

doi: 10.21518/1561-5936-2020-10-38-41

Витамин D – в защиту иммунной системы

Ирина Широкова, «Ремедиум», Юлия Прожерина, к.б.н., «Эр Эм Аналитика»

Витамин D является важнейшим регулятором врожденного и приобретенного иммунитета. Обладая целым рядом полезных качеств, он влияет на вирусную инфекцию, снижая риск заболеваемости гриппом и другими респираторными заболеваниями. Более того, ряд научных работ свидетельствуют о возможности использования витамина D в борьбе с коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: витамин D, сублингвальные формы, иммунитет

Vitamin D for the protection of immune system

Irina Shirokova, Remedium, Julia Prozherina, Cand. of Sci. (Bio.), RM Analytics

Vitamin D is the most important regulator of innate and acquired immunity. Due to a wide range of beneficial properties, it affects viral infections, reducing the risk of influenza and other respiratory diseases. Moreover, some research works showed that vitamin D can be used to help fight coronavirus infection.

Keywords: vitamin D, sublingual forms, immunity

ВИТАМИН С ОТЛИЧИЕМ

Витамин D входит в группу жирорастворимых витаминов, но имеет несколько важных отличий. Он биологически не активен; не является кофактором ферментов (в отличие от большинства витаминов) [1].

Витамин D естественным образом присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания, а синтез в организме человека возможен только в определенных условиях, когда ультрафиолетовые (УФ) лучи солнечного света попадают на кожу. Витамин D, получаемый из продуктов питания и в виде пищевых добавок, а также образующийся при пребывании на солнце, биологически инертен. Для активации и превращения в активную форму D-гормона [1,25 (ОН) 2D] в организме должны пройти два процесса гидроксирования [2].

В целом термин «витамин D» объединяет группу тесно взаимосвязанных гормональных соединений, обуславливающих уникальность его эффектов: витамин D₁ (вещество, выделенное из жира печени трески и представляющее собой соединение эргокальциферола и люмистерола в соотношении 1:1); витамин D₂ (эргокальциферол, образующийся из эргостерола под действием солнечного света, главным образом, в растениях

и грибах); витамин D₃ (холекальциферол, образующийся в организме животных и человека под действием солнечного света из 7-дегидрохолестерина); витамин D₄ (дигидротахистерол); витамин D₅ (ситокальциферол). В качестве «истинного» витамина D рассматривается именно D₃, в то время как другие представители этой группы считаются модифицированными производными витамина D. Примечательно, что сам по себе витамин D₃ не отличается какой-либо биологической активностью, однако он интересен последовательным двухступенчатым метаболизмом, в результате которого преобразуется в биологически активную гормональную форму, именуемую D-гормоном или кальцитриолом, оказывающую массу биологических эффектов посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток и на плазматических клеточных мембранах [3].

ОСОБЫЙ ВИТАМИН С ОСОБИМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ

Витамин D демонстрирует многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, располагающимися на тканях-мишенях. Установлено, что рецепторы витамина D

функционируют как минимум в 38 органах и тканях организма человека. В этих органах-мишенях они действуют в клеточных ядрах в качестве фактора, влияющего на транскрипцию около 3% всего человеческого генома, а в плазматических мембранах – как модулятор экспрессии генов и интенсивности целого ряда важнейших биохимических процессов. Опосредованно, через свой рецептор, гормонально активная форма витамина D может вызывать целый каскад биологических эффектов, которые в своей совокупности благотворно влияют на здоровье человека. Витамин D участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток всех органов и тканей, в т.ч. и иммунокомпетентных клеток. Открытие рецепторов к кальцитриолу во многих клетках иммунной системы (на активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, на незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках) явилось доказательством участия витамина D в функционировании иммунной системы [1].

Витамин D оказывает оптимизирующее влияние на функционирование неспецифических механизмов защиты и адаптивного иммунитета. Он непосредственно модулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, подавляет

развитие Th17-клеток, замедляет дифференцировку В-клеток-предшественников в плазматические клетки, ингибирует продукцию Th1-ассоциированных цитокинов и молекул (CD40, CD80 и CD86), стимулирует продукцию Th²-ассоциированных цитокинов и др. [1]. Витамин D предотвращает развитие обширного воспаления, блокируя общение иммунных клеток посредством цитокинов. Обнаружение его иммуносупрессорной активности открыло новые возможности терапевтического применения данного вещества и его аналогов для контроля аутоиммунных заболеваний, предположительно связанных с гиперпродукцией цитокинов. К ним относятся сахарный диабет I типа, рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Антипролиферативная и стимулирующая дифференцировка активности витамина D позволила предположить роль этого гормона в развитии рака и подавлении роста опухоли. Имеются доказательства влияния витамина D на сердечно-сосудистую систему, эпидемии гриппа и, возможно, других острых респираторных заболеваний [4].

В частности, метаанализ 25 рандомизированных исследований, проведенный с использованием данных об индивидуальных пациентах, показал, что дотации витамина D способствовали снижению риска инфицирования при ОРВИ в среднем на 12%. При проведении анализа подгрупп пациентов было установлено, что среди тех, кто имел более одного эпизода ОРВИ в год, риск повторного заболевания ОРВИ снижался на 20% при приеме витамина D [5].

Таким образом, научно подтверждено, что витамин D является важнейшим иммунорегулятором. При этом количество исследований, посвященных роли обеспеченности витамином D в профилактике и лечении инфекций, неуклонно растет с середины 2000-х гг.. Так, уже в 2017 г. было проведено 332 исследований, в 2018 г. – 313, в 2019 г. – 334 [6].

РЕАЛЬНОСТЬ И НЕОБХОДИМОСТЬ

Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, дефицит витамина D зарегистрирован у половины населения мира, включая нашу страну. Эндогенный синтез витамина D на территории России оказался недостаточен для обеспечения потребности организма в этом витамине. Эпидемиологические исследования в РФ свидетельствуют о том, что сниженная концентрация витамина D в крови имеет место у 50–92% взрослого населения трудоспособного возраста и детей вне зависимости от сезона [1]. Что касается конкретно детского населения, то, как отметила **Светлана Макарова**, д.м.н., заведующая отделом профилактической педиатрии НМИЦ «Здоровья детей», проведенное в России исследование выявило очень низкую обеспеченность витамином D детей всех возрастных групп, особенно раннего возраста, и в т.ч. в южных регионах страны. Только 13% детей в возрасте 3 лет имеют нормальный уровень витамина D [6].

В то же время результаты фундаментальных и клинических исследований (КИ) показали, что возникающие на фоне недостаточности витамина D хроническое воспаление и нарушение врожденного иммунитета существенно снижают резистентность организма не только к туберкулезу, но и к вирусному гепатиту, ОРВИ, вирусам папилломы и герпеса. Доказана необходимость компенсации дефицита витамина D для успешной терапии вирусного гепатита, респираторных инфекций, вируса папилломы человека (ВПЧ) и герпесвируса [5].

ВОЗМОЖНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В БОРЬБЕ С COVID-19

Интерес к потенциальной роли витамина D в профилактике или лечении острых респираторных инфекций возник еще в 1930-х годах, когда рыбий жир исследовался в целях поиска средств, способствующих сокращению количества производственных прогулов из-за простуды. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований,

проведенных в 2007–2020 гг., выявил защитные эффекты витамина D против острых респираторных инфекций, хотя эти эффекты были небольшими по размеру и со значительной гетерогенностью [9].

Может ли прием витамина D предотвратить заражение вирусом, вызывающим коронавирусную болезнь 2019 (COVID-19)? Этим вопросом задавались и продолжают задаваться ученые во всем мире. Среди них – Вильям Маршалл, специалист по инфекционным заболеваниям клиники Мэйо, доктор медицины. Он отмечает, что, по данным Национального института здравоохранения и экспертов ВОЗ, на сегодняшний день недостаточно данных, чтобы рекомендовать использование витамина D для предотвращения заражения вирусом, вызывающим COVID-19, или для лечения этого заболевания. Однако целый ряд КИ позволяет говорить о такой возможности. Одно из них, с участием 489 человек, показало, что вероятность быть инфицированными коронавирусом меньше у пациентов с нормальным уровнем витамина D, чем у людей с его дефицитом. В результате другого КИ были выявлены высокие показатели дефицита витамина D у людей с COVID-19, перенесших острую дыхательную недостаточность. У этих пациентов оказался более высоким и риск смерти. Еще одно рандомизированное исследование показало, что из 50 человек, госпитализированных с COVID-19 и получавших высокую дозу витамина D, только одному потребовалось лечение в отделении интенсивной терапии. В то же время из 26 человек с COVID-19, которым не давали витамин D, 13 нуждались в такой терапии [7].

На связь между дефицитом витамина D и заболеваемостью COVID-19 указывают и результаты недавнего исследования, в котором приняли участие 216 человек, инфицированных коронавирусом. Оказалось, что у 80% из них уровень витамина D в крови был недостаточен. У данной группы пациентов также было обнаружено большее количество

воспалительных маркеров, таких как ферритин и D-димер, связанные с плохими исходами COVID-19. В другом КИ выявлен значительно более низкий риск осложнений от COVID-19 у пациентов, инфицированных коронавирусом и имеющих достаточный уровень витамина D. Что касается риска смерти от COVID-19, то он был меньше на 51,5%, чем у пациентов с дефицитом витамина D [8].

Несомненный интерес также представляет когортное исследование с участием 489 пациентов, у которых уровень витамина D был измерен за год до тестирования COVID-19. Как показало КИ, относительный риск положительного результата теста на COVID-19 оказался в 1,77 раза выше у пациентов с вероятным дефицитом витамина D [9].

С ПОЗИЦИЙ РЫНКА

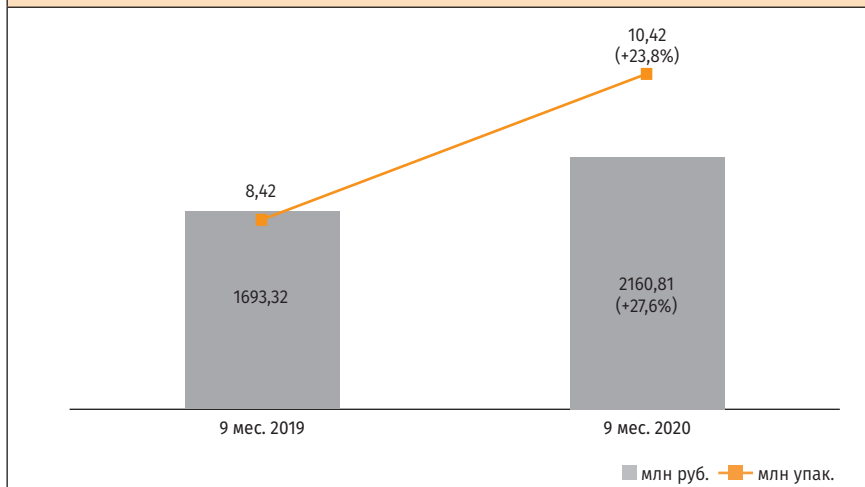
Согласно данным компании IQVIA, объем российского рынка препаратов витамина D и его аналогов¹ существенно вырос по итогам 9 мес. 2020 г. в сравнении с 9 мес. 2019 г. Объем данного сегмента за рассмотренный период составил порядка 2,2 млрд руб. в стоимостном выражении и 10,4 млн упаковок, что на 27,6% и 23,8% соответственно выше показателей предыдущего года (рис. 1).

Наибольшая доля продаж в сегменте приходится на препараты холекальциферола (76,5% в руб. и 86% в упаковках, рис. 2), которые продемонстрировали самый высокий прирост продаж среди других МНН по сравнению с 9 мес. 2019 г. (+37% в руб. и 25% в упаковках). Столь высокий прирост продаж препаратов этого состава свидетельствует и о росте их востребованности среди населения.

Более детальный анализ показывает, что за неполный 2020 г. значительно увеличились продажи безрецептурных препаратов холекальциферола, и особенно БАД, в то время как на рецептурные ЛП отмечалось снижение спроса (рис. 3).

¹ Учитывались объемы продаж АТС-группы 4-го уровня АТСС.

РИСУНОК 1. Динамика продаж ЛП витамина D и его аналогов



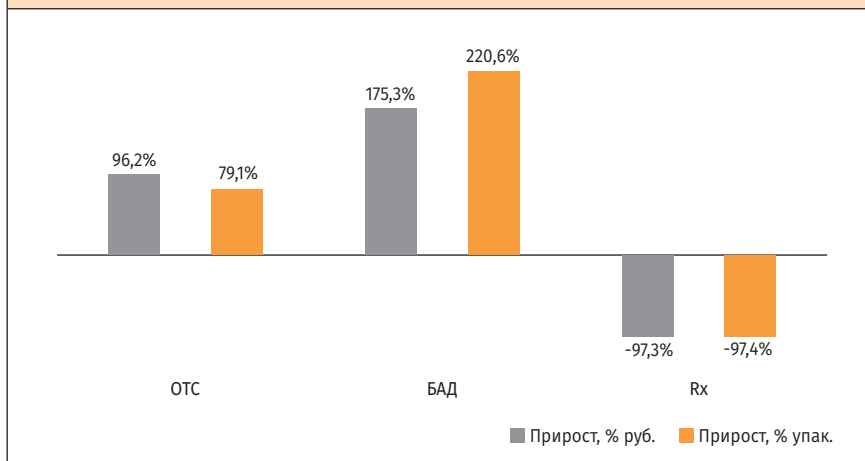
Источник: IQVIA

РИСУНОК 2. Долевое соотношение объемов продаж ЛП витамина D и его аналогов по МНН по итогам 9 мес. 2020 г., % упак.



Источник: IQVIA

РИСУНОК 3. Приросты продаж средств, содержащих в составе холекальциферол, по итогам 9 мес. 2020 г. к 9 мес. 2019 г.



Источник: IQVIA

Среди лекарственных форм на рынке холекальциферола доминируют оральные капли, на долю которых по итогам 9 мес. 2020 г. пришлось

около 77% продаж в упаковках и 60% в руб. Также в топ-5 вошли таблетки и растворимые таблетки, а также капсулы (рис. 4).

Несмотря на то что рынок витамина D представлен разнообразными препаратами и формами выпуска, исследования и разработки не стоят на месте, появляются усовершенствованные формы. По данным IQVIA, сегмент БАД в текущем году пополнился порядка 20 новыми средствами на основе холекальциферола, а их общее число составило порядка 40 наименований. Таким образом, рынок БАД витамина D₃ увеличился вдвое.

Одной из заслуживающих внимания новинок 2020 г. является витамин D производства компании «ФармаЭстика». Его особенность заключается в том, что благодаря особому процессу производства количество вспомогательных веществ сведено к минимуму, что уменьшает риск аллергических реакций. Витамин D («ФармаЭстика») производится в Эстонии на современном оборудовании из американского сырья, по стандартам GMP, субстанция одобрена в РФ, ЕС и FDA.

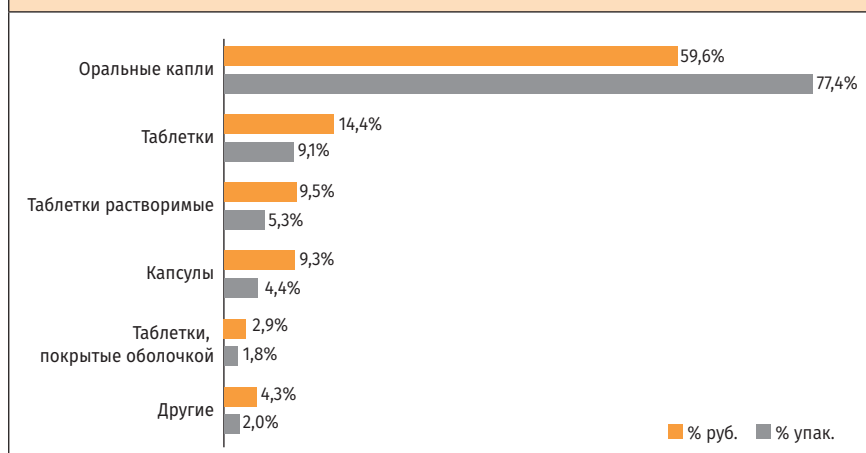
Дополнительное преимущество этого средства – лекарственная форма. Витамин D («ФармаЭстика») выпускается в виде таблеток для рассасывания (в суточной дозе 600 МЕ в каждой таблетке) с тремя приятными вкусами (клубника, мята и черная смородина)². Это делает прием витамина удобным, т.к. его можно употреблять в любом месте и в любое время, не запивая водой.

Кроме того, сублингвальные формы особенно актуальны для пациентов, имеющих проблемы с желудочно-кишечным трактом, страдающих нарушениями пищеварения и всасывания в кишечнике, проблемами с желчным пузырем и желчеотделением.

Поглощение витамина D, принятого внутрь, т.е. из желудочно-кишечного тракта, является неполным, кроме того, происходит локальная кишечная деградация и метаболизм витамина D в печени.

При сублингвальном введении вещество попадает напрямую в кровоток. Всасывание сублингвальным путем в 3–10 раз превышает пероральный

РИСУНОК 4. Топ-5 лекарственных форм на рынке холекальциферола по итогам 9 мес. 2020 г.



Источник: IQVIA

путь. Таким образом, витамин D попадает непосредственно в системный кровоток, как и витамин D из кожи, в то время как перорально принимаемый витамин D, всасываясь из кишечника, сначала поступает в печень, прежде чем попасть в системный кровоток. Все это свидетельствует о том, что прием внутрь является менее физиологичным для витамина D по сравнению с сублингвальным введением [10]. Продолжительность курса Витамина D («ФармаЭстика») составляет 1–2 месяца, возможен постоянный прием в течение года¹.

Рынок витамина D стремительно развивается и растет. Поразительное совпадение факторов риска тяжелой

формы COVID-19 и дефицита витамина D привело некоторых исследователей к гипотезе о том, что добавление витамина D может иметь серьезные перспективы в профилактике и лечении COVID-19, что во многом подхлестнуло рост спроса на средства этой группы среди населения. Но пока еще этот вопрос остается дискуссионным и, как отмечают многие эксперты, необходимы дальнейшие рандомизированные КИ [7, 8, 9]. Тем не менее другие, не менее полезные свойства витамина D (влияние на сердечно-сосудистую, костную, эндокринную, репродуктивную и нервную системы) делают этот витамин популярным и востребованным на постоянной основе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рылова Н.В., Мальцев С.В., Жолинский А.В. Роль витамина D в регуляции иммунной системы. *Практическая медицина*. 2017;5(106). Режим доступа: <http://pmarchive.ru/rol-vitamina-d-v-regulyacii-immunnoj-sistemy/>.
2. Дефицит витамина D у взрослых. Клинические рекомендации. МЗ РФ. М.; 2016. 39 с.
3. Шупина М.И., Нечаева Г.И., Надей Е.В., Терещенко Ю.В., Вохмякова Е.Н., Арбузова Ю.В. Костные эффекты альфакальцидола и нативного витамина D в терапии остеопороза. *Лечащий врач*. 2017;(3):68.
4. Семин С.Г., Волкова Л.В., Моисеев А.Б., Никитина Н.В. Перспективы изучения биологической роли витамина D. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012;91(2):122–131.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е., Лапочкина Н.П., Лиманова О.А. О противовирусных эффектах витамина D. *Медицинский совет*. 2020;(3):152–158. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.
6. Макарова С.Г. Витамины и иммунитет в период эпидемии. Мини-лекция. Режим доступа: <http://nczd.ru/wp-content/uploads/2020/04/2020-04-09.pdf>.
7. Marshall W.F. Can vitamin D protect against the coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/expert-answers/coronavirus-and-vitamin-d/faq-20493088>.
8. New Study Found 80% of COVID-19 Patients Were Vitamin D Deficient. Available at: <https://www.healthline.com/health-news/new-study-found-80-percent-of-covid-19-patients-were-vitamin-d-deficient>
9. Martineau A.R., Forouhi N.G. Vitamin D for COVID-19: a case to answer? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):735–736. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30268-0.
10. Williams C.E., Williams E.A., Corfe B.M. Rate of change of circulating 25-hydroxyvitamin D following sublingual and capsular vitamin D preparations. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(12):1630–1635. doi: 10.1038/s41430-019-0503-0.

... Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

² Свидетельство о государственной регистрации продукции № RU.77.99.11.003. R.002090.07.20 от 16.07.2020.