

**Квашніна Л.В.**, д-р мед. наук, професор, Заслужений лікар України, завідувач відділення, член Асоціації педіатрів України,  
**Майдан І.С.**, науковий співробітник,  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

# Вплив вітаміну D на стан імунної системи в період пандемії COVID-19 (новітні дані)

Вітамін D – група біологічно активних речовин, яка бере участь у регуляції низки важливих функцій людського організму: від обміну кальцію та фосфатів до забезпечення адекватної реактивності імунної системи. «Класичний» дефіцит вітаміну D з гіпокальціємією та/або гіпофосфатемією, а також у вигляді рахіту на сьогодні є рідкістю в більшості розвинених країн світу. Водночас субклінічний дефіцит вітаміну D зустрічається навіть у розвинених країнах. З віком здатність до засвоєння вітаміну D знижується. Запаси вітаміну D в організмі закономірно зменшуються взимку. Своєчасне виявлення та адекватний менеджмент дефіциту вітаміну D є важливими аспектами підтримання здоров'я опорно-рухового апарату, імунної та серцево-судинної систем (Bess Dawson-Hughes et al., 2019).

Існує велика кількість епідеміологічних даних, які вказують на підвищення частоти онкологічних, інфекційних, аутоімунних і серцево-судинних захворювань у осіб, які мають дефіцит вітаміну D (рівень 25-гідроксिवітаміну D (25 [OH] D) <20 нг/мл; Bouillon R. et al., 2013; Rosen C.J. et al., 2012; Kupferschmidt K. et al., 2012). Останнім часом особливою зацікавленістю становить вивчення взаємозв'язку дефіциту вітаміну D та адекватності імунної відповіді, зокрема в аспекті пандемії COVID-19 і його впливу на прогноз захворювання. З огляду на відомості про участь вітаміну D у регуляції імунної відповіді, а також дані щодо взаємозв'язку між дефіцитом вітаміну D і тяжкістю перебігу COVID-19, корекція дефіциту вітаміну D в умовах пандемії має принципово важливе значення.

У матеріалі висвітлені основні функції вітаміну D, його участь у регуляції імунного захисту та запобіганні інфекційним захворюванням, аспекти застосування вітаміну D під час пандемії COVID-19 з точки зору доказової медицини (на основі американського керівництва Eastern Virginia Medical School «COVID Care Protocol», опублікованого 2 листопада 2020 р.), а також конкретні схеми лікування та профілактики дефіциту вітаміну D.

## Вітамін D: метаболізм і функції

Вітамін D – це жиророзчинний вітамін. Основною функцією вітаміну D є регулювання метаболізму кальцію та фосфатів, необхідних для адекватної мінералізації кісток. Двома основними попередниками активних форм вітаміну D є ергокальциферол (вітамін D2) та холекальциферол (вітамін D3). Останні потрапляють до організму з харчовими продуктами (в незначній кількості) та шляхом синтезу в шкірі (основне джерело вітаміну D). У харчових продуктах вітамін D міститься в дуже невеликій кількості (найбагатше джерело – печінка жирної риби).

Основним природним джерелом вітаміну D є його синтез у шкірі, що призводить до утворення холекальциферолу шляхом неферментативного синтезу з 7-дегідрохолестеролу під впливом ультрафіолетових (УФ) променів сонячного світла. Вітамін D, отриманий з харчових продуктів або шляхом синтезу в шкірі, є біологічно неактивним і потребує ферментативного перетворення на активні метаболіти. Перший етап цього процесу відбувається в печінці, де утворюється 25-гідроксивітамін D (також відомий як кальцидіол; рис. 1) – основна циркулююча форма вітаміну D. Надалі 25-гідроксивітамін D у нирках перетворюється на 1,25-дигідроксивітамін D (кальцитриол) – активну

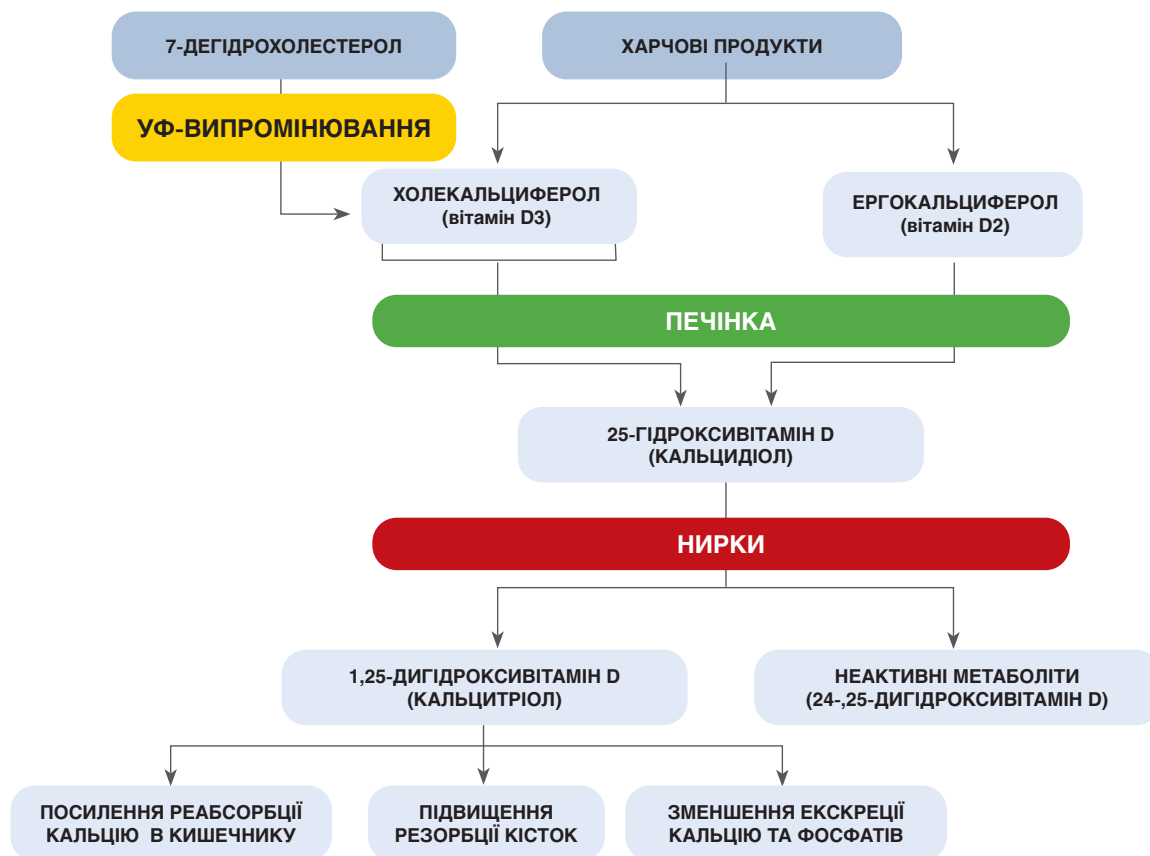


Рис. 1. Метаболізм вітаміну D

форму вітаміну D та неактивні метаболіти (24-, 25-дигідроксिवітамін D). Тривалість впливу сонячного світла, необхідного для утворення організмом оптимальної щоденної дози вітаміну D, є індивідуальною та варіює залежно від типу шкіри, географічної широти, сезону та часу доби.

Тривале перебування під впливом сонячного світла не призводить до вироблення токсичної кількості вітаміну D<sub>3</sub>, що пов'язано з його фотоконверсією на неактивні метаболіти (люмістерол; тахістерол; 5,6-трансвітамін D; супрастерол). Крім того, сонячне світло стимулює вироблення меланіну, який також пригнічує вироблення вітаміну D<sub>3</sub> у шкірі. Певні групи людей мають підвищений ризик розвитку дефіциту вітаміну D. Так, немовлята, особи з обмеженими можливостями та люди похилого віку можуть недостатньо перебувати під впливом сонячного випромінювання. Крім того, в шкірі людей віком старше 70 років метаболізм вітаміну D відбувається менш ефективно. В північних географічних широтах низький рівень УФ-випромінювання є особливо відчутним узимку. У зв'язку з цим у деяких країнах, зокрема в США, такі харчові продукти, як молоко, молочні суміші для немовлят, каші, збагачують синтетичним вітаміном D<sub>2</sub> та D<sub>3</sub> (Pazirandeh S. et al., 2019). Афроамериканці також, як правило, мають нижчий рівень вітаміну D у крові, оскільки меланін пригнічує його утворення.

Згідно з даними дослідження В.В. Поворознюка зі співавт. (2011), в якому взяло участь 1575 українців віком 20–95 років (які не приймали препаратів кальцію та вітаміну D упродовж останніх 6 міс), було виявлено у 81,8% дефіцит вітаміну D.

Загалом, близько 1 млрд людей мають низький рівень вітаміну D у крові, що виявляється в усіх етнічних і вікових групах в усьому світі (Cristina Palacios et al., 2014).

На сьогодні відомо, що дефіцит вітаміну D асоціюється з підвищеним ризиком розвитку не лише рахіту та остеопорозу, а й захворювань серцево-судинної та нервової системи, цукрового діабету, аутоімунних захворювань і підвищення сприйнятливості до інфекцій. Нижче наведені результати клінічних досліджень, які вивчали взаємозв'язок дефіциту вітаміну D і частоти розвитку інфекційних захворювань.

**Першочергова біологічна роль вітаміну D** полягає в його участі в кальцій-фосфорному обміні. Вітамін D сприяє посиленню всмоктування кальцію в тонкому кишечнику, стимулює диференціювання остеокластів та реабсорбцію кальцію в кістці. Також він додатково сприяє мінералізації колагенового матриксу в кістці (Synthia Aranow, 2011). Крім участі в кальцій-фосфорному обміні вітамін D відіграє роль у багатьох регуляторних процесах, у тому числі в забезпеченні адекватної реактивності імунної системи. Величезна кількість наукових досліджень свідчить про асоціацію рівню вітаміну D з частотою й тяжкістю перебігу багатьох інфекційних захворювань вірусної, бактеріальної та грибової етіології. При цьому від сироваткових концентрацій вітаміну D залежить і ефективність лікувально-профілактичних заходів (Dini C., 2012; Nnoaham K.E., 2008).

### Імунітет і вітамін D: патофізіологічні аспекти

Відкриття рецепторів до кальцитріолу на багатьох клітинах імунної системи, а також спроможності мононуклеарних фагоцитів до продукції 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> стало доказом участі вітаміну D у функціонуванні імунної

системи. Основним механізмом протиінфекційної дії вітаміну D є його здатність індукувати утворення в макрофагах, нейтрофілах і епітеліальних клітинах бета-дефінінів і каталіцидину, які викликають загибель мікроорганізмів в автофагосомах, проявляючи активність щодо бактерій, вірусів, грибів (Абатуров О.Є., 2011). Взаємодія інфекційних агентів з макрофагом через toll-like рецептори призводить до індукції транскрипції в клітині мітохондріального ферменту 1-альфа-гідрокселази і VDR (vitamin D receptor – рецептори вітаміну D).

Внаслідок цього в реакції, що каталізується цим ферментом відбувається посилення внутрішньої клітинного синтезу у 25 (OH)D3 активної його форми 1,25 (OH)2D3. Останній у комплексі з VDR на генному рівні підвищує експресію молекул каталіцидину, які потім транспортуються у фагосоми, де реалізують свої антибактеріальні властивості. Крім того, 1,25 (OH)2D3, що утворюється в макрофагах, може викликати паракринні ефекти, впливаючи на функцію моноцитів і Т-лімфоцитів.

Окрім того, підвищення експресії антимікробних пептидів (АМП) імунітетами в разі стимуляції TLR з участю вітаміну D супроводжується одночасним пригніченням продукції прозапальних цитокінів інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-12 і фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ; Абатуров А.Е., 2012).

Вітамін D також інгібує проліферацію В-лімфоцитів, їх диференціювання на плазмоцити та продукцію імунoglobulinів (Lemire J. et al., 1984), і сприяє індукції регуляторних Т-клітин, що призводить до зменшення вироблення прозапальних цитокінів (IL-17, IL-21) і збільшення вироблення протизапальних цитокінів (IL-10). Протизапальна роль вітаміну D пояснює його захисні властивості в разі імунної гіперреактивності та «цитокінового шторму» в підгрупі пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19.

Важливою функцією вітаміну D є його здатність інгібувати диференціювання та дозрівання дендритних клітин з незрілим фенотипом. Це відіграє важливу роль у запобіганні аутоімунним захворюванням і підтриманні оптимальної імунологічної толерантності (Linker-Israeli M., 2011; Gunda Siska та співавт. (2019).

### **Низький рівень вітаміну D асоціюється зі збільшенням захворюваності на ГРВІ та грип**

Про очевидний сприятливий вплив вітаміну D на реактивність імунної системи свідчить той факт, що ще до відкриття антибактеріальних препаратів вітамін D, фактично, використовувався для лікування туберкульозу. Так, хворих на туберкульоз відправляли в санаторії, де лікування зокрема полягало в прогулянках під сонячним світлом. Останнє, як вважали, знищувало мікобактерії. З такою самою метою застосовували печінку тріски, яка, як відомо, є багатим джерелом вітаміну D і також вважалася ефективним засобом лікування туберкульозу (Synthia Aganow, 2011). Численні наукові дослідження продемонстрували наявність взаємозв'язку між дефіцитом вітаміну D і зростанням сприйнятливості до інфекцій:

- У дослідженні Ginde A.A. та співавт. (2011) було продемонстровано, що особи з низьким рівнем вітаміну D (<30 нг/мл) частіше хворіли на інфекції

верхніх дихальних шляхів, аніж особи з достатнім його рівнем у крові.

- У 2017 р. результати великого наукового дослідження продемонстрували, що прийом вітаміну D у людей з низьким початковим рівнем 25-гідроксिवітаміну D (нижче 25 нг/мл) зменшує ризик розвитку респіраторних інфекцій близько на 42% (Martineau A.R.).
- Інше сліпе плацебо-контрольоване дослідження Urashima M. та співавт. (2011) продемонструвало, що застосування вітаміну D в терапевтичних дозах у школярів асоціюється зі значним зменшенням рівня захворюваності на грип.
- Цікава гіпотеза щодо взаємозв'язку між дефіцитом вітаміну D і сезонною захворюваністю на грип була висвітлена в публікації Джона Каннелла та його колег у 2006 р. Згідно із заявою науковців, особи, які не отримали достатньо сонячного світла в північній півкулі впродовж січня, лютого, березня та квітня, мають середній рівень 25-гідроксिवітаміну D в межах 15–17 нг/мл. Водночас з липня по вересень ті самі особи мали рівень 25-гідроксिवітаміну в межах 24–29 нг/мл. Автори підкреслили, що це може бути однією з причин сезонності грипу (Ray Schilling, 2020).
- У 2009 р. організація NIH (National Institutes of Health – Національний інститут охорони здоров'я, США) офіційно заявила, що низький рівень вітаміну D асоціюється зі збільшенням захворюваності на ГРВІ та грип. Таким чином, своєчасна діагностика дефіциту вітаміну D, адекватне лікування та профілактика можуть сприяти зменшенню захворюваності на ГРВІ та грип.

### **Взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і COVID-19: результати досліджень**

Взаємозв'язок між вітаміном D і тяжкістю перебігу коронавірусної інфекції цікавить дослідників і лікарів з самого початку пандемії. Результати численних досліджень продемонстрували, що особи з дефіцитом вітаміну D можуть мати тяжчий перебіг коронавірусної інфекції, ніж особи з нормальним його рівнем. Результати деяких з них наведені нижче:

- У дослідженні L. Gennari та співавт. (2020) взяли участь 103 госпіталізованих з COVID-19 пацієнти (середній вік – 66,1 року) та 52 особи з легким перебігом COVID-19, а також 206 учасників контрольної групи. Було встановлено, що пацієнти з COVID-19 мали нижчий рівень вітаміну D у порівнянні з пацієнтами контрольної групи. При цьому в госпіталізованих середній рівень 25-гідроксिवітаміну D сироватки (18 нг/мл) був нижчим, ніж у осіб з легким перебігом COVID-19 (30,3 нг/мл) і контрольною групою (25,4 нг/мл). Серед 54 пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19, які перебували в реанімації, середній рівень 25-гідроксिवітаміну D сироватки становив 14,4 нг/мл (водночас у пацієнтів з COVID-19, які не потребували лікування в реанімації, середній рівень 25-гідроксिवітаміну D сироватки становив 22,4 нг/мл (p=0,0001). Серед 19 пацієнтів, які померли внаслідок COVID-19, середній рівень 25-гідроксिवітаміну D сироватки становив 13,2 нг/мл.
- Згідно з результатами дослідження G. Landsverk та співавт. (2020), особи з COVID-19, які отримували

добавки вітаміну D (76 учасників), рідше потребували проведення інтенсивної терапії. Водночас з 26 пацієнтів контрольної групи, які не приймали добавок вітаміну D, 12 потребували проведення інтенсивної терапії та 2 померли.

- Італійське дослідження Anna Medaris Miller та співавт., проведене в серпні 2020 р., продемонструвало, що через 10 днів госпіталізації серед 42 пацієнтів з COVID-19 і вираженим дефіцитом вітаміну D померла майже половина учасників, тоді як у групі пацієнтів з нормальним рівнем вітаміну D померло лише 5% пацієнтів.
- Важливість вітаміну D у підтриманні адекватної реактивності імунної системи також продемонстрована в дослідженні Zhila Maghbooli та співавт. (2020). Були проаналізовані дані 235 пацієнтів з COVID-19. Серед них 74% мали тяжкий перебіг і лише 32,8% – достатній рівень вітаміну D у крові. Була встановлена наявність сильного зв'язку між рівнем вітаміну D у крові та клінічним перебігом COVID-19, рівнем С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові та збільшенням відсотка лімфоцитів. Цікаво, що серед осіб старше 40 років з достатнім рівнем вітаміну D лише 9,7% мали COVID-19. Аби оцінити зв'язок між достатністю вітаміну D і тяжкістю перебігу COVID-19, учасників розділили на групи відповідно до рівня вітаміну D у крові 30 нг/мл. Рівень вітаміну D у сироватці крові  $\geq 30$  нг/мл асоціювався зі значним зменшенням тяжкості клінічного перебігу COVID-19. Автори зробили висновок, що покращення статусу вітаміну D у загальній популяції та, зокрема, серед госпіталізованих пацієнтів може бути корисним щодо зменшення тяжкості захворюваності та смертності, пов'язаних з COVID-19.
- Великий метааналіз даних окремих учасників різних досліджень (всього було проаналізовано дані 11321 учасників віком від 0 до 95 років) показав, що щоденне або щотижневе вживання вітаміну D знижує ризик розвитку гострих респіраторних інфекцій (Martineau A., 2017). Результати цього великого метааналізу підтвердили гіпотезу про те, що низький рівень вітаміну D, імовірно, може обтяжувати перебіг COVID-19. І хоча достовірних доказів з даного питання немає, оскільки COVID-19 – інфекція, яку продовжують вивчати, слід уникати дефіциту вітаміну D в умовах пандемії. Згідно з даними, опублікованими Harvard T.H. Chan, якщо є підстави вважати, що особа може мати дефіцит вітаміну D (наприклад, якщо вона має темнішу шкіру або обмежено перебуває на сонці), рекомендований прийом добавок вітаміну D у дозуванні 1000–2000 МО на день.
- Яскравий приклад взаємозв'язку між дефіцитом вітаміну D і тяжким перебігом COVID-19 був продемонстрований у дослідженні Jose L. Hernandez та співавт., результати якого були опубліковані у виданні *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 27 жовтня 2020 р. Згідно з результатами дослідження, у понад 80% пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, відзначався дефіцит вітаміну D. Для проведення дослідження автори порівняли рівні 25-гідроксिवітаміну D у 216 учасників (19 з яких отримували добавки вітаміну D), які мали COVID-19 і були госпіталізовані в лікарню Hospital Universitario Marqués De Valdecilla, та в 197 здорових людей з еквівалентними демографічними показниками (вік і стать). Було встановлено, що дефіцит вітаміну D відзначався у 82,2% осіб, хворих на COVID-19,

тоді як серед здорових осіб його було виявлено у 47,2%. Середній рівень 25-гідроксिवітаміну D у групі пацієнтів з COVID-19 становив  $13,8 \pm 7,2$  нг/мл, тоді як у групі контролю –  $20,9 \pm 7,4$  нг/мл ( $p < 0,0001$ ). Загалом рівень вітаміну D у пацієнтів з COVID-19 серед чоловіків був нижчим, ніж серед жінок. Була виявлена обернена кореляція між рівнем 25-гідроксिवітаміну D і рівнями феритину ( $p = 0,013$ ) та D-димеру ( $p = 0,027$ ).

Серед пацієнтів з COVID-19 і дефіцитом вітаміну D відзначалась більша поширеність артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань, підвищений рівень феритину і тропоніну в сироватці крові. Хворі з COVID-19 і дефіцитом вітаміну D довше перебували в лікарні в порівнянні з хворими на COVID-19 і рівнем 25-гідроксивітаміну D в сироватці  $\geq 20$  нг/мл. Згідно з висловлюванням співавтора дослідження José L. Hernández, прийом добавок вітаміну D слід рекомендувати пацієнтам з COVID-19 і низьким рівнем вітаміну D у сироватці крові, оскільки це може мати сприятливий ефект як на опорно-руховий апарат, так і на імунну систему.

Таким чином, численні дослідження продемонстрували наявність сильного взаємозв'язку між дефіцитом вітаміну D і тяжкістю перебігу COVID-19. Багато керівництв з менеджменту COVID-19 рекомендують застосування добавок вітаміну D як обов'язковий елемент лікування коронавірусної інфекції. Зокрема, нещодавно опубліковане оновлене керівництво Eastern Virginia Medical School (EVMS) рекомендує застосування таких доз вітаміну D у залежності від тяжкості перебігу COVID-19:

- легкий перебіг COVID-19 (пацієнти, які перебувають на амбулаторному лікуванні) – вітамін D3 2000–4000 ОД/добу;
- середньотяжкий перебіг COVID-19 – вітамін D3 20000–60000 ОД у вигляді разової пероральної дози (альтернативою є кальцифедіол 200–500 мкг). Після цього слід приймати 20000 ОД вітаміну D3 (або 200 мкг кальцифедіолу) щотижня до моменту виписки з лікарні;
- тяжкий перебіг COVID-19 (особи з гіпоксією, яка потребує  $N/C \geq 4$  л/хв): вітамін D3 20000–60000 ОД у вигляді разової пероральної дози (альтернативою є кальцифедіол 200–500 мкг). Після цього слід приймати 20000 ОД вітаміну D3 (або 200 мкг кальцифедіолу) щотижня до моменту виписки з лікарні;
- профілактика COVID-19 (дані щодо ефективності схеми є дуже обмеженими): вітамін D3 1000–3000 ОД/добу.

Автори підкреслюють, що добавки вітаміну D можуть бути потужною профілактичною та лікувальною стратегією у менеджменті COVID-19. Відмінності у поширеності дефіциту вітаміну D серед різних груп населення частково пояснюють величезні відмінності у рівнях смертності від COVID-19 серед населення різних географічних широт.

## Дефіцит вітаміну D: визначення, діагностика та групи ризику

### Особи з високим ризиком розвитку дефіциту вітаміну D

Визначення вмісту 25-гідроксивітаміну D у сироватці є найбільш інформативним маркером забезпеченості організму цим вітаміном. Питання оптимальної

концентрації 25-гідроксिवітаміну D у сироватці є суперечливим. Більшість експертів сходяться на думці, що рівень 25-гідроксिवітаміну D нижче ніж 20 нг/мл свідчить про дефіцит вітаміну D.

**Згідно з рекомендаціями Ендокринологічного товариства, розрізняють такі різновиди статусу вітаміну D:**

- дефіцит вітаміну D (рівень 25-гідроксिवітаміну D <20 нг/мл (50 нмоль/л);
- недостатність вітаміну D (рівень 25-гідроксिवітаміну D в межах 20–29,9 нг/мл (52–72 нмоль/л);
- нормальний рівень вітаміну D (рівень 25-гідроксिवітаміну D ≥30 нг/мл (75 нмоль/л).

Також є поширеною така класифікація статусу вітаміну D (Bess Dawson-Hughes, 2020):

- достатнє забезпечення вітаміном D визначається як концентрація 25-гідроксивітаміну D >20 нг/мл (50 нмоль/л);
- недостатність вітаміну D визначається як концентрація 25-гідроксивітаміну D у межах 12–20 нг/мл (30–50 нмоль/л);
- дефіцит вітаміну D визначається як концентрація 25-гідроксивітаміну D <12 нг/мл (30 нмоль/л);
- «ризик» токсичності вітаміну D визначається як концентрація 25-гідроксивітаміну D >100 нг/мл (>250 нмоль/мл).

Відповідно до даних Pludowski P. et al. (2016), 89,9% мають рівень вітаміну D нижчий 30 нг/мл (рис. 2).

**Показання до визначення рівня 25 (ОН) D у сироватці крові**

- Пацієнти з рахітом, остеомаліцією, кістково-м'язовими болями, схильністю до падінь, ідіопатичним і вторинним остеопорозом, включаючи хворих з остеопоротичними переломами, низькоенергетичними переломами різного походження в анамнезі;
- хворі з порушенням обміну кальцію і фосфору;
- особи з гіперпаратиреозом;
- пацієнти з тривалою терапією глюкокортикоїдами в дозі 7 мг преднізолону на добу або вище;
- особи, які приймають протисудомні препарати;
- хворі, які приймають кетоконазол;

- пацієнти, які приймають препарати для лікування СНІДу (антиретровірусної терапії);
- хворі з синдромом мальабсорбції (внаслідок целиакії, хвороби Крона, шунтування шлунка, муковісцидозу, запальних захворювань кишечника);
- особи, які перебувають на тривалій елімінаційній дієті через алергію на коров'яче молоко, непереносимість лактози/гіполактазії, які знаходяться виключно на парентеральному харчуванні; при розладах харчової поведінки;
- пацієнти з хронічними захворюваннями нирок 3–5-ї стадії і хворі після трансплантації нирки;
- особи з печінковою недостатністю і/або з холестазом;
- пацієнти з гранулематозними захворюваннями (туберкульоз, саркоїдоз);
- хворі з різними видами раку;
- хворі на серцево-судинні захворювання, особливо з гапертонічною хворобою;
- особи з деякими хронічними аутоімунними захворюваннями (розсіяний склероз, псоріаз, ревматоїдний артрит, дерматоміозит, вовчак/СЧВ);
- пацієнти, які потрапили до лікарні з інфекційними захворюваннями (гепатит С, рецидивні гострі інфекції нижніх дихальних шляхів) і хронічними алергічними захворюваннями, такими як atopічний дерматит або бронхіальна астма.

**Лікування дефіциту вітаміну D: сучасні погляди та терапевтичні схеми**

Серед наукової спільноти існують неоднозначні думки щодо того, яку форму вітаміну D слід використовувати для відновлення дефіциту. Автори матеріалу «Vitamin D Deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment» (Bess Dawson-Hughes et al.) рекомендують вживати холекальциферол (вітамін D3), а не ергокальциферол (вітамін D2), якщо є така можливість. У метааналізі 7 рандомізованих досліджень, що оцінювали зміни концентрації вітаміну D у сироватці крові при застосуванні холекальциферолу та ергокальциферолу, було

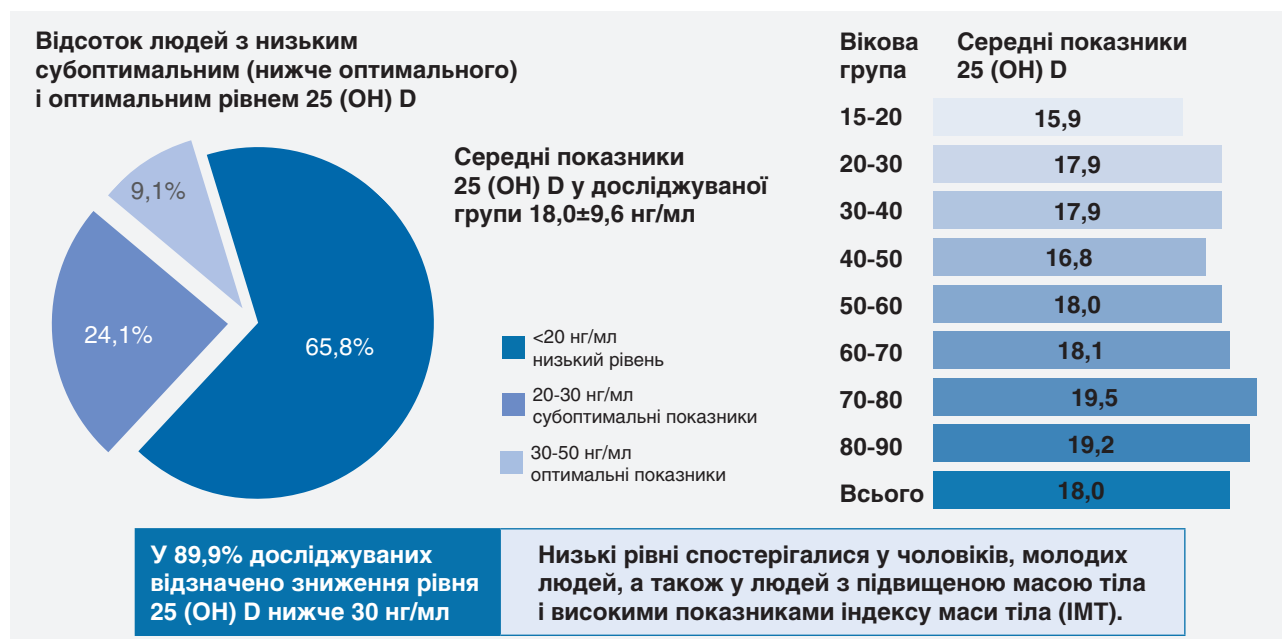


Рис. 2. Показання до визначення рівня вітаміну D в сироватці крові

визначено, що холекальциферол сприяв ефективнішому підвищенню рівня 25-гідроксिवітаміну D у крові (Tripkovic L., 2012).

Вітамін D3 доступний у дозуваннях 400, 800, 1000, 2000, 4000, 5000, 10000 і 50000 ОД у формі капсул, таблеток і перорального розчину. Кількість вітаміну D, необхідна для ефективного лікування дефіциту вітаміну D, залежить від базового рівня 25-гідроксивітаміну D сироватки, засвоюваності вітаміну D у людини, метаболізму в печінці та певною мірою від деяких генетичних детермінант. У пацієнтів з нормальною абсорбційною здатністю кожний прийом 100 ОД (2,5 мкг) вітаміну D3 сприяє підвищенню концентрації 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові приблизно на 0,7–1,0 нг/мл (1,75–2,5 нмоль/л).

#### **Схеми лікування дефіциту вітаміну D залежать від рівнів 25-гідроксивітаміну D та наведені нижче:**

- Рівень 25-гідроксивітаміну D <12 нг/мл, що нерідко супроводжується гіпокальціємією та остеомаляцією: лікування полягає в застосуванні 50000 МО (1250 мкг) вітаміну D3 перорально 1 раз/тиж упродовж 6–8 тиж з переходом на 800 МО (20 мкг) вітаміну D3 щоденно.
- Рівень 25-гідроксивітаміну D у межах 12–20 нг/мл: зазвичай достатньо застосування добавок вітаміну D3 у дозі 800–1000 МО (20–25 мкг) на день. Повторний рівень вітаміну D у сироватці крові має бути визначений приблизно через 3 міс терапії (аби переконатися в досягненні отримання цільового рівня вітаміну D). Якщо цільового рівня не досягнуто, можуть знадобитися вищі дози.
- 25-гідроксивітамін D у межах 20–30 нг/мл: застосування 600–800 МО (15–20 мкг) вітаміну D3 зазвичай є достатнім.

Для пацієнтів з порушенням всмоктування пероральне дозування та тривалість лікування залежать від здатності до засвоєння вітаміну D і різняться в кожному випадку. Високі дози вітаміну D (10000–50000 МО) щодня можуть бути необхідними для лікування пацієнтів з мальабсорбцією. Пацієнтам, у яких дефіцит вітаміну D відзначається навіть у разі застосування таких високих доз, необхідно розглянути призначення гідроксильованих метаболітів вітаміну D.

#### **Глобальний консенсус щодо лікування дефіциту вітаміну D у дітей**

Сучасні рекомендації щодо терапевтичних доз, які мають застосовуватися для лікування дефіциту вітаміну D у дітей (Gordon C.M. та співавт.), наведені нижче:

- новонароджені та діти віком <12 міс – 2000 МО (50 мкг) щоденно протягом 6–12 тиж з наступним переходом на підтримувальну дозу 400 МО (10 мкг);
- діти віком ≥ 12 міс – 2000 МО (50 мкг) щоденно протягом 6–12 тиж з наступним переходом на підтримувальну дозу 600–1000 МО (15–25 мкг) щоденно;
- альтернативний підхід: 50000 МО 1 раз/тиж упродовж 6 тиж з наступним переходом на підтримувальну дозу. Незважаючи на те, що такий підхід передбачає застосування високих доз вітаміну D, він продемонстрував свою безпечність і ефективність;
- дітям з ожирінням, мальабсорбцією, муковісцидозом і тим, які приймають ліки, що можуть пригнічувати

метаболізм вітаміну D, рекомендовано застосування вищих доз (до 6000 МО (150 мкг) щоденно);

- діти з рахітом потребують вищих лікувальних доз:
  - віком 12 міс – 12 років – 3000–6000 МО (75–150 мкг) щоденно;
  - віком ≥ 2 років – 6000 МО (150 мкг) щоденно.

#### **Профілактика дефіциту вітаміну D серед осіб груп ризику**

Рекомендації щодо схем профілактики дефіциту вітаміну D дещо відрізняються в різних протоколах.

Нижче наведені рекомендовані схеми профілактики вітаміну D, зазначені в рамках ресурсу UpToDate «Vitamin D Deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment» (Bess DawsonHughes et al.):

1. Дорослі особи, які не отримують ефективного сонячного опромінення впродовж усього року, мають споживати щонайменше 600–800 МО (15–20 мкг) вітаміну D3. Літні особи, які постійно перебувають у закритих приміщеннях, можуть мати низькі концентрації 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові та потребувати більших доз вітаміну D.

2. У 2010 р. The Institute of Medicine опублікував звіт щодо потреби у вітаміні D для здорових людей. Рекомендована норма вітаміну D для дітей віком від 1 до 18 років, вагітних жінок та осіб молодше 70 років становить 600 МО, тоді як для осіб старше 70 років – 800 МО.

3. The American Geriatrics Society (AGS) та The National Osteoporosis Foundation (NOF) рекомендують літнім особам віком старше 65 років споживання щонайменше 1000 МО вітаміну D3 на добу.

**Протокол «Vitamin D supplementation guidelines» (2018) з метою профілактики дефіциту вітаміну D у групах ризику рекомендує застосування таких схем (див. таблицю 1).**

В Україні ще з 2006 р. існують методичні рекомендації по лікувальним та профілактичним дозам вітаміну D3 (ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України»; табл. 2, 3).

На сучасному фармацевтичному ринку України вітаміну D3 представлена достатня кількість препаратів вітаміну D, серед яких Аквадетрим® (Польфарма) – унікальна форма випуску вітаміну D3 на основі наноміцел – препарат європейської якості з багаторічним досвідом застосування.

Оскільки вітамін D – жиророзчинний вітамін, його біодоступність великою мірою визначається ефективністю процесів емульгації та засвоєння жирів в тонкому кишечнику, що відбувається під впливом жовчних

**Таблиця 1. Рекомендовані добові дози для профілактики дефіциту вітаміну D**

Групи ризику	Рекомендовані дози вітаміну D3
Дорослі особи <65 років без остеопорозу та станів, які впливають на абсорбцію вітаміну D	800–2 000 МО/добу з серпня по квітень
Особі >65 років і ті, хто мають високий ризик розвитку ускладнень, асоційованих з дефіцитом вітаміну D (остеопороз, коморбідні патології, що впливають на абсорбцію вітаміну D)	800–2 000 МО/добу, при ожирінні (ІМТ>30)–1 600–4 000 МО/добу

Таблиця 2. Профілактичне призначення вітаміну D3 вагітним жінкам

Групи вагітних	Термін початку специфічної профілактики	Добова доза вітаміну D3	Тривалість прийому вітаміну D3
<b>Аntenальна профілактика рахіту</b>			
Здорові з фізіологічною вагітністю	З 28-32 тиж вагітності	1000 МО	Щоденно впродовж 6-8 тиж
Вагітні з груп ризику: • хворі на цукровий діабет, ревматизм, хронічні захворювання печінки, нирок; • з клінічними симптомами гіпокальціємії та порушень мінералізації кісткової тканини; • з ускладненою прееклампсією вагітністю	З 28-32 тиж вагітності	1000-2000 МО	Щоденно впродовж 8 тиж

Таблиця 3. Постнатальна профілактика рахіту

Доношені здорові діти	з 2-го місяця життя	1000 МО	Щоденно протягом 3 років за виключенням літніх місяців або щоденно протягом 30 днів. У подальшому – до 3-річного віку по 3 курси на рік з інтервалами між ними у 3 міс
	на 2-, 6-, 10-му місяцях життя	2000 МО	
Доношені діти з груп ризику по рахіту: • діти, які народились у жінок з акушерською та хронічною екстрагенітальною патологією; • діти, що страждають синдромом мальабсорбції, природженою патологією гепатобілярної системи, з двійні та від повторних пологів з малими проміжками часу між ними; діти на ранньому штучному вигодовуванні	з 2-3-го тижнів життя	1000 МО	Щоденно до досягнення 3-річного віку за виключенням літніх місяців
	на 2-3-, 6-, 10-му місяцях життя	1000-2000 МО	Щоденно протягом 30 днів. У подальшому – до 3-річного віку по 2-3 курси на рік з інтервалами між ними не менш ніж 3 міс
Діти раннього віку, що часто хворіють на респіраторні інфекції		4000 МО	Щоденно протягом 30 днів. У подальшому – 2-3 курси на рік по 2000 МО протягом 30 днів
Діти, які тривалий час отримують протисудомну терапію (фенобарбітал, седуксен, дифенін) або кортикостероїди, гепарин		4000 МО	Щоденно протягом 30-45 днів. У подальшому – по 2-3 курси на рік з інтервалами між ними не менш ніж 3 міс
Доношені діти з груп ризику по рахіту, які народились з клінічними симптомами природженого рахіту та недостатньою мінералізацією кісткової тканини	з 10-го дня життя	2000 МО	Щоденно протягом 30-45 днів. У подальшому – по 3 курси на рік (30 днів кожний) з інтервалами між ними не менш ніж 3 міс
Недоношені діти I ступеня	з 10-14-го днів життя	1000 МО	Щоденно протягом першого півріччя життя. У подальшому – по 2000 МО на добу протягом місяця 2-3 рази на рік з інтервалами між ними 3-4 міс
Недоношені діти II та III ступеня	з 10-20-го днів життя (після установлення ентерального харчування)	1000-2000 МО	

кислот. Фармакологічні та фізико-хімічні дослідження продемонстрували, що абсорбція вітаміну D у кишечнику найкраще відбувається при вживанні його у формі міцелярного розчину (Lenormand Y. et al., 1975).

З фізичної точки зору, міцели – колоїдні наночастини діаметром 10–1000 нм, які утворюють дрібнодисперсну суміш у об'ємі розчинника. Наноміцели вітаміну D – це наночастинки з «жирним вмістом» (вітаміном D) та гідрофільною оболонкою, що дозволяє їм рівномірно розподілятися у водному розчині. Саме за рахунок утворення міцел відбувається процес солюбілізації вітаміну D (тобто його переходу з жиророзчинної у водорозчинну форму; Carre M. et al., 1972). У нормі міцели вітаміну D утворюються під впливом природних емульгаторів – жовчних кислот.

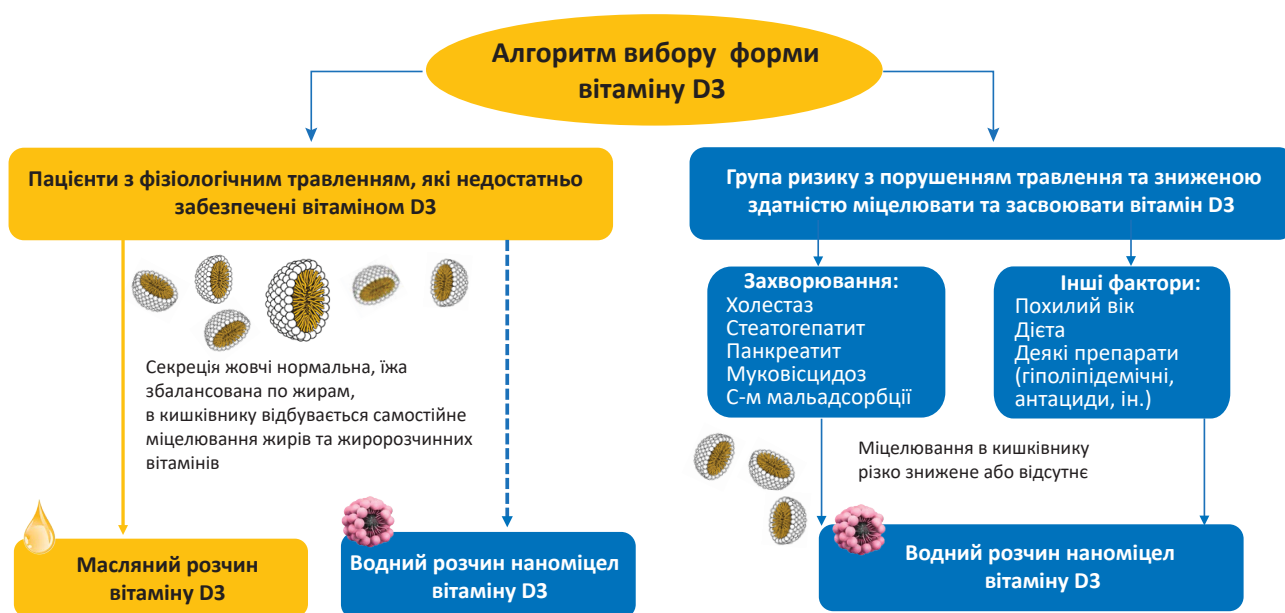
Порушення процесу емульгації жирів призводить до погіршення процесу засвоєння вітаміну D. До патологій, які сприяють погіршенню засвоюваності вітаміну D, належать холестази, стеатогепатит, мальабсорбція, муковісцидоз та ін. Крім того, похилий вік, дієта та прийом лікарських препаратів (наприклад,

антацидів, гіполіпідемічних препаратів) також можуть погіршувати утворення жовчних кислот і, як наслідок, міцелювання та засвоєння вітаміну D.

**Таким чином, вибір форми вітаміну D3 залежить від стану шлунково-кишкового тракту (Громова О.А. та співавт., 2015):**

- пацієнти без патології шлунково-кишкового тракту, з нормальною секрецією жовчі та адекватним процесом міцелювання жирів: препаратом вибору є масляний розчин вітаміну D3, альтернативою – водний розчин вітаміну D3;
- пацієнти з порушенням травлення, зниженою здатністю до міцелювання жирів та засвоєння вітаміну D3 (при холестази, стеатогепатиті, панкреатиті, муковісцидозі, мальабсорбції, а також пацієнти похилого віку, особи, які споживають недостатньо жирів або приймають препарати, що порушують засвоєння вітаміну D3: антациди, гіполіпідемічні препарати та ін.): препаратом вибору є водний розчин наноміцел вітаміну D3 (рис. 3).

**Аквдетрим® (Polpharma)** – унікальна форма випуску вітаміну D3 на основі наноміцел, створена



**Рис. 3. Вибір форми вітаміну D3 в залежності від стану шлунково-кишкового тракту**  
 (О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.В. Пронин. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. Фарматека, 2015, № 1. <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30707>)

за допомогою емульгатору Кремофор (Сremophor® EL). Кремофор – поліетоксильована форма касторового масла, здатна солюбілізувати (тобто переводити в міцелярну форму) жиророзчинні вітаміни А, D, Е та К. Завдяки своїй унікальній структурі Аквадетрим® містить готову для засвоєння в кишечнику форму вітаміну D3, яка не потребує участі жовчних кислот. На відміну від інших форм вітаміну D3, застосування Аквадетриму® не вимагає одночасного вживання жирної їжі. Міцельований (водорозчинний) розчин вітаміну D3 Аквадетрим® характеризується хорошою засвоюваністю вітаміну D у всіх вікових групах пацієнтів (дітей, дорослих людей, осіб похилого віку) з мінімальною залежністю від харчування, прийому лікарських препаратів, стану печінки та біосинтезу жовчних кислот.

**Аквадетрим®** – водорозчинна форма вітаміну D3 для перорального застосування (1 мл розчину містить холекальциферолу 15000 МО, тобто 1 крапля – 500 МО).

Ця форма препарату може застосовуватись у дорослих і дітей починаючи з 2-го тижня життя. Перевагами Аквадетриму® є швидке всмоктування водного розчину в травному тракті, швидкий початок (на 5–7-й день) і тривале збереження (до 3 міс) клінічного ефекту вітаміну D3, а також очевидна зручність застосування цієї форми у дітей.

Окрім водорозчинної форми існує ціла лінійка жиророзчинних форм вітаміну D від Польфарма:

**Олідетрим® Кідс** (флакон об'ємом 10 мл, що містить 61 дозу продукту, де 1 крапля містить 600 МО холекальциферолу), який може застосовуватися для дітей віком від 0 до 6 років; Олідетрим (м'які желатинові капсули вітаміну D3, які на сьогодні доступні у дозуваннях 1000, 2000, 4000 МО).

**Висока якість, європейське визнання та великий досвід застосування препаратів Аквадетрим® та Олідетрим® роблять їх препаратами вибору у лікуванні та профілактиці дефіциту вітаміну D3.**