



**ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
М.ГОРЬКОГО»**

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Масюта Дмитрий Иванович

к. мед.н., доцент каф. педиатрии № 2

Мацынина Наталья Ивановна

главный врач ГБУ «ГДКБ №1 г. Донецка»



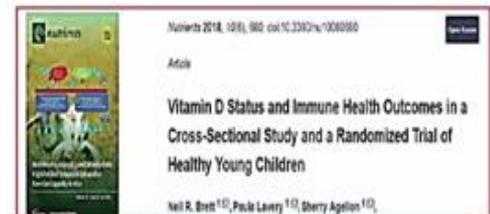
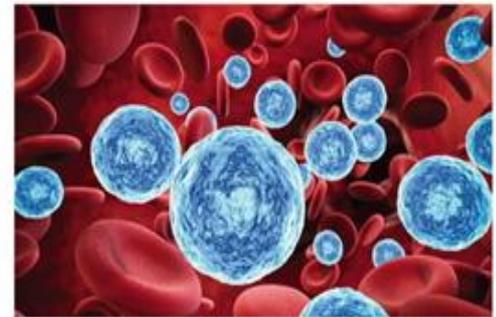
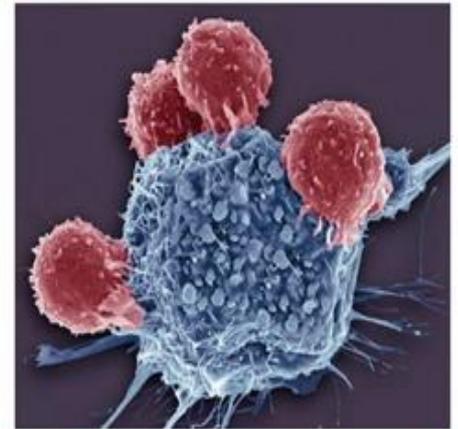
- Витамин D пересек границы метаболизма Ca и фосфатов и стал фактором обеспечения важнейших физиологических функций
- Это стероидный гормон с эндокринным, паракринными и аутокринным эффектом



Имеются убедительные доказательства того, что витамин D необходим для иммунной функции

- На это указывает открытие рецепторов витамина D (VDR) почти во всех типах клеток иммунной системы, в том числе нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, а также Т-лимфоцитах (CD4 и CD8) и В-лимфоцитах, модулирующих врожденный и приобретенный иммунный ответ.
- 1,25 (ОН)₂ D₃ -иммуномодулятор, ориентированный на различные клетки иммунной системы.

Обеспеченность витамином D существенно влияет на иммунитет, в том числе на противовирусную защиту организма.



ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ



1. Margherita T. Cantoma, Lindsay Snyder, Yang-Ding Lin and Linlin Yang, 2015.
Климов Л.Я., Касьянова А.Н., 2019.
2. Yu C., Fedoric B., Anderson P.H., Lopez A.F., Grimbaldston M.A. 2013
3. Lucas Robyn M., Gorman Sh., Geldenhuys S., Hart Prue H. 2014

JAMA, October, 2016, J.A.Linder в редакционной статье пишет:



- **Витамин D - существенный агент для профилактики респираторных вирусных инфекций:**
- коррективировка врожденного иммунного ответа (интерфероны), подавляет синтез вирусных белков в зараженных вирусами клетках.
- активация специфических противовирусных микроРНК, которые проявляют противовирусные и онкопротективные свойства.
- влияет на приобретенный иммунитет - модулируя цитокиновый ответ и количество Т-хелперов.
- повышение уровней кателицидина (LL-37) и дефензина,
- увеличивает клиренс бактерий усиливая эпителиальные барьеры к инфекции и повышая функцию антиген-презентирующих клеток.

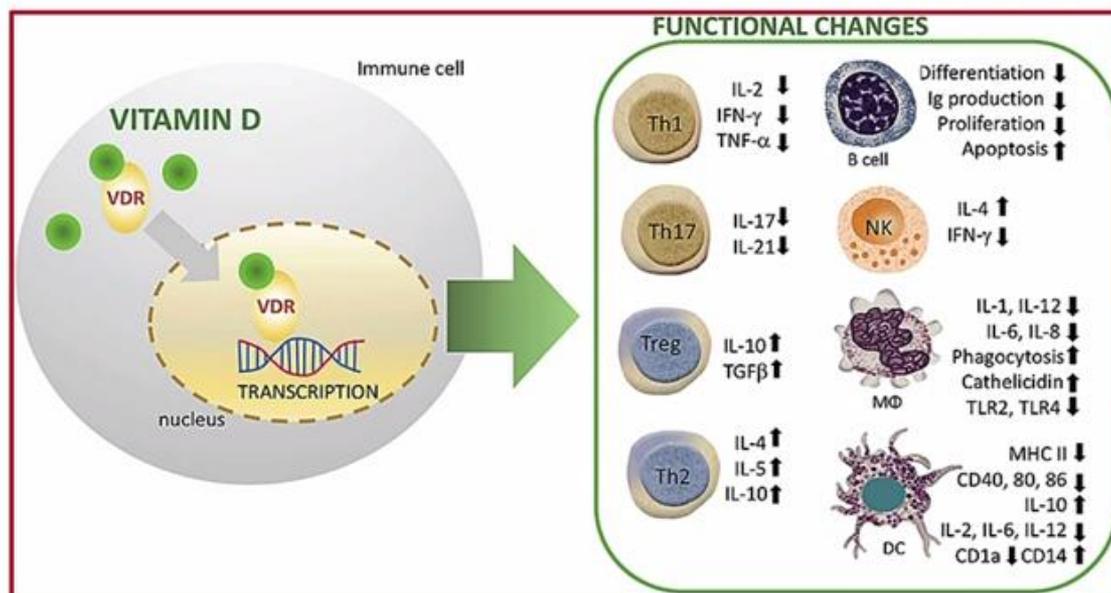
Иммуномодулирующее действие витамина D - кальцитриола (1,25(OH)₂D₃) на множество линий иммунных клеток.

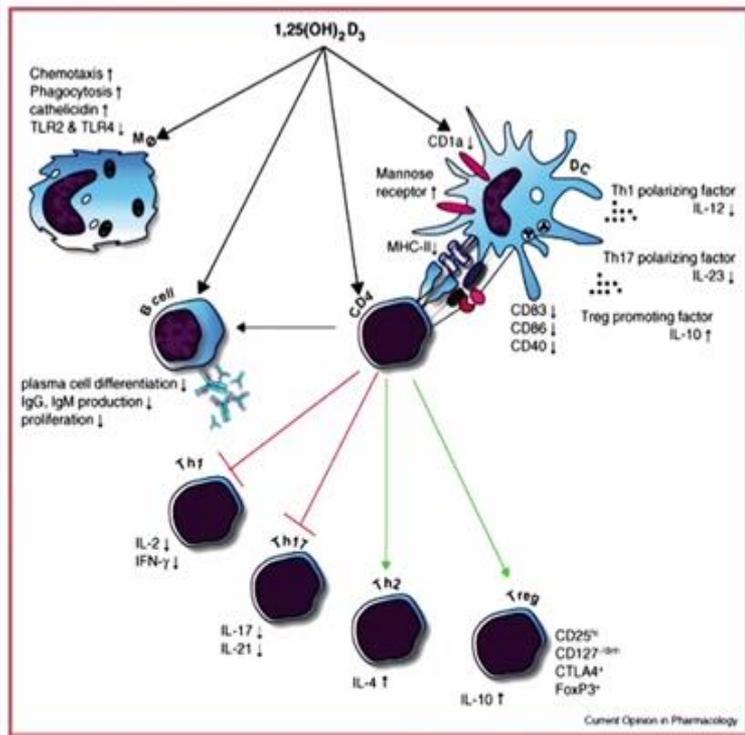
Провосп. цитокины

- интерлейкин-1;
- интерлейкин-6;
- фактор некроза опухоли α;
- интерлейкин-17 и 18.

Противовосп. цитокины

- интерлейкин-4;
- интерлейкин-10;
- интерлейкин-13;
- трансформирующий фактор роста бета.



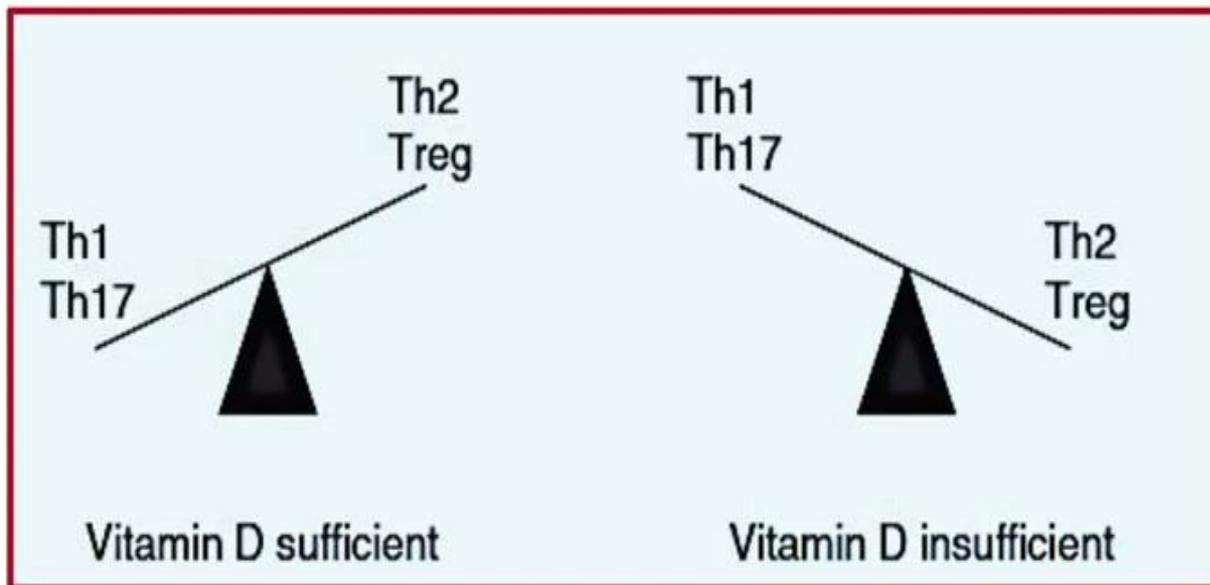


Витамин D критически важен для активации иммунной системы.

Витамин D делает адекватным иммунный ответ, восстанавливая соотношение про- и противовоспалительных цитокинов

Фармакологические эффекты 1,25 - (OH) 2 D в иммунной системе

*Bartley J
Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection.
J Laryngol Otol. 2010, 124(5):465-9*



Витамин D и функция Т-клеток.

- В условиях достаточности витамина D в иммунной системе идет поддержка толерогенного иммунного ответа с благоприятным уровнем Th2 и Treg.
- Недостаточность витамина D будет способствовать воспалительному иммунному ответу с участием Th1 / Th17 клеток
- Введение витамина D снижает экспрессию провоспалительных цитокинов и повышает экспрессию противовоспалительных цитокинов макрофагами

<https://www.researchgate.net/publication/51578407>.
Vitamin D and immune function. An overview, 2020 г.

Витамин D индуцирует образование антимикробных пептидов (АМП) кателицидинов и дефензинов

- **снижает скорость репликации вируса,**
- **снижает концентрацию провоспалительных цитокинов,**
- **подавляет активность воспаления на слизистых легких, приводящее к пневмонии,**
- **увеличивает концентрации противовоспалительных цитокинов.**

АМП вызывают гибель бактериальных клеток, образуя дефекты в клеточных мембранах, вызывают утечку ионов и метаболитов, что приводит к смерти клетки.

1,25(OH)D



β - дефензины



Бактерицидная активность β-дефензинов

- Сальмонелла
- Кишечная палочка
- Гемофильная палочка
- Пневмококк
- Моракселла катаралис
- ВИЧ
- Ветряная оспа
- Candida albicans

Секреция провосп. и иммунорегул. медиатор.

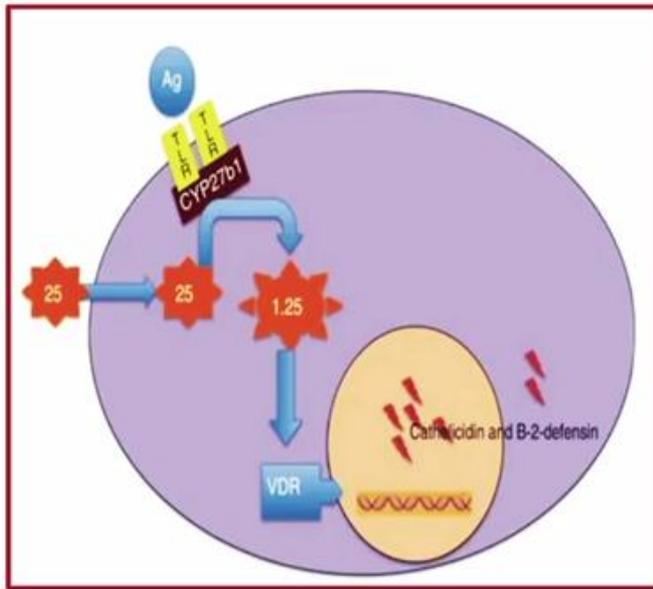
- интерлейкины (IL6, IL-10)
- интерфероны (ИФН-α)

Влияние на различные звенья воспаления

- бронхиальная астма
- аллергический ринит
- атопический дерматит

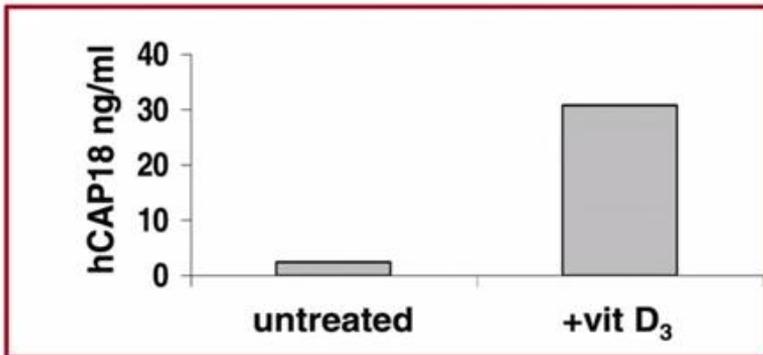
Kroner Jde C., Sommer A., Fabri M. Vitamin D every day to keep the infection away? *Nutrients*. 2015;7(6):4170–4188.

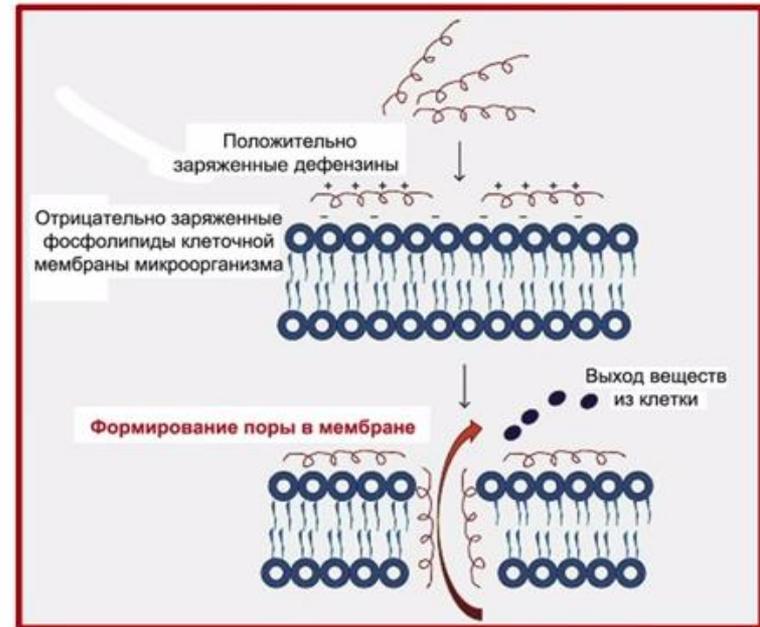
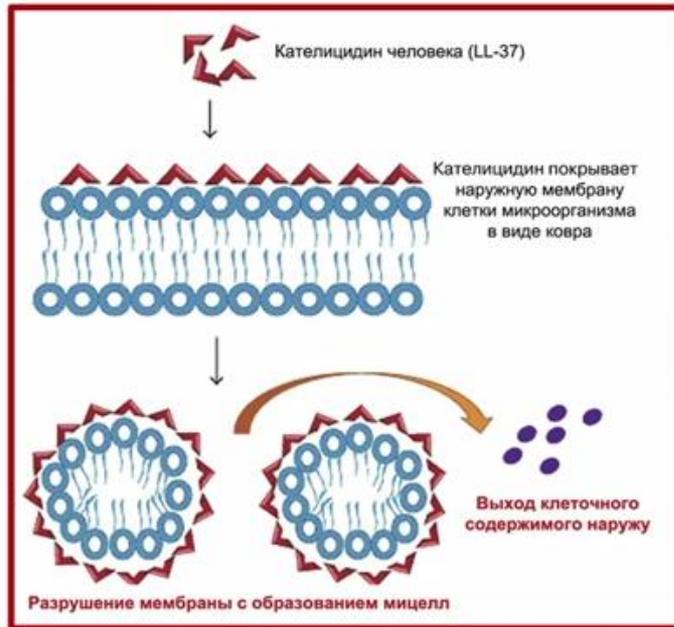
Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В. и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противoinфекционной защиты. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(4):171–179.



Кателицидины проявляют прямую антимикробную активность в отношении целого спектра микробов, в том числе грам+ и грам- бактерий, вирусов и грибов.

Витамин D в 9 раз увеличивает содержание кателицидина.





- **Антимикробные пептиды встраиваются в цитоплазматическую мембрану бактерий и белковые оболочки вирусов и, приводя к образованию пор, нарушают целостность бактерий и вирусов.**
- **Проникая внутрь бактерий и вирусов, положительно заряженные антимикробные пептиды связываются с отрицательно заряженными ДНК и РНК, что также стимулирует гибель бактерий и вирусов.**

Витамин D снижает частоту ОРВИ у детей

В рамках исследования **РОДНИЧОК-2** проведена оценка заболеваемости ОРЗ у детей раннего возраста

- Средняя частота заболеваемости ОРЗ в течение курса приёма препаратов холекальциферола составила $1,17 \pm 0,14$ раз за 6 месяцев.
- Выявлена обратная корреляция между конечной концентрацией 25(OH)D и частотой ОРВИ - $r = -0,24$, $p < 0,05$.

Заболеваемость ОРВИ в течение 6 месяцев приёма холекальциферола в зависимости от конечной концентрации витамина D

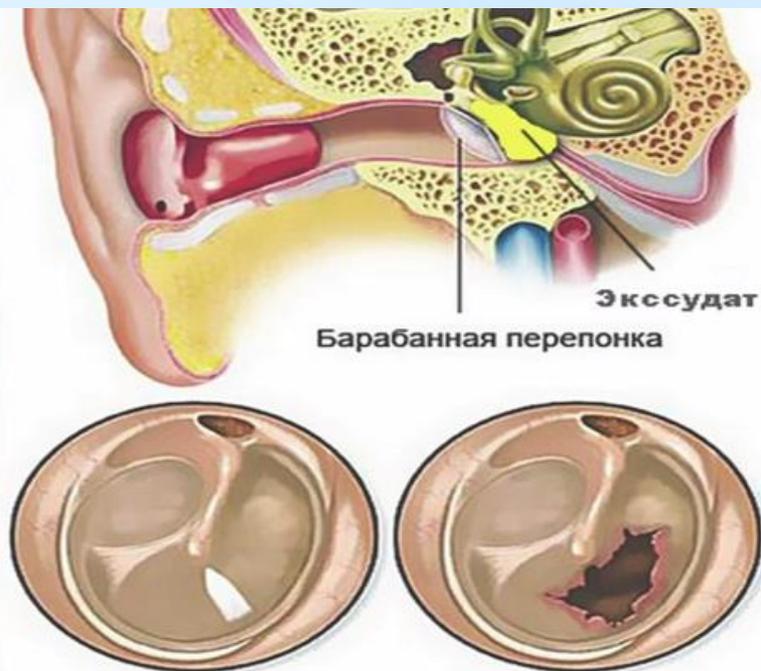
Обеспеченность витамином D	Не болели	1-2 раза	3 и более раза
10-20 нг/мл (n=7)	1 (14,3%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)
20-30 нг/мл (n=39)	9 (23,1%)	18 (46,1%)	12 (30,8%)
более 30 нг/мл (n=31)	11 (35,5%)	16 (51,6%)	4 (19,9%)

Витамин D снижает частоту ОРИ у детей

Достижение оптимального уровня обеспеченности витамином D на фоне курса приёма холекальциферола сопровождается не только снижением заболеваемости ОРИ, но и сокращением потребности в АБ терапии в раннем детском возрасте.

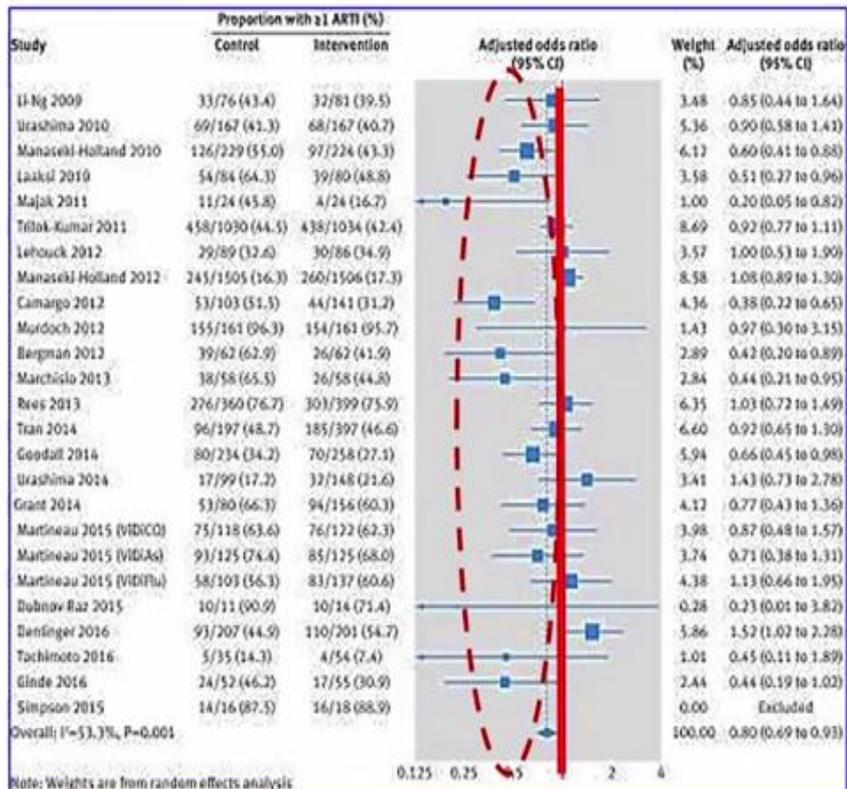
Частота приема А/Б в зависимости от обеспеченности витамином D





	Дети с рецидивирующими отитами, 1-5 лет n=84	Контрольная группа (здоровые дети, 1-5 лет), n=108
Уровень витамина D	11,4±9,8 нг/мл	29,2±13,9 нг/мл

Serum vitamin D levels in children with recurrent otitis media [Cayir A¹](#) [Eur Arch Otorhinolaryngol.](#) 2014 Apr;271(4):689-93



Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data

BMJ 2017; 356 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583> (Published 15 February 2017) Cite this as: BMJ 2017;356:i6583

Мета анализ 25 исследований - 11 тысяч участников

-Добавление витамина D привело к значимому снижению числа острых инфекций дыхательных путей (отношение шансов 0,88, 95% доверительный интервал 0,81-0,96, P=0,003).

- Ежедневное или еженедельное добавление витамина D защищало от острой инфекции дыхательных путей, в то время как схемы, содержащие большие болюсные дозы, не давали такого эффекта.

Исследование показало новое важное показание для приема витамина D: профилактика острой инфекции дыхательных путей.

Витамин D и респираторные инфекции

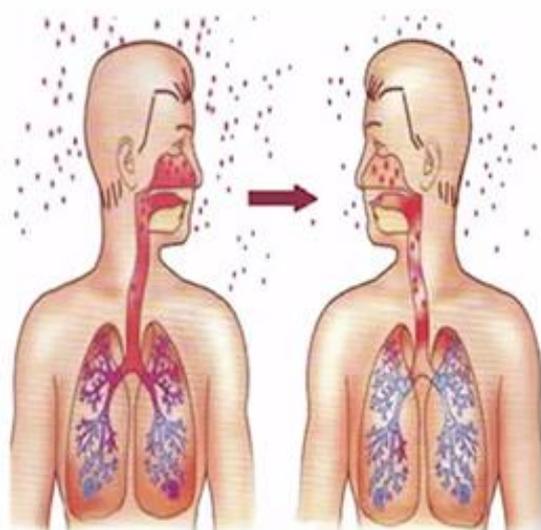
- Риск развития ОРИ значительно выше при низком потреблении витамина D (n=18 883) [Ginde AA, 2009]
- 1000 МЕ vit D в день снижало проявление ОРИ и частоту использования АБ [Bergman P, 2012]
- Мета-анализ 2017 г - 10,933 человек/25 исследований/ 15 стран Коррекция уровня витамина D снижала риск ОРИ с 60% до 32% [Martineau AR, 2017]
- Мета-анализ 2019 г – 21 000 человек/ 8 иссл. – ↓ уровень витамина D ↑ риск пневмонии на 64% [Zhou YF, 2019]



ВИТАМИН D СНИЖАЕТ РИСК ОРИ

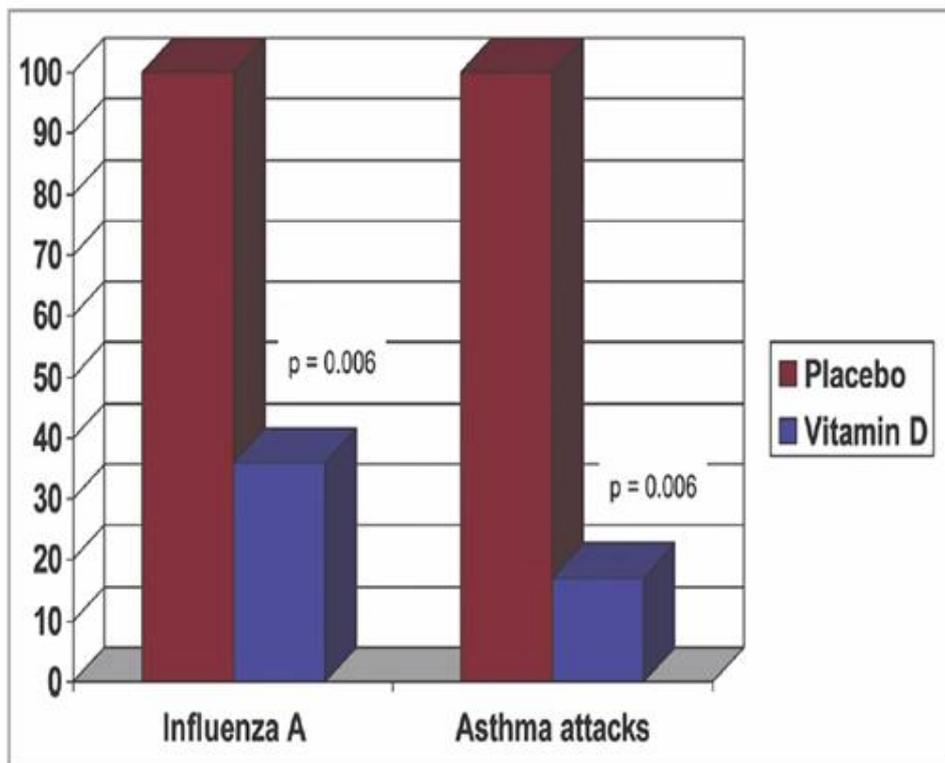
КОХРЕЙНОВСКИЙ ОБЗОР, 2017

В СИСТЕМАТИЧЕСКОМ ОБЗОРЕ И МЕТААНАЛИЗЕ ДАННЫХ 25 РКИ, ВКЛЮЧИВШЕМ 10 933 УЧАСТНИКОВ В ВОЗРАСТЕ ОТ 0 ДО 95 ЛЕТ, УСТАНОВЛЕНО: ДОБАВКИ ВИТАМИНА D СНИЖАЮТ РИСК ОРИ У ВСЕХ УЧАСТНИКОВ. ВЫВОД: ДОБАВКА ВИТАМИНА D БЕЗОПАСНА И ЗАЩИЩАЕТ ПРОТИВ ОРИ В ЦЕЛОМ.



Adrian R Martineau Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections systematic review and meta-analysis of individual participant data BMJ 2017;356:i6583

ВИТАМИН D СНИЖАЕТ РИСК ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ



Н уровня витамина D в крови путем приема витамина D3 способствует профилактике ОРИ у детей и взрослых, и уменьшает частоту обострений бронхиальной астмы

↓ относительного риска заболеваемости гриппом типа А и обострений БА у школьников при приеме витамина D 1200 МЕ по сравнению с плацебо в течение 4-х месяцев (XII-III)

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА АССОЦИИРОВАНА С БОЛЕЕ НИЗКИМ УРОВНЕМ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ



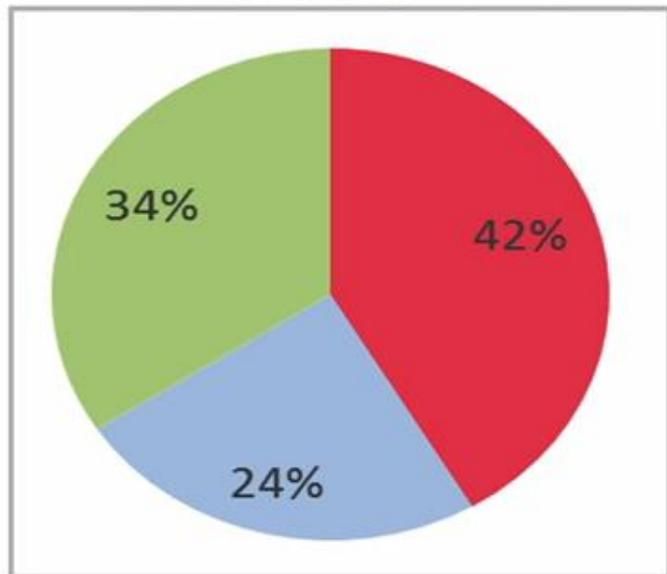
Bener A., Ehlal M.S., Tulic M.K., Hamid Q. 2012. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *International Archives of Allergy and Immunology*, 157 (2): 168-175.
Майлян Э.А. и соавт.
Экстракететные эффекты витамина D : роль в патогенезе аллергических заболеваний. *Научные ведомости. Серия медицина, фармация*, 2017, №5 (254)

- Бенер (2012), обследовал 1274 катарских детей в возрасте до 16 лет, из которых 671 имели БА, а 603 – здоровые (контрольная группа).
- Дети с БА по сравнению со здоровыми детьми имели значительно более высокие показатели ($P < 0,001$) выявления умеренного (25(OH)D от 10 до 19 нг/мл) и тяжелого (25(OH)D менее 10 нг/мл) дефицита витамина D (соответственно 41.80 % против 25.10 % и 26.30 % против 11.00 %).
- При этом, как оказалось, дефицит витамина был более сильным предиктором развития БА, чем высокие сывороточные уровни IgE или наличие БА у близких родственников.

Саплементация витамина D ↓ воспалительную реакцию в эпителии дыхательных путей при вирусных инфекциях, не подвергая опасности вирусный клиренс. Это говорит о том, что адекватные уровни витамина D будут способствовать ↓ воспаления и ↓ тяжести заболевания у инфицированных лиц. Авторы связывают ↑ частоту заболеваемости мужского населения с их меньшим потреблением витаминно-минеральных комплексов, в том числе содержащих витамин D.

Обеспеченность витамином D

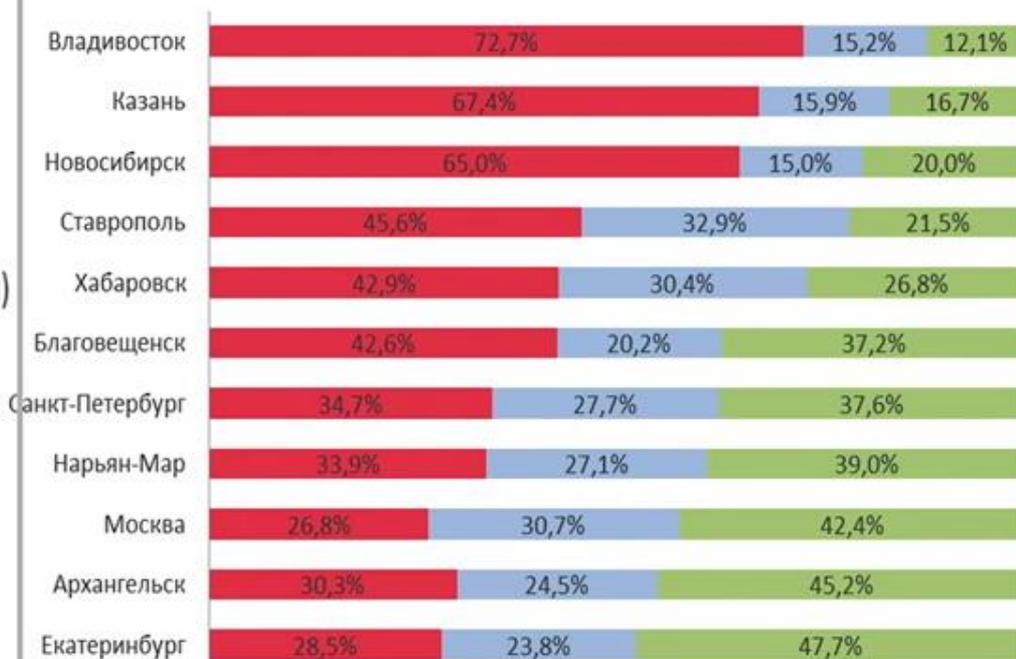
в России



■ Дефицит (< 20 нг/мл) ■ Недостаточность (21-29 нг/мл) ■ Норма (> 30 нг/мл)

66% детей РФ имеют недостаточный уровень витамина D

в исследовательских центрах

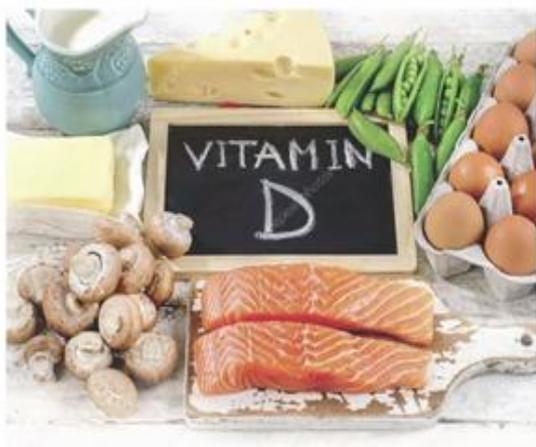


Как это делать??

1. Определять уровень витамина D, прежде всего у детей группы риска - *Недостаточность (дефицит) витамина D – это заболевание, которое имеет свой код в МКБ.*
2. В зависимости от исходного уровня витамина D следует подбирать дозу препарата с оценкой степени ответа через 1 месяц (высокий, средний и низкий).
3. При высоком ответе дозу можно снижать, при среднем ответе прием продолжать, а при низком – увеличивать с последующим контролем.

Сегодня можно и надо определять обеспеченность витамином D и корректировать его дефицит.

- Это может быть достигнуто с помощью препаратов витамина D, и в идеале дозировка должна быть скорректирована на индивидуальной основе, как при диабете и арт. гипертензии.



Рекомендации по дозам холекальциферола для профилактики гиповитаминоза D (Нац. Программа, 2017)

Возраст	Профилактическая доза	Проф. доза для Европейского Севера России
1-6 месяцев	1000 МЕ в сутки	1000 МЕ в сутки
6-12 месяцев	1000 МЕ в сутки	1500 МЕ в сутки
1-3 года	1500 МЕ в сутки	1500 МЕ в сутки
3-18 лет	1000-2000 МЕ в сутки	1500 МЕ в сутки

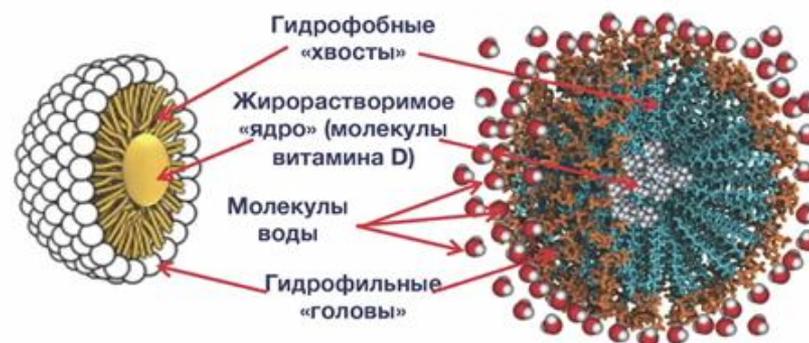
Доза не зависит от времени года и вида вскармливания

Рекомендации по дозам холекальциферола для лечения гиповитаминоза D

Уровень 25(ОН)D сыворотки крови	Лечебная доза	Лечебная доза для <u>Европейского севера</u> <u>России</u>
20-30 нг/мл	2000 МЕ/сутки – 1 месяц	2000 МЕ/сутки – 1 месяц
10-20 нг/мл	3000 МЕ/сутки – 1 месяц	3000 МЕ/сутки – 1 месяц
менее 10 нг/мл	4000 МЕ/сутки – 1 месяц	4000 МЕ/сутки – 1 месяц

Аквадетрим – водный раствор

- **Мицеллированные растворы** (жирорастворимые вещества упаковываются в мицеллы) **витамина D** обеспечивают хорошую степень всасывания независимо от состава пищи, приема лекарств, состояния ЖКТ
- Гидрофобные концы сориентированы внутрь, а гидрофильные наружу
- 1 капля содержит 500 МЕ витамина D₃



Основные преимущества препарата Аквадетрим, растворимые таблетки

- Единственные таблетки витамина D в России, зарегистрированные как лекарственный препарат¹
- Удобно принимать - таблетки Аквадетрим можно растворить в воде или во рту, когда и где удобно²
- Удобно дозировать – не нужно делить таблетку при минимальной суточной дозе
- Легко всасываются и усваиваются даже при незрелой пищеварительной системе маленьких детей³
- Аквадетрим рекомендован детям, начиная с возраста 4-х недель, и подходит для всей семьи⁴

Холекальциферол (витамин D3) 500 ME



По состоянию на 01.07.2019, ГРЛС:

<https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%D0%90%D0%BA%D0%B2%D0%B0%D0%B4%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BC&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=sfs=0&usND=-1®type=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> 2. ИМП Аквадетрим от 25.03.19 – согласно разделу «Особые указания» при отсутствии воды таблетку можно исторгнуть во рту. 3. О. А. Громова, И. Ю. Торшин Витамин D-смена парадитим/Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой-М., ТОРУС-ПРЕСС, 2015 Мицеллированные (водорастворимые) растворы гамма D (к ним относится препарат «Аквадетрим») обеспечивают хорошую степень всасывания практически во всех возрастных группах пациентов (дети, взрослые, пожилые) с минимальной зависимостью состава рациона, приема лекарственных препаратов, состояния печени и биосинтеза желчных кислот; 4 ИМП Аквадетрим от 25.03.19

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Профилактика и лечение дефицита
витамина D: выбор оптимального подхода

Заключение Совета экспертов 20.06.2021 г:

Российская ассоциация эндокринологов
Союз педиатров России
Российская ассоциация по остеопорозу

Научное сообщество РФ не рекомендует назначать БАД, содержащие витамин D, для профилактики, лечения и поддерживающей терапии дефицита и недостаточности витамина D по следующим причинам:

- В отличие от лекарственных средств, БАД-D предназначены для нормализации состава пищевого рациона с целью обеспечения обычной пищевой потребности организма человека в витамине D.
- Система контроля и обеспечения качества БАД не может обеспечить эффективность и безопасность их применения в лечебных и поддерживающих дозах.
- В соответствии с действующим законодательством, БАД-D в РФ могут применяться в дозах, не превышающих 400 МЕ/сут для детей старше 3 лет и 200 МЕ – для детей от 1,5 до 3 лет, что недостаточно для лечения и поддерживающей терапии дефицита и недостаточности витамина D.

Лечение, поддерживающую терапию и профилактику дефицита и недостаточности витамина D следует проводить путем назначения ЛС, содержащих витамин D (предпочтительно, колекальциферол) в качестве действующего вещества.

- БАД во всем мире рассматриваются в качестве одного из видов пищевой продукции.
- БАД не должны использоваться и рекламироваться в качестве средств лечения заболеваний и патологических состояний у человека.
- Для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или реабилитации рассматриваются только лекарственные средства

*Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 N 61-ФЗ
http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/*

Приказ Минздрава России от 01.04.2016 N 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики" (Зарегистрировано в Минюсте России 23.08.2016 N 43357) http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203764/



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!