

Г.Я. Шварц

ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D: МЕДИЧНІ, МОЛЕКУЛЯРНОБІОЛОГІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Інститут прикладної фармакології, Москва (Російська Федерація)

Порушення утворення гормонів та їх дефіцит є важливими причинами захворювань людини. Дефіцит одного з них — D-гормону (частіше позначуваний як дефіцит вітаміну D), що характеризується широким спектром біологічних властивостей і бере участь у регуляції багатьох важливих фізіологічних функцій, також має негативні наслідки та лежить в основі низки патологічних станів і захворювань [1, 3, 4, 6, 8-14]. Нижче розглядаються як характеристика вітаміну D, його дефіциту, роль останнього у виникненні та розвитку низки розповсюджених захворювань, так і сучасні можливості фармакологічної корекції D-дефіцитних станів.

Характеристика вітаміну D, D-гормону та D-ендокринної системи

Термін "вітамін D" є певною мірою умовним. Він об'єднує групу подібних за хімічною будовою (секостероїди) та існуючих у природі декількох речовин:

— вітамін D₁ (так було названо відкрити 1913 року E.V. McCollum'ом у жирі з печінки тріски речовину, що є сполукою ергокальциферолу та люмістеролу у співвідношенні 1:1);

— вітамін D₂ — ергокальциферол, що утворюється з ергостеролу під дією сонячного світла головним чином у рослинах, є однією з двох, поруч із вітаміном D₃, найрозповсюдженіших форм вітаміну D;

— вітамін D₃ — холекальциферол, що утворюється в організмі тварин під дією сонячного світла з 7-дегідрохолестерину; саме його розглядають як "істинний" вітамін D, тоді як інші представники цієї групи вважають модифікованими похідними вітаміну D.

Вітамін D традиційно відносять до групи жиророзчинних вітамінів. Проте, на відміну від усіх інших вітамінів, вітамін D не є власне вітаміном у класичному сенсі цього терміну, бо він:

- а) біологічно не активний;
- б) за рахунок двосходньої метаболізації в організмі перетворюється на активну — гормональну форму;
- в) справляє різноманітні біологічні ефекти за рахунок взаємодії зі специфічними рецепторами, локалізованими у ядрах клітин багатьох тканин і ор-

ганів. У цьому відношенні активний метаболіт вітаміну D поводить як істинний гормон, через що і отримав назву "D-гормон". Але за історичною традицією його називають "вітаміном D".

До організму людини вітамін D₂ (неактивна сполука) потрапляє у відносно невеликих кількостях — щонайбільше 20-30% від потреби. Основними його постачальниками є продукти зі злакових рослин, риб'ячий жир, вершкове масло, маргарин, молоко, ячний жовток тощо. Вітамін D₂ метаболізується з утворенням похідних, що справляють подібну до метаболітів вітаміну D₃ дію.

Друга форма вітаміну D — вітамін D₃ (також неактивна сполука, яка вимагає 2 етапів активації), або холекальциферол, є таким, що мало залежить від надходження ззовні, найближчим аналогом вітаміну D₂.

Вітаміни D внаслідок двох послідовних реакцій гідроксилювання біологічно мало активних прегормональних форм зазнає перетворення на активні гормональні форми: найважливішу, якісно та кількісно значущу — 1α,25-дигідроксिवітамін D₃ (1α,25(OH)₂D₃; званий також D-гормоном, кальцитріолом) і мінорну — 24,25(OH)₂D₃ (рис. 1).

Рівень утворення D-гормону в організмі дорослої людини складає близько 0,3-1,0 мкг/добу. Перша реакція гідроксилювання здійснюється переважно у печінці (до 90%) та близько 10% — позапечінково за участю мікосомального ферменту 25-гідроксилази з утворенням проміжної біологічно мало активної транспортної форми — 25(OH)D (кальцидол).

Гідроксилювання вітаміну D₃ у печінці не зазнає будь-якого позапечінкового впливу та є цілком субстрат-залежним процесом. Реакція 25-гідроксилювання перебігає вельми швидко та веде до підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові. Вміст цієї речовини залежить як від утворення вітаміну D у шкірі, так і від його надходження з їжею, тому може використовуватися як маркер статусу вітаміну D. Наступна реакція 1α-гідроксилювання 25(OH)D відбувається в основному у клітинах проксимальних відділів каналців кори нирок за участю ферменту 1α-гідроксилази (25-гідроксिवітаміну D-1-

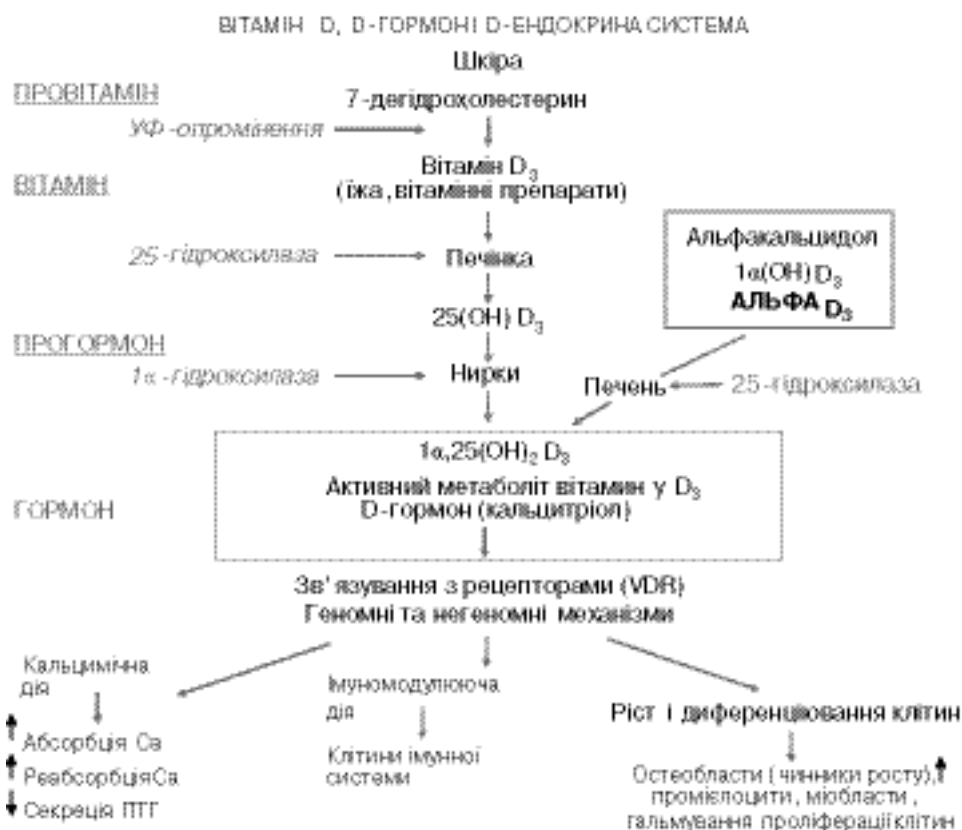


Рис. 1. Утворення вітаміну D, його метаболізм та основні біологічні ефекти.

альфа-гідроксилаза, CYP27B1). У меншому, ніж у нирках, обсязі 1α -гідроксилювання здійснюється і клітинами лімфогемопоетичної системи, у кістковій тканині та, як встановлено останнім часом, клітинами деяких інших тканин, що містять як $25(\text{OH})\text{D}$, так і 1α -гідроксилазу.

Внаслідок другої реакції гідроксилювання утворюється активний метаболіт вітаміну D — $1\alpha,25$ -дигідроксिवітамін D_3 ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, або кальцитріол, або D-гормон), а також менш активний $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Утворення у нирках $1\alpha,25$ -дигідроксивітаміну D_3 суворо регулюється низкою ендогенних та екзогенних чинників. Зокрема, регуляція синтезу $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у нирках є безпосередньою функцією паратиреоїдного гормону (ПТГ), на концентрацію якого у крові, у свою чергу, за механізмом зворотного зв'язку справляє вплив як рівень власне активного метаболіту вітаміну D_3 , так і концентрація кальцію та фосфору у плазмі крові. Крім того, активуючий вплив на 1α -гідроксилазу та процес 1α -гідроксилювання справляють й інші чинники, до яких належать статеві гормони (естрогени та анд-

рогени), кальцитонін, пролактин, гормон росту (через ІПЧР-1) тощо. Інгібіторами 1α -гідроксилази є $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ і низка його синтетичних аналогів, глюкокортикостероїдні гормони (ГКС) тощо. Чинник росту з фібробластів (FGF23), що секретується у клітинах кістки, викликає утворення натрій-фосфат-котранспортеру, що діє у клітинах нирок і тонкого кишечника, справляє гальмівний вплив на синтез $1\alpha,25$ -дигідроксивітаміну D_3 . На метаболізм вітаміну D впливають і деякі лікарські засоби, наприклад, протиепілептичні ліки.

Останні дослідження демонструють, що у пацієнтів із дефіцитом D-гормону досить часто спостерігається нормальний рівень $25(\text{OH})\text{D}$. Іншими словами, у таких осіб не визначаються дефіцит вітаміну D на тлі вираженої недостатності D-гормону та відповідні ефекти цієї недостатності (порушення всмоктування кальцію, м'язова слабкість тощо). На думку дослідників, це пов'язано з дефіцитом 1α -гідроксилази у нирках, що, за сучасними уявленнями про патогенез остеопорозу, є ключовою ланкою всіх без виключення форм остеопорозу [3, 7, 8, 14, 15].

Усі перераховані компоненти метаболізму вітаміну D, а також тканинні ядерні рецептори до $1\alpha,25$ -дигідроксिवітаміну D_3 (D-гормону), що отримали назву рецепторів до вітаміну D (PBD), об'єднують в ендокринну систему вітаміну D, функції якої полягають у здатності генерувати біологічні реакції у понад 40 тканинах-мішенях за рахунок регуляції PBD'ми транскрипції генів (геномний механізм) і швидких позагеномних реакцій, здійснюваних у взаємодії з PBD, локалізованими на поверхні низки клітин. За рахунок геномних і позагеномних механізмів D-ендокринна система здійснює реакції підтримання мінерального гомеостазу (насамперед у межах кальцій-фосфорного обміну), концентрації електролітів та обміну енергії. Крім того, вона бере участь у підтриманні адекватної мінеральної щільності кісток, метаболізмі ліпідів, регуляції рівня АТ, реалізації імунологічних реакцій (імунодепресивна дія). Але лише сам D-гормон і гідроксилуючі ферменти є активними компонентами D-ендокринної системи (табл. 1).

Найважливішими реакціями, у яких вітамін D_3 бере участь як кальціємічний гормон, є абсорбція кальцію у ЖКТ і його реабсорбція у нирках. D-гормон підсилює абсорбцію кальцію у тонкому кишечнику за рахунок взаємодії зі специфічними PBD [1, 6, 8]. У кишкових ентероцитах активація PBD су-

проводжується анаболічним ефектом — підвищенням синтезу кальбідину 9K — кальцій-зв'язуючого білка (CaCB), який виходить у просвіт кишечника, зв'язує іони Ca^{++} і транспортує їх крізь кишкову стінку у лімфатичні судини і потім — у судинну систему. Про ефективність даного механізму свідчить той факт, що без участі D-гормону лише 10-15% харчового кальцію та 60% фосфору абсорбуються у кишечнику. Взаємодія між $1\alpha,25$ -дигідроксивітаміном D_3 і PBD підвищує ефективність кишкової абсорбції Ca^{++} до 30-40%, тобто у 2-4 рази, а фосфору — до 80%. Подібні механізми дії D-гормону лежать в основі здійснюваної під його впливом реабсорбції Ca^{++} у нирках.

У кістках $1\alpha,25(OH)_2D_3$ зв'язується з рецепторами на остеобластах (ОБ), що підвищує експресію ними ліганду рецептора активатора ядерного чинника κB (RANKL) [6, 8]. Крім того, D-гормон бере активну участь у процесах кісткового ремоделювання та формування нормальної мікроархітектури кістки.

D-дефіцит

У фізіологічних умовах потреба у вітаміні D варіює від 200 МО (у дорослих) до 400 МО (у дітей) на добу. Вважають, що короточасне (впродовж 10-30 хв.) сонячне опромінення обличчя та рук є еквівалентним прийманню приблизно 200 МО віта-

Таблиця 1

Ключеві компоненти D-ендокринної системи

Компонент	Функція	Біологічна активність
вітамін D	"вітамін"	відсутня
25-гідроксилаза (25-ОНаза, CYP27B1, 25-гідроксивітаміну D гідроксилаза)	перетворення вітаміну D на $25(OH)D$ у печінці	гідроксилювання вітаміну D
1α -гідроксилаза (25-гідроксивітаміну D-1-альфа-гідроксилаза, CYP27B1)	перетворення прегормональної форми $25(OH)D$ на гормональну - $1\alpha,25(OH)_2D_3$ (у нирках і кістках)	гідроксилювання $25(OH)D$
$1\alpha,25(OH)_2D_3$ (активний метаболіт вітаміну D, кальцитріол, D-гормон)	$1\alpha,25(OH)_2D_3$ (активний метаболіт вітаміну D, кальцитріол, D-гормон)	а) кальціємічна дія: транскрипція генів, активування синтезу кальцій-зв'язуючих білків, що здійснюють підвищення абсорбції Ca^{++} у ЖКТ, його реабсорбції у нирках, гальмування секреції ПТГ; б) імуномодуюча дія; в) стимуляція росту та диференціювання клітин; г) гальмування клітинної проліферації.

міну D, тоді як повторне перебування на сонці в оголеному вигляді з появою помірної шкірної еритеми спричинює підвищення рівня 25(OH)D понад такий, що спостерігається за багаторазового його введення у дозі 10 000 МО (250 мкг) на день [8, 11, 12]. Хоча консенсус щодо оптимального рівня 25(OH)D, вимірюваного у сироватці крові, відсутній, дефіцит вітаміну D (ДВД), на думку більшості експертів, має місце тоді, коли вміст 25(OH)D не досягає 20 нг/мл (тобто <50 нмоль/л). Інтоксикація вітаміном D спостерігається, коли рівень 25(OH)D перебільшує 150 нг/мл (374 нмоль/л).

Дефіцит D-гормону, а також порушення його рецепції відіграють суттєву роль у патогенезі не лише захворювань кістяка (рахіт, остеомаліяція, остеопороз), але й значної кількості розповсюджених не кістякових хвороб (серцево-судинна патологія, пухлини, аутоімунні захворювання тощо).

Розрізняють два основних типи дефіциту D-гормону [8, 12], який інколи називають також "синдромом D-недостатності". Перший із них обумовлено дефіцитом/недостатністю вітаміну D₃ — природної прогормональної форми. Цей тип дефіциту вітаміну D пов'язують із недостатнім перебуванням на сонці, а також з недостатнім надходженням цього вітаміну з їжею, постійним носінням закритого одягу, що зменшує утворення природного вітаміну у шкірі та веде до зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові. Подібна ситуація спостерігалася раніше, головним чином у дітей, і була, по суті, аналогом рахіту. Наразі у більшості індустріальних країн світу завдяки штучному збагаченню дитячих харчових продуктів вітаміном D його дефіцит у дітей спостерігається відносно рідко.

Дефіцит 25(OH)D виявлено також і за синдрому мальабсорбції, хвороби Крона, станів після субтотальної гастректомії або обхідних операцій на кишечнику, за умов недостатньої секреції панкреатичного соку, цирозу печінки, вродженої атрезії жовчної протоки, тривалого застосування протисудомних (протиепілептичних) лікарських засобів, нефрозів.

Другий тип дефіциту вітаміну D визначається як зниженням продукції D-гормону у нирках, так і зниженням його рецепції у тканинах (резистентністю до гормону), що розглядається як функція віку. Натомість зниження рівня 1α,25(OH)₂D₃ у плазмі крові у процесі старіння, надто у віковій групі понад 65 років, відзначається багатьма авторами. Зниження ниркової продукції 1α,25(OH)₂D₃ спостерігається за наявності остеопорозу та обумовлено зниженням активності ниркової гідроксилази (1α-гідроксилази) — згідно із сучасними уявленнями, ключового пункту

патогенезу усіх типів і форм остеопорозу. Також це спостерігається у разі захворювань нирок (ХНН тощо), в осіб похилого віку (після 65 років), за дефіциту статевих гормонів, ПТГ-дефіцитного та ПТГ-резистентного гіпопаратиреозу, цукрового діабету, під впливом препаратів глюкокортикостероїдів тощо. Розвиток резистентності до 1α,25(OH)₂D₃ обумовлено, як вважають, зниженням числа PBD у тканинах-мішенях, насамперед у кишечнику, нирках і скелетних м'язах.

Фармакологічна корекція D-дефіциту

Як зазначалося вище, дефіцит D-гормону є одним із суттєвих чинників ризику падінь і переломів за остеопорозу. Використання препаратів активних метаболітів вітаміну D — найперспективніший напрям у лікуванні цієї патології, і поруч із традиційними методами терапії цей підхід відкриває нові можливості для практичної медицини [6, 8, 12].

За фармакологічною активністю препарати вітаміну D розділяють на дві групи. У першу об'єднано нативні вітаміни D₂ (ергокальциферол) і D₃ (холекальциферол), а також структурний аналог вітаміну D₃ — дигідротакістерол. Вітамін D₂ найчастіше використовується у складі полівітамінних препаратів для дітей і дорослих. За активністю 1 мг вітаміну D₂ еквівалентний 40 000 МО вітаміну D. Зазвичай вітамін D₂ випускають у капсулах або таблетках по 50 000 МО (1,25 мг), або у масляному розчині для ін'єкцій по 500 000 МО/мл (1,25 мг) в ампулах. Безрецептурні препарати для приймання per os (розчини) містять 8000 МО/мл (0,2 мг) вітаміну D₂. Відповідно до вмісту діючої речовини препарати цієї групи відносять до мікронутрієнтів (харчових домішок).

До другої групи входять активний метаболіт вітаміну D₃ і його аналоги: кальцитріол та альфакальцидол [1, 2, 6-8].

Механізм дії препаратів обох груп аналогічний такому природного вітаміну D і полягає у зв'язуванні з PBD в органах-мішенях з обумовленими їх активністю фармакологічними ефектами (посилення всмоктування кальцію у кишечнику тощо). Відмінності у дії окремих препаратів носять в основному кількісний характер і визначаються особливостями їх фармакокінетики та метаболізму. Так, препарати нативних вітамінів D₂ і D₃ (Кальцій D₃-Нікомед, Кальцемін тощо) зазнають у печінці 25-гідроксилювання з наступним перетворенням у нирках на активні метаболіти і лише після цього справляють відповідні фармакологічні ефекти.

У зв'язку з тим, що активність 1α-гідроксилази нирок знижено за наявності остеопорозу всіх форм, зменшується інтенсивність метаболізму препаратів

нативного вітаміну D за різних типів і форм первинного та вторинного остеопорозу, у пацієнтів із захворюваннями ЖКТ, печінки, підшлункової залози та нирок (ХНН), а також на тлі приймання, наприклад, протисудомних і інших лікарських засобів, які посилюють метаболізм 25(OH)D до неактивних похідних. Тому дози вітамінів D₂ і D₃ та їх аналогів у лікарських формах здатні у фізіологічних умовах посилювати абсорбцію кальцію у кишечнику, але не дозволяють подолати мальабсорбцію Ca за різних форм остеопорозу, що викликає пригнічення секреції ПТГ, і, отже, не справляють помітного позитивного впливу на кісткову тканину [1, 2, 4, 6, 8].

Цих недоліків позбавлені препарати, що містять активні метаболіти вітаміну D₃ (останніми роками з лікувальною метою їх застосовують значно ширше, ніж препарати нативного вітаміну): 1 α ,25(OH)₂D₃ (міжнародна назва — кальцитріол; хімічно ідентичний власне D-гормону) і його синтетичне 1 α -похідне — 1 α (OH)D₃ (міжнародна назва — альфа-кальцидол, оригінальний препарат Альфа D₃-Тева). Обидва препарати мають подібні спектри фармакологічних властивостей і механізми дії, але різняться за фармакокінетичними параметрами, стерпністю та деякими іншими характеристиками [1-3, 6, 8].

У фармакокінетиці препаратів на основі нативних форм вітаміну D, їх активних метаболітів і похідних є суттєві відмінності, які багато в чому визначають їх практичне використання. [8].

Відзнакою альфа-кальцидолу як попередника D-гормону є те, що він, як зазначалося вище, перетворюється на активну форму, метаболізуючись у печінці до 1 α ,25(OH)₂D₃, і, на відміну від препаратів нативного вітаміну D, не потребує ниркового гідроксилування, що дозволяє використовувати його у пацієнтів із різними типами та формами остеопорозу (первинного та вторинного), а також в осіб похилого віку зі зниженою нирковою функцією. Разом із тим, встановлено, що дія кальцитріолу розвивається швидше і може частіше призводити до гіперкальціємії, ніж в альфа-кальцидолу (найширше застосовуваним у Росії препаратом альфа-кальцидолу є Альфа D₃-Тева), тоді як останній справляє ліпший ефект на кісткову тканину [1, 3]. Тому безпечнішим є використання у клінічній практиці альфакальцидолу. Кальцитріол, у зв'язку з вузьким терапевтичним "вікном" і більшим ризиком побічних ефектів, рекомендовано використовувати тільки в особливих випадках (тяжке ураження печінки тощо). Особливості фармакокінетики та фармакодинаміки цих препаратів визначають режим їх дозування і кратність призначення. Так, оскільки

період напіввиведення кальцитріолу відносно короткий, то для підтримання стабільної терапевтичної концентрації його слід призначати щонайменше 2-3 рази на добу. Дія альфа-кальцитріолу розвивається повільніше, проте після одноразового введення вона триваліша, що визначає його призначення у дозах 0,25-1 мкг 1-2 рази на добу [1, 2, 8]. За даними багатьох клінічних досліджень, ціловою терапевтичною дозою за остеопорозу всіх типів є 1 мкг 1 раз на добу.

Препарати активних метаболітів вітаміну D належать до найліпше стерпних і безпечних лікарських засобів, застосовуваних для профілактики та лікування остеопорозу. Дане положення має велике практичне значення через те, що їх застосування зазвичай є досить тривалим — впродовж багатьох місяців і навіть років. Клінічні спостереження свідчать про те, що за умови індивідуального добору доз препаратів активних метаболітів вітаміну D на підставі оцінки вмісту кальцію у плазмі крові ризик розвитку побічних ефектів є мінімальним [1-6, 8]. Це пояснюється властивою цим препаратам широтою терапевтичної дії. Натомість застосування активних метаболітів вітаміну D (насамперед кальцитріолу) може приблизно в 1-2% випадків супроводжуватися розвитком низки побічних ефектів, найчастішими з яких є гіперкальціємія та гіперфосфатемія. За індивідуального добору дози вказані побічні ефекти спостерігаються досить рідко.

Міжнародний і російський досвід застосування препаратів активного метаболіту вітаміну D — альфа-кальцитріолу для профілактики і лікування різних типів і форм остеопорозу, а також профілактики падінь і переломів узагальнено у клінічних рекомендаціях "Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение" 2008 року, підготовлених Російською асоціацією з остеопорозу [5]. Висновки та рекомендації щодо використання лікарських препаратів на основі активних метаболітів вітаміну D для лікування остеопорозу, що їх містить вказаний документ, наведено у табл. 2, 3.

Отже, препарати активних метаболітів вітаміну D є групою ефективних і безпечних лікарських засобів, застосовуваних головним чином за захворювань, у патогенезі яких провідну роль відіграє D-дефіцит/недостатність і пов'язані з ним порушення мінерального обміну. Препарати активних метаболітів вітаміну D (альфа-кальцидол та рідше кальцитріол) є показаними за D-дефіциту як 1-го, так і 2-го типу. За рахунок значно вищої, ніж у препаратів нативного вітаміну D, фармакологічної активності вони здатні долати резистентність тканинних PBD до агоніста, не вимагають для перетворення

Таблиця 2

Характеристика ефектів активних метаболітів вітаміну D у профілактиці та лікуванні остеопорозу [5]

Активні метаболіти вітаміну D здатні уповільнювати швидкість кісткових втрат за первинного остеопорозу (A)*
Активні метаболіти вітаміну D зменшують частоту переломів хребців і периферичних переломів (A)
Щодо впливу активних метаболітів вітаміну D на зниження ризику переломів проксимального відділу стегна дані суперечливі (B)
Активні метаболіти вітаміну D є ефективнішими за нативний вітамін D щодо зменшення втрат МЩК* і зниження ризику хребтових і нехребтових переломів за первинного остеопорозу (A)
Кальцитріол може використовуватися для профілактики втрат МЩК* у пацієнтів після трансплантації органів (A)
Активні метаболіти вітаміну D є ефективнішими за нативний вітамін D щодо зниження ризику падінь (A)
Зниження ризику падінь за умов застосування активних метаболітів вітаміну D помітніше в осіб із низьким кліренсом креатиніну (менше від 60 мл/хв.) (B)
Використання комбінації активних метаболітів із бісфосфонатами (алендронат, етиндронат) приводить до збільшення МЩК* хребта та шийки стегна, зниженню ризику переломів хребців і периферичних переломів і зниженню ризику падінь (C)

Примітка: A, B, C, D - рівні клінічної доказовості; МЩК - мінеральна щільність кістки.

Таблиця 3

Рекомендації із застосування препаратів активних метаболітів вітаміну D для профілактики та лікування остеопорозу [5]

Активні метаболіти вітаміну D (альфа-кальцидол, кальцитріол) можуть застосовуватись у лікуванні первинного остеопорозу, у тому числі у складі комбінованої терапії з бісфосфонатами (A)*
Тривале застосування активних метаболітів вітаміну D вимагає контролю кальцію у крові (D)
Активні метаболіти вітаміну D є ефективними у зниженні ризику падінь, надто в осіб із кліренсом креатиніну менше від 60 мл/хв. (A)
Під час призначення активних метаболітів вітаміну D необхідно забезпечити надходження кальцію в організм пацієнта (прим. авт.) щонайменше 500 мг/добу (D)

Примітка: A, B, C, D - рівні клінічної доказовості; МЩК - мінеральна щільність кістки.

на активну форму метаболізації у нирках. Препарати активних метаболітів вітаміну D наразі є найбільш перспективними в профілактиці та лікуванні різних типів і форм остеопорозу; вірогідно вдвічі більше, ніж звичайні форми вітаміну D, знижують ризик падінь і переломів; можуть застосовуватись як у монотерапії, так і в комбінації з іншими засобами (наприклад, із бісфосфонатами, засобами замісної гормональної терапії) та солями кальцію. Індивідуальний добір дозування альфа-кальцидолу дозволяє звести до мінімуму ризик розвитку побічних ефектів, що разом із попередженням виникнення нових переломів, усуненням больового синдрому та поліпшенням рухової активності сприяє підвищенню якості життя пацієнтів, насамперед осіб похилого та старечого віку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову. Basel: Eular Publishers, 1996. — 139 с.
2. Марова Е.И., Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Шварц Г.Я. Альфакальцидол (Альфа-Д3) в профилактике и лечении остеопороза. Метод. рекомендации. М., 1998. — 35 с.
3. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. Практическое руководство. М.: Издатель Мокеев, 2-е изд., 2000. — 196 с.
4. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии, М.: Стин, 1997. — 429 с.
5. Остеопороз. Под ред. О.М.Лесняк, Л.И.Беневоленской — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 272 с. (Серия "Клинические рекомендации").
6. Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 128 с.

- ческие аспекты // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — №3. — С. 2–7.
7. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: Медицинское информационное агенство, 2002. — 368 с.
 8. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. — 152 с.
 9. Шварц Г.Я. Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль D-эндокринной системы // РМЖ. — 2008. — Т.17, №10. — С. 660-669.
 10. Autier P., Gaudini S. Vitamin D supplementation and total mortality // Arch. Intern. Med. — 2007. — V.167 (16). — P. 1730-1737.
 11. Holik M.F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — V. 79 (3). — P. 362-371.
 12. Holik M.F. Vitamin D deficiency // New Engl. J. Med. — 2007. — V. 357. — P. 266-281.
 13. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D level and risk of incidents hypertension // Hypertension. — 2007. — V. 49. — P. 1063–1069.
 14. Vervloet M.G., Twisk J.W.R. Mortality reduction by vitamin D receptor activation in end-stage renal disease: a commentary on the robustness of current data // Nephrol. Dial. Transplant. — 2009. — V. 24. — P. 703–706.
 15. Dukas L, Bischoff HA, Schacht E, Staehelin HBIOP World Congress on Osteoporosis, Lisbon, May 2002, Abstract P229.

РЕЗЮМЕ

Дефицит витамина D: медицинские, молекулярнобиологические и фармакологические аспекты

Г.Я. Шварц

В статье приведен анализ различных форм дефицита витамина D, оптимальных путей его коррекции. Подробно объяснен путь метаболизма витамина D в организме. Показана взаимосвязь между дефицитом активных метаболитов витамина D и различными формами остеопороза. На примере ряда исследований показано преимущество терапии остеопороза активными формами витамина D (альфа-кальцидол). Приведены данные клинических рекомендаций Российской ассоциации по остеопорозу 2008 г. относительно использования активных форм витамина D.

Ключевые слова: остеопороз, альфа-кальцидол, дефицит витамина D.

SUMMARY

Vitamin D deficiency: medical, molecular and pharmacological aspects

G. Swarz

This article deals with different forms of vitamin D deficiency and its optimal ways of correction. It specifies the pathway of vitamin D in the body. Besides it explains the correlation between active metabolites of vitamin D and various forms of osteoporosis. A lot of investigations prove the advantage of osteoporosis treatment by active forms of vitamin D (alfacalcidol). It outlined clinical recommendations of Russian Association of Osteoporosis 2008, concerning usage of active forms of vitamin D.

Key words: osteoporosis, alfacalcidol, vitamin D deficiency.

Дата надходження до редакції 20.08.2009 р.