

# АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ

---

## МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D. СКЕЛЕТНЫЕ И МЫШЕЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов. В организме человека витамин D синтезируется из провитамина под влиянием ультрафиолетовых лучей солнечного света при облучении кожи. Его содержание в основных продуктах питания невелико.

Витамин D, поступающий из продуктов питания и пищевых добавок, а также образующийся в коже при пребывании на солнце, биологически инертен. Для его превращения в активный метаболит, который впоследствии связывается со специфическими рецепторами в тканях, необходимы две последовательных реакции гидроксирования: вначале в печени нативный витамин D под влиянием 25-гидроксилазы превращается в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], или кальцитиол. Затем в различных тканях (преимущественно в почках) кальцитиол дополнительно гидроксимируется под действием фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) с образованием физиологически активного 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], известного как кальцитриол (рис. 1) [5].

Кальцитриол также называют D-гормоном, так как ему присущ ряд свойств гормонов.

- Эффекты кальцитриола проявляются в крайне малых концентрациях — от  $10^{-6}$  до  $10^{-12}$  моль/л.
- Воздействие кальцитриола на клетки-мишени осуществляется через цитоплазматические белковые рецепторы и внутриклеточные вторичные посредники (мессенджеры).
- Эффекты кальцитриола на уровне клеток реализуются путем изменения скорости ферментативного катализа метаболических реакций либо синтеза внутриклеточных ферментов, хотя сам гормон не является ни ферментом, ни коферментом.



**Рис. 1.** Метаболизм витамина D и его биологические функции

Между гормоном и железами/тканями, в которых он вырабатывается, существует как прямая, так и обратная связь, объединяющая их в общую систему.

Уровень кальцитриола в крови зависит от активности почечной  $1\alpha$ -гидроксилазы. Синтез этого фермента, в свою очередь, контролируется паратгормоном (ПТГ), фактором роста фибробластов 23 (FGF23) и самим кальцитриолом по принципу обратной связи. Уменьшению образования активной формы витамина D способствует стимуляция фермента 24-гидрокси-

лазы (CYP24A1), которая превращает кальцитриол в неактивную водорастворимую кальцитроевую кислоту, в дальнейшем выводимую из организма с желчью. FGF23, секретируемый преимущественно остеоцитами в ответ на повышение уровня D-гормона и рост концентрации фосфатов в крови, способствует активации 24-гидроксилазы [5].

Классическими мишенями действия активного D-гормона являются кишечник, почки, паращитовидные железы и костная ткань. Витамин D играет значимую роль в абсорбции кальция и фосфора в кишечнике и поддержании их необходимого уровня в крови для обеспечения минерализации костной ткани и предотвращения гипокальциемии. В одномоментных исследованиях при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови ниже 50 нмоль/л ускорялось костное ремоделирование и наблюдался рост уровня ПТГ, ниже 25 нмоль/л — нарушалась минерализация костной ткани. Низкий уровень витамина D также ассоциируется с повышенным риском переломов костей (см. раздел «Эффективность витамина D в профилактике падений и переломов»).

Достаточный уровень витамина D при отсутствии генетически обусловленной резистентности к нему предотвращает развитие рахита у детей и остеомалации у взрослых. Витамин также необходим для роста костей и костного ремоделирования, в частности, обеспечения работы клеток — остеобластов и остеокластов. Витамин D вместе с препаратами кальция применяется для профилактики и комплексного лечения остеопороза.

Согласно мнению ряда исследователей, функции витамина D не ограничены только контролем кальций-фосфорного обмена. Он также влияет и на другие физиологические процессы в организме, в частности, на клеточный рост, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление [5]. Витамин D регулирует экспрессию большого количества генов, кодирующих белки, участвующие в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток. В ядрах многих клеток имеются рецепторы витамина D, в некоторых клетках и тканях присутствует собственная 1 $\alpha$ -гидроксилаза, способная поддерживать необходимую внутриклеточную концентрацию 1,25(OH)<sub>2</sub>D для «собственных нужд» клетки.

Дефицит витамина D может способствовать развитию слабости в мышцах проксимальных отделов конечностей, замедлению скорости ходьбы, трудности при вставании из положения сидя или на корточках, а также при подъеме тяжелых предметов [8]. Типичные клинические особенности витамин D-зависимой миопатии — «утиная» походка (вразвалочку) и равномерное уменьшение мышечной массы (атрофия мышц) с сохранением чувствительности и глубоких сухожильных рефлексов. Вместе с тем мышечная слабость может не сопровождаться другими специфическими симптомами [4].

При электромиографическом исследовании больных с дефицитом витамина D описаны укорочение полифазных двигательных потенциалов и снижение их амплитуды, соответствующие картине миопатии. Однако эти изменения имеют неспецифический характер и могут наблюдаться при других мышечных заболеваниях, например при полимиозите [3]. Скорость проводимости нервных импульсов также может быть снижена. Подобная миопатия описывалась у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек и с синдромом мальабсорбции, которые обычно ассоциируются с тяжелым дефицитом витамина D. Симптомы заболевания поддаются коррекции витамином D, что подтверждает его этиологическую роль в развитии миопатии [13].

Данные наблюдений показывают связь между обеспеченностью витамином D и физическими возможностями человека. Среди мужчин и женщин старше 60 лет, участвовавших в исследовании NHANES III, лица с высоким сывороточным уровнем 25(OH)D (до 94 нмоль/л) быстрее проходили расстояние в 8 футов и поднимались с кресла, чем индивидуумы с более низким уровнем витамина D (особенно менее 60 нмоль/л), независимо от уровня повседневной физической активности [1].

В голландском проспективном исследовании Study of Aging Amsterdam низкий уровень 25(OH)D являлся предиктором снижения силы сжатия кисти и уменьшения мышечной массы конечностей у пожилых мужчин и женщин в течение последующих трех лет [14]. Комбинированный прием витамина D и кальция в течение 8 нед наблюдавшимися амбулаторно пожилыми женщинами с сывороточным уровнем 25(OH)D менее

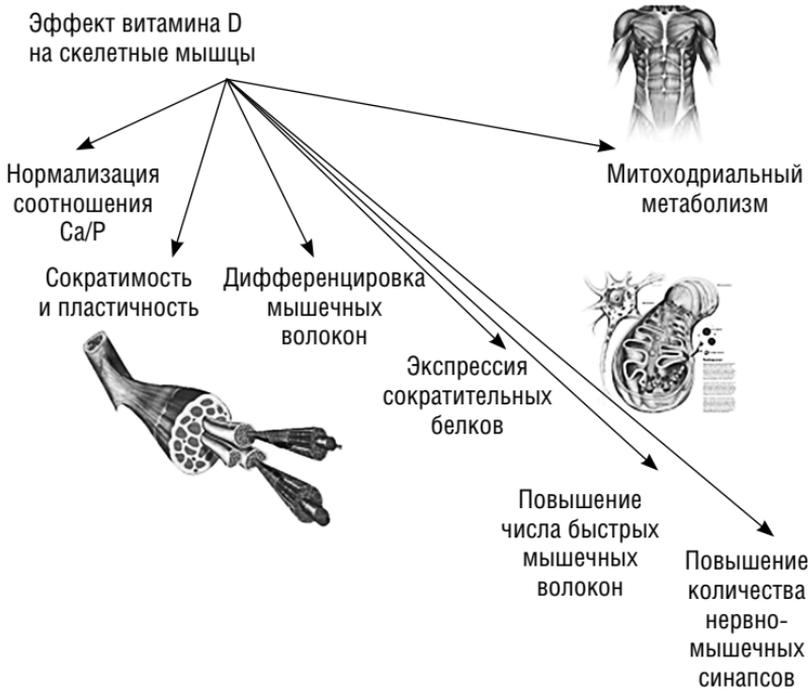
50 нмоль/л уменьшал раскачивание тела при ходьбе на 9% по сравнению с пациентами, принимавшими только препараты кальция [7]. Прием такой же комбинации витамина D с кальцием в течение 12 нед улучшал функциональное состояние опорно-двигательного аппарата пожилых людей с уровнем 25(ОН)D менее 50 нмоль/л, проживающих в домах для престарелых [2]. В другом исследовании среди пожилых людей с уровнем 25(ОН)D менее 30 нмоль/л прием витамина D по сравнению с плацебо значимо укорачивал время реакции, улучшал совокупные физические возможности и ровность походки [6].

Биопсия мышц у взрослых с выраженным дефицитом витамина D показала атрофию мышечных волокон преимущественно II типа («волокон быстрой реакции»), которые активируются первыми при необходимости предотвращения падения. Этот факт объясняет склонность к падениям пожилых людей с недостаточностью витамина D. Гистологическое исследование мышц у таких пациентов показало также увеличение межволоконных пространств, жировую инфильтрацию, фиброз и накопление гранул гликогена [11, 15].

Целью нескольких исследований было изучение влияния восполнения дефицита витамина D на состав мышечных волокон. В небольшом неконтролируемом исследовании при изучении биопсийного материала, полученного от пожилых женщин после лечения альфакальцидолом и препаратами кальция в течение 3–6 мес, было показано увеличение количества и объема мышечных волокон IIa типа [12]. В рандомизированном контролируемом исследовании у пожилых пациентов, перенесших инсульт, было выявлено, что в течение 2-летнего периода лечение витамином D<sub>2</sub> в суточной дозе 1000 МЕ значительно увеличивало долю и средний диаметр мышечных волокон II типа; при этом отмечалась корреляция между сывороточным уровнем 25(ОН)D и диаметром мышечных волокон [10]. Эффекты витамина D в отношении мышц суммированы на рис. 2.

Наиболее частыми причинами дефицита/недостаточности витамина D являются [9]:

- снижение синтеза витамина в коже людей, пользующихся солнцезащитными кремами, пожилых людей, людей с



**Рис. 2.** Влияние витамина D на скелетные мышцы

темным цветом кожи, а также при недостаточной инсоляции;

- низкая биодоступность витамина D для больных с синдромом мальабсорбции или с ожирением;
- повышенный катаболизм и/или потери витамина D у пациентов с нефротическим синдромом, хронической сердечной недостаточностью, при приеме антиконвульсантов;
- снижение синтеза 25(OH)D при печеночной недостаточности;
- снижение синтеза 1,25(OH)<sub>2</sub>D при хронической болезни почек 3–5-й стадии, рахите, онкогенной остеомалации, X-сцепленной гипофосфатемии, аутосомно-доминантной гипофосфатемии; при беременности и лактации.

Таким образом, исследования последних десятилетий убедительно подтверждают значимость витамина D для нормального функционирования мышечной и костной ткани.