

ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 4.— С. 4—16.

Дефіцит вітаміну D: діагностика, лікування, профілактика

**Н. Б. Зелінська**Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Огляд присвячено дефіциту вітаміну D, який називають «тихою епідемією», всесвітньою проблемою охорони здоров'я. Дефіцит вітаміну D спричиняє не лише патологію кістково-м'язової системи, а і широкий спектр гострих і хронічних захворювань різних органів та систем. Наведено дані щодо наявності і тяжкості дефіциту вітаміну D у різних країнах, чинники, котрі впливають на його виникнення та перебіг. Описано процеси фізіологічного обміну вітаміну та роль різних чинників у забезпеченні цим вітаміном організму людини. Протягом останніх десятиліть було накопичено достатньо даних, які дозволили вважати вітамін D гормоном, що виказує дію через власні специфічні рецептори у майже всіх тканинах організму. Висвітлено функції вітаміну D та його значення для профілактики різних захворювань: опорно-рухового апарату, інфекційних, автоімунних, серцево-судинних, неврологічних, шкірних, шлунково-кишкових, респіраторних, деяких ендокринних захворювань, хвороб матері й дитини. Така дія реалізується завдяки впливу не лише на обмін кальцію, а і на процеси, не пов'язані з цим обміном, зокрема описано вплив на імунну систему, серцево-судинну систему, вірусні інфекції, злоякісні новоутворення тощо.

Детально вказано клінічні та рентгенологічні вияви дефіциту вітаміну D, описано клінічні, біохімічні та гормональні характеристики і стадії розвитку харчового рахіту.

Для діагностування дефіциту вітаміну D описано групи ризику щодо проведення скринінгу на стан забезпеченості організму цим вітаміном. Наведено лабораторні критерії нормального забезпечення вітаміном D, його недостатності та дефіциту. Надано практичні рекомендації щодо профілактики і лікування дефіциту вітаміну D у дітей різного віку та у дорослих, у тому числі за наявності ожиріння. Зазначено норми споживання вітаміну D, його тривалість.

Ключові слова: вітамін D, дефіцит, рахіт, профілактика, лікування.

Дефіцит вітаміну D вважають «тихою епідемією», всесвітньою проблемою охорони здоров'я, яка спричиняє не лише патологію кістково-м'язової системи, а і широкий спектр гострих і хронічних захворювань різних органів та систем. Незважаючи на це, дефіцит вітаміну D потребує більшої уваги до його виявлення та профілактики.

Наявність дефіциту вітаміну D виявлено в популяціях різних країн, навіть південних (рис. 1). Так, його реєструють у 20–80 % жінок і чоловіків у США, Канаді та Європі [1, 2], у близько 60 % — в Індії, Ірані, Туреччині [3].

У дослідженні «Healthy Lifestyle», присвяченому харчуванню підлітків, виявлено рівень у крові

25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) < 30 нг/мл у майже 80 % у підлітків із 9 європейських країн. Вміст 25(OH)D як основного показника забезпеченості вітаміном D був вищим у країнах Північної Європи порівняно з країнами Південної Європи, а також у країнах Західної Європи порівняно з країнами Східної Європи [2]. Несподівано вищі рівні 25(OH)D у крові мешканців Норвегії та Швеції можуть бути зумовлені високим споживанням жирної риби та олії печінки тріски.

В Європі дуже мало продуктів харчування збагачують вітаміном D, тому діти і дорослі мають високий ризик дефіциту вітаміну D. Натомість населення, яке мешкає поблизу екватора і піддається впливу

Стаття надійшла до редакції 7 жовтня 2019 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої ендокринології
УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 254-34-68. <http://orcid.org/0000-0002-9000-8940>

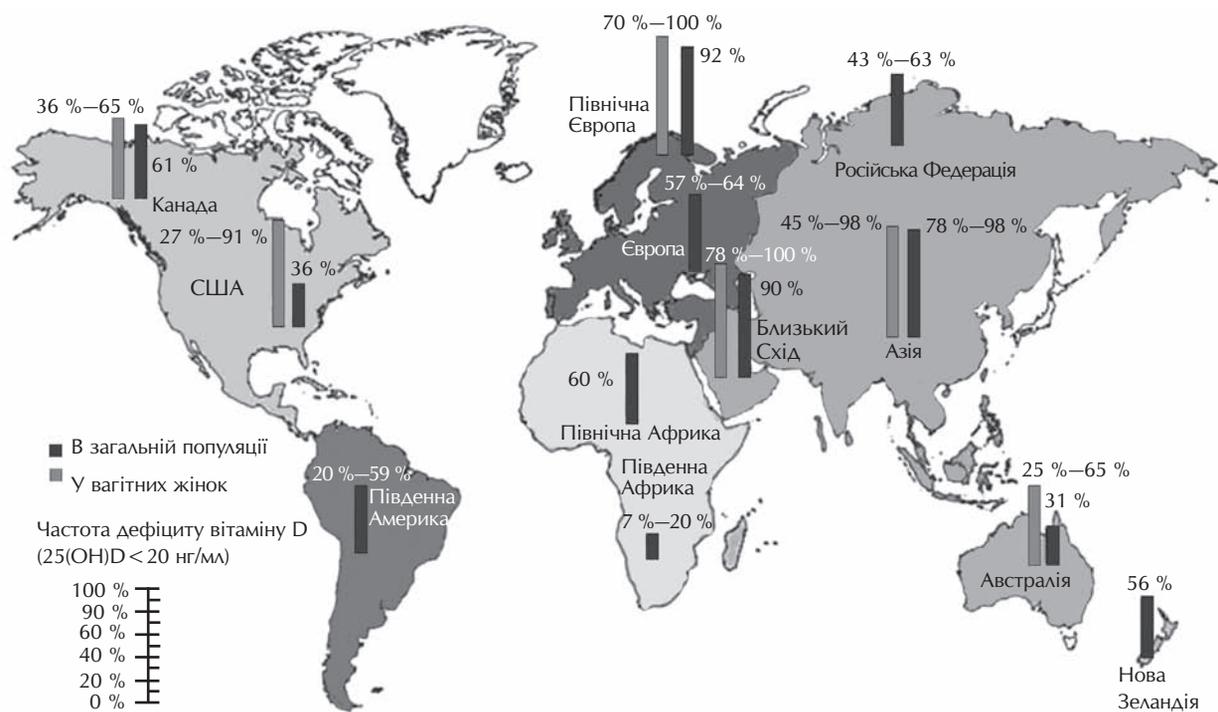


Рис. 1. Частота дефіциту вітаміну D серед вагітних жінок та населення в цілому (<math>< 20 \text{ ng/ml}</math>) [1]

сонячного світла без захисту від сонця, має рівень $25(\text{OH})\text{D} > 30 \text{ ng/ml}$. Однак дефіцит вітаміну D часто трапляється навіть у регіонах з найбільшим сонячним опроміненням. Нижча концентрація $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові населення Іспанії, Італії та Греції може бути пов'язана зі зменшенням утворення вітаміну D у шкірі під впливом сонця внаслідок більшої пігментації шкіри, обмеженого перебування на сонці, захисту від сонця більшої частини шкіри, використання сонцезахисних засобів та забруднення повітря [6]. У дослідженнях, проведених в Саудівській Аравії, Об'єднаних Арабських Еміратах, Австралії, Туреччині, Індії та Лівані, 30–50% дітей та дорослих мали рівень $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$. Також ризик дефіциту вітаміну D мали вагітні жінки та жінки, які годують груддю, попри те, що вони, як вважалося, більш захищені, оскільки приймали щоденно пренатальні полівітаміни, котрі містять 400 МО вітаміну D (70% отримували вітаміни для вагітних, 90% вживали рибу, 93% пили приблизно 2,3 склянки молока на добу). 73% жінок та 80% їх немовлят на момент народження мали дефіцит вітаміну D (рівень $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$) [3].

Обмін вітаміну D в організмі

Вітамін D у вигляді вітаміну D_2 (ергокальциферолу) або D_3 (холекальциферолу) потрапляє в організм з продуктами харчування або з пероральними чи парентеральними вітамінами після їх реабсорбції в дванадцятипалій і тонкій кишках, або у вигляді вітаміну D_3 , який утворюється в шкірі із 7-дегідроксистеролу під впливом сонячного ультрафіолетового опромінення. Вітаміни D_2 і D_3 після всмоктування в кишечнику з током крові над-

ходять у печінку, де піддаються гідроксилюванню під впливом ферменту 25-гідроксилази: D_3 перетворюється на 25-гідроксихолекальциферол [$25(\text{OH})\text{D}$], а D_2 – на 25-гідроксиергокальциферол [$25(\text{OH})\text{D}_2$] (рис. 2). У плазмі крові переносником $25(\text{OH})\text{D}$ є специфічний транспортний білок – транскальциферин. Ендогенний $25(\text{OH})\text{D}$ (кальцидіол, або кальцифедіол), який є неактивною формою вітаміну D, а також екзогенні кальцидіол та α -кальцидол, надходять до нирок, де в мембранах мітохондрій під впливом ферменту 1 α -гідроксилази (1-OHase) активуються три форми вітаміну D_3 : $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (дигідроксивітамін D_3), $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ (тригідроксивітамін D_3) і $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (кальцитріол), останній з яких є найактивнішим. Після утворення $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ поліпшує абсорбцію кальцію та фосфору в кишечнику та стимулює експресію RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, інша назва – TNFSF11 (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11)) – мембранного білка, цитокіна із сімейства факторів некрозу пухлин – ліганда рецепторів TNFRSF11B (остеопротегерину) і TNFRSF11A (RANK), який взаємодіє з рецептором RANK на преостеокластах для індукування зрілої остеокластичної активності, що вивільняє кальцій та фосфор (HPO $_4^{2-}$). Крім того, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ пригнічує ниркову 1-OHase і стимулює експресію ниркової $25(\text{OH})\text{D}$ -24-гідроксилази (24-OHase). Індукція останньої спричиняє руйнування $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ до водорозчинного неактивного метаболіту – кальцитроєвої кислоти [4].

На утворення в організмі вітаміну D впливає низка чинників:

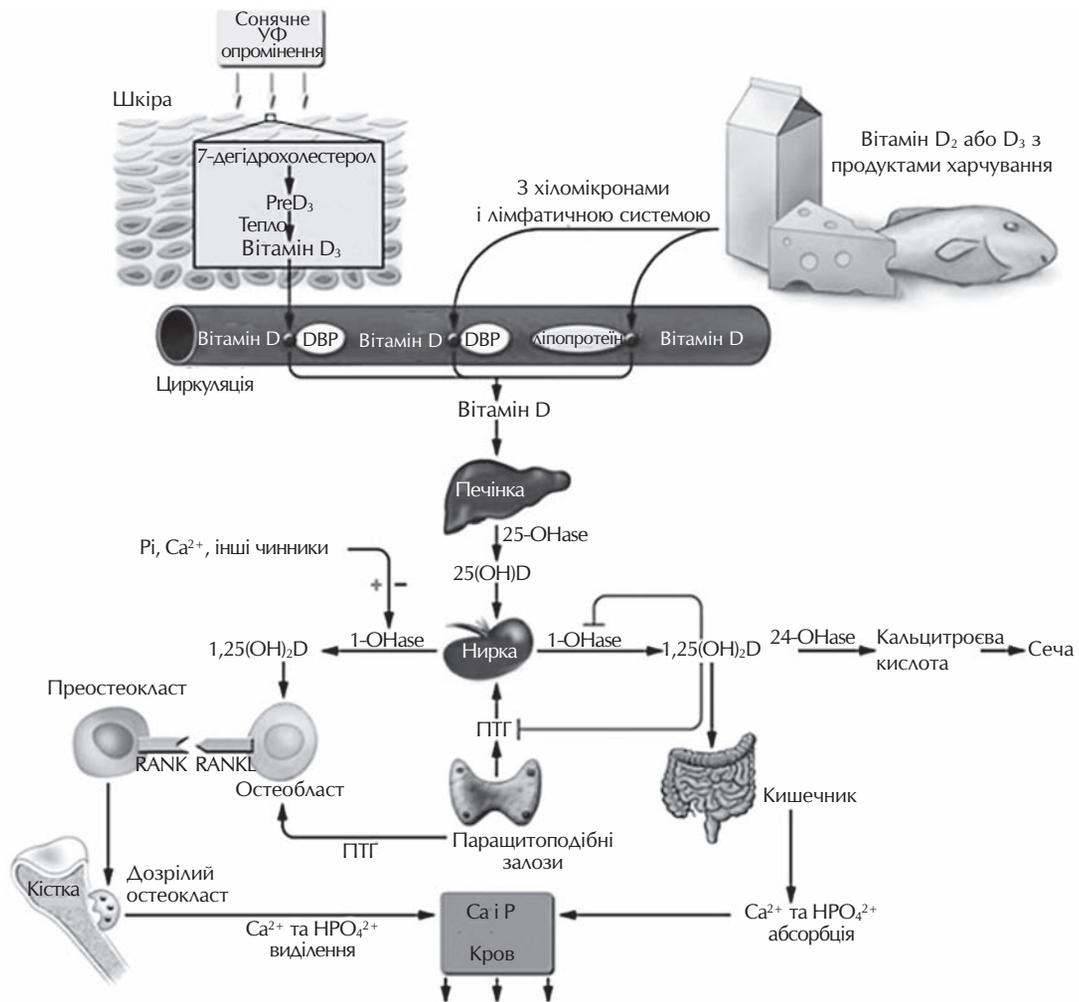


Рис. 2. Обмін вітаміну D в організмі [8] (25(OH)D — кальцидіол; 1,25(OH)₂D — кальцитріол; 25-OHase — вітамін D 25-гідроксилаза; 1-OHase — 1 α -гідроксилаза; ПТГ — паратиреоїдний гормон; PreD₃ — превітамін D). Пояснення в тексті

- ступінь пігментації шкіри: що вона вища, то менше утворюється в ній вітаміну D, тому в країнах Африки у темношкірих осіб дефіцит вітаміну D більший;
- географічна широта: в країнах північних широт протягом жовтня — березня вітамін D майже не синтезується;
- тривалість дня: що вона менша, то менша тривалість сонячного опромінення і менше утворюється вітаміну D;
- пора року: дефіцит вітаміну D більший восени і взимку;
- погодні умови — кількість сонячних чи похмурих днів впливає на утворення вітаміну D;
- площа шкіри, яка не вкрита одягом: що вона менша, то більший дефіцит вітаміну D.

Функції вітаміну D і його роль у профілактиці хвороб

Специфічні рецептори до вітаміну D (VDR) виявлено в більшості тканин організму людини (табл. 1), що забезпечує дію гормонально актив-

Таблиця 1
Тканини, які мають VDR для експресії стероїдного гормону 1 α ,25(OH)₂D₃ [6]

| | |
|------------------------|--------------------------------------|
| М'язи гладенькі | Жирова |
| М'язи серця | Надиркові залози |
| М'язова, ембріональна | Гіпофіз |
| Кісткова | Щитоподібна залоза |
| Хрящ | Прищитоподібні залози |
| Мозок | β -Клітини підшлункової залози |
| Шлунок | Яєчко |
| Товста кишка | Над'яєчко |
| Тонка кишка | Передміхурова залоза |
| Ракові клітини | Яєчник |
| Шкіра | Молочна залоза |
| Волосяний фолікул | Плацента |
| Сітківка | Матка |
| Легені | Кістковий мозок |
| Нирки | Остеобласти |
| Печінка (плода) | Лімфоцити (B і T) |
| Привушні слинні залози | Тимус |

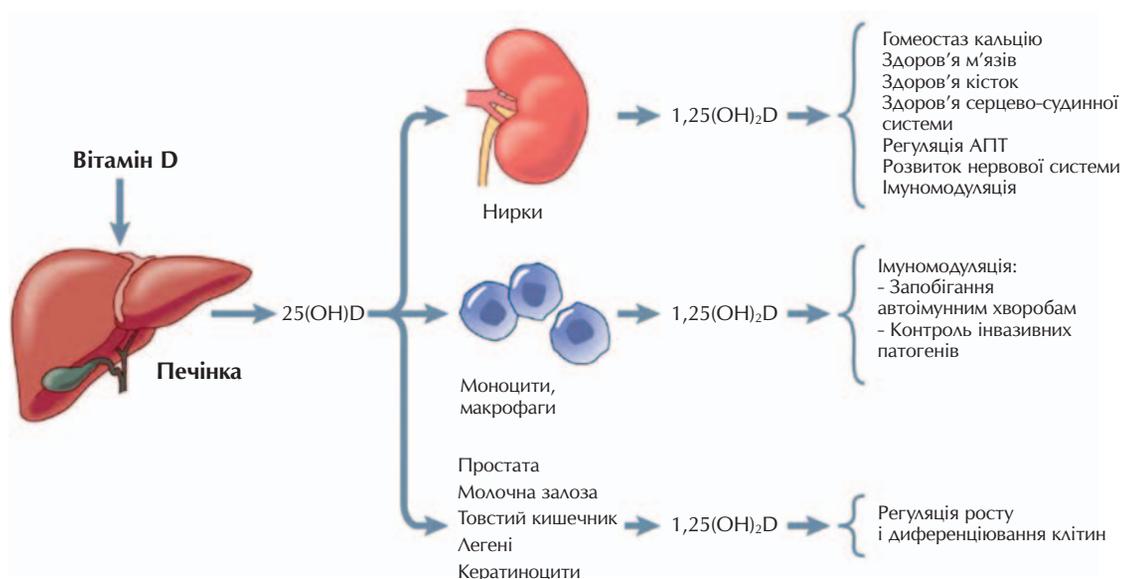


Рис. 3. Ендокринні, паракринні та внутрішньокринні функції вітаміну D [15]

них форм вітаміну D на організм. Дослідження протягом останніх двох десятиліть встановили, що різноманітні біологічні дії кальцитріолу, котрий вважають гормоном з огляду на особливості його механізму дії, ініціюються шляхом змін експресії генів VDR [5].

За даними огляду рандомізованих контрольованих досліджень, метааналізу та іншими доказами впливу вітаміну D на різні показники здоров'я зроблено висновок, що адекватний стан вітаміну D може захищати від низки захворювань і патологічних станів [3, 11, 12, 13]:

- порушення опорно-рухового апарату (м'язова слабкість, падіння, переломи, остеоартроз);
- інфекційних захворювань;
- аутоімунних захворювань, зокрема ревматоїдного артриту;
- антифосфоліпідного синдрому;
- серцево-судинних захворювань;
- цукрового діабету 1 та 2 типу;
- деяких різновидів раку;
- нейрокогнітивної дисфункції та психічних захворювань, зокрема шизофренії;
- шкірних захворювань, зокрема atopічного дерматиту, aloпеції;
- гострих і хронічних захворювань органів дихання, зокрема астми та туберкульозу;
- хвороби Крона та запальних захворювань кишечника;
- хвороб печінки;
- пародонтозу;
- безпліддя і несприятливих результатів вагітності та народження дитини, зокрема малої для свого гестаційного віку (SGA).

Крім того, дефіцит/недостатність вітаміну D асоціюється із вищою смертністю хворих з різними захворюваннями. Так, великий метааналіз зв'язку між концентрацією вітаміну D у крові та смертністю показав, що вміст 25(OH)D у сироватці

крові ≤ 30 нг/мл був пов'язаний з вищою смертністю від усіх причин, ніж рівень > 30 нг/мл ($p < 0,01$) [14]. Недавно опубліковане дослідження частоти прееклампсії у жінок з різним забезпеченням вітаміну D показало, що у жінок з достатнім забезпеченням цим вітаміном протягом 3-го триместру або в 1-му і 3-му триместрах вагітності ризик розвитку прееклампсії був значно нижчим [15].

У дослідженні, проведеному Лондонським університетом королеви Марії та опублікованому в European Respiratory Journal, було об'єднано дані 1850 хворих на туберкульоз із восьми країн (Велика Британія, Пакистан, Бангладеш, Індія, Індонезія, Монголія, Грузія, Гвінея-Бісау), які отримували лікування антибіотиками. Встановлено, що додавання до лікування антибіотиками вітаміну D прискорює очищення від бактерій туберкульозу легень осіб з мультирезистентним туберкульозом. Виявлено, що добавки вітаміну D є безпечними в дозах, які зазвичай використовують, без посилення серйозних побічних явищ [14].

Відомо, що основні метаболічні ефекти вітаміну D на різні органи і системи забезпечує кальцитріол (рис. 3).

Вплив на обмін кальцію

На відміну від кальцитріолу 25(OH)D чинить абсорбуючий ефект щодо кальцію лише у разі найнижчого вмісту вітаміну D. Про це свідчить той факт, що особи, котрі працюють улітку на відкритому повітрі, не мають гіперабсорбції кальцію, незважаючи на високу концентрацію в крові 25(OH)D. Крім того, попри високий рівень вітаміну D ефективність абсорбції кальцію може бути знижена до пасивних поглинальних значень за рахунок високого споживання кальцію [18]. Кальцитріол не забезпечує помітного абсорбційного ефекту кальцію у пацієнтів з термінальною

стадією ниркової недостатності [16]. Ефективність абсорбції кальцію порушується в умовах обмеженого надходження вітаміну D з продуктами харчування, незважаючи на нормальну чи навіть високу концентрацію кальцитріолу в сироватці крові [20].

Крім сприяння засвоєнню кальцію організмом, вітамін D через власні рецептори, розташовані на м'язових волокнах, які швидко скорочуються, ймовірно впливає на запобігання падінню, оскільки саме ці м'язи першими реагують при падінні людини [17], а вітамін D теоретично може збільшувати силу цих м'язів у дорослих осіб [22]. Багато досліджень показали зв'язок між низькими концентраціями вітаміну D та підвищеним ризиком переломів і падінь. Так, метааналіз 12 клінічних досліджень впливу вітаміну D на профілактику переломів виявив, що споживання близько 800 МО вітаміну D на добу зменшує переломи стегна та інших кісток (не хребців) приблизно на 20 % на відміну від дози 400 МО на добу. Зниження ризику падіння починається при споживанні 700 МО на добу та прогресивно збільшується при підвищенні дози [22, 18].

Функції $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, не пов'язані з обміном кальцію

Кальцитріол регулює не лише метаболізм кальцію та фосфору, він також може стимулювати утворення інсуліну в підшлунковій залозі та знижувати утворення реніну в нирках, взаємодіє з VDR у різних тканинах та клітинах і сприяє підтримці нормальної проліферації та диференціювання клітин. $25(\text{OH})\text{D}$ також може перетворюватися на $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у широкому спектрі клітин, зокрема в товстій кишці, простаті та молочній залозі. Вважають, що автокринна продукція $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ має важливе значення для регулювання росту і дозрівання клітин, що зменшує ризик їх трансформації у злоякісні. Також $25(\text{OH})\text{D}$ метаболізується для утворення в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в макрофагах з участю 1-OHase. Експресія VDR та 1-OHase підвищується, коли ліпополісахари стимулюють комплекс толл-подібних рецепторів 1 і 2 (TLR2/1, мембранних білків, які відповідають за імунітет). Це спричиняє збільшення експресії VDR та 1-OHase. Збільшення утворення $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ підвищує ядерну експресію кателіцидину — білка з антимікробними функціями, який спричиняє руйнування інфекційних агентів, зокрема *Mycobacterium tuberculosis* [8].

Вплив на імунну систему

Виявлено новий клас запальних Т-клітин CD4(+), які продукують інтерлейкін-17 (ІЛ-17), котрий відіграє важливу роль при запальних станах і автоімунних захворюваннях. У 1980-х роках виявлено, що VDR розташовані на моноцитах периферичної крові людини та активованих В- і Т-клітинах. Подальші дослідження підтвердили, що VDR містяться в усіх основних Т-клітинних

лініях, а також на макрофагах/моноцитах. Встановлено, що вітамін D є інгібітором дозрівання дендритних клітин, стимулятором функції Т-клітин і диференціації та проліферації В-клітин. Він впливає на диференціювання Т-клітин, зумовлюючи переважний розвиток Т-хелперів-2 (активують В-лімфоцити і сприяють гуморальній імунній відповіді; продукують ІЛ-4, ІЛ-5 і ІЛ-10), а не Т-хелперів-1 (сприяють переважно клітинній імунній відповіді, активуючи макрофаги; основний їх цитокін — інтерферон- γ (IFN- γ)) [19]. Таким чином, вітамін D пригнічує Т-клітинну проліферацію, інгібує ІЛ-17 та IFN- γ та індукує регуляторні Т-клітини і ІЛ-4, що забезпечує імуномодулювальний ефект вітаміну D завдяки прямій і непрямій регуляції Т-клітин. Нові дані свідчать про безпосередню їх регуляцію завдяки впливу саме $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на Т-клітини інваріантних природних кілерів (iNKT). Для оптимальної експресії рецептора вітаміну D (VDR) у Т-клітинах та iNKT людини необхідно, щоб активація тривала протягом 72 год. Крім того, Т-клітини є потенційними автокринними джерелами $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, але лише через 48–72 год після активації. Ці дані підтверджують пізню дію вітаміну D на такі хвороби, як запальне захворювання кишечника та розсіяний склероз, за яких будуть корисними зниження рівня ІЛ-17 та IFN- γ при індукції ІЛ-4 та ІЛ-10 [25]. Оскільки активна форма вітаміну D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ має прямий супресивний ефект на експресію ІЛ-17А в Т-клітинах як у людини, так і в миші, лікування ним мишей з експериментальним автоімунним енцефаломієлітом (мишача модель розсіяного склерозу) зменшувало параліч і прогресування захворювання і знижувало кількість ІЛ-17А-секретувальних Т-клітин CD4(+) у периферичній та центральній нервовій системі. Встановлено, що механізм пригнічення експресії ІЛ-17А вітаміном $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ полягає в репресії транскрипції, опосередкованій рецептором вітаміну D [20].

З огляду на вплив вітаміну D на імунну систему, значну кількість досліджень було спрямовано на вивчення ролі цього вітаміну в патогенезі автоімунних хвороб, зокрема ендокринних.

Дослідження впливу дефіциту вітаміну D на розвиток нещодавно діагностованого цукрового діабету (ЦД) 1 типу та інших автоімунних захворювань, які можуть бути пов'язані з ЦД 1 типу (хвороби щитоподібної залози, целиакія, хвороба Аддісона, вітиліго та атрофічний гастрит), показало, що у 88 % пацієнтів з вперше діагностованим ЦД 1 типу було виявлено дефіцит вітаміну D. У 30 % цих пацієнтів були позитивними антитіла — маркери перніціозної анемії, в 24 % — антитіла, характерні для автоімунних хвороб щитоподібної залози, в 10 % — антитіла-маркери целиакії і 2 % мали вітиліго. Виявлено, що частота автоімунних хвороб щитоподібної залози і схильність до целиакії були більшими, а рівень вітаміну D нижчим у пацієнтів з ЦД 1

типу, ніж у здорових осіб контрольної групи. Крім того, пацієнти з аутоімунними хворобами щитоподібної залози мали нижчий рівень вітаміну D порівняно з особами без цих хвороб [21].

Визнано «некласичну» роль $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ при ЦД 1 типу як імуномодулятора, який впливає через рецептор вітаміну D (VDR), наявний на панкреатичних та імунних клітинах. Крім того, численними дослідженнями доведено наявність дефіциту вітаміну D при ЦД 1 типу, а коливання частоти ЦД 1 типу залежно від сезону та географічної широти можна частково пояснити пов'язаною з цим зміною рівня вітаміну D. Ретроспективні дослідження показали зниження частоти ЦД 1 типу за умови профілактики вітаміном D у період вагітності або дитинства [22].

Є дані, що ризик ЦД 1 типу значно знижується у немовлят, які отримують вітамін D пізніше 7-го місяця (відношення шансів – 0,71, 95 % довірчий інтервал – 0,60–0,84), із додозалежним ефектом [29]. У Фінляндії частота ЦД 1 типу має сталу тенденцію до зменшення після активного впровадження в країні з 2003 р. фортифікації вітаміну D протягом усього життя, зокрема під час вагітності, причому більше зниження відзначено у дітей віком до 4 років [23]. Ще одне фінське когортне дослідження з участю 10 366 новонароджених дітей показало, що у разі регулярного вживання дітьми препаратів вітаміну D у дозі 2000 МО/добу протягом першого року життя знижується ризик розвитку ЦД 1 типу майже на 78 %, тоді як діти, які нерегулярно приймали вітамін D, з підозрою на наявність рахіту мали втричі вищий ризик ЦД 1 типу [31]. Вважають, що в дітей та підлітків з ЦД 1 типу вміст глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) – одного з показників якості лікування хвороби може бути зменшений завдяки вживанню вітаміну D навіть без зміни дози інсуліну [24].

Метааналіз, проведений у 2015 р., показав, що хвороба Грейвса, яка є аутоімунною патологією, виникає в 2,24 рази частіше в осіб з низьким рівнем вітаміну D, тобто недостатнє забезпечення вітаміном D може збільшувати ризик розвитку цієї патології [25]. За даними іншого метааналізу, проведеного в 2017 р., зроблено висновок, що рецидиви хвороби Грейвса виникають у 3,3 рази частіше в осіб з низьким вмістом вітаміну D, а рівень у сироватці крові $25(\text{OH})\text{D}$ може бути незалежним фактором ризику для прогнозування рецидивів хвороби після припинення антитиреоїдної терапії [34].

Вплив на злоякісні новоутворення

Відомо, що вітамін D зменшує проліферацію клітин і посилює диференціювання клітин, зупиняє ріст нових кровоносних судин, чинить значну протизапальну дію. В низці досліджень доведено наявність зв'язку між низьким рівнем вітаміну D і підвищеним ризиком раку з найсильнішими доказа-

ми щодо розвитку колоректального раку. У дослідженні Крейтонського університету встановлено, що частота діагностування раку у жінок у постменопаузі, які щодня отримували 1100 МО вітаміну D_3 (і кальцій) протягом 4 років, по завершенні спостереження була на 77 % менше, ніж в осіб, котрі приймали плацебо [26]. Спостережне дослідження із залученням медичних працівників (Professionals Follow-up Study) показало, що в осіб з високими концентраціями вітаміну D була вдвічі меншою частота раку товстої кишки, ніж у тих, хто мав низькі його концентрації [36]. Проведене в 2009 р. у США дослідження серед чоловіків та жінок виявило позитивний вплив на частоту раку підшлункової залози високих концентрацій вітаміну D порівняно з низькими [27].

Дослідження, в якому використовували для профілактики низькі дози вітаміну D, не показало суттєвих змін щодо зменшення частоти деяких видів раку. Так, у жінок, які отримували 400 МО вітаміну D_3 (і кальцій), ризик раку молочної залози не був нижчим порівняно з особами, котрі приймали плацебо [28].

Вплив на серцево-судинну систему

Е. Theodoratou зі співавт. [29] припускають, що низький рівень $25(\text{OH})\text{D}$ є незалежним чинником ризику серцево-судинних подій. Автори пояснюють це тим, що як VDR, так і 1α -гідроксилаза, відповідальна за активацію вітаміну D, експресуються в кардіоміоцитах та інших клітинах серцево-судинної системи [30]. Дослідження також довели безпосередній вплив активної форми вітаміну D – $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ на серцево-судинну систему завдяки зменшенню запалення, контролю активності деяких металопротеїназ, які беруть участь у кальцифікації судин [31], та поліпшенню ендотеліальної функції, зокрема у хворих на цукровий діабет 2 типу [32].

Вплив на вірусні інфекції

Японські дослідники проаналізували вплив дефіциту вітаміну D на ризик грипу у великій когорті працівників і показали, що, незважаючи на те, що концентрація $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові помітно не впливала на епізоди грипу, достатнє забезпечення вітаміном D (≥ 30 нг/мл) серед невакцинованих осіб асоціювалося із значно меншим ризиком інфекції (відношення шансів – 0,14, 95 % довірчий інтервал – 0,03–0,74) [33].

Інші впливи

У вагітних жінок споживання вітаміну D більше 2 міс значно зменшило ризик народження дітей, малих для свого гестаційного віку (SGA), порівняно із вагітними жінками, які його не отримували [44].

Дослідження, присвячене вивченню можливого впливу вітаміну D на андрогенну і локальну алопе-

цію, показало, що вміст VDR у тканинах був нижчим у хворих жінок і чоловіків з обома видами алопеції порівняно з контрольною групою. Це дало підстави припустити важливу роль VDR у патогенезі андрогенної та локальної алопеції [34].

А. G. Pittas зі співавторами [35] показали, що вітамін D може знизити ризик цукрового діабету 2 типу: в осіб віком 65 років і старше, які отримували 700 МО вітаміну D (і кальцій), упродовж 3 років спостерігали менше підвищення рівня глюкози в плазмі натще порівняно з тими, хто отримував плацебо.

Норвезьке дослідження показало позитивний вплив високих доз вітаміну D (20 000 або 40 000 МО щотижня) на стан депресії (за шкалою симптомів депресії) в осіб із надмірною масою тіла, які отримували таке лікування протягом року, порівняно з тими, хто отримував плацебо [36].

Клінічні вияви дефіциту вітаміну D

Дефіцит вітаміну D має різні вияви з боку кісток та інших органів і систем. Основним ускладненням цього патологічного стану є так званий харчовий рахіт — розлад, який характеризується патологією диференціації хондроцитів і мінералізації ростової пластинки, а також дефектом мінералізації кісток унаслідок дефіциту вітаміну D та/або низького споживання кальцію.

У консенсусних рекомендаціях щодо профілактики і лікування рахіту, зумовленого недостатнім забезпеченням організму вітаміном D, наведено клінічні особливості цього стану [37]:

кісткові ознаки та симптоми:

- набряклі зап'ястя і щиколотки;
- затримка закриття тім'ячка (зазвичай закрите до 2 років);
- затримка прорізування зубів (різців до 10-го місяця немає, молярів — до 18-го місяця);
- деформація ніг (*genu varum*, *genu valgum*, деформація *windswept* (одне коліно має вальгусну, а інше — варусну деформацію);
- рахітний розарій (розширені костохондральні суглоби ребер — вузликівість у костохондральних стиках);
- виступний великий лоб;
- пом'якшення кісток черепа, зазвичай помітне при пальпації черепних швів у перші 3 міс);
- біль у кістках, неспокій та дратівливість;

рентгенографічні особливості:

- метафізи розширені, розріджені, з грубими трабекулярними змінами;
 - розширені ростові пластини;
 - остеопенія;
 - деформації таза, зокрема звуження виходу з нього (під час пологів є ризик механічної перешкоди для проходження плода та його смерті);
 - у перспективі прогресування деформацій до клінічно наявних;
 - перелом за мінімальної травми;
- некісткові вияви:*

- гіпокальціємічні напади і тетанія;
- гіпокальціємічна дилатаційна кардіоміопатія (серцева недостатність, аритмія, зупинка серця, смерть);
- затримка росту і погане лінійне зростання;
- затримка грубих рухових (фізичних) навичок з м'язовою слабкістю;
- підвищений внутрішньочерепний тиск.

Хоча формування рахіту залежить не лише від забезпеченості організму вітаміном D і кальцієм, а і від дефіциту вітамінів A, B₁, C, мікроелементів (цинк, мідь, магній, кобальт), дефіцит кальциферолу при формуванні цієї патології є визначальним.

Клінічні та біохімічні вияви рахіту залежать від ступеня і тривалості дефіциту вітаміну D і, як наслідок, — від порушень кальцієвого обміну. Традиційно виділяють три стадії розвитку рахіту.

Стадія 1. Остеопенія з гіпокальціємією, нормальний вміст у сироватці фосфору (P), паратгормону (ПТГ), помірно підвищена активність лужної фосфатази (ЛФ), каналіцева реабсорбція Ca і P нормальна. Ця стадія є минулою.

Стадія 2. Виявляється підвищеним рівнем у крові ПТГ, що забезпечує нормалізацію на певному етапі рівня Ca в сироватці крові внаслідок демінералізації кісток, супроводжується болем у них (вміст Ca в сироватці крові може бути нормальним чи вже зниженим). Величина співвідношення Ca: P — 3:1 або 4:1 (у нормі — 2:1), підвищена активність ЛФ, каналіцева реабсорбція Ca збільшена, P — знижена. Це призводить до гіперамінацидурії, втрати P із сечею, збільшення активності кислої фосфатази. На рентгенограмі спостерігають ознаки остеопорозу, зміни метафізів та епіфізів кісток.

Стадія 3. Розвивається за тяжкого тривалого дефіциту вітаміну D. Характерне зниження рівня в сироватці крові Ca і P, підвищення вмісту ЛФ і ПТГ, гіпоаміноацидурія. Спостерігають неврологічні аномалії у вигляді гіпотонії, активних симптомів Труссо, Хвостека, слабкості дихальних м'язів із задишкою, хрипами. На рентгенограмах кісток — значні остеопоротичні зміни.

Причинами рахіту можуть бути також інші патологічні стани, зокрема дефекти утворення 1,25(OH)₂D, спадковий вітамін D-резистентний (або залежний) рахіт I типу (мутація, яка знижує активність ниркової гідроксилази), резистентність органів-мішеней до 1,25(OH)₂D (спадковий вітамін D-залежний рахіт II типу внаслідок мутації у генах VDR), сімейний, X-зчеплений гіпофосфатемічний рахіт (дефект ниркових каналців у транспорті P), хронічне захворювання нирок, синдром Фанконі тощо.

Діагностика дефіциту вітаміну D

Традиційно до груп ризику щодо дефіциту вітаміну D відносять дітей, вагітних жінок та осіб похилого віку. Крім того, кандидатами на проведення скринінгу на дефіцит вітаміну D є діти і дорослі з такими патологічними станами, як:

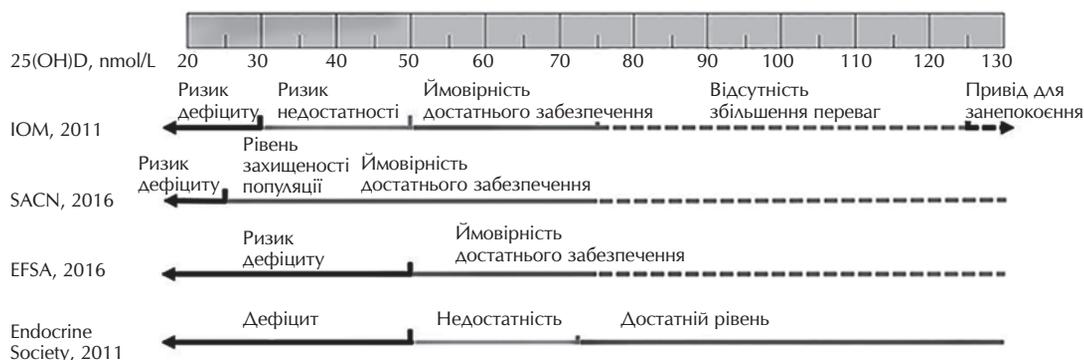


Рис. 4. Порогові показники концентрації 25(OH)D для визначення дефіциту, недостатності та достатнього забезпечення вітаміном D [3]: IOM — Інститут медицини (США); SACN — Науково-консультативний комітет з питань харчування; EFSA — Європейський орган з безпеки харчових продуктів; Endocrine Society — Ендокринологічне товариство. Штрихові лінії показані для діапазонів 25(OH)D, в яких група з консенсусу не мала прямих доказів щодо дефіциту, достатності вітаміну D або ризику заподіяння шкоди від його високого вмісту в організмі

- рахіт;
- остеомаліяція;
- остеопороз;
- хронічна хвороба нирок;
- печінкова недостатність;
- синдроми мальабсорбції (муковісцидоз, запальні захворювання кишечника, хвороба Крона, стан після бариатричної хірургії, радіаційний ентерит);
- гіперпаратиреоз;
- гіпокальціємія;
- надлишкова маса тіла;
- нетравматичні переломи в анамнезі;
- гранулематози (саркоїдоз, туберкульоз тощо).

Також дефіцит вітаміну D може мати місце у вагітних жінок та жінок, які годують груддю, хворих з деякими видами лімфом, осіб, котрі вживають певні лікарські препарати, які збільшують катаболізм 25(OH)D, зокрема протисудомні, глюкокортикоїди, препарати від СНІДу, холестирамін, протигрибкові (наприклад, кетоконазол).

Чинниками ризику дефіциту вітаміну D (розвитку рахіту) вважають життя в північних широтах (> 30°), темне забарвлення шкіри, зниження впливу сонячних променів, для немовлят — дефіцит вітаміну D у матері під час вагітності, дієти з низьким вмістом Ca, P і вітаміну D (наприклад, пізніе грудне вигодовування, «безмолочні», безлактозні дієти), макробіотичні, суворі веганські дієти, дієти з високим вмістом фітинової кислоти (наприклад, споживання чапати), тривале парентеральне харчування в дитинстві з недостатнім довшим постачанням Ca і P, кишкова мальабсорбція, захворювання печінки (зменшення утворення 25(OH)D₃) і жовчного міхура (близько 80 % вітаміну D всмоктується в тонкому кишечнику за умови нормальної секреції жовчі), прискорення метаболізму 25(OH)D унаслідок індукції ферменту, зокрема антиконвульсантами.

Для визначення стану забезпечення організму вітаміном D і діагностики його дефіциту рекомендо-

вано визначати вміст у сироватці крові 25(OH)D, який є основною формою вітаміну D, має період напіврозпаду 2–3 тиж, на відміну від 1,25(OH)₂D, в якого період напіврозпаду становить близько 4 год і концентрація в сироватці крові в 1000 разів нижча, ніж 25(OH)D. Рівень 1,25(OH)₂D у крові регулюється вмістом ПТГ, Ca та P і може бути нормальним або навіть підвищеним у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D унаслідок вторинного гіперпаратиреозу. Тому вимірювання рівня 1,25(OH)₂D не відображує стан вітаміну D. Цей показник корисний лише при набутих і спадкових розладах метаболізму 25(OH)D і фосфатів, зокрема при хронічних захворюваннях нирок, спадкових фосфатдефіцитних розладах, онкогенних остеомаліяціях, псевдовітамін-D-дефіцитному рахіті, вітамін-D-резистентному рахіті, а також при хронічних гранулематозних розладах, таких як саркоїдоз і деякі лімфоми [38].

Дефіцит вітаміну D традиційно діагностують при вмісті 25(OH)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л), його недостатність — при 21–29 нг/мл (52,5–72,5 нмоль/л). Достатньою вважають забезпеченість вітаміном при рівні 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л).

У рекомендаціях і клінічних настановах різних країн та організацій існують відмінності щодо діапазону вмісту вітаміну D для визначення його дефіциту, недостатності та достатнього забезпечення (рис. 4).

У разі клінічних ознак порушень обміну вітаміну D для діагностування його причини проводять

Таблиця 2
Норми кальцію в крові дітей

| Діти | Загальний Ca | Іонізований Ca ²⁺ |
|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Недоношені | 7,2–9,2 мг/дл (1,8–2,3 ммоль/л) | 5,2–5,8 мг/дл (1,3–1,5 ммоль/л) |
| Доношені раннього віку | 8,0–10,4 мг/дл (2,0–2,6 ммоль/л) | 4,0–5,0 мг/дл (1,0–1,3 ммоль/л) |
| Більш старші діти і підлітки | 8,7–10,8 мг/дл (2,2–2,7 ммоль/л) | 4,6–5,0 мг/дл (1,1–1,3 ммоль/л) |

визначення вмісту в крові загального та іонізованого Са (Ca^{2+}), Р, ПТГ, ЛФ, екскреції Са і Р із сечею, інші дослідження, зокрема рентгенографію, денситометрію тощо.

При оцінці отриманих результатів слід ураховувати вікові нормативи. Зокрема в дітей різного віку норма вмісту Са в крові відрізняється (табл. 2).

Лікування і профілактика дефіциту вітаміну D

Відомо, що природне харчування не забезпечує дитині добову потребу в 400–500 МО вітаміну D, грудне молоко містить близько 30–50 МО/л, коров'яче молоко – 20–30 МО/л, яєчний жовток – 20–50 МО/10 г.

Кандидатами на превентивне лікування вітаміном D пізніше 12-місячного віку у разі відсутності надходження його з їжею є діти із симптомами недостатності вітаміну D в анамнезі, діти та дорослі з високим ризиком дефіциту вітаміну D унаслідок наявності чинників або умов, які знижують синтез або засвоєння вітаміну D, вагітні жінки [48].

М. F. Holick зі співавт. [49] довели, що цільовий діапазон 25(OH)D (> 30 нг/мл) може бути досягнутий у більшості осіб у разі споживання приблизно 1000 МО на добу вітаміну D₃, що для осіб віком 9 років і старше становить четверту частину від верхньої межі його безпечного споживання – 4000 МО на добу за даними National Academy of Sciences–Institute of Medicine [50].

Під час прийому препаратів вітаміну D слід ураховувати можливість впливу деяких препаратів, які погіршують ефективність лікування. Зокрема кортикостероїди можуть зменшити всмоктування кальцію в кишечнику, що призводить до порушення обміну вітаміну D; оскільки вітамін D є жиророзчинним, орлістат і холестирамін можуть знизити його всмоктування, його слід приймати через декілька годин після прийому зазначених препаратів; фенобарбітал і фенітоїн збільшують печінковий метаболізм вітаміну D до неактивних сполук та зменшують засвоєння кальцію, що також погіршує метаболізм вітаміну D [50].

Глобальний консенсус щодо профілактики дефіциту вітаміну D [48] надає рекомендації щодо споживання кальцію для профілактики рахіту:

- для немовлят віком 0–6 та 6–12 міс адекватне споживання кальцію становить відповідно 200 та 260 мг/добу;
- дітям старше 12 міс вміст кальцію в їжі менше 300 мг/добу збільшує ризик рахіту, незалежно від рівня 25(OH)D у сироватці крові;
- дітям старше 12 міс достатнім є споживання кальцію у дозі понад 500 мг/добу, недостатнім – у дозі 300–500 мг/добу, дефіцитом вважають споживання кальцію менше 300 мг/добу.

Для профілактики рахіту та остеомаліції додавання вітаміну D у кількості 400 МО/добу (10 мкг)¹ є достатнім і рекомендується для всіх немовлят від народження до 12-місячного віку незалежно від способу годування. Пізніше 12-го місяця всі діти та дорослі мають задовольняти харчову потребу у вітаміні D через дієту та/або добавки у кількості не менше 600 МО на добу (15 мкг). Проте вважають, що для забезпечення усього потенціалу функцій вітаміну D в організмі, стабільного підвищення рівня у крові 25(OH)D понад 30 нг/мл (75 нмоль/л) може знадобитися щонайменше 1000 МО/добу вітаміну D [49].

Для лікування харчового рахіту мінімальна рекомендована доза вітаміну D становить 2000 МО/добу (50 мкг), яку слід приймати щонайменше 3 міс. Одночасно з вітаміном D рекомендують вживати кальцій у дозі 500 мг/добу з продуктами харчування або у таблетках, незалежно від віку хворого чи його маси тіла.

Група експертів на чолі з М. Holick пропонує починати лікування дефіциту вітаміну D у дітей віком 1–18 років з дози 2000 МО/добу вітаміну D₂ або D₃ протягом принаймні 6 тиж чи з дози 50 000 МО вітаміну D₂ один раз на тиждень упродовж не менше 6 тиж для досягнення рівня 25(OH)D у крові понад 30 нг/мл з переходом на підтримувальну терапію в дозі 600–1000 МО/добу, хоча деяким дітям може знадобитися більша тривалість – 12 тиж і довше. Дорослим з дефіцитом вітаміну D слід вживати 50 000 МО вітаміну D₂ або D₃ один раз на тиждень протягом 8 тиж чи по 6000 МО щодня до досягнення нормального рівня 25(OH)D у крові (> 30 нг/мл) з тривалим прийомом підтримувальної дози 1500–2000 МО/добу. Обґрунтований верхній допустимий рівень споживання вітаміну D для дітей віком до 1 року становить 2000 МО/добу, для дорослих – 10 000 МО/добу [49]. Тривалий прийом (понад 6 років) дорослими по 50 000 МО вітаміну D₂ кожні 2 тиж (3000 МО/добу) не спричиняє негативних змін вмісту кальцію в сироватці крові та ознак токсичності [1].

Особлива категорія – хворі з ожирінням, поширеність якого стрімко зростає в усьому світі та зокрема в Україні. Низка досліджень показали, що ці хворі мають дефіцит вітаміну D або високий ризик його розвитку. З іншого боку, низьке споживання вітаміну D є незалежним чинником ризику ожиріння, що може бути зумовлено впливом $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ на гальмування адипогенезу чи рівень лептину. Отже, ожиріння може бути наслідком недостатності вітаміну D та/або причиною недостатності вітаміну D [52]. Коли хворі з ожирінням зазнають впливу сонячного/ультрафіолетового опромінення або отримують перорально вітамін D₂ у лікувальних дозах, в їх крові рівень

¹ МО вітаміну D еквівалентна 0,025 мкг холе- або ергокальциферолу.

Таблиця 3

Норми споживання вітаміну D, рекомендовані Інститутом медицини (США) та Комітетом практичних настанов [49]

| Вікова група | Рекомендації Інституту медицини | | | Рекомендації Комітету практичних настанов для пацієнтів з ризиком дефіциту вітаміну D | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---|--------------------|--------------------------------------|
| | Адекватне споживання | Середня норма споживання | Рекомендовані харчові норми | Верхній допустимий рівень споживання | Щоденне споживання | Верхній допустимий рівень споживання |
| <i>Немовлята</i> | | | | | | |
| 0–6 міс | 400 МО (10 мкг) | | | 1000 МО (25 мкг) | 400–1000 МО | 2000 МО |
| 6–12 міс | 400 МО (10 мкг) | | | 1500 МО (38 мкг) | 400–1000 МО | 2000 МО |
| <i>Діти</i> | | | | | | |
| 1–3 роки | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 2500 МО (63 мкг) | 600–1000 МО | 4000 МО |
| 4–8 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 3000 МО (75 мкг) | 600–1000 МО | 4000 МО |
| <i>Чоловіки</i> | | | | | | |
| 9–13 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 600–1000 МО | 4000 МО |
| 14–18 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 600–1000 МО | 4000 МО |
| 19–30 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 1500–2000 МО | 10000 МО |
| 31–50 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 1500–2000 МО | 10000 МО |
| 51–70 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 1500–2000 МО | 10000 МО |
| > 70 років | | 400 МО (10 мкг) | 800 МО (20 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 1500–2000 МО | 10000 МО |
| <i>Жінки</i> | | | | | | |
| 9–13 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 600–1000 МО | 4000 МО |
| 14–18 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 600–1000 МО | 4000 МО |
| 19–30 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 1500–2000 МО | 10000 МО |
| 31–50 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 1500–2000 МО | 10000 МО |
| 51–70 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 1500–2000 МО | 10000 МО |
| > 70 років | | 400 МО (10 мкг) | 800 МО (20 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 1500–2000 МО | 10000 МО |
| <i>Вагітні</i> | | | | | | |
| 14–18 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 600–1000 МО | 4000 МО |
| 19–30 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 1500–2000 МО | 10000 МО |
| 31–50 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 1500–2000 МО | 10000 МО |
| <i>Жінки, які годують груддю*</i> | | | | | | |
| 14–18 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 600–1000 МО | 4000 МО |
| 19–30 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 1500–2000 МО | 10000 МО |
| 31–50 років | | 400 МО (10 мкг) | 600 МО (15 мкг) | 4000 МО (100 мкг) | 1500–2000 МО | 10000 МО |

* Потреба для матері – 4000–6000 МО/добу (для забезпечення немовляти, якщо дитина не отримує 400 МО/добу).

25(OH) D зростає не більше ніж на 50 % порівняно з особами без ожиріння. Тому для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D такі хворі мають отримувати принаймні у 2–3 рази вищі дози вітаміну D (понад 6000–10 000 МО/добу), а після досягнення нормального рівня в сироватці крові 25(OH)D – підтримувальну дозу (3 000–6 000 МО/добу).

Для відновлення дефіциту вітаміну D вітамін D₃ є кращим, ніж вітамін D₂ [53]. Причому пероральний прийом вітаміну D швидше відновлює рівень 25(OH)D, ніж внутрішньом'язове його введення.

Найкраще організм забезпечується вітаміном D під час сонячних ванн (ультрафіолетового опромінення). Вплив 1 мінімальної еритематозної дози² (MED) сприяє утворенню в шкірі вітаміну D еквівалентно його пероральному прийому

10 000–25 000 МО (при опроміненні рук і ніг до 0,5 MED утворюється близько 3000 МО).

Серед продуктів харчування найбільша кількість вітаміну D міститься в олії печінки тріски (400–1000 МО в 1 чайній ложці), свіжому вилоченому дикому лососі (600–1000 МО/100 г, в свіжому, вирощеному штучно лососі – в 4 рази менше), грибах шиїтаке, висушених на сонці (в свіжих – в 16 разів менше). Консервовані сардина, скумбрія, лосось, тунець містять до 300 МО/100 г продукту.

Особи віком понад 18 років, які більш ніж 6 років отримували 50 000 МО вітаміну D₂ кожні 2 тиж (еквівалентно 3000 МО/добу), мали нормальний рівень кальцію в сироватці крові за відсутності ознак токсичності [54].

Норми рекомендованого споживання вітаміну D наведено в табл. 3.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА

- Ganji V., Zhang X., Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the U.S. population based on assay-adjusted data // *J Nutr.* – 2012. – Vol. 142(3). – P. 498–507.
- Greene-Finestone L. S., Berger C., de Groh M. et al. 25Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates // *Osteoporos Int.* – 2011. – Vol. 22(5). – P. 1389–1399.
- Roth D. E., Abrams S. A., Aloia J. et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency. – P. a roadmap for action in low – and middle-income countries // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2018. – N 1. – P. 44–79. <https://doi.org/10.1111/nyas.13968>
- Hossein-nezhad A., Holick M. F. Vitamin D for health: A global perspective // *Mayo Clinic. Proceedings.* – 2013. – Vol. 88, N 7. – P. 720–755.
- Gonzalez-Gross M., Valtuena J., Breidenassel C. et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study // *Br. J. Nutr.* – 2012. – Vol. 107(5). – P. 755–764.
- Van Schoor N. M., Lips P. Worldwide vitamin D status // *Best Pract Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 25(4). – P. 671–680.
- Holick M. F. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 266–281. [Doi:10.1056/NEJMra070553](https://doi.org/10.1056/NEJMra070553)
- Holick M. F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116(8). – P. 2062–2072. [Doi:10.1172/JCI29449](https://doi.org/10.1172/JCI29449).
- Haussler M. R., Whitfield G. K., Haussler C. A. et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed // *J. Bone. Miner. Res.* – 1998. – Vol. 13(3). – P. 325–349.
- Norman A. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health // *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 2008. – Vol. 88, N 2. – P. 491S–499S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.491S>
- Pludowski P., Holick M. F., Pilz S. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence // *Autoimmun Rev.* – 2013. – Vol. 12(10). – P. 976–989. [Doi:10.1016/j.autrev.2013.02.004](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.004).
- Hossein-Nezhad A., Holick M. F. Vitamin D for health: a global perspective // *Mayo Clin Proc.* – 2013. – Vol. 88(7). – P. 720–755.
- Riancho-Zarrabeitia L., Cuberia M., Muñoz P. et al. Vitamin D and antiphospholipid syndrome: A retrospective cohort study and meta-analysis // *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* – 2017. [doi:10.1016/j.semarthrit.2017.10.007](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.10.007).
- Garland C. F., Kim J. J., Mohr S. B. et al. Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D // *Am. J. Public Health.* – 2014. – Vol. 104(8). – P. e43–50. [Doi:10.2105/AJPH.2014.302034](https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302034).
- Benachi A., Baptiste A., Taieb J. et al. Relationship between vitamin D status in pregnancy and the risk for preeclampsia: A nested case-control study // *Clin. Nutr.* – 2019. – [doi:10.1016/j.clnu.2019.02.015](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.015).
- Jolliffe D. A., Ganmaa D., Wejse C. et al. Adjunctive vitamin D in tuberculosis treatment: meta-analysis of individual participant data // *European Respiratory Journal.* – 2019. – [DOI:10.1183/13993003.02003-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.02003-2018).
- Hollis B. W., Wagner C. L. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern // *CMAJ.* – 2006. – Vol. 174(9). – P. 1287–1290. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060149>.
- Heaney R. P. 25-Hydroxyvitamin D and calcium absorption // *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 2011. – Vol. 93, N1. – P. 220–221. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004838>.
- Lund R. J., Andress D. L., Amdahl M., Williams L. A., Heaney R. P. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.* – 2010. – Vol. 31. – P. 165–170. <https://doi.org/10.1159/000266204>.
- Nordin B. Ch. Calcium absorption revisited // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92. – P. 673–674. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.30136>.
- Liebman B. From sun & sea: new study puts vitamin D & omega-3s to the test // *Nutrition Action Healthletter.* – 2009. – P. 3–7.
- Harvard School of Public Health Nutrition Source. Vitamin D and health. www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/what-should-you-eat/vitamin-d/index.html. Accessed August 30, 2010.
- Bischoff-Ferrari H. A., Willett W. C., Wong J. B. et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169. – P. 551–561.
- Goldsmith J. R. Vitamin D as an Immunomodulator: Risks with deficiencies and benefits of supplementation // *Healthcare (Basel).* – 2015. – Vol. 3(2). – P. 219–232. [Doi:10.3390/healthcare3020219](https://doi.org/10.3390/healthcare3020219)

² MED – невелика рожевість шкіри через 24 год після впливу опромінення.

- 25 Cantorna M. T., Snyder L., Lin Y. D., Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells // *Nutrients*. — 2015. — Vol. 7 (4). — P. 3011—3021. Doi:10.3390/nu7043011.
- 26 Joshi S., Pantalena L. C., Liu X. K. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A // *Mol. Cell. Biol.* — 2011. — Vol. 31 (17). — P. 3653—3669. Doi:10.1128/MCB.05020—11.
- 27 Efe B., Akdere G., Yorulmaz G. Vitamin D levels in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus and relation ship with organ specific autoimmune disorders // *Endocrine Abstracts*. — 2017. — 49 EP418. DOI:10.1530/endoabs.49.EP418.
- 28 Chakhtoura M., Azar S. T. The role of vitamin d deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus // *Int. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 148673. Doi:10.1155/2013/148673
- 29 Antico A., Tampoia M., Tozzoli R., Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature // *Autoimmun Rev.* — 2012. — Vol. 12 (2). — P. 127—136. Doi:10.1016/j.autrev.2012.07.007.
- 30 Harjutsalo V., Sund R., Knip M., Groop P. H. Incidence of type 1 diabetes in Finland // *JAMA*. — 2013. — Vol. 310(4). — P. 427—428. Doi:10.1001/jama.2013.8399.
- 31 Hyppönen E. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study // *The Lancet*. — Vol. 358, N 9292. — P. 1500—1503.
- 32 Ordoe M., Shojaoddiny-Ardekani A., Hoseinipoor S. H., Miroliai M., Zare-Zardini H. Effect of vitamin D on HbA1c levels of children and adolescents with diabetes mellitus type 1 // *Minerva Pediatr.* — 2017. — Vol. 69(5). — P. 391—395. Doi:10.23736/S0026—4946.16.04145—1.
- 33 Xu M. Y., Cao B., Yin J. et al. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update // *Nutrients*. — 2015. — Vol. 7 (5). — P. 3813—3827. Doi: 10.3390/nu7053813
- 34 Ahn H. Y., Chung Y. J., Cho B. Y. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence // *Medicine (Baltimore)*. — 2017. — Vol. 96 (31). — e7700. Doi:10.1097/MD.0000000000007700.
- 35 Lappe J. M., Travers-Gustafson D., Davies K. M. et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 85. — P. 1586—1591.
- 36 Ahn J., Peters U., Albanes D. et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2008. — Vol. 100. — P. 796—804.
- 37 Tolzenberg-Solomon R. Z., Hayes R. B., Horst R. L. et al. Serum vitamin D and risk of pancreatic cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Screening Trial // *Cancer. Res.* — 2009. — Vol. 69. — P. 1439—1447.
- 38 Chlebowski R. T., Johnson K. C., Kooperberg C. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2008. — Vol. 100. — P. 1581—1591.
- 39 Theodoratou E., Tzoulaki I., Zgaga L., Ioannidis J. P. Vitamin D and multiple health: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials // *BMJ*. — 2014. — Vol. 348. — g2035
- 40 Tishkoff D. X., Nibbelink K. A., Holmberg K. H., Dandu L., Simpson R. U. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knock out cardiomyocyte contractility // *Endocrinology*. — 2008. — Vol. 149. — P. 558—564.
- 41 Zittermann A., Schleithoff S. S., Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification // *Curr Opin Lipidol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 41—46.
- 42 Sugden J. A., Davies J. I., Witham M. D., Morris A. D., Struthers A. D. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels // *Diabet Med.* — 2008. — Vol. 25. — P. 320—325.
- 43 Nanri A., Nakamoto K., Sakamoto N. et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with influenza in case-control study nested in a cohort of Japanese employees // *Clin. Nutr.* — 2017. — Vol. 36 (5). — P. 1288—1293. Doi:10.1016/j.clnu.2016.08.016.
- 44 Rui-xue Tao, Deng-hon Meng, Jing-jing Li et al. Current recommended Vitamin D prenatal supplementation and fetal growth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2018. — Vol. 103 (1). — P. 244—252.
- 45 Fawzi M. M., Mahmoud S. B., Ahmed S. F., Shaker O. G. Assessment of vitamin D receptors in alopecia areata and androgenetic alopecia // *J. Cosmet. Dermatol.* — 2016. — Vol. 15 (4). — P. 318—323. Doi:10.1111/jocd.12224
- 46 Pittas A. G., Harris S. S., Stark P. C., Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 980—986.
- 47 Jorde R., Sneve M., Figenschau Y. et al. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial // *J. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 264. — P. 599—609.
- 48 Munns C. F., Shaw N., Kiely M., Specker B. L., Thacher T. D., Ozono K., Michigami T., Tiosano D., Mughal M. Z., Makitie O., Ramos-Abad L., Ward L., DiMeglio L. A., Atapattu N., Cassinelli H., Braegger C., Pettifor J. M., Seth A., Idris H. W., Bhatia V., Fu J., Goldberg G., Säwendahl L., Khadgawat R., Pludowski P., Maddock J., Hyppönen E., Oduwole A., Frew E., Aguiar M., Tulchinsky T., Butler G., Högl W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets // *Horm. Res. Paediatr.* — 2016. — Vol. 85. — P. 83—106.
- 49 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. — Vol. 96 (7). — P. 1911—1930.
- 50 Ross A., Taylor C., Yaktine A., Del Valle H. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. — Washington, DC: The National Academies Press; 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796828>.
- 51 NIH Office of Dietary Supplements. Dietary supplement fact sheet: vitamin D. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminD.asp>. Accessed August, 4, 2010.
- 52 Holick M. F., Biancuzzo R. M., Chen T. C. et al. D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 677—681.
- 53 Haimi M., Kremer R. Vitamin D deficiency/insufficiency from childhood to adulthood. — P. Insights from a sunny country // *World J Clin Pediatr.* — 2017. — N 6(1). — P. 1—9. Doi:10.5409/wjcp.v6.i1.1.
- 54 Shieh A., Chun R. F., Ma C. et al. Effects of high-dose vitamin D₂ versus D₃ on total and free 25-Hydroxyvitamin D and markers of calcium balance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — Vol. 101 (8). — P. 3070—3078. Doi:10.1210/jc.2016—1871.
- 55 Pietras S. M., Obayan B. K., Cai M. H., Holick M. F. Vitamin D₂ treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — N 169. — P. 1806—1808.

Дефіцит вітаміна D: діагностика, лікування, профілактика

Н. Б. Зелінська

УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, Київ

Обзор посвящен дефициту витамина D, который называют «тихой эпидемией», всемирной проблемой здравоохранения. Дефицит витамина D вызывает не только патологию костно-мышечной системы, но и широкий спектр острых и хронических заболеваний различных органов и систем. Приведены данные о наличии и тяжести дефицита витамина D в разных странах, факторы, которые влияют на его возникновение и течение. Описаны процессы физиологического обмена витамина и роль различных факторов в обеспечении этим витамином организма человека. В течение последних десятилетий было накоплено достаточно данных, которые позволили считать витамин D гормоном, действующим через собственные специфические рецепторы во многих тканях организма. Освещены функции витамина D и его значение для профилактики различных заболеваний: опорно-двигательного аппарата, инфекционных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, неврологических, кожных, желудочно-кишечных, респираторных, некоторых эндокринных заболеваний, болезней матери и ребенка. Такое действие реализуется благодаря воздействию не только на обмен кальция, но и на процессы, не связанные с этим обменом, в частности описано влияние на иммунную систему, сердечно-сосудистую систему, вирусные инфекции, злокачественные новообразования и др.

Подробно указаны клинические и рентгенологические проявления дефицита витамина D, описаны клинические, биохимические и гормональные характеристики и стадии развития пищевого рахита.

В диагностике дефицита витамина D охарактеризованы группы риска на проведение скрининга на состояние обеспеченности организма этим витамином. Приводятся лабораторные критерии нормального обеспечения витамином D, его недостаточности дефицита. Даны практические рекомендации по профилактике и лечению дефицита витамина D у детей разного возраста и взрослых, в том числе при наличии ожирения. Указываются нормы потребления витамина D, его продолжительность.

Ключевые слова: витамин D, дефицит, рахит, профилактика, лечение.

Vitamin D deficiency: diagnosis, treatment, prevention

N. B. Zelinska

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation
of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

The review addresses vitamin D deficiency, which is called a silent epidemic, a worldwide health problem that causes not only pathology of the musculoskeletal system, but also a wide range of acute and chronic diseases of various organs and systems. Data on the status and severity of vitamin D deficiency in different countries are presented, as well as the factors that influence its existence. The processes of physiological metabolism of vitamin D, the role of various factors in providing this vitamin to the human organism are described. Over the past decades, enough data has been accumulated that allowed us to consider vitamin D as a hormone that acts through its own specific receptors in many body tissues. The various functions of vitamin D and its role in the prevention of many diseases are presented: pathologies of the musculoskeletal system, infectious, autoimmune, cardiovascular, neurological, skin, gastrointestinal, respiratory, some endocrine diseases, mother and child diseases. This action is not only due to the effect on calcium metabolism but also is not related to this metabolism. In particular, the effect on the immune system, malignant formations, cardiovascular system, viral infections, etc. is described. Clinical and radiological manifestations of vitamin D deficiency are discussed in detail, the clinical, biochemical and hormonal characteristics and stages of development of alimentary rickets are described.

In the diagnosis of vitamin D deficiency, risk groups for screening for the condition of the body's supply of this vitamin are characterized. Laboratory criteria for the normal provision of vitamin D, its deficiency and deficiency are provided. Practical recommendations are given for the prevention and treatment of vitamin D deficiency in children of different ages and adults, including in the presence of obesity. Vitamin D intake rates and duration are indicated.

Key words: vitamin D, deficiency, rickets, prevention, treatment.