение в течение 3 мес капель, содержащих *L. reuteri DSM 17938* в дозе 100 млн жизнеспособных бактерий в комбинации с витамином D₃ в дозе 400 МЕ (в Украине представлены под торговым названием **БиоГая Протектис с витамином D₃**), у новорожденных с коликами обеспечивало значимое снижение потребности в назначении симптоматических препаратов (симетикона – на 75%, М-холиноблокатора – на 96%), а также в использовании искусственных смесей (на 63%) и обращении к педиатрам (снижение количества визитов на 47%). Таким образом, комплекс на основе витамина D и пробиотика *L. reuteri DSM 17938* позволяет наиболее эффективно использовать возможности обоих активных компонентов, столь необходимых детям раннего возраста.

Капли БиоГая Протектис с витамином D₃ рекомендовано применять уже с первых дней жизни ребенка для восстановления микрофлоры ЖКТ, профилактики кишечных колик, повышенного газообразования, запоров и срыгивания у детей грудного и раннего возраста. А для детей >3 лет и взрослых существует удобная форма в виде таблеток для рассасывания. Кроме того, целесообразен прием БиоГая Протектис с витамином D₃ для профилактики дефицита витамина D, защиты от инфекций, в комплексном лечении аллергических заболеваний (например, атопического дерматита).

L. reuteri Protectis™ в сочетании с витамином D₃ потенцируют эффекты друг друга. Это способствует нормальному формированию костной ткани, микробиоценоза кишечника, реализации различных некальциемических функций витамина D у детей.

Таким образом, применение *L. reuteri Protectis™* в сочетании с витамином D₃ имеет многоцелевое действие и перспективно для широкого использования в практике современной педиатрии.

Подготовила Катерина Коваль



Експерт серед пробіотиків рекомендує БіоГая Протектис з вітаміном D₃*

L. reuteri DSM 17938 та вітамін D₃ разом корисніше для**

- Відновлення здорової мікрофлори травного тракту, починаючи з ротової порожнини
- Нормалізації моторики кишечника, покращення всмоктування кальцію, фосфатів, магнію
- Усунення процесів бродіння, газоутворення та спазмів у кишечнику
- Покращення метаболізму вітамінів, в тому числі вітаміну D₃



* БіоГая – один із пробіотиків, що доводить свою ефективність у 152 міжнародних клінічних дослідженнях при різних патологіях травного тракту. ** T. Kolarik, N. Engel P. et al. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol.* – 2004. – V. 70. – P. 1176–1181. 2. Ruster C. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Microflora of the Human Intestine: Composition and Succession. *Cell Tissue Res.* – 2001. – V. 2. – P. 43–53. 3. Björnsen P. Colonization of the human gastrointestinal tract by the lactic acid bacteria *Lactobacillus reuteri*. M. Sc. thesis // Dept. of Food Technology, University of Helsinki, Finland. – 1999. 4. Madsen K.L. et al. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice // *Gastroenterology.* – 1999. – V. 116. – P. 1107–1114. 5. Indio F. Probiotic use of a probiotic in the prevention of a colic, reorganization and functional constipation: an Italian multicentric study // *J. Jama Pediatrics.* – 13/01/2014. 6. Азелькович Н.А. Нормальна флора кишечника. – 2007. – С. 520. 7. Белоусов В.В., Белоусова О.О. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей // Харьков: «Лексик». – 2005. – С. 252. 8. Боброва В.И. Роль микробиоты в развитии хронической гастроинтестинальной патологии // *Современная педиатрия.* – 2013. – № 8. – С. 109–112. 9. Бондаренко В.М. Молекулярно-генетическая и молекулярно-биологическая исследования представителей рода *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* // *Вестник РАМН.* – 2006. – № 1. – С. 18–24. 10. Дамберг М.А., Шотт Э. Остеопороз и активные метаболиты витамина D // *EUAR Publishers – Berlin – Switzerland.* – 1996. 11. Диниш М.Ю. Заболевание пищеварительной системы у детей раннего возраста // М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2010. – С. 304. 12. Дроздина Л.И., Лурченко А.И., Дроздина А.Г. Имунная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики // Киев: ООО «Плюсграф плюс». – 2009. – С. 141. 13. Кошачин А.В. Что мы знаем о витамине D: мифы и реальность // М: «Здоровье Украины», тематический журнал №4. – 2011. 14. Коростов Е.А., Захарова И.И., Чефурин А.В. Взаимосвязь фосфорно-кальциевого обмена у детей: Руководство для врачей // М.: – 2005. – С. 70. 15. Коваль К.И. Микрофлора пищеварительного тракта // Москва: Фонд социальной педиатрии. – 2006. – С. 416. 16. Состальди Р., Состальди С., Мартино М., Вилле Е., Греси С., Сосно А. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *J. Pediatrics.* – 2010. – V. 157 (4). – P. 598–602. 17. Di Mauro A., Nesic J., Bizzo G., et al. Gastrointestinal function development and microbiota // *Ital. J. Pediatr.* – 2013. – V. 39 (15). – P. 1–7. Не в рекламі, копіювати заборонено. Перед застосуванням ознайомитись з інформацією, що на листках-вкладках. БіоГая Протектис з вітаміном D₃, крапли №05.03.02/22152 від 01.04.14 р., БіоГая Протектис з вітаміном D₃, таблетки №05.03.02/322615 від 23.07.15 р., ДМУА.ВГ.16.10.04