



Якубова Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальные акценты витамина D для «золотого» возраста*

Подана: 10.01.2022

Принята: 28.01.2022

Контакты: yankovliuda@yandex.by

Резюме

Целью данного обзора было представить результаты исследований, указывающих на значимость эффектов и уровня витамина D для организма, особенно в «золотом» возрасте.

Известно, что реализация эффектов витамина D в организме происходит с участием «негеномного» и «геномного» механизмов. Рецепторы витамина D (VDR) были обнаружены более чем в 40 типах тканей и клеток организма. В обзоре приведены результаты ряда исследований, подтверждающих протективное значение оптимизации уровня витамина D в организме для снижения риска развития многих заболеваний, в том числе влияние на течение и исход COVID-19, а также исследований, указывающих на взаимосвязь уровня витамина D в крови с процессами старения. Рассмотрены рекомендуемые на сегодняшний день профилактические и терапевтические дозы приема холекальциферола, алгоритм его назначения пациентам с артериальной гипертензией. Подчеркивается необходимость персонифицированного выбора целевого уровня витамина D в крови с учетом заболеваний и его исходного уровня у пациента.

Ключевые слова: витамин D, холекальциферол, плейотропные эффекты, пожилой возраст

* На правах рекламы.

Yakubova L.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Actual Vitamin D Accents for the Golden Age Population*

Submitted: 10.01.2022

Accepted: 28.01.2022

Contacts: yankovliuda@yandex.by

Abstract

The purpose of this review was to present the results of studies indicating the significance of vitamin D effects and levels in the body, especially among the golden age population. It is known that the implementation of vitamin D effects in the body proceeds with the involvement of both non-genomic and genomic mechanisms. Vitamin D receptors (VDRs) have been found in over 40 types of tissues and cells in the body. The review presents the results of several studies confirming the protective value of optimizing the level of vitamin D in the body in order to reduce the risk of developing many diseases, including the effect on the course and outcome of COVID-19, as well as studies indicating a relationship between blood vitamin D levels and aging. The currently recommended prophylactic and therapeutic doses of cholecalciferol intake, the algorithm for its appointment to patients with arterial hypertension are described. The author emphasizes the need for a personalized choice of the target vitamin D blood levels taking into account patient conditions and baseline vitamin D blood levels.

Keywords: vitamin D, cholecalciferol, pleiotropic effects, old age

Самым популярным витамином последнего десятилетия смело можно назвать витамин D, и это факт, который подтверждает медицинская база публикаций PubMed. Так, за последние 100 лет (1922–2021 гг.) можно найти ссылки на более чем 93 500 публикаций о витамине D, из них больше половины – 46 862 – за последние 10 лет (2011–2021 гг.). Чем вызван такой интерес ученых к одному из 13, а по некоторым данным – даже из 20 витаминов? Приобретает ли особую значимость этот витамин для лиц пожилого возраста, который автор данной публикации назвал «золотым» возрастом, требующего бережного отношения и в то же время отличающегося твердостью, ассоциирующегося с «золотой осенью» в возрастном аспекте и временем года, наиболее нуждающимся в витамине D?

Целью данного обзора было представить результаты исследований, указывающих на значимость эффектов и уровня витамина D для организма, особенно в «золотом» возрасте.

Согласно документу «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь» [1] нормой физиологической потребности в витамине D для лиц в возрасте 60 лет и старше считается 15 мкг/сутки (600 ME). Однако данные обследования 2757 жителей Республики Беларусь в возрасте ≥60 лет показали выраженный

дефицит ежедневного потребления витамина D – 2,1–3,8 мкг/сутки [2]. Результаты нашего исследования 304 человек в возрасте $54 \pm 10,2$ года показали, что у 95,4% опрошенных установлен ежедневный дефицит потребления витамина D с продуктами питания [3]. Таким образом, в Республике Беларусь абсолютное большинство населения имеет дефицит ежедневного потребления витамина D с продуктами питания.

По данным публикаций последних лет, дефицит витамина D в организме имеют свыше 1 миллиарда людей в мире [4], а частота его встречаемости в белорусской популяции составляет 73,7% среди женщин и 61,7% среди мужчин [5]. Почему каждому стоит стремиться оптимизировать уровень витамина D в организме – становится понятно, если ознакомиться с его патофизиологическими механизмами влияния на развитие и прогрессирование ряда состояний и заболеваний. Реализация эффектов витамина D в организме происходит с участием «негеномного» и «геномного» механизмов. Рецепторы витамина D (VDR) были обнаружены более чем в 40 типах тканей и клеток, включая гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиальные клетки, кардиомиоциты, в иммунных клетках, тромбоцитах, в головном мозге и других внутренних органах [6]. Активация VDR происходит преимущественно кальцитриолом, имеющим в 100 раз большее сродство к VDR, чем кальцидиол. В таблице представлено влияние витамина D на органы и ткани. Установлена регуляторная роль кальцитриола в процессах клеточного роста и дифференцировки, ДНК-репарации, апоптоза, иммуномодулирования, ангиогенеза, инициирования системного воспаления, поддержании стабильности генома человека и участии в развитии ряда состояний и заболеваний: костно-мышечной системы (рахит, остеопороз, полимиалгия и др.), новообразований (рак предстательной железы, молочной железы, колоректальный рак и др.), нервно-психических заболеваний (депрессия, аутизм, рассеянный склероз, шизофрения и др.), сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия (АГ), преэклампсия, ишемическая болезнь сердца и др.), сахарного диабета, метаболического синдрома, заболеваний органов дыхания (острые респираторные инфекции (ОРИ), COVID-19, бронхиальная астма и др.), аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.).

К настоящему времени выполнено множество высокодоказательных исследований, подтверждающих протективное значение оптимизации уровня витамина D в организме для снижения риска переломов шейки бедра, рака молочной железы, колоректального рака, сахарного диабета 2-го типа, острых респираторных инфекций, COVID-19, хронической болезни почек, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Крона, язвенного колита и др. Особую актуальность приобретают результаты недавно выполненных исследований, которые свидетельствуют о негативном влиянии сниженного уровня витамина D в организме, особенно при коморбидных состояниях, на течение и исход COVID-19. Так, при уровне витамина D в крови <20 нг/мл ($n=179$) коморбидность была у 80% и смертность при заболевании COVID-19 составила 98,0%, в то время как при уровне витамина D в крови >30 нг/мл коморбидность была только 18,8%, а смертность – 4,1%. К факторам риска летального исхода при COVID-19 отнесли возраст ≥ 50 лет, мужской пол, наличие коморбидности, недостаточность и дефицит витамина D. Шанс смертельного исхода возрастает при недостаточности в 7,63 раза, а при дефиците – в 10,12 раза по сравнению с пациентами с нормальным уровнем витамина D в крови (с учетом возраста, пола и коморбидности) [7].

Влияние кальцитриола на органы и ткани
Effects of calcitriol on organs and tissues

Орган, система	Эффекты витамина D
Кишечник	Всасывание кальция
Костная ткань (остеобласты, остеокласты)	Ремоделирование кости (костеобразование, минерализация костной ткани, резорбция кости)
Паращитовидные железы	Предотвращение гиперплазии паращитовидных желез, подавление секреции паратормона
β-клетки островков Лангерганса	Стимуляция секреции инсулина, повышение толерантности к глюкозе
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система	Регулирование активности ренина и ангиотензина II, контроль объема крови, регуляция артериального давления, предупреждение развития АГ
Сердечно-сосудистая система	Влияние на функцию эндотелия, синтез натрийуретического предсердного гормона; ингибирование атерогенеза и предупреждение развития атеросклероза; регуляция артериального давления, сократительной функции миокарда; участие в процессах свертывания крови и фибринолиза
Иммунная система	Участие в дифференциации иммунных клеток; иммуномодулирующий эффект, иммунологический контроль; активация функции макрофагов, синтеза антимикробных пептидов
Мышечная система	Регуляция функций скелетной мускулатуры, поддержание мышечного тонуса, контроль равновесия и координации движений
Головной мозг	Положительное влияние на ментальные, когнитивные функции; уменьшение симптомов депрессии, рассеянного склероза; предупреждение развития болезни Альцгеймера, Паркинсона
Кожа	Дифференцировка кератоцитов, рост и восстановление волос
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла, противоопухолевый эффект, снижение риска развития рака (доказательная база для рака молочной железы, толстого кишечника, поджелудочной железы, предстательной железы, эндометрия, яичников, пищевода, желудка, мочевого пузыря, ходжкинской и неходжкинской лимфом)
Репродуктивная система, процессы старения	Способствует созреванию яйцеклеток, сперматозоидов, поддержанию нормальной функции половых желез, тормозит процессы старения (геронтопротекция)

Активно ведется поиск возможностей профилактики развития возраст-ассоциированных заболеваний и процессов старения. В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о связи между длиной теломер и риском развития этих заболеваний. Теломерами называют специализированные концевые районы линейной хромосомной ДНК, состоящие из многократно повторяющихся коротких последовательностей гексануклеотидов и специфических белков. Длина теломерного участка хромосомы человека составляет от 5000 до 20 000 пар нуклеотидов. При достижении критической длины теломера (менее 2000 пар нуклеотидов) в клетке наступает резкое нарушение метаболических процессов, результатом чего является гибель клетки. В настоящее время известен ряд факторов, ассоциирующихся с увеличением скорости укорочения теломер: низкий уровень физической активности, высокое содержание поваренной соли в пище, продолжительность сна, курение табака, хронический психологический стресс и др. В то же время продолжается поиск лекарственных препаратов, которые способны остановить и/или замедлить скорость укорочения теломер. Получены данные в отношении омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, витамина D, B₁₂ и др. [8].

В ряде исследований установлена прямая корреляционная взаимосвязь между концентрацией витамина D в сыворотке крови и длиной теломер лейкоцитов [9]. Так, в исследовании с участием 2160 женщин разница в длине теломер при уровне витамина D в крови $124 \pm 37,3$ ммоль/л и $40,9 \pm 11$ ммоль/л составила 107 пар оснований ($p=0,0009$), что эквивалентно 5 годам старения теломер в исследуемой выборке пациентов [9]. Кроме того, у женщин, использовавших добавки витамина D ($n=700$), длина теломер оказалась большей, чем у женщин, которые их не использовали, однако это различие статистически недостоверно [9]. Аналогичными были и результаты другого исследования с включением 1424 женщин [10]. Кроме того, в рамках указанного исследования авторы установили, что общее потребление кальция является важным модификатором связи «концентрация витамина D – длина теломер лейкоцитов», т. к. большая длина теломер регистрировалась у лиц с низким потреблением кальция.

Таким образом, очевидна многогранность роли витамина D как в регуляции физиологических процессов, так и в формировании патологических состояний. Низкая обеспеченность организма витамином D служит значимым фактором риска в развитии и прогрессировании целого ряда патологических состояний и заболеваний. Соответственно, своевременная диагностика и коррекция D-гиповитаминоза в организме имеет большое профилактическое значение и может быть мощным недостающим фактором активной терапии при коморбидности заболеваний, число которых возрастает в «золотом» возрасте.

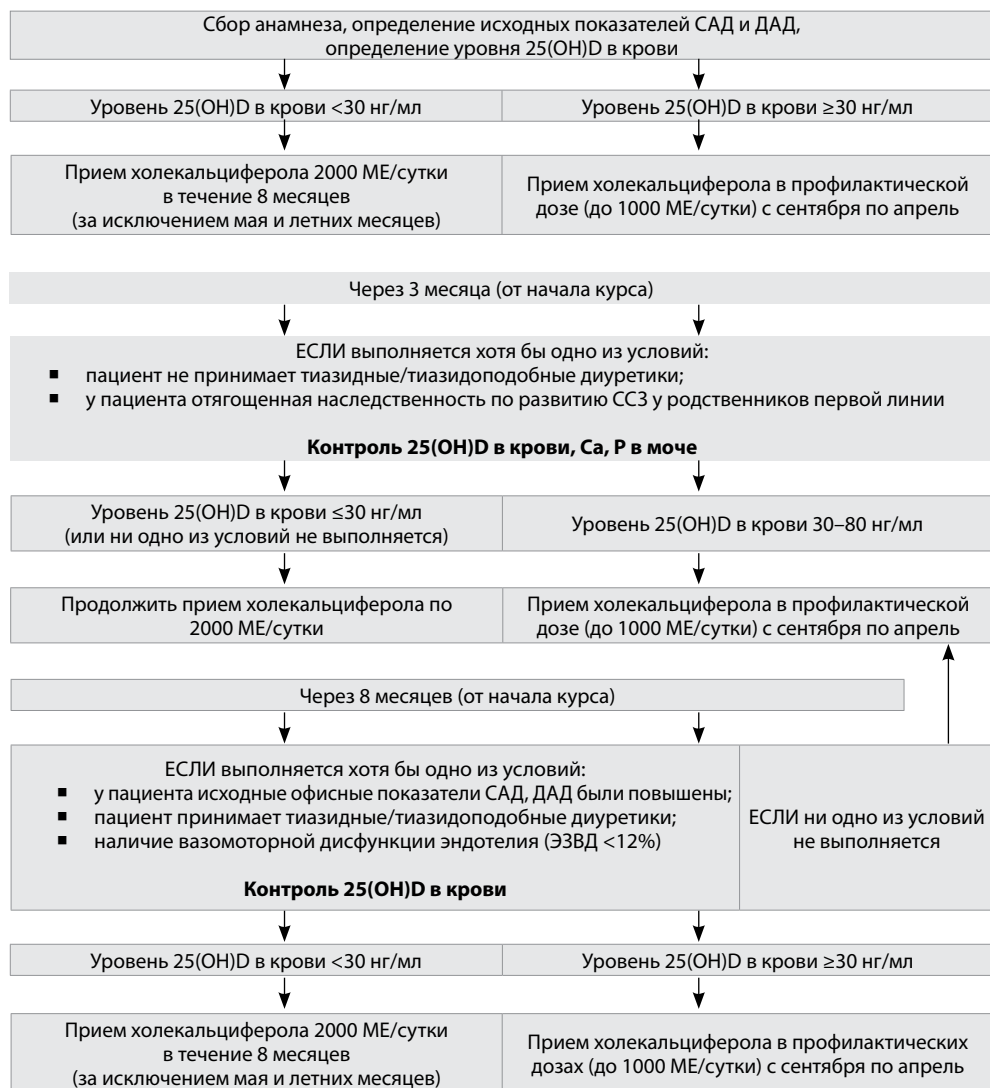
На основе полученных результатов исследований были разработаны первые в Центральной Европе рекомендации по профилактике и лечению дефицита витамина D, обоснованные результатами множества исследований [11]. Так, в качестве профилактических доз взрослым (>18 лет) и пожилым людям рекомендованы следующие:

- доза витамина D составляет 800–2000 МЕ/сутки (20,0–50,0 мкг/день) в зависимости от массы тела, рекомендуется с сентября по апрель;
- 800–2000 МЕ/сутки (20,0–50,0 мкг/день), рекомендуется на протяжении всего года, если достаточный синтез витамина D кожей не обеспечивается в летнее время;
- людям пожилого возраста (65 лет и старше) необходимо назначать 800–2000 МЕ/сутки (20,0–50,0 мкг/день) витамина D на протяжении всего года, если достаточный синтез витамина D кожей не обеспечивается в летнее время.

Кроме того, для поддержания оптимального уровня витамина D в организме, а также с целью профилактики развития его дефицита могут использоваться болюсные дозы, например, 50 000 МЕ холекальциферола 1–2 раза в месяц [12].

Мнение автора статьи в отношении стратегии коррекции статуса витамина D в организме – это определение эффективного целевого уровня персонифицированно с учетом коморбидности пациента и его исходного уровня у пациента. Если речь идет об уменьшении риска переломов и падений, необходимо стремиться к достижению уровня витамина D в крови 30–44 нг/мл [12]. Алгоритм назначения холекальциферола для терапии и профилактики D-гиповитаминоза при АГ с учетом факторов риска и антигипертензивной терапии, обоснованный результатами исследований, в том числе собственного проспективного контролируемого рандомизированного сравнительного одноцентрового клинического исследования у пациентов с эссенциальной АГ [13–17], представлен на рисунке и особенно актуален для лиц «золотого»

возраста, имеющих коморбидность. Чтобы снизить риск заражения, людям с риском гриппа и/или COVID-19 рекомендуется повышение уровня витамина D в крови до 40–60 нг/мл. Для более быстрого достижения целевого уровня рекомендовано рассмотреть возможность приема 10 000 МЕ/сутки витамина D в течение нескольких недель [18]. Аналогично для профилактики рака груди и колоректального рака желательно достижение уровня не менее 40–60 нг/мл [19].



Алгоритм назначения холекальциферола для терапии и профилактики D-гиповитаминоза при артериальной гипертензии с учетом факторов риска и антигипертензивной терапии
Cholecalciferol prescribing algorithm for hypovitaminosis D therapy and prevention in arterial hypertension patients with consideration of risk factors and antihypertensive therapy

В ситуации использования высоких доз препаратов пациентам следует предварительно оценить свой уровень витамина D в крови. Результаты рандомизированного исследования, сравнившего эффективность ежедневного приема 2000 МЕ холекальциферола и 50 000 МЕ ежемесячно, до общей кумулятивной дозы 150 000 МЕ, свидетельствуют о безопасности и эффективности обоих режимов. Тем не менее при применении дозы 50 000 МЕ уровень 20 нг/мл и выше достигался значительно быстрее (2-е сутки), чем при ежедневном дозировании (14-е сутки; $p=0,02$) [20]. Нами также проводилось проспективное контролируемое одноцентровое клиническое исследование у лиц «золотого» возраста ($n=50$), которым при исходном дефиците (48%) и недостаточности (30%) витамина D в крови назначался прием холекальциферола дважды в течение месяца по 50 000 МЕ (лекарственное средство Девит, производитель – Lamura). Уровень витамина D повысился в 100% случаев, оптимального уровня достигли 83,3% пациентов [21].

Лицам с установленным дефицитом витамина D в организме требуется прием препаратов витамина D в больших дозах по сравнению с рекомендованными выше для общей популяции. Рекомендуемые терапевтические дозы витамина D для взрослых и пожилых людей с установленным его дефицитом (уровнем в крови <20 нг/мл) – 7000–10 000 МЕ/сутки (175–250 мг/день) в зависимости от массы тела или 50 000 МЕ/неделя (1250 мкг/неделя) [11]. Без медицинского наблюдения и контроля уровня витамина D в крови не рекомендуется назначение доз витамина D более 10 000 МЕ в сутки на длительный период (>6 месяцев) (уровень доказательности BI) [12]. Целесообразно назначать лечение на 1–3 месяца. Повторное определение уровня 25(OH)D в крови целесообразно проводить через 3–4 месяца. После того как пациент достигает целевого уровня витамина D в крови, назначенная доза должна быть пересмотрена.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность сниженного уровня витамина D среди населения Республики Беларусь, многогранность его функций и роль в организме указывают на острую потребность в оптимизации уровня витамина D как на популяционном уровне в целом у населения, так и особенно у лиц «золотого» возраста, которых отличает наличие коморбидных заболеваний.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus № 180 of November 20, 2012. Health requirements for the population: norms of physiological needs in energy and nutrients for different populations of the Republic of Belarus. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21226679p>. (in Russian)
2. Kedrova I.I. Calcium and vitamin D in the nutritional intake of elderly men and women. Topical issues of diagnosis and therapy in elderly patients. Proceedings of the Republican scientific and practical conference dedicated to the Elderly People's Day. Minsk. 2013:93–95. (in Russian)
3. Jankovskaja L.V., Povoroznjuk V.V., Balackaja N.I. Consumption of food with vitamins and minerals residents of the western Region of Belarus. *Zdravoohranenie*. 2012;2:48–52. (in Russian)
4. Mithal A., Wahl D.A., Bonjour J.P. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos. Int.* 2009;20:1807–1820. doi: 10.1007/s00198-009-0954-6.
5. Rudenka E., Rudenka A., Kastrjtskaya O. Vitamin D status in residents of Belarus: analysis of the three-year data. *Standarty medyczne: pediatria*. 2015;12(5):859–863. doi: 10.1001/jamanetworkopen.202019722.
6. Norman A.W. Vitamin D Receptor: New Assignments for an Already Busy Receptor. *Endocrinology*. 2006;147(12):5542–5548. doi: 10.1210/en.2006-0946.
7. Raharusuna P., Priambada S., Budiarti C. Patterns of COVID-19 mortality and vitamin D: an Indonesian study. *Emerginnova*. 2020. Available at: <https://ssrn.com/abstract=3585561> (accessed 16 June 2021).

8. Xu Q., Parks C.G., DeRoo L.A. Multivitamin use and telomere length in women. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1857–1863. doi: 10.3945/ajcn.2008.26986.
9. Richards J.B., Valdes A.M., Gardner J.P. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86:1420–1425. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1420.
10. Liu J.J., Prescott J., Giovannucci E. Plasma vitamin D biomarkers and leukocyte telomere length. *Am. J. Epidemiol.* 2013;177:1411–1417. doi: 10.1093/aje/kws435.
11. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol.* 2013;64:319–327. doi: 10.5603/ep.2013.0012.
12. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):75. doi: org/10.14341/probl201662460-84. (in Russian)
13. Yankouvsкая L.V., Snezhitskiy V.A., Mamedov M.N. Effect of Cholecalciferol and Diuretics as Components of Combination Antihypertensive Therapy on Plasma Renin Activity and Endothelial Function in Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya.* 2017;57(8):140–150. doi: org/10.18087/cardio.2017.8.10015. (in Russian)
14. Jankovskaja L.V., Slobodskaja N.S. Effect of Cholecalciferol and Diuretics as Components of Combination Antihypertensive Therapy on Plasma Renin Activity and Endothelial Function in Patients With Arterial Hypertension. *Recept.* 2016;5:542–553. (in Russian)
15. Jakubova L.V., Kezhun L.V., Semjachkina-Glushkovskaja O.V. Alterations of plasma renin activity and endothelial function in patients with arterial hypertension during therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and cholecalciferol. *Recept.* 2017;20 (6):568–577. (in Russian)
16. Jankovskaja L.V., Snezhickij V.A., Mamedov M.N. Effect of Cholecalciferol and Diuretics as Components of Combination Antihypertensive Therapy on Plasma Renin Activity and Endothelial Function in Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya.* 2017;8:34–39. doi: org/10.18087/cardio.2017.8.10015. (in Russian)
17. Jankovskaja L.V., Snezhickij V.A., Ljalikov S.A. Effect of prophylactic doses of cholecalciferol in subjects with arterial hypertension on the indices of calcium-phosphorus exchange and vitamin D level improvement. *Medicinskie novosti.* 2015;12:33–36. (in Russian)
18. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *McDonnell. Nutrients.* 2020;12:988. doi: 10.3390/nu12040988.
19. Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B. Vitamin D for cancer prevention: Global perspective. *Ann. Epidemiol.* 2009;196:468–483. doi: 10.1016/j.annepidem.2009.03.021.
20. Niet S., Coffiner M., Silva St. A Randomized Study to Compare a Monthly to a Daily Administration of Vitamin D3 Supplementation. *Nutrients.* 2018;10(6). doi: 10.3390/nu10060659.
21. Jakubova L.V., Slobodskaja N.S. The frequency of occurrence of risk factors for the development of D-deficiency and the effectiveness of using a high dose of cholecalciferol in the elderly in general medical practice. *Medicinskie novosti.* 2020;3:47–50. (in Russian)