

Ельчанинова Т.И., Радченко В.В., Семенченко Ю.А.

## **Клинико-лабораторное исследование витамина D у женщин разного возраста**

За последние десятилетия изменились представления о роли витамина D в организме. Выявлено, что его активные метаболиты оказывают влияние на многочисленные физиологические процессы. В настоящее время значительно обогатились знания о витамине D, уточнен его метаболизм, появились новые данные о рецепторно-опосредованных механизмах иммунологического действия (иммуномодулирующее, антиканцерогенное, противовоспалительное и др.).

Доказано, что влияние витамина D и его метаболитов не ограничивается участием в обмене кальция и фосфатов. Установлено, что низкое содержание витамина D связано с повышенным риском развития инфекционных, сердечнососудистых, воспалительных, аллергических, и злокачественных заболеваний (рак грудной железы, прямой кишки, простаты и др.) Кроме того, имеются данные, что витамин D участвует в регуляции и дифференциации клеток иммунной системы как напрямую, так и косвенным образом. Поэтому исследование концентрации данного витамина приобретает всё большее значение в клинической практике.

К витамину D относят несколько жирорастворимых веществ: D<sub>2</sub> (эргокальциферол), D<sub>3</sub> (холекальциферол), 25(OH)D (25-гидроксивитамин D) кальцидиол и 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25—дигидроксивитамин D<sub>3</sub>, кальцитриол).

Витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> биологически неактивны. Для их активации необходим процесс превращения в печени в кальцидиол, а затем в почках в биологически активную форму – кальцитриол. Основные механизмы обмена витамина D происходят в эпидермисе, печени и почках.

Эргокальциферол синтезируется в клетках растений из эргостерола. Основными источниками витамины D<sub>2</sub> являются хлеб, дрожжи, грибы и некоторые овощи. Поступая в организм с пищей, он всасывается в тонком

кишечнике с участием желчи, включается в состав хиломикронов и затем транспортируется через лимфатическую систему и венозный кровоток в печень, где гидроксилируется при участии 25-гидроксилазы и превращается в 25-оксихолекальциферол (кальцидиол, 25-ОН-D).

Витамин D<sub>3</sub>-холекальциферол образуется в эпидермисе из превитамина D (7-дегидрохолестерола) под действием ультрафиолетового облучения, а также поступает в организм из пищевых продуктов. Образовавшийся холекальциферол связывается с витамин D-связывающим белком (VDBP) и из кровотока поступает в печень. Далее в купферовских клетках печени под воздействием мембранного фермента основная часть холекальциферола как и эргокальциферола путем гидроксилирования превращаются в кальцидиол - 25(ОН)D (25-гидроксивитамин D), а меньшая часть его транспортируется в жировые клетки, где создается депо витамина D. Холекальциферол содержится в продуктах (яичном желтке, рыбьем жире, печени млекопитающих, птиц и рыб).

Итогом трансформации эргокальциферола и холекальциферола на первом этапе является синтез 25(ОН)D - кальцидиола, период жизни которого составляет около 3 недель. Второй этап метаболизма витамина D осуществляется при помощи транспортных белков (VDBP), которые переносят 25(ОН)D в почки. Сформированный комплекс 25(ОН)D/VDBP взаимодействует с эндоцитозными рецепторами клеток проксимальных канальцев — мегалином и кубилином, которые реабсорбируют 25(ОН)D из клубочкового фильтрата. В почках из 25(ОН)D образуется два метаболита: гормонально-активный кальцитриол и гормонально-неактивный - 24,25(ОН)<sub>2</sub>D. Скорость этих реакций зависит от качественного состава пищи и от сывороточной концентрации кальция, фосфора, кальцитонина, инсулина и эстрогенов.

Таким образом, осуществление биологических эффектов витамина D возможно лишь после его метаболических преобразований в печени до 25-гидроксивитамина D - 25(ОН)D или кальцидиола и в почках до 1,25-

дигидроксивитамина D -1,25(OH)2D или кальцитриола, который и является конечным и самым активным метаболитом витамина D.

По особенностям своего действия кальцитриол приравнивается к гормонам (D-гормон), который представляет собой стероидный гормон с эндокринным, паракринными и аутокринным эффектом.

В настоящее время большинство авторов предлагают оценивать концентрацию витамина D в организме человека по содержанию кальцидиола-25(OH)D.

Данные в отношении оптимальной концентрации витамина D для нормального состояния костной ткани противоречивы. На основании испытаний добавок витамина D и систематического обзора Института медицины США (ИОМ) рекомендовано поддержание концентрации 25 (OH) D в сыворотке крови от 20 до 40 нг/мл.

Ряд авторов указывают, что концентрация 25(OH)D, у здоровых людей находится в пределах 15-40 нг/мл, причем в летнее время она повышается до 25-40 нг/мл и снижается в весенне-зимний период до 15-25 нг/мл. Снижение концентрации 25(OH)D до 10 нг/мл является нижней границей нормы обеспеченности витамином D и свидетельствует о D-дефиците, а уровень 5 нг/мл и ниже соответствует состоянию D-авитаминоза.

Основное количество метаболитов витамина D циркулирует в крови в связанном с VDBP состоянии и лишь очень небольшая его часть (0,02-0,05% 25(OH)D и 0,2-0,6% 1,25(OH)2D) остается свободной.

Концентрация не связанных с белком метаболитов витамина D поддерживается на достаточно стабильном уровне даже при патологии печени и снижении продукции витамин D-связывающего белка и поэтому не является достоверным индикатором содержания витамина D в организме. В связи с этим, уровень витамин-D-связывающего белка в сыворотке крови может также являться маркером физиологических и патологических изменений во время беременности, при заболеваниях печени, нефротическом синдроме и т.д.

Однако наиболее адекватной является оценка концентрации витамина D в организме по содержанию 25(OH)D.

## **Материалы и методы**

Нами исследовано содержание витамина D у 258 женщин (от 30 до 70 лет), у которых были жалобы со стороны мочеполовой и сердечнососудистой систем, опорно-двигательного аппарата в период с марта по октябрь.

Исследования проводили на аппарате Indico Plus (Thermo Fisher Scientific Inc., Финляндия). Использовали реактивы Diazyme (США).

В соответствии с применяемой методикой о концентрации витамина D судили по содержанию 25(OH)D, как основному циркулирующему метаболиту холекальциферола и эргокальциферола, который и является отражением содержания в организме всех форм витамина D.

## **Результаты и их обсуждение**

Оценивая полученные результаты, мы разделили пациентов в зависимости от содержания 25(OH)D на следующие группы:

- дефицит (от 0 до 20 нг/мл)
- недостаточность (от 20 до 30 нг/мл)
- оптимальный уровень (от 30 до 50 нг/мл)
- высокий уровень (от 50 до 100 нг/мл)
- токсическая концентрация (выше 100 нг/мл)

Дефицит 25(OH)D обнаружили у 198 женщин. Из них, у 25 пациенток в анамнезе отмечалось наличие онкопатологии у, из них 11 имели опухоли молочной железы.

Исследования последних лет показали, что достаточная обеспеченность витамином D повышает противораковый иммунитет и снижает выживаемость раковых клеток. По-видимому, данный эффект связан с иммуномодулирующей активностью рецептора витамина D и его

метаболитов. Протективный эффект витамина D в отношении онкопатологии обусловлен его ролью как транскрипционного фактора, который регулирует рост клеток, дифференцировку, апоптоз и другие клеточные механизмы, вовлечённые в развитие опухолей.

Дефицит 25(ОН)D также обнаружен у 73 женщин старшего возраста (60-70 лет), что можно объяснить снижением в эпидермисе содержания 7-дегидрохолестерола, которое влечет за собой ослабление синтеза витамина D3.

Имеются данные, что у лиц после 65 лет уровень 7-дегидрохолестерола уменьшается более чем в 4 раза. В то же время многие авторы указывают на минимальный уровень кальцидиола для пожилых людей 30 нг/мл.

Выявлен дефицит 25(ОН)D у пяти беременных, что, видимо, объясняется повышенным потреблением витамина. Оптимальный уровень 25(ОН)D в сыворотке при беременности неизвестен, однако, по мнению большинства авторов, рекомендуемые показатели не менее 30 нг/мл.

У 95 женщин с наличием дефицита витамина D, отмечалась симптоматика, свидетельствующая о наличии патологии опорно-двигательного аппарата, которая напрямую коррелирует с низкими показателями 25(ОН)D.

При длительной недостаточности витамина D нарушается всасывание кальция и фосфора в кишечнике, возникает гипокальциемия, вызывающая вторичный гиперпаратиреоз, который приводит к фосфатурии и деминерализации костей. Сопутствующие симптомы могут включать боль в костях, мышечную слабость, частые переломы и трудности при ходьбе.

Оптимальный уровень 25(ОН)D констатирован у 55 женщин, высокий уровень у 5 человек, токсической концентрации выявлено не было.

## **Выводы**

Таким образом, у большинства обследованных пациенток с патологией мочеполовой и сердечнососудистой систем, опорно-двигательного аппарата

(77%), а также у пяти беременных (100% от обследованных беременных) выявлен дефицит витамина D. На уровень витамина D оказывал также влияние возраст и время года. Это позволяет нам рекомендовать данные категории пациентов для обследования на содержание 25(OH)D и проведения соответствующей коррекции.

## **Литература**

1. Реушева С.В. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека. Реушева С.В., Паничева Е.А., Пастухова С.Ю., Реушев М.Ю.// Успехи современного естествознания. — 2013. — №11. — С. 27-31.
2. Carter G.D., Phinney K.W. Assessing Vitamin D Status: Time for a Rethink? *Clinical Chemistry*, June 2014, vol. 60, no. 6, pp. 809-811.
3. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21:1151.
4. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1283.
5. Holmes EW, Garbincius J, McKenna KM. Analytical variability among methods for the measurement of 25-hydroxyvitamin D: still adding to the noise. *Am J Clin Pathol* 2013; 140:550.
6. Reid I.R, Bolland M.J. Role of Vitamin D Deficiency in Cardiovascular Disease. *Heart*. 2012, 98(8):609-614.