

УДК 616-053.6:612.015.6:577.161.2

ЧАЙКА В.К., ЖЕЛЕЗНАЯ А.А., ЯКОВЛЕВА Э.Б., ВУСТЕНКО В.В.,  
ГЛУШИЧ С.Ю., МОРОЗОВА Н.А., ШПАТУСЬКО Н.И., ЛЕВЧЕНКО И.И.  
Государственная Образовательная Организация  
Высшего Профессионального Образования  
«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»  
Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства

## РОЛЬ ВИТАМИНА D В СТАНОВЛЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПОДРОСТКОВ (лекция для врачей-интернов)

**РЕФЕРАТ.** Цель лекции – ознакомить врачей-интернов с современными представлениями о метаболизме и функциях витамина D, методах диагностики гиповитаминоза D, возможных мерах профилактики недостаточности кальциферола при становлении репродуктивной функции.

В лекции описаны особенности метаболизма витамина D в организме человека. Рассмотрены функции кальциферола в соответствии с последними знаниями относительно его геномной роли. Также представлены группы риска по недостаточности витамина D и методы ее профилактики. Указаны последствия дефицита кальциферола и современные стандарты его диагностики в соответствии с действующими международными рекомендациями.

**Выводы.** Достаточная осведомленность о функциях витамина D в организме, знания о профилактике его недостаточности путем сбалансированного режима питания и отдыха на природе, регулярной витаминпрофилактики в осенне-зимний период могут предотвратить манифестацию ряда заболеваний, улучшить репродуктивный потенциал, продолжительность и качество жизни, особенно в группах риска.

**Ключевые слова:** витамин D, кальциферол, гиповитаминоз, фосфорно-кальциевый обмен, рахит, остеопороз, репродуктивная функция

Дефицит витамина D в XXI в. является общепризнанной пандемией, которая затрагивает преобладающую часть общей популяции, включая детей и подростков, взрослых, беременных и кормящих матерей, женщин в менопаузе, пожилых людей.

В рандомизированных исследованиях был выявлен дефицит витамина D у 20-80% мужчин и женщин Европы, США и Канады. Большинство лиц, проживающих выше 35 градусов северной широты, имеет дефицит витамина D, так как уровень инсоляции недостаточен, а пища обеднена витамином D [8]. Важно отметить, что Донецк находится в северной широте 38 параллели, где как раз солнечные лучи имеют более острый угол падения, поэтому вследствие их рассеивания в атмосфере с ноября по март кожа практически не синтезирует витамин D. По-

следнее подчеркивает актуальность исследования уровня знаний о роли витамина D, последствиях его дефицита, важности профилактики гиповитаминоза и повышения уровня знаний о витамине D среди жителей Донецкой Народной Республики.

**Цель лекции** – ознакомить врачей-интернов с современными представлениями о метаболизме и функциях витамина D, методах диагностики гиповитаминоза D, возможных мерах профилактики недостаточности кальциферола при становлении репродуктивной функции.

### План лекции:

1. Уровень знаний молодежи о роли витамина D в организме человека.
2. Метаболизм витамина D.
3. Функции витамина D.

4. Причины недостаточности кальциферола.
5. Последствия дефицита витамина D в организме человека.
6. Диагностика уровня витамина D в организме человека.
7. Методы профилактики гиповитаминоза D.
8. Выводы.

### 1. Уровень знаний молодежи о роли витамина D в организме человека

Нами было проведено анкетирование учащихся 9-11 классов общеобразовательных школ г. Донецк, г. Горловка. Анкетирование проводилось с октября по декабрь 2016 года учащимися секции «Клиническая медицина» Малой академии наук г. Донецка. Вопросы, которые использовались при анкетировании, были составлены с учетом наиболее важных, на наш взгляд, аспектов роли витамина D в организме человека. Участие в анкетировании было добровольным, результаты оценивались анонимно, что повышало вероятность честного ответа со стороны опрошенных. Всего на вопросы ответили 168 учеников в возрасте от 13 до 16 лет (91 девочка, 77 мальчиков).

В нашем опросе 81 (48 %) ученик правильно ответил, какими являются функции витамина D в организме человека. Только 78 (46 %) учеников ответили, что они знают, что дефицит витамина D у детей может привести к рахиту, а 75 (44 %) – осведомлены, что у взрослых недостаточное потребление витамина D вызывает остеомаляцию. Всего лишь 62 (36%) ученика знают, какие продукты имеют максимальное содержание витамина D. В то же время только 85 (50%) учеников осведомлены, что регулярные и длительные прогулки на солнце способствуют образованию витамина D.

Проведенный опрос 168 школьников в возрасте от 13 до 16 лет убедительно показал довольно низкий уровень осведомленности о роли витамина D в организме человека, что и обуславливает актуальность данной лекции.

### 2. Метаболизм витамина D

Витамин D является жирорастворимым витамином. В химии вместо термина «витамин D» употребляют кальциферол

(ergocalciferol – латинское наименование, то есть «несущий кальций») и объединяют группу веществ, сходных по химическому строению (секостероиды) и биологической активности. В природе существует несколько форм витамина D. Наиболее значимыми для организма человека являются витамин D2 (эргокальциферол), вырабатываемый в растительной пище, и витамин D3 (холекальциферол), присутствующий в животных белках.

Экзогенная форма витамина D поступает в организм из продуктов питания и пищевых добавок, а экзогенная – образуется в коже при пребывании на солнце, но в таком виде витамин D биологически инертен. Поэтому после всасывания в кишечнике или после синтеза в коже витамин D попадает в печень, а затем в почки для превращения витамина D в активный метаболит посредством двух последовательных реакций гидроксилирования. Первый этап происходит в печени (до 90 %) и превращает неактивный витамин D под влиянием 25-гидроксилазы в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], или кальцидиол [6, 31]. Затем он с помощью кальциферол-транспортного белка переносится к почкам, где повторно происходит внепеченочное гидроксилирование (около 10%). Второй этап реализуется путем дополнительного гидроксилирования кальцидиола в основном в клетках проксимальных отделов канальцев коры почек при участии фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) с образованием физиологически активного 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)2D), известного как кальцитриол (называемый также D-гормоном) [10, 27]. В меньшем, чем в почках, объеме 1 $\alpha$ -гидроксилирование осуществляется и клетками лимфогемopoэтической системы, в костной ткани и, как установлено в последнее время, клетками некоторых других тканей, содержащими как 25(OH)D, так и 1 $\alpha$ -гидроксилазу. Образование в почках 1,25-дигидроксивитамина D3 строго регулируется рядом эндогенных и экзогенных факторов. В частности, регуляция синтеза 1 $\alpha$ ,25(OH)2D3 в почках является непосредственной функцией паратиреоидного гормона (ПТГ), на концентрацию

которого в крови, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень самого активного метаболита витамина D<sub>3</sub>, так и концентрация кальция и фосфора в плазме крови [2]. Кроме того, активирующее влияние на 1 $\alpha$ -гидроксилазу и процесс 1 $\alpha$ -гидроксилирования оказывают и другие факторы, к числу которых относятся половые гормоны (эстрогены и андрогены), кальцитонин, пролактин, соматотропный гормон (через инсулиноподобный фактор роста-1); ингибиторами 1 $\alpha$ -гидроксилазы являются 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и его синтетические аналоги глюкокортикостероидные (ГКС) гормоны. Фактор роста из фибробластов (FGF23), секретируемый в клетках кости, вызывает образование натрий-фосфатко-транспортера, который действует в клетках почек и тонкого кишечника, оказывает тормозящее влияние на синтез 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub>. На метаболизм витамина D оказывают влияние и некоторые лекарственные средства (например, противосудорожные средства, глюкокортикоиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холестирамин).

Однако, немаловажное значение имеют механизмы ограничения образования активной формы витамина, чему способствует стимуляция фермента CYP24A1 (24-гидроксилазы), который превращает кальцитриол в неактивную, водорастворимую форму кальцитроевой кислоты, в дальнейшем выводимой из организма с желчью [15]. А FGF23, секретируемый преимущественно остеоцитами в костной ткани, также способствует активации 24-гидроксилазы в ответ на высокие концентрации D-гормона и повышение концентрации фосфора в крови [29].

### 3. Функции витамина D

Все перечисленные этапы метаболизма витамина D, а также тканевые ядерные рецепторы витамина D (VDR) и 1 $\alpha$ -гидроксилазу объединяют в эндокринную систему витамина D, функции которой состоят в способности генерировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях за счет регуляции транскрипции

генов (геномный механизм) и быстрых внегеномных реакций, осуществляемых при взаимодействии с VDR, локализованными на поверхности ряда клеток [34]. При этом лишь сам D-гормон (кальцитриол) и гидроксилирующие ферменты являются активными компонентами D-эндокринной системы. Классическими мишенями действия активного D-гормона являются кишечник, почки, паращитовидные железы и костная ткань. Основополагающей функцией витамина D является способность абсорбции кальция в кишечнике и регуляция фосфорно-кальциевого обмена для обеспечения минерализации костной ткани. Он также необходим для правильного роста и процесса ремоделирования костей [3].

На сегодняшний день определены физиологические эффекты витамина D, которые осуществляются посредством геномных механизмов и опосредованы взаимодействиями VDR с геномной ДНК [2, 26]. Методами системно-биологического анализа проведены исследования биологических ролей белков, которые специфически ассоциированы с воздействием VDR [26]. В результате проведенного полногеномного биоинформационного анализа было установлено расположение 25 343 сайтов связывания молекулы рецептора VDR в геноме человека [26]. Из этого числа взаимодействий «VDR-геном» 6925 сайтов связывания рецептора VDR были расположены вблизи того или иного гена (т. е. на расстоянии менее 1000 нуклеотидных остатков от начала кодирующей области гена). Эти сайты связывания рецептора VDR были расположены вблизи 2727 генов, из которых 2441 ген был аннотирован (т. е. были известны биологические роли гена и соответствующего этому гену белка) [26]. Таким образом, значительное количество установленных сайтов связывания VDR располагаются в пределах известных промоторов генов (менее 1000 нуклеотидов от точки начала транскрипции) и, следовательно, будут оказывать воздействие на процесс инициации генной экспрессии при взаимодействии с VDR. Анализ внутриклеточной «адресации» белков, экспрессия генов которых регулируется VDR, пока-

зад, что витамин D преимущественно стимулирует экспрессию внутриядерных белков, т. е. белков, которые, как правило, взаимодействуют с геномной ДНК и участвуют в поддержании стабильности генома, инициации генной экспрессии и синтеза белка. Исследователями была произведена рубрикация всех известных к настоящему времени специфических биологических ролей витамина D, которые включают поддержание стабильности генома (в том числе цикл деления клетки, ремонт ДНК, реструктурирование хромосом), поддержку процессов синтеза и деградации белков, иммунитета, регуляцию эмбриогенеза, энергетический метаболизм [26]. К геномным ролям витамина D также относятся осуществление эффектов нейротрофических и ростовых факторов (в том числе инсулина), регуляция свертывания крови, гаметогенез и апоптоз.

Иначе говоря, витамин D – один из ключевых факторов поддержания стабильности генома, так что дефицит витамина D приводит к сниженной активности VDR и экспрессии всех генов человека, поэтому описываемые геномные роли витамина D осуществляются не в полной мере. В результате возникают не только нарушения строения костей, но и других систем органов; нарушается сложно сбалансированная иерархия активности факторов роста, иммунитет, транспорт и переработка глюкозы, синаптическая передача сигнала, процессы детоксикации и многие другие процессы, которые еще предстоит идентифицировать [26].

Результаты анализа указывают на эпигенетический потенциал витамина D, осуществляющийся посредством нормализации ацетилирования гистонов – специальных ДНК-стабилизирующих белков. Систематизация биологических ролей витамина D указывает на широкие и ранее не изученные перспективы применений препаратов витамина D для профилактики и терапии широкого круга заболеваний [2].

Таким образом, роль кальциферола в организме человека является многогранной. Почечная продукция витамина D влияет на регуляцию артериального давления,

оказывает иммуностропное и нейропротекторное действие. Внепочечная продукция реализует другие биологические эффекты: регуляцию роста и дифференцировки клеток, поддержку процессов синтеза и распада белков, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства, контроль функции мышц, секрецию инсулина, свертывание крови, деятельность центральной нервной системы, регуляцию гаметогенеза, апоптоза и эмбриогенеза, снижение риска возникновения аутоиммунных заболеваний.

#### **4. Причины недостаточности кальциферола**

Основной причиной дефицита витамина D является уменьшение его синтеза в коже из-за недостаточного ультрафиолетового облучения (анактиноз). Люди, проживающие в северной широте выше 35 параллели, при котором из-за более острого угла падения солнечных лучей и их рассеивания в атмосфере в период с ноября по март кожа практически не вырабатывает витамин D, вне зависимости от времени, которое проводится человеком на солнце [5]. Например, Донецк имеет координаты 48°00'32" северной широты. Также свой вклад вносят сравнительно небольшое количество солнечных дней в большинстве регионов страны и средняя годовая температура, не позволяющая обеспечить облучение достаточной поверхности кожи для синтеза необходимого количества витамина D [5]. Таким образом, географическая широта проживания и сезон, длительность и высота облачности являются важными факторами, определяющими кожный синтез витамина D. В зимние месяцы, а также в высоких широтах наблюдается большой процент его дефицита. В летние месяцы ультрафиолетовое поглощение блокируют искусственные солнцезащитные кремы, крем для загара с SPF-30 (Sun protection factor, фактор солнечной защиты) уменьшает синтез витамина D на 95 % [22]. Низкий уровень витамина D отмечен также у инвалидов, длительное время пребывающих в закрытом помещении [22].

Общая распространенность дефицита витамина D, как правило, коррелирует с различиями в пигментации кожи. У темнокожих детей меланин выполняет функцию естественного солнцезащитного крема, поэтому у них значительно чаще развивается дефицит витамина D [26]. Так, рахит больше распространен среди выходцев из Азии, Африки и Ближнего Востока, возможно, из-за генетических различий в метаболизме витамина D или культурных особенностей, которые уменьшают воздействие солнечных лучей на кожу [20, 32]. По-видимому, пигментация ограничивает количество УФ-излучения, достигающего глубоких слоев кожи, что неблагоприятно сказывается в случае проживания индивидуума вне характерных для расы областей [30].

Важно отметить, что достаточно активный переход синтезированного витамина D из эпидермиса в кровоток происходит только при активной физической нагрузке [26]. Поэтому гиподинамия существенно снижает поступление синтезируемого в коже холекальциферола в кровеносное русло. Кроме того, на фоне гиподинамии снижаются эффекты воздействия витамина D на обмен кальция [26].

Недостаток витамина D развивается при уменьшении потребления продуктов, являющихся источниками витамина D, а именно – жирной рыбы (лосось, скумбрия, сардины), рыбьего жира, печени, мясных субпродуктов и яичного желтка. Из-за дефицита естественных пищевых источников витамина D используется его дополнительное введение в молоко и молочные продукты, апельсиновый сок, хлеб и крупы. Несмотря на эти меры, потребление витамина D с пищей часто крайне недостаточно. Следует отметить, что у вегетарианцев повышен риск развития дефицита витамина D за счет снижения его поступления с пищей.

Дефицит витамина D развивается практически у всех детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, из-за низкого уровня витамина D в грудном молоке [26], и особенно при

наличии таких факторов риска, как материнский дефицит витамина D во время беременности и преждевременные роды.

Хотя у детей на искусственном вскармливании адаптированными молочными смесями дефицит витамина D встречается редко, однако он может развиваться, если ребенок имел низкий уровень витамина D при рождении из-за материнского дефицита витамина D или при недостаточном количестве витамина D в молочной смеси.

Установлено наличие обратной связи между ожирением и уровнем 25(OH)D в крови [26], что объясняется кумулированием последнего в подкожно-жировой клетчатке и недоступностью для центрального кровотока [16].

Дефицит витамина D из-за недостаточной его абсорбции в кишечнике наблюдается при целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, муковисцидозе, холестагических состояниях [16]. Отмечается повышенный катаболизм и/или потери витамина D у пациентов с нефротическим синдромом, хронической сердечной недостаточностью. Нарушение метаболизма витамина D при снижении синтеза 25-гидроксивитамина D при печеночной недостаточности и снижение синтеза 1,25-дигидроксивитамина D при хронической болезни почек 3-5-й стадии (дефицит 25- и 1 $\alpha$ -гидроксилазы) наблюдается при заболеваниях печени и почек, рахите, онкогенной остеомалиции, X-сцепленной гипофосфатемии, аутосомно-доминантной гипофосфатемии; при беременности и лактации [20].

Некоторые лекарственные средства (противосудорожные, антиретровирусные препараты, глюкокортикоиды, кетоконазол), влияющие на метаболизм витамина D, определяют снижение содержания активных форм витамина D и фенотипическое проявление его дефицита [22, 32]. Напротив, при хронических гранулематозных заболеваниях и первичном гиперпаратиреозе наблюдается повышенное превращение 25(OH)D в 1,25(OH)2D, что приводит к повышенному расходу запасов витамина [15].

Таким образом, недостаток витамина D может возникнуть при потреблении в течение длительного времени витамина D ниже рекомендованного уровня (не менее 600-800 МЕ в сутки), когда происходит ограничение воздействий солнечного света или нарушается образование активной

формы витамина D в почках, а также при недостаточном всасывании его из кишечника. Поэтому на сегодняшний день выделены группы риска по развитию дефицита витамина D, которым показан биохимический скрининг и профилактика (табл. 1).

**Таблица 1. Группы лиц с высоким риском тяжелого дефицита витамина D, которым показан биохимический скрининг\***

Группы лиц и факторы риска по дефициту витамина D	Примечания
Заболевания костей	Рахит Остеомаляция Остеопороз Гиперпаратиреоз
Пожилые лица (>60 лет)	Падение в анамнезе Низкоэнергетический перелом в анамнезе
Ожирение	Взрослые с ИМТ 30 кг/м <sup>2</sup> и более Пациенты после бариатрических операций
Беременные и кормящие женщины, имеющие факторы риска или не желающие принимать профилактически препараты витамина D	Беременные женщины с темной кожей, ожирением, гестационным сахарным диабетом, минимальным нахождением на солнце; беременные женщины, не получающие добавки витамина D
Дети и взрослые с темным оттенком кожи	Жители или выходцы из Азии, Индии, Африки
Хроническая болезнь почек	СКФ <60 мл/мин
Печеночная недостаточность	Стадии II-IV
Синдромы мальабсорбции	Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия) Бариатрические операции Радиационный энтерит Муковисцидоз
Гранулематозные заболевания	Саркоидоз Туберкулез Гистоплазмоз Бериллиоз Кокцидиомикоз
Прием лекарственных препаратов	Глюкокортикоиды Антиретровирусные препараты Противогрибковые препараты Холестирамин Противоэпилептические препараты

Примечания: \* – [32];

ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

## 5. Последствия дефицита витамина D в организме человека

Результаты физиологических исследований, клинических наблюдений, рандомизированных контролируемых исследований показывают, что дефицит витамина D является универсальным фактором

риска развития различных многофакторных заболеваний.

В табл. 2 представлены физиологические системы и процессы, реагирующие на гормонально активную форму витамина D, а также последствия его дефицита.

**Таблица 2. Физиологические системы и процессы, регулируемые активной формой витамина D\***

Физиологические системы	Физиологические процессы и влияние на них 1,25(OH) <sub>2</sub> D	Нарушения и болезни, связанные с дефицитом витамина D
Гомеостаз кальция	Всасывание кальция в кишечнике, ремоделирование костей скелета	Рахит, остеомаляция, остеопороз
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла	Повышение риска рака простаты, молочной железы, колоректального рака, лейкемии и других видов рака
Иммунная система	Стимуляция функции макрофагов и синтеза антимикробных пептидов	Повышенная частота инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза, а также аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, псориаз, язвенный колит, болезнь Крона)
β-клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина	Нарушение секреции инсулина, толерантности к глюкозе, сахарный диабет
Сердечно-сосудистая система	Регуляция ренин-ангиотензиновой системы, свертывание крови, фибринолиз, функционирование сердечной мышцы	Почечная гипертония; повышенный тромбогенез; повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда
Мышечная система	Развитие скелетной мускулатуры	Повышенная частота миопатий
Мозг	Наличие в тканях мозга человека рецептора витамина D и 1α-гидроксилазы витамина D	Недостаток витамина D в период в/у развития приводит к нарушениям поведенческих реакций во взрослом состоянии (исследования на мышах); у взрослых и пожилых людей повышает риск болезни Паркинсона и умственной деградации
Репродуктивная система	Наличие ядерных рецепторов витамина D (VDR) и 1α-гидроксилазы в яичках, яичниках, матке, гипофизе	Дефицит витамина D у детей (с 5-7 лет) приводит к задержке перипубертатного развития, у женщин – к нарушению менструального цикла, гиперандрогении, синдрому поликистозных яичников, эндометриозу, у мужчин – к тестикулопатиям, олигоастенотератозоспермии, вторичному гипогонадизму

Примечание. \* – [12, 18, 34, с дополнениями авторов]

## 6. Методы диагностики уровня витамина D в организме человека

Оценка уровня витамина D должна проводиться путем определения уровня общего 25(OH)D в сыворотке крови надежным методом. Рекомендуется проверка надежности используемого в клинической практике метода определения 25(OH)D относительно международных стандартов (DEQAS, The External Quality Assessment EQA scheme for vitamin D – Международная программа

стандартизации определения витамина D; NIST, The National Institute of Standards and Technology – Национальный институт стандартов и технологий США) [29]. Существуют некоторые разногласия среди экспертов относительно разделительных точек, определяющих дефицит и недостаточность витамина D для здоровья костной системы. По мнению экспертов Международного эндокринологического общества [15], Федеральной комиссии по питанию Швейцарии [3], Испанского общества исследования ко-

стей и минерального обмена [11] дефицит витамина D определяется как уровни 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (50 нмоль/л).

В то время как специалисты Института медицины США, Национального общества остеопороза Великобритании диагностируют дефицит витамина D при концентрации 25(OH)D <12 нг/мл (<30 нмоль/лм), для Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) при поддержке Международного фонда остеопороза (IOF) дефицитом витамина D являются показатели 25(OH)D <10 нг/мл (<25 нмоль/л) [1, 20, 21]. Большинство экспертов считают, что уровни между 20-30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л) должны расцениваться как "недостаточность" витамина D, а оптимальный уровень – 30-100 нг/мл (от 75 до 250 нмоль/л) [3, 7, 8, 11, 15]. Соответственно, некоторыми специалистами уровень 25(OH)D 12-20 нг/мл (30-50 нмоль/л) оценивается как недостаточность, тогда оптимальный показатель должен быть >20 нг/мл (>50 нмоль/л) [1, 21].

Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) определяет 25(OH)D <20 нг/мл (<50 нмоль/л) как недостаточность, а 25(OH)D 20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л) как достаточное содержание D [20]. Рекомендуемые целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D – 30-60 нг/мл (от 75 до 150 нмоль/л). Многими экспертами признается, что в настоящее время физиологически обоснованными представляются значения 25(OH)D выше 30 нг/мл, что подтверждается гарантированным подавлением избыточной секреции ПТГ у большинства индивидуумов. Так, хотя при анализе многочисленных исследований не было обнаружено доказательств токсичности витамина D у пациентов с уровнями 25(OH)D менее 100 нг/мл (250 нмоль/л), Российская ассоциация эндокринологов рекомендует при коррекции дефицита витамина D придерживаться более узкого диапазона целевых значений 25(OH)D 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л), в связи с от-

сутствием доказательной базы по дополнительному положительному влиянию при уровне 25(OH)D более 60 нг/мл, а также в связи с редким превышением этих значений естественным путем у человека, даже в популяциях с высоким пребыванием на солнце [4, 15, 17, 32].

## 7. Методы профилактики гиповитаминоза D

Крупнейшими западноевропейскими и американскими группами исследователей продолжают рассматриваться возможное увеличение рекомендуемой нормы среднесуточного потребления витамина D ввиду сомнений в безопасности действующих рекомендаций. Анализ результатов исследований по профилактическим дозам витамина D у детей и подростков показал, что действительно эффективные и безопасные дозы витамина D находятся в диапазоне 800-4000 МЕ/сутки [28-30]. При использовании таких доз в течение в среднем 6 месяцев у детей и подростков достигается частичная компенсация дефицита витамина D (т.е. увеличение сывороточной концентрации 25(OH)D >20 нг/мл) и не наблюдается гиперкальциемии. Достижение значений 25(OH)D в 20 нг/мл и выше необходимо для эффективной профилактики костных проявлений дефицита витамина D. Достижение значений 25(OH)D в диапазоне 30-100 нг/мл позволяет предупреждать внекостные проявления дефицита витамина D у детей (сниженная резистентность к инфекциям, бронхолегочные заболевания, ожирение и др.) [19].

Анализ дозирования витамина D позволил предложить ступенчатую схему профилактического дозирования витамина D в форме холекальциферола [22]:

- дети до 4 месяцев нуждаются в ежедневном приеме 500 МЕ/сут. (для недоношенных – 800-1 000 МЕ/сут.),
- дети в возрасте от 4 месяцев до 4 лет – 1 000 МЕ/сут.,
- дети 4-10 лет – 1 500 МЕ/сут.,
- дети старше 10 лет – 2 000 МЕ/сут.

При этом дети должны получать витамин D непрерывно, с сентября по июнь, с

использованием 50% этой дозы витамина в летние месяцы (июль, август) [25].

Доказано, что употребление витамина D детьми старшего возраста на каждые 100 МЕ/сут. коррелирует с повышением содержания 25(OH)D в плазме крови на 1 нг/мл. Таким образом, для достижения оптимального уровня 25(OH)D в крови у детей (>30 нг/мл) требуется прием от 1 000 до 3 000 МЕ витамина D в сутки [32]. Следует подчеркнуть, что эти дозы не превышают верхний допустимый уровень потребления, равный 4 000 МЕ в сутки.

При расчете показателя доза-эффект, предложенного группой исследователей взрослого населения во главе с R. Heaney [14] было установлено, что прием 400 МЕ приводит к повышению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на 4 нг/мл (10 нмоль/л) в нижнем диапазоне исходной концентрации 25(OH)D и на 2,4 нг/мл (6 нмоль/л) в верхнем диапазоне.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что для поддержания уровня 25(OH)D более 20 нг/мл (50 нмоль/л) у большинства здоровых индивидуумов требуется прием 600-800 МЕ в сутки, тогда как для поддержания уровней более 30 нг/мл (75 нмоль/л) требуется ежедневный прием 1800-4000 МЕ в сутки [4]. В соответствии с последним были разработаны Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых, в которых лицам в возрасте 18-50 лет рекомендуется получать не менее 600-800 МЕ витамина D в сутки. Поскольку такая дозировка позволяет достичь уровней 25(OH)D более 20 нг/мл у 97% индивидуумов данной возрастной группы [32].

Менее четко определена доза витамина D для достижения большинством лиц концентрации более 30 нг/мл, для чего может потребоваться прием 1500-2000 МЕ в сутки [32].

Лицам старше 50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800-1000 МЕ витамина D в сутки.

Беременным и кормящим женщинам для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800-1 000 МЕ витамина D в сутки. Для обеспечения достаточных количеств витамина D в грудном молоке для младенца, получающего исключительно грудное вскармливание без дополнительного приема препаратов витамина D, матери необходим прием порядка 4 000-6 000 МЕ в сутки [32].

Действующие Клинические международные рекомендации, а также результаты ряда исследований свидетельствуют, что для поддержания оптимальных уровней витамина D в крови более 30 нг/мл может требоваться ежедневный прием более 1 500-2 000 МЕ в сутки, а при ожирении и нарушениях метаболизма витамина D – более 6 000-8 000 МЕ в сутки [11;15-17;19,21]. Лицам, которые относятся к группе риска, при заболеваниях/состояниях, сопровождающихся нарушением всасывания/метаболизма витамина D, рекомендуется прием витамина D в дозах в 2-3 раза превышающих суточную потребность возрастной группы, из-за повышенного разрушения 25(OH)D [20, 23].

Таким образом, для взрослого населения при невозможности контроля уровня 25(OH)D во время длительного (> 6 мес.) лечения рекомендуется придерживаться доз не выше 4 000 МЕ/сут. для лиц без факторов риска недостаточности витамина D и не более 10 000 МЕ/сут. [16] для лиц с риском дефицита витамина D. Подобное ограничение не касается случаев подтвержденного дефицита/недостаточности витамина D, для лечения которых может потребоваться прием более высоких доз для достижения целевого значения уровня 25(OH)D в крови.

Рекомендуемыми препаратами для профилактики дефицита витамина D являются колекальциферол (D3) и эргокальциферол (D2). Две эти формы витамина D часто называют «нативными», поскольку синтез в коже человека и потребление из животных продуктов питания происходит в виде витамина D3, а D2 – из продуктов растительного происхождения.

Повышение уровня 25(OH)D при приеме витамина D достаточно индивидуально, но исследования по оценке доза-эффект в целом свидетельствуют, что прием 100 МЕ лицами без избыточного веса приводит к повышению уровня 25(OH)D на <1 нг/мл – 0,4 нг/мл/мкг/сут [15].

«Нативные» формы витамина D не обладают исходной активностью, с чем и связана их низкая токсичность, широкий терапевтический диапазон и возможность применения в высоких дозах, так как не наблюдается резкого подъема показателя

25(OH)D, поэтому они подходят для постоянной терапии и не требуют коррекции/отмены даже в условиях активного пребывания на солнце [32].

Естественными источниками витамина D являются определенные продукты питания (жирные сорта рыбы, жир печени трески, тунца, грибы, желток, сливочное масло, сыр), а также синтез в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей. В табл. 3 представлено содержание витамина D в МЕ в продуктах питания и ультрафиолетовых лучах солнца.

**Таблица 3. Содержание витамина D в 100 г продуктов питания и уровень выработки витамина D под воздействием УФ лучей\***

Продукт (100 г)	Содержание витамина D, МЕ
Дикий лосось	600-1 000
Лосось, выращенный в искусственных условиях	100-250
Сардины (консервы)	300-600
Скумбрия (консервы)	250
Тунец (консервы)	236
Рыбий жир (1 ст. ложка)	400-1 000
Грибы шиитаке (свежие)	100
Грибы шиитаке (сушеные)	1 600
Желток (1 шт.)	20
Свежие грибы	76
Масло сливочное	52
Сыр	44
<b>Солнечный ультрафиолет</b> (легкая гиперемия кожи через 24 ч после облучения)	
1 минимальная эритемная доза УФ радиации	10 000-25 000

Примечание. \* – [9; 29].

Крайне недостаточное пребывание на солнце и длительное пребывание в помещении влияет на синтез витамина D в коже под воздействием солнечных лучей, что часто наблюдается у жителей Донецка. Даже если гулять в солнечную погоду, выработка витамина D значительно уменьшается при использовании солнцезащитных кремов и под одеждой, а также в атмосфере городского смога или пыли.

Исследование влияния солнечного света на конверсию 7-дегидрохолестерола в витамин D показало, что с октября по март

конверсия 7-дегидрохолестерола под воздействием солнечного света вообще не происходит. Самый высокий уровень конверсии отмечен в июне и июле – но только с 11:00 до 14:00. Чрезвычайно ограниченные уровни синтеза витамина D под воздействием солнечного света в течение большей части года и низкое потребление витамина с продуктами питания объясняют высокую распространенность недостаточности витамина D [9]. Поэтому в настоящее время необходимо разъяснять и здоровым людям, и пациентам не только роль «солнцеулавливающей»

го» поведения (если выдался солнечный день прогулка обязательна), но и «витамин-D-улавливающую» диету [13, 24].

В климатогеографических условиях Донецкой Народной Республики, согласно действующим рекомендациям, невозможно компенсировать дефицит витамина D у детей без соответствующей диетической компоненты и приема специальных препаратов витамина D.

## Выводы

Проведенный нами опрос 168 школьников возрастной группы от 13 до 16 лет убедительно показал довольно низкий уровень знаний молодежи о роли витамина D в организме человека. Следовательно, относительно немногие учащиеся имеют представление о возможных последствиях гиповитаминоза D и методах его профилактики. Поэтому школьники без внимания относятся к выбору продуктов питания, не включая в свой рацион продукты, богатые витамином D. Также дети катастрофически мало проводят времени на свежем воздухе, отдавая предпочтение играм на компьютере.

Таким образом, целесообразно проводить лекции и семинары в школах для повышения уровня знаний учеников о витамине D. Достаточная осведомленность о роли витамина D в организме, знания о профилактике его недостаточности путем сбалансированного режима питания и отдыха на природе, регулярной витаминoproфилактики в осенне-зимний период помогут предотвратить манифестацию ряда заболеваний, улучшить репродуктивный потенциал, продолжительность и качество жизни, особенно в группах риска, куда, безусловно, относятся жители Донецкой Народной Республики.

## Список литературы

1. Aspray T.J. *National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary* / T.J. Aspray, C. Bowring, W. Fraser, N. Gittoes, M.K. Javaid, H. Macdonald, S. Patel, P. Selby, N.Tanna, R.M. Francis // *Age Ageing*. – 2014. – Vol. 43, №5. – P. 592-595. doi: 10.1093/ageing/afu093.

2. Bikle D. *Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action* / In: K.R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, K. Dungan, A. Grossman, J.M. Hershman, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, R. McLachlan, J.E. Morley, M. New, L. Perreault, J. Purnell, R. Rebar, F. Singer, D.L. Trencze, A. Vinik, D.P. Wilson, editors. – 2017. doi: NBK278935 [bookaccession].

3. Bischoff-Ferrari H. *Vitamin D – from essentiality to functionality* / H. Bischoff-Ferrari // *Int J Vitam Nutr Res*. – 2012. – Vol. 82, № 5. – P. 321-326. doi: 10.1024/0300-9831/a000126.

4. Bischoff-Ferrari H.A. *Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation* / H.A. Bischoff-Ferrari, A. Shao, B. Dawson-Hughes, J. Hathcock, E. Giovannucci, W.C. Willett // *Osteoporos Int*. – 2010. – Vol. 21, №7. – P. 1121-1132.

5. Chen T.C., Chimeh F., Lu Z., Mathieu J., Person K.S., Zhang A., Kohn N., Martinello S., Berkowitz R., Holick M.F. / *Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D* / T.C. Chen, F. Chimeh, Z. Lu, J. Mathieu, K.S. Person, A.Zhang, N. Kohn, S. Martinello, R. Berkowitz, M.F. Holick // *Arch Biochem Biophys*. – 2007. – Vol. 460, №2. – P. 213-217.

6. Christakos S. *Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects* / S. Christakos, P. Dhawan, A. Verstuyf, L. Verlinden, G. Carmeliet // *Physiol Rev*. – 2016. – Vol. 96, №1. – P. 365-408.

<https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>

7. Dawson-Hughes B. *IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults* / B. Dawson-Hughes, A. Mithal, J.P. Bonjour, S. Boonen, P. Burckhardt, G.E. Fuleihan, R.G. Josse, P. Lips, J. Morales-Torres, N. Yoshimura // *Osteoporos Int*. – 2010. – Vol. 21, № 7. – P.1151-1154. doi: 10.1007/s00198-010-1285-3.

8. de Tejada MG, Sosa M, del Pino J, et al. *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines, Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D*. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3:53-64.

9. Desai N. S. *Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary tuberculosis patients in Tbilisi, Georgia* / N. S. Desai, N. Tukvadze, J. K. Frediani, M. Kipiani, E. Sanikidze, M. M. Nichols, G. Hebbar, R. R. Kempker, V. Mirtskhulava, I. Kalandadze, S. Seydafkan, N. Sutaria, T. C. Chen, H. M. Blumberg, T. R. Ziegler, and V. Tangpricha // *Nutrition*. – 2012. – Vol. 28, № 4. – P. 362-366. 10. Ferri E. *Vitamin D in physiological and pathological aging: Lesson from centenarians* / E. Ferri, M. Casati, M. Cesari, G. Vitale, B. Arosio // *Rev Endocr Metab*

- Disord. – 2019. – P.1-10. doi: 10.1007/s11154-019-09522-y. [Epub ahead of print]
11. Gómez de Tejada Romero M.J. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D/ Gómez de Tejada Romero, Sosa Henríquez, Del Pino Montes, Jódar Gimeno, Quesada Gómez, Cancelo Hidalgo, Díaz Curiel, Mesa Ramos, Muñoz Torres, Carpintero Benítez, Navarro Ceballos, Valdés y Llorca, Giner Ruíz, Blázquez Cabrera, García Vadillo, Martínez Rodríguez, Peña Arrebola, Palacios Gil-Antuñano. // *Rev Osteoporos Metab Miner.* – 2011. – Vol. 3, №1. – P. 53-64.
12. Grundmann M. Vitamin D – roles in women's reproductive health? / M. Grundmann, F. von Versen-Höyneck // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 146. doi: 10.1186/1477-7827-9-146.
13. Halm B. M. Vitamin D deficiency in cord plasma from multiethnic subjects living in the tropics/ Halm B. M., J. F. Lai, I. Pagano, W. Cooney, R. A. Soon, and A. A. Franke // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2013. – Vol. 32, № 4. – P. 215-223.
14. Heaney R.P. The Vitamin D requirement in health and disease / R.P. Heaney // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2005. – Vol. 97, № 1-2. – P.13-19.
15. Holick M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline/ M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari, C.M. Gordon, D.A. Hanley, R.P. Heaney, M.H. Murad, C.M. Weaver; Endocrine Society// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
16. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
17. Luxwolda M.F. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l / M.F. Luxwolda, R.S. Kuipers, I.P. Kema, D.A. Dijck-Brouwer, F.A. Muskiet // *Br J Nutr.* – 2012. – Vol. 108, № 9. – P. 1557-1561. doi: 10.1017/S0007114511007161.
18. Norman A.W. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future/ A.W. Norman, R. Bouillon // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2010. – Vol. 235, № 9. – P. 1034-1045. doi: 10.1258/ebm.2010.010014. Epub 2010 Jul 28.
19. Pludowski P. Vitamin D supplementation guidelines/ P. Pludowski, M.F. Holick, W.B. Grant, J. Konstantynowicz, M.R. Mascarenhas, A. Haq, V. Porovoznyuk, N. Balatska, A.P. Barbosa, T. Karonova, E. Rudenka, W. Misiorowski, I. Zakharova, A. Rudenka, J. Lucaszkeiwicz, E. Marcinowska Suchowierska, N. Laszcz, P. Abramowicz, H.P. Bhattoa, S.J. Wimalawansa // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 175. – P.125-135. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.
20. Rizzoli R. 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)/ R. Rizzoli, S. Boonen, M.L. Brandi, O. Bruyère, C. Cooper, J.A. Kanis, J.M. Kaufman, J.D. Ringe, G. Weryha, J.Y. Reginster // *Curr Med Res Opin.* – 2013. – Vol. 29, №4. – P. 305-313. doi: 10.1185/03007995.2013.766162.
21. Ross A.C. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium / A.C. Ross, C.L. Taylor, A.L. Yaktine // *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US).* – 2011. – P. 448. doi: 10.17226/13050.
22. Абатуров А.Е., Борисова Т.П., Кривуша Е.Л. Лечение и профилактика недостаточности и дефицита витамина D у детей и подростков / А.Е. Абатуров, Т.П. Борисова, Е.Л. Кривуша // *Здоровье ребенка.* – 2015. – № 3 (63). – С. 73-78.
23. Баранов А.А. Национальная программа 'Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: Н35 современные подходы к коррекции / Союз педиатров России [и др.]. — М.: ПедиатрЪ. – 2018. – 96 с.
24. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой / Под ред. Е. И. Гусева, В. Б. Спиричева. – М.: МЦНМО. – 2013. – 693 с.
25. Громова О.А. О дозировании витамина D у детей и подростков вопросы современной педиатрии / О.А. Громова, И. Ю. Торшин, И. Н. Захарова, В. Б. Спиричев, О. А. Лыманова, Т. Э. Боровик, Г. В. Яцык // *Вопросы современной педиатрии.* – 2015. – Т.14, № 1. – С. 38-47. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1261>
26. Гусева Е. И. Витамин D – смена парадигмы / под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 576 с. – ISBN 978-5-9704-4058-2.
27. Дедов И.И. Нарушение метаболизма витамина D при ожирении/ И.И. Дедов, И.В. Мазурина, Н.А. Огнева, Е.А. Трошин, Л.Я. Рожинская// *Журнал Ожирение и метаболизм* – 2011. – № 2. – С.3-10.
28. Захарова И.Н. Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о диагностике и коррекции его недостаточности в организме (часть 3) / И.Н. Захарова, О.А. Громова, И.Д. Майкова, Т.Э. Боровик, Ю.А. Дмитриева, Т.М. Творогова, С.В. Васильева, С.И. Лазарева, Е.А.

Евсеева, Н.Г. Сугян, Е.Ю. Королева // *Педиатрия*. – 2015. – Том 94, № 6. – С. 151-158.

29. Калинин С.Ю. Витамин D и мочекаменная болезнь / С.Ю. Калинин, Е.А. Пигарова, Д.А. Гусакова, А.В. Плецева // *Consilium Medicum*. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 97-102.

30. Лесняк О. М. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом: рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу / под ред. О. М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 96 с.: ил. – ISBN 978-5-9704-3679-0.

31. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии / О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова // *Фарматека*. – 2012. – № 6. – С. 90-93.

32. Пигарова Е.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая, Л.К. Дзеранова, Т.Л. Ка-

ронова, А.В. Ильин, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов // *Проблемы эндокринологии*. – 2016. – №4. – С. 60-84.

33. Тарк Д. Рекомендации ESPEN-ESPGHAN-ECFS по диетотерапии при муковисцидозе у младенцев, детей и взрослых / Д. Тарк, Кристиан П. Брэггер, К. Коломбо, Д. Деклерк, Э. Мортон, Р. Панчева, Э. Робберехт, М. Стерн, Б. Страндвик, С. Вулф, С. Шнайдер, М. Вильшанский // С-Пб.: Благотворительный фонд «Острова». – 2017. – 40 с.

34. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция / Г.Я. Шварц // «РМЖ». – 06.04.2009. – №7. – С. 477

35. Шилин Д. Е. Витамин-гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция) / Д. Е. Шилин // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2010. – № 12. – С. 17-23.

02.09.2019

CHAYKA V.K., ZHELEZNAYA A.A., YAKOVLEVA E.B., VUSTENKO V.V.,  
GLUSHICH S.YU., MOROZOVA N.A., SHPATUSKO N.I., LEVCHENKO I.I.  
State Educational Institution of Higher Professional Education  
«M. Gorki Donetsk National Medical University»  
Donetsk republican center of maternal and child health

### THE ROLE OF VITAMIN D IN THE DEVELOPMENT OF TEENAGERS' REPRODUCTIVE FUNCTION (lecture for interns)

**SUMMARY.** The purpose of the lecture is to familiarize interns with modern ideas about the metabolism and functions of vitamin D, methods for diagnosing hypovitaminosis D, possible measures for the prevention of calciferol deficiency in the development of reproductive function.

The lecture describes the features of the metabolism of vitamin D in the human body. The functions of calciferol are considered in accordance with the latest knowledge regarding its genomic role. Also presented are risk groups for vitamin D deficiency and methods for its prevention. The consequences of calciferol deficiency and modern standards for its diagnosis in accordance with current international recommendations are indicated.

**Conclusion.** Adequate awareness of the functions of vitamin D in the body, knowledge about the prevention of its deficiency through a balanced diet and outdoor recreation, regular vitamin prevention in the autumn-winter period can prevent the manifestation of a number of diseases, improve the reproductive potential, duration and quality of life, especially in risk groups, where residents of the Donetsk People's Republic certainly belong.

**Keywords:** vitamin D, calciferol, hypovitaminosis, calcium-phosphorus metabolism, rickets, osteoporosis, reproductive function