

Проблема дозування препаратів вітаміну D3 та кальцитріолу при лікуванні хворих на COVID-19

Крісанова Н.В.* , Александрова К.В., Рудько Н.П., Михальченко Є.К.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

*E-mail: krisanovanv@gmail.com

Ключові слова:

- вітамін D3
- кальцитріол
- протокол лікування хворих
- COVID-19

Анотація

В роботі автори наведено дослідження існуючих фактів в сучасній науковій літературі про вітамін D3 та його похідні (кальцидіол та кальцитріол), а саме: про синтез, метаболізм, транспортування в крові, можливість депонування, біохімічні та фізіологічні ефекти активної форми D3 – кальцитріолу. Особливо автори зупинилися на питанні про вплив кальцитріолу на імунну систему людини в аспекті існуючої пандемії COVID-19, протоколу лікування цієї хвороби препаратами вітаміну D3. Авторами зроблено декілька висновків, на які необхідно звернути увагу фахівців практичної медицини.

Останнім часом особливу зацікавленість, як науковців, так і лікарів-практиків становить вивчення взаємозв'язку дефіциту вітаміну D3 та адекватної імунної відповіді, зокрема в аспекті пандемії COVID-19 і його впливу на прогноз захворювання. З огляду на відомості про участь вітаміну D3 у регуляції імунної відповіді, а також дані щодо взаємозв'язку між дефіцитом вітаміну D3 і тяжкістю перебігу COVID-19, корекція дефіциту вітаміну D3 в умовах пандемії має принципово важливе значення. Наш інтерес до вище зазначеної теми виник не у взаємозв'язку з питанням про адекватну імунну відповідь в умовах, коли COVID-19 з'явився у людини з дефіцитом вітаміну D3, а про можливі зміни в обміні речовин людини, який був здоровий, заразився цим вірусом і почав приймати препарат вітаміну D3 в тому дозуванні, яке рекомендовано за протоколом лікування COVID-19.

При аналізі рекомендованих щоденних доз препаратів вітаміну D3 в протоколі лікування хворих на COVID-19 нас збентежили занадто завищені (в 10-20 разів, від 2000 МО до 4000 МО) дозування. Існує наказ МОЗ України # 1073 від 03.09.2017 "Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії де в якості профілактичної добової дози прийому у дорослих віком 18-59 років наведено 5мкг = 200 МО, для дорослих віком 60 років і більше 10мкг = 400 МО (розрахунок зроблений на холекальциферол). В інструкції на препарат оліодетрим при лікуванні остеопорозу чи остеопорозу рекомендована добова доза для дорослих 1000 МО, це в умовах, коли патологічний стан спровокований дефіцитом вітаміну. Виникає питання: чому такі високі дози вітаміну наведені при хворобі, яка викликана вірусом COVID-19?

От же, перш за все, що відомо на даний час про вітамін D3 та його активні форми? За останні десятиліття істотно змінилися уявлення про роль вітаміну D3 в організмі людини. Показано, що активні метаболіти вітаміну D3 впливають на численні біохімічні процеси. Встановлено, що низький рівень забезпеченості вітаміном D3 високо асоційований з ризиком розвитку інфекційних (гострі респіраторні вірусні інфекції, туберкульоз), серцево-судинних (артеріальна гіпертензія, серцева недостатність), хронічних запальних (хвороба Крона, целиакія), алергічних (бронхіальна астма), аутоімунних (розсіяний склероз, цукровий діабет 1-го типу, псоріаз) і різних неопластичних захворювань (рак молочної залози, рак прямої кишки, рак простати). Таким чином, визнано, що вітамін D3 перетнув кордони контролю метаболізму кальцію і фосфатів і став фактором забезпечення найважливіших фізіологічних і

біохімічних функцій в організмі людини.

Вітамін D3 - холекальциферол утворюється в мальпигиевом і базальному шарі епідермісу шкіри з 7-дегідрохолестерол (провітамін D3) в результаті неферментативної, залежною від ультрафіолетового світла, з довжиною хвилі 290-315 нм, реакції фотолізу. Активність процесу знаходиться в прямій залежності від інтенсивності опромінення і в зворотній залежності - від ступеня пігментації шкіри. В епідермісі холекальциферол зв'язується з вітамін D-зв'язуючим білком і 70% його з кровотоку надходить в печінку, а інша частина надходить в жирові клітини, де формується депо вітаміну D3. Показано, що при впливі сонячних променів на шкіру людини в мінімальній еритемній дозі, вміст вітаміну D3 в крові збільшується так само, як після прийому всередину 10 000 МО вітаміну D3. Однак розвиток гіпервітамінозу D3 при тривалій інсоляції не відбувається завдяки блокуванню надходження надлишку вітаміну зі шкіри в кровотік і завдяки трансформації його в неактивні сполуки в шкірі.

Сам по собі вітамін D3 біологічно неактивний, реалізація його біологічних ефектів можлива лише після метаболічних перетворень в печінці до 25-гідроксивітаміну D3 (25(OH)D3, або кальцидіолу) і в нирках до 1,25-дигідроксивітаміну D (1,25(OH)₂D3, або кальцитріолу), який є кінцевим і найактивнішим метаболітом вітаміну D3, а за специфікою своєї дії прирівнюється до гормонів (D-гормон). Це стероїдний гормон з ендокринним, паракринним і аутокринним ефектом.

Вітамін D3 в плазмі крові утворює комплекс з вітамін-D-зв'язуючим білком (VDBP), частково з альбуміном і транспортується в печінку. У купферовських клітинах печінки під впливом мембранного ферменту родини цитохромів P450 - 25-гідроксилази (CYP3A4) холекальциферол і ергокальциферол шляхом гідроксилювання перетворюються в перший активний метаболіт - кальцидіол. У дослідженнях останніх 10 років показано, що в цій реакції задіяні також ізоферменти цитохрому P-450: CYP2C9 і CYP2D6. Кальцидіол є основним циркулюючим метаболітом вітаміну D3, період його життя становить близько 3-х тижнів.

За сучасними уявленнями, 1,25(OH)₂D3 - це гормон, за своєю активністю в 10-100 разів (за різними даними) перевищує активність кальцидіолу. Показано, що основна частка 1,25(OH)₂D3 в організмі людини синтезується в проксимальних каналцях нирок, але деяка частина синтезується в різних типах клітин, які експресують CYP27B1. Є численні докази того, що в імунних, епітеліальних клітинах організму, клітинах кісткової тканини, ендотелію судин, паратиреоїдних залоз, слизової оболонки кишечника 25(OH)D3 трансформується в 1,25(OH)₂D3 за допомогою ізоферменту цитохрому P-450 CYP27A1 і мітохондріального ензиму CYP27B1. Передбачається, що ренальна продукція 1,25(OH)₂D3 спрямована на здійснення "класичних" функцій вітаміну D3, а екстраренальна продукція - на реалізацію інших біологічних ефектів, і це на сьогоднішній день є предметом численних досліджень. Вважається, що додаткові функції вітаміну D3 реалізуються через здатність багатьох клітин і тканин здійснювати паракринним шляхом секрецію кальцитріолу за рахунок активності 25 (OH) D3-1α-гідроксилази.

В даний час накопичуються докази впливу ендокринної системи на імунну відповідь, і кальцитріол може відігравати особливо різноманітну роль у цьому. Локалізована продукція гормону має можливість принести користь імунному середовищу кількома способами. По-перше, стимулюючи дію фагоцитів та антигенів, кальцитріол може сприяти стимулюванню початкових імунних реакцій. Це включає в себе залучення додаткових моноцитів шляхом стимулювання диференціації стовбурових клітин, але також може включати активацію T-клітин шляхом презентації антигену та секреції цитокінів. Ці стимулюючі ефекти врівноважуються здатністю кальцитріолу інгібувати проліферацію T-клітин і тим самим діяти як фактор контролю за принципом зворотного зв'язку імунної відповіді.

Існують дані, що продукція інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) активованими T-лімфоцитами сильно інгібується кальцитріолом, і це, здається, є однією з вирішальних подій у імунорегуляторній діяльності кальцитріолу, пов'язуючи його з імуносупресивними властивостями, які надають відомі імуносупресанти, наприклад такі, як циклоспорин. Кальцитріол також пригнічує синтез інтерферону γ T-клітинами, і це може діяти як частина контролю синтезу кальцитріолу макрофагами, які виробляють кальцитріол під час стимуляції інтерфероном γ. Нормальні макрофаги синтезують кальцитріол при активації такими агентами, як інтерферон γ та ліпополісахарид. Таким чином, вироблення гормону може діяти як частина нормальної імунної відповіді, а індукція синтезу кальцитріолу у відповідь на інфекцію може стимулювати синтез інших медіаторів запалення, таких як інтерлейкін 1 (ІЛ-1), що, у свою чергу, впливає на рівень функціональної активності лімфоцитів.

Моноцити людини, оброблені кальцитріолом, виявляють посилений фагоцитоз та знищення мікобактерій. Гормон збільшує експресію рецептора Fc на моноцитах. Обробка моноцитів периферичної крові кальцитріолом збільшує вироблення пероксиду водню та білків теплового шоку. Кілька досліджень доказують, що кальцитріол знижує вироблення цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини α (TNF-α) за допомогою моногенів, стимульованих антигеном або ліпополісахаридом (LPS).

Дослідження підтверджують, що антипроліферативна дія кальцитріолу подібна до такої, що спостерігається у таких агентів, як ретиноева кислота, диметилсульфоксид та ефіри форболу. Ці ефекти кальцитріолу були досліджені *in vitro* при фізіологічних концентраціях 10^{-10} - 10^{-8} моль/л.

Слід нагадати, що перші дані про взаємодію кальцитріолу з імунною системою були отримані з досліджень хвороби саркоїдозу - це хронічний гранулематозний розлад, часто пов'язаний з гіперкальціємією та підвищеним рівнем кальцитріолу в крові. Гіперкальціємія була обумовлена функцією імунних клітин - альвеолярних макрофагів, які при саркоїдозі активно продукують кальцитріол і не чутливі до контролю за принципом зворотного зв'язку самим кальцитріолом, а також іншими регуляторами, такими як кальцій та парациитовидний гормон. Більшість літературних даних, які наведено вище, отримано в дослідженнях *in vitro* фізіологічних концентрацій вітаміну D3 і кальцитріолу, або *in vivo* при патологічних станах, які супроводжуються дефіцитом вітаміну D3. Вплив великих доз вітаміну D3 практично не досліджуваний в плані впливу на імунну систему людини, літературні дані про зміну показників функціональної активності імунної системи людини при гіпервітамінозі D3 практично відсутні. Але аналіз наукової інформації, яку ми маємо, дозволяє зробити деякі висновки:

- Відсутні дані про те, що відбувається з синтезом кальцитріолу у нирках та у лейкоцитах в умовах ураження людини вірусом COVID-19.
- У здорової дорослої людини при доброму харчуванні та під впливом сонячних променів виробляється достатньо вітаміну D3 та його похідних (кальцидіолу, кальцитріолу).
- Враховуючи той факт, що вітамін D3 та його похідні (кальцидіол, кальцитріол) є стероїдами і можуть накопичуватися в організмі людини, необхідно індивідуально підходити до дозування препаратів вітаміну D3 при лікуванні COVID-19.
- Якщо в організмі людини складається ситуація з підвищенням вище норми концентрації вітаміну D3 та його похідних, це може викликати зниження функціональної активності імунної системи, тому що деякі імунні відповіді контролюються кальцитріолом за принципом зворотного зв'язку.
- Терапевтичне застосування препаратів вітаміну D3 та кальцитріолу має враховувати їх потужний вплив на метаболізм кальцію, що може спричинити розвиток гіперкальціємії, гіперкальціємії та кальцифікації м'яких тканин. Десятикратне збільшення профілактичної дози вітаміну в дозуванні препаратів вітаміну D3, яке визначено протоколом лікування хворих на COVID-19, можливо буде викликати небезпечні гіперкальціємічні побічні ефекти (наприклад, тромбоемболію артерій), тому необхідні додаткові дослідження

Література

- [1] DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BoneKEY Reports* [Internet]. 2014 Jan 8;3. Available from: <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.213>
- [2] Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology* [Internet]. 2010 Aug;10(4):482-496. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
- [3] Holick MF. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* [Internet]. 2009 Mar;7(1):2-19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12018-009-9026-x>
- [4] Yamamoto N. Vitamin D and the Immune System. *Encyclopedia of Immunology* [Internet]. 1998;2494-2499. Available from: <https://doi.org/10.1006/rwei.1999.0630>
- [5] Ohya Y, Shinki T. Calcitriol [Internet]. *Handbook of Hormones*. Elsevier; 2016. p. 548-e97A-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801028-0.00236-1>
- [6] <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text>