


ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ



ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Москва
2020

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

**ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D
У ВЗРОСЛЫХ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ
И ПРОФИЛАКТИКА**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

*Клинические рекомендации
Российской ассоциации эндокринологов*

Москва
2020

УДК 616.391

ББК 54.15

Д39

Д39 Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие: Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. – М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2020. – 48 с.

ISBN 978-5-94789-946-7

Авторский коллектив

Дедов Иван Иванович, академик РАН

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН

Пигарова Екатерина Александровна, д. м. н.

Дзеранова Лариса Константиновна, д. м. н.

Рожинская Людмила Яковлевна, д. м. н.

Трошина Екатерина Анатольевна, член-корр. РАН

В учебном пособии, сформированном по клиническим рекомендациям, утвержденным Российской ассоциацией эндокринологов, отражены современные подходы к диагностике, профилактике и лечению дефицита витамина D у взрослых. Обсуждаются особенности метаболизма и клинического действия витамина D и рассматриваются методы лабораторной диагностики. Предложенное пособие помогает сформировать диагностические концепции, изучить важные аспекты и особенности биологического действия витамина D, организовать и структурировать учебный процесс.

Учебное пособие предназначено для врачей широкого круга специальностей, а также студентов медицинских вузов по специальности «лечебное дело», «педиатрия».

ББК 54.15

ISBN 978-5-94789-946-7

© Коллектив авторов, 2020

© Оформление ООО «Издательство «Триада», 2020

Оглавление

Список сокращений	5
Термины и определения	6
Краткая информация	7
Определение.....	7
Этиология и патогенез	7
Эпидемиология	12
Кодирование по МКБ-10.....	13
Классификация	13
Диагностика	14
Жалобы и анамнез.....	14
Физикальное обследование.....	14
Лабораторная диагностика	15
Инструментальная диагностика	20
Лечение	21
Консервативное лечение	21
Хирургическое лечение.....	29
Иное лечение.....	29
Реабилитация	29
Профилактика	30

Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	38
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	38
Список литературы	39
Методология разработки клинических рекомендаций.....	43
Алгоритмы ведения пациента.....	45
Информация для пациентов.....	46

Список сокращений

1,25(OH) ₂ D	– 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол)
25(OH)D	– 25-гидроксивитамин D (кальцидиол)
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
МЕ	– международная единица
МПК	– минеральная плотность кости
ОРВИ	– острые респираторные вирусные инфекции
ПТГ	– паратиреоидный гормон
РАЭ	– Российская ассоциация эндокринологов
РКИ	– рандомизированные клинические исследования
СПЯ	– синдром поликистозных яичников
УФ	– ультрафиолет
FGF23	– фактор роста фибробластов 23

Термины и определения

Перерасчет концентрации 25(OH)D: $\text{нг/мл} \times 2,496 = \text{нмоль/л}$

Перерасчет дозы колекальциферола: $1 \text{ мкг} = 40 \text{ МЕ}$

Краткая информация

Определение

Витамин D – жирорастворимый витамин секостероидного строения, получаемый с пищей или синтезируемый в коже человека под воздействием УФ-лучей, принимающий участие в регуляции кальций-фосфорного обмена, врожденного и приобретенного иммунитета, противоопухолевой защиты и многих других функций организма.

Этиология и патогенез

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 (табл. 1) 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(OH)₂D] в организме должны пройти два процесса гидроксирования.

Первый этап гидроксирования происходит в печени и превращает витамин D в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], также известный как кальцидиол (рис. 1). Второй этап гидроксирования происходит преимущественно в почках (с участием фермента CYP27B1 – 1α-гидроксилазы), и его результатом является синтез физиологически активного D-гормона, 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D]. Уровни кальцитриола в крови определяются большей частью активностью CYP27B1 в почках, находящейся под контролем паратиреоидного гормона (ПТГ), и жестко регулируются отрицательной обратной связью, которая замыкается ингибированием CYP27B1 высокими концентра-

Таблица 1

Источники витамина D в пище

Естественные пищевые источники	МЕ витамина D (D₂ или D₃)
Дикий лосось	600–1000 МЕ на 100 г
Лосось, выращенный на ферме	100–250 МЕ на 100 г
Сельдь	294–1676 МЕ на 100 г
Сом	500 МЕ на 100 г
Консервированные сардины	300–600 МЕ на 100 г
Консервированная макрель	250 МЕ на 100 г
Консервированный тунец	236 МЕ на 100 г
Рыбий жир	400–1000 МЕ на 1 ст. ложку
Грибы, облученные УФ	446 МЕ на 100 г
Грибы, не облученные УФ	10–100 МЕ на 100 г
Сливочное масло	52 МЕ на 100 г
Молоко	2 МЕ на 100 г
Молоко, обогащенное витамином D	80–100 МЕ на стакан
Сметана	50 МЕ на 100 г
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт.
Сыр	44 МЕ на 100 г
Говяжья печень	45–15 МЕ на 100 г

циями самого кальцитриола и фактора роста фибробластов 23 (FGF23). Ограничению образования активной формы витамина способствует стимуляция фермента CYP24A1 (24-гидроксилазы), который превращает кальцитриол в неактивную, водорастворимую форму кальцитроевой кислоты, в дальнейшем выводимой из организма с желчью. FGF23, секретируемый преимущественно остеоцитами, т. е. костной тканью, способствует активации 24-гидроксилазы в ответ на высокие концентрации D-гормона и повышение концентрации фосфора в крови.

Витамин D способствует абсорбции кальция в кишечнике и поддерживает необходимые уровни кальция и фосфатов в крови для обеспечения минерализации костной ткани и предотвращения гипокальциемической тетании. Он также необходим для роста костей и процесса костного ремоделирования, т. е. работы остеобластов и остеокластов. Достаточный уровень витамина D предотвращает развитие рахита у

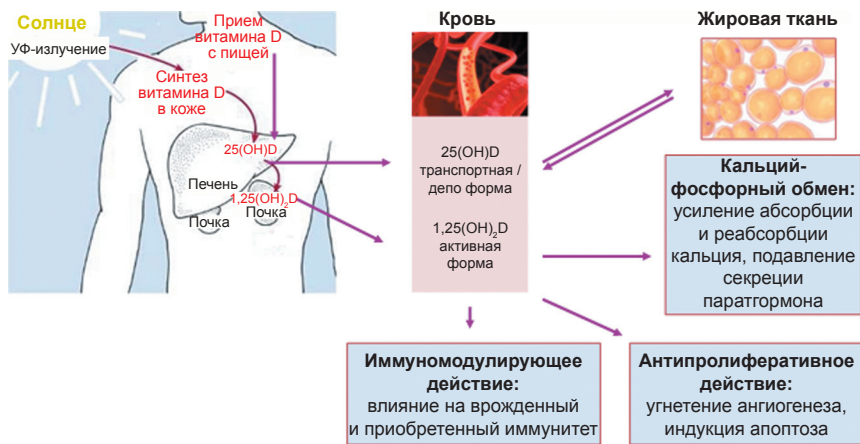


Рис. 1. Метаболизм витамина D в организме и его основные биологические функции

детей и остеомалации у взрослых. Вместе с кальцием витамин D также применяется для профилактики и в составе комплексного лечения остеопороза.

Согласно мнению ряда исследователей, функции витамина D не ограничены только контролем кальций-фосфорного обмена, он также влияет и на другие физиологические процессы в организме, включающие модуляцию клеточного роста, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление. Экспрессия большого количества генов, кодирующих белки, участвующие в пролиферации, дифференцировке и апоптозе, регулируется витамином D. Многие клетки имеют рецепторы к витамину D, а в некоторых тканях присутствует собственная 1 α -гидроксилаза для образования активной формы D-гормона, и они могут локально генерировать высокие внутриклеточные концентрации 1,25(OH)₂D для своих собственных целей функционирования без увеличения его концентрации в общем кровотоке.

Вклад в развитие дефицита 25(OH)D в нашей стране может вносить географическое расположение большей части Российской Федерации в северной широте выше 35-й параллели, при котором из-за более острого угла падения солнечных лучей и их рассеивания в атмосфере в период с ноября по март кожа практически не вырабатывает витамин D,

вне зависимости от времени, которое проводится человеком на солнце. Например, Москва имеет координаты 55°45', Санкт-Петербург – 59°57', Сочи – 43°35', Владивосток – 43°07' северной широты. Также свой вклад вносят сравнительно небольшое количество солнечных дней в большинстве регионов страны и средняя годовая температура, не позволяющая обеспечить облучение достаточной поверхности кожи для синтеза необходимого количества витамина D.

Недостаток питательных веществ, как правило, является результатом неадекватного их поступления с пищей, нарушения всасывания, повышенной потребности, невозможности правильного использования витамина D или повышения его деградации. Дефицит витамина D может возникнуть при потреблении в течение длительного времени витамина D ниже рекомендованного уровня, когда воздействие солнечного света на кожу ограничено или нарушается образование активной формы витамина D в почках, а также при недостаточном всасывании витамина D из желудочно-кишечного тракта.

Низкое содержание витамина D в большинстве продуктов питания само по себе представляет риск дефицита, развитие которого становится еще более вероятным при аллергии на молочный белок, непереносимости лактозы, ово-вегетарианстве и строгом вегетарианстве. Таким образом, основным источником витамина D становится образование его под действием УФ-лучей, однако имеющиеся на сегодняшний день рекомендации по уменьшению времени пребывания на солнце и применению солнцезащитных кремов, снижающих синтез витамина D в коже на 95–98%, делают его малоэффективным. Рахит больше распространен среди выходцев из Азии, Африки и Ближнего Востока, возможно, из-за генетических различий в метаболизме витамина D или культурных особенностей, которые уменьшают воздействие солнечных лучей на кожу.

Увеличение числа лиц с избыточной массой тела приводит к повышению распространенности дефицита витамина D, что связывают с его депонированием в подкожно-жировой клетчатке и недоступностью для центрального кровотока.

Другими причинами дефицита витамина D являются нарушение переваривания и всасывания жиров при различных синдромах мальабсорбции, в том числе у пациентов после бариатрических операций, а также потеря витамина D с мочой в комплексе со связывающим его белком при

нефротическом синдроме. Также некоторые лекарственные препараты оказывают значимое влияние на метаболизм витамина D в организме и связаны с его повышенной деградацией в неактивные формы. Напротив, при хронических гранулематозных заболеваниях и первичном гиперпаратиреозе наблюдается повышенное превращение 25(OH)D в 1,25(OH)₂D, что приводит к повышенному расходу запасов витамина.

Таким образом, выделены группы риска дефицита витамина D, которые представлены в табл. 2.

Таблица 2

Группы лиц с высоким риском тяжелого дефицита витамина D, которым показан биохимический скрининг

Заболевания костей	Рахит Остеомаляция Остеопороз Гиперпаратиреоз
Пожилые лица (>60 лет)	Падение в анамнезе Низкоэнергетический перелом в анамнезе
Ожирение	Взрослые с ИМТ 30 кг/м ² и более Пациенты после бариатрических операций
Беременные и кормящие женщины, имеющие факторы риска или не желающие принимать профилактически препараты витамина D	Беременные женщины с темной кожей, ожирением, гестационным сахарным диабетом, минимальным нахождением на солнце, беременные женщины, не получающие добавки витамина D
Дети и взрослые с темным оттенком кожи	Жители или выходцы из Азии, Индии, Африки
Хроническая болезнь почек	СКФ < 60 мл/мин
Печеночная недостаточность	Стадии II–IV
Синдромы мальабсорбции	Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия) Бариатрические операции Радиационный энтерит Муковисцидоз

Окончание табл. 2

Гранулематозные заболевания	Саркоидоз Туберкулез Гистоплазмоз Бериллиоз Кокцидиомикоз
Прием лекарственных препаратов	Глюкокортикоиды Антиретровирусные препараты Противогрибковые препараты Холестирамин Противоэпилептические препараты

Эпидемиология

Недостаточность витамина D, как определяемая уровнем 25(OH)D менее 30 нг/мл, так и менее 20 нг/мл, имеет широкое распространение во всем мире. Например, распространенность уровня менее 30 нг/мл у женщин в постменопаузе составляет 50% в Таиланде и Малазии, 75% – в США, 74–83,2% – в России, 90% – в Японии и Южной Корее. Выраженный дефицит витамина D, определяемый уровнем менее 10 нг/мл, очень распространен на Ближнем Востоке и в Южной Азии, где средние уровни колеблются от 4 до 12 нг/мл. Высокая частота субоптимальных уровней 25(OH)D у пожилых мужчин и женщин во всем мире поднимает вопросы возможности предотвращения многих случаев падений и переломов с помощью насыщения витамином D. Беременные и кормящие женщины, принимающие пренатальные витаминные комплексы и препараты кальция, все равно остаются в зоне риска дефицита витамина D.

В настоящее время недостаточность, а в большей степени дефицит 25(OH)D представляют собой пандемию, затрагивающую преобладающую часть общей популяции, включая детей и подростков, взрослых, беременных и кормящих женщин, женщин в менопаузе, пожилых людей. Важно отметить, что в последней группе при наличии остеопоротического перелома распространенность витамина D может достигать 100%.

Такая же ситуация наблюдается в Российской Федерации, что подтверждают из различные исследования, проведенные в стране. Как и во многих странах мира, недостаточность витамина D характерна для всех возрастных групп.

Кодирование по МКБ-10

E55 – недостаточность витамина D

E55.9 – недостаточность витамина D неуточненная

M83 – остеопороз у взрослых

Классификация

Классификация уровней 25(ОН)D представлена в табл. 3.

Таблица 3

Интерпретация концентраций 25(ОН)D, принятая Российской ассоциацией эндокринологов

Классификация	Уровни 25(ОН)D в крови	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)	Повышенный риск рахита, остеопороза, вторичного гиперпаратиреоза, миопатии, падений и переломов
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	≥20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л)	Низкий риск потери костной ткани и вторичного гиперпаратиреоза, нейтральный эффект на падения и переломы
Адекватные уровни витамина D	≥30 нг/мл* (≥75 нмоль/л)	Оптимальное подавление паратиреоидного гормона и потери костной ткани, снижение падений и переломов на 20%
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>150 нг/мл (>375 нмоль/л)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия

Примечание. * – рекомендуемый референтный интервал для лабораторий 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л).

Диагностика

Жалобы и анамнез

Дефицит витамина D прежде всего сказывается на нарушении кальций-фосфорного и костного обменов. Поскольку в норме витамин D повышает всасывание кальция в кишечнике, его недостаток приводит к увеличению уровня ПТГ, вторичному гиперпаратиреозу, который поддерживает нормальный уровень кальция за счет мобилизации его из скелета. ПТГ повышает активность остеокластов и тем самым приводит к снижению МПК, остеопении и остеопорозу. В связи с тем что эпифизарные зоны роста у взрослых закрыты, запасы кальция в скелете сравнительно большие для предотвращения деформаций вследствие дефекта минерализации, развитие остеомалиции зачастую длительное время не диагностируется. Ее проявлениями могут быть изолированные или генерализованные боли, неприятные ощущения в костях и мышцах.

Дефицит витамина D приводит к миопатии, что может проявляться мышечной слабостью, особенно в проксимальных группах мышц, трудностями при ходьбе, поддержании равновесия и склонностью к падениям, что закономерно увеличивает риск переломов.

Рекомендация 1. Рекомендуются сбор анамнеза, направленный на выявление факторов риска дефицита витамина D, перечисленных в таблице 2 [1, 2]. Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4).

Физикальное обследование

Каких-либо особенных физикальных изменений при дефиците витамина D нет. Могут наблюдаться деформации скелета, характерные для

перенесенного в детстве рахита (башенный череп, дугообразно изогнутые длинные кости нижних конечностей, реберные «четки», деформация грудной клетки и др.). При возникновении во взрослом возрасте возможно выявление деформаций грудной клетки, кифоза, деформаций нижних конечностей.

Рекомендация 2. Специфическое физикальное обследование не рекомендуется [1]. Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4).

Лабораторная диагностика

Рекомендация 3. Широкий популяционный скрининг дефицита витамина D не рекомендуется. Скрининг на дефицит витамина D показан только пациентам, имеющим факторы риска его развития [3–7]. Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. Проведение популяционного скрининга, направленного на выявление недостатка витамина D, не рекомендуется ввиду отсутствия доказательной базы по положительному влиянию такого скрининга и его высокой стоимости, особенно в отношении предотвращения неблагоприятных исходов на здоровье человека. Мы рекомендуем проведение скрининга среди лиц с высоким риском развития дефицита витамина D (табл. 2).

Рекомендация 4. Рекомендовано проводить оценку статуса витамина D путем определения уровня общего 25(ОН)D в сыворотке крови надежным методом. Рекомендуется проверка надежности используемого в клинической практике метода определения 25(ОН)D относительно международных стандартов (DEQAS, NIST). При определении концентрации 25(ОН)D в динамике рекомендуется использование одного и того же метода. Определение 25(ОН)D после применения препаратов нативного витамина D в лечебных дозах рекомендуется проводить минимум через три дня с момента последнего приема пре-

парата [2, 3, 5, 6, 8]. *Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).*

Комментарий. Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови является лучшим индикатором для мониторинга статуса витамина D, ввиду того что это основная форма витамина D в циркуляции, имеет длительное время полужизни порядка 2–3 недель, отражает как поступление витамина D с пищей, приемом нативных препаратов витамина D, так и синтезированного в коже под воздействием УФ-облучения.

В настоящее время доступны несколько методов определения уровней 25(ОН)D, но существует значительная вариабельность как между различными методами, так и лабораториями, использующими одинаковые методы. Выбор между методами различается в различных странах и между лабораториями, что может отражать вклад не только в географическую вариабельность, но также и в присущую вариабельность методов, и ограничивает сравнительный анализ статуса витамина D между популяциями.

Различия между методами приводят к невозможности использования одной универсальной точки определения достаточных уровней 25(ОН)D, требуя либо стандартизации метода относительно международного стандарта, либо разработки референтных значений с учетом влияния витамина D на биологические маркеры (например, ПТГ).

Влияние вариабельности внутри и между методами на актуальность и применимость руководств и клинических рекомендаций, как на популяционном, так и на индивидуальном уровне, более чем существенно. Клиницисты должны быть осведомлены о факте вариабельности и невозможности сравнения результатов определения 25(ОН)D, поскольку непонятно, какой метод дает наиболее точные результаты. Вариабельность метода определенно представляет собой проблему, которая ранее уже существовала в определении липидов, гликированного гемоглобина и других биохимических показателей и была решена через мировые усилия по их стандартизации (www.ngsp.org).

С 1995 года функционирует международная программа стандартизации определения витамина D – DEQAS (www.deqas.org), которая действует, с одной стороны, как единый внешний контроль и центр методической поддержки участвующих в проекте лабораторий, а с

другой – как исследовательская база по изучению особенностей, совершенствованию методов определения витамина D и его метаболитов. В DEQAS значения, полученные конкретными лабораториями для рассылаемых ежеквартально образцов сыворотки, сравниваются со средними значениями для конкретного метода определения витамина D (MM = Method Mean), средними значениями всех методов, используемых лабораториями, участвующими в программе DEQAS (ALTM = All-Laboratory Trimmed Mean), а также универсальным стандартом (NIST = National Institute of Standards and Technology). Программа присуждает сертификат качества, если целевая производительность лаборатории соответствовала нахождению 80% всех результатов в диапазоне $\pm 30\%$ от ALTM, что в 2013 г. было достигнуто только 59% лабораторий. Таким образом, одним из путей может быть получение статистического фактора коррекции между методами.

Другим путем является применение стандарта, против которого метод может быть валидизирован. Так, Национальным институтом стандартов и технологий США (NIST, <http://www.nist.gov/mml/csd/vitdqar.cfm>) разработан стандарт для определения метаболитов витамина D (SRM 972a) и калибровочный раствор для определения 25(OH)D₂+25(OH)D₃ (SRM 2972). Калибровочные растворы позволяют валидизировать методы определения и присвоить значения для контрольных материалов для метода, используемого конкретной лабораторией.

Более сложным путем валидизации используемого лабораторией метода и получения адекватной референтной точки достаточности витамина D является математический анализ зависимости между уровнем ПТГ и 25(OH)D с расчетом точки «затухания кривой» (или «выхода на плато»), изменение корреляционной зависимости при достижении концентраций 25(OH)D, подавляющих избыточную секрецию ПТГ, и таким образом, мобилизацию кальция из костей, что является общепринятым методом определения нижней границы нормального уровня витамина D в сыворотке крови для предотвращения патологии костной системы.

В настоящее время полный диапазон референтных значений для 25(OH)D не может быть представлен, поскольку не определена его верхняя граница, что связано как с отсутствием надежных биомаркеров для определения уровней витамина для неклассических эффектов, которые,

по данным различных источников, должны быть выше костных, так и с наличием широкого терапевтического диапазона витамина D без повышения риска токсичности.

Таким образом, при определении уровней 25(OH)D в динамике рекомендуется использование одного и того же метода и лаборатории. После применения лечебных доз (более 7000 МЕ/сут) нативных препаратов витамина D, принимая во внимание особенности фармакокинетики, оценку концентрации 25(OH)D целесообразно проводить через 3 дня после последнего приема подобных дозировок. В то же время при использовании профилактических и поддерживающих доз перерыв в приеме препарата не требуется.

Наряду с определением 25(OH)D в крови целесообразна также оценка основных параметров фосфорно-кальциевого обмена исходно и после коррекции его уровня в крови: кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, паратгормон в крови, кальций и креатинин в суточной моче. Также рекомендуется определение креатинина для расчета СКФ.

Рекомендация 5. Дефицит витамина D рекомендуется определять как концентрация 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность – концентрацию 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), адекватные уровни – как 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л). Рекомендуемые целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D – 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) [9–13]. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. Адекватные уровни витамина D жизненно важны для правильной работы эндокринной системы, не только в костной ткани, но также и во всем организме. В течение длительного времени не было консенсуса относительно оптимальных уровней 25(OH)D в популяции, и только сейчас к этой проблеме растет интерес.

Некоторые исследования показали, что при уровнях 25(OH)D более 30–40 нг/мл (75–100 нмоль/л) у взрослых индивидуумов достигается максимальная абсорбция кальция в кишечнике, и в то же самое время максимально снижается уровень ПТГ, что предотвращает появление вторичного гиперпаратиреоза. Таким образом, оптимально поддерживать содержание витамина D выше 30 нг/мл (75 нмоль/л).

Уровни 25(ОН)D менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) признаются свидетельством наличия дефицита витамина D. Выраженный дефицит витамина D наблюдается при концентрации 25(ОН)D менее 10 нг/мл (25 нмоль/л). За недостаточность витамина D принимаются значения 25(ОН)D в сыворотке крови в диапазоне от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л). Это основывается на высокой распространенности остеопороза и рахита у пациентов с уровнем 25(ОН)D менее 20 нг/мл и обнаружения повышения неминерализованного остеоида по данным Priemel M. и соавт. у 21% (6/28) здоровых мужчин и женщин, концентрация 25(ОН)D у которых была между 20 и 30 нг/мл, что также продемонстрировано и другими исследованиями.

Многими экспертами признается, что в настоящее время физиологически обоснованными представляются значения 25(ОН)D выше 30 нг/мл, что подтверждается гарантированным подавлением избыточной секреции ПТГ у большинства индивидуумов. Верхняя граница диапазона определена на основании того факта, что даже чрезмерная инсоляция не приводит к повышению 25(ОН)D в крови выше 100 нг/мл. Мы рекомендуем при коррекции дефицита витамина D придерживаться более узкого диапазона целевых значений 25(ОН)D: 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) в связи с отсутствием доказательной базы по дополнительному положительному влиянию при концентрации 25(ОН)D более 60 нг/мл, а также редким превышением этих значений естественным путем у человека, даже в популяциях с высоким пребыванием на солнце.

Анализ более 30 работ не обнаружил доказательств токсичности витамина D у пациентов с уровнями 25(ОН)D менее 100 нг/мл (250 нмоль/л). Предполагаемой минимальной концентрацией, обуславливающей возможную токсичность, большинством авторов признается более 150 нг/мл (375 нмоль/л).

Рекомендация 6. Измерение уровня 1,25(ОН)₂D в сыворотке крови для оценки статуса витамина D не рекомендуется, но применимо с одновременным определением 25(ОН)D при некоторых заболеваниях, связанных с врожденными и приобретенными нарушениями метаболизма витамина D и фосфатов, экстраренальной активностью фермента 1 α -гидроксилазы (например, при гранулематозных забо-

леваниях) [2, 14–17]. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий. 1,25(OH)₂D циркулирует в крови в концентрациях до 1000 раз ниже, чем 25(OH)D, и имеет время полужизни около 4 часов, четко регулируется уровнями ПТГ, FGF23, Са и фосфора крови и не отражает запасы витамина D в организме, поэтому не рекомендуется для определения статуса витамина D и его мониторинга. При дефиците витамина D и/или кальция в организме сывороточные уровни 1,25(OH)₂D, как правило, в норме или даже выше референтных значений, что является следствием развития вторичного гиперпаратиреоза. Определение 1,25(OH)₂D может быть целесообразным при врожденных или приобретенных нарушениях метаболизма витамина D и фосфатов, например, при хронической болезни почек, фосфат-теряющей нефропатии, онкогенной остеомалации, псевдовитамин-D-зависимом рахите, витамин-D-зависимом рахите, хронических гранулематозных заболеваниях и некоторых лимфомах, когда может иметь место дефицит или, наоборот, избыток активности фермента 1α-гидроксилазы, как почечного, так и внепочечного происхождения.

Инструментальная диагностика

Не применяется.

Лечение

Консервативное лечение

Рекомендация 7. **Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D₃) [18]. Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1).**

Комментарий. При лечении дефицита/недостаточности витамина D предпочтение отдается форме D₃ (колекальциферол), которая обладает сравнительно большей эффективностью в достижении и сохранении целевых значений 25(OH)D в сыворотке крови (табл. 4).

Таблица 4

Нативные препараты витамина D

Название препарата витамина D	Форма выпуска	Содержание препарата в одной капле*
Колекальциферол Код АТХ: А11СС05 (Colecalciferol)	Масляный раствор 200 000 МЕ во флаконе-капельнице 10 мл (20 000 МЕ (500 мкг) в 1 мл)	Около 500 МЕ
Колекальциферол Код АТХ: А11СС05 (Colecalciferol)	Водный раствор 150 000 МЕ во флаконе-капельнице 10 мл (15 000 МЕ (375 мкг) в 1 мл)	Около 500 МЕ
Колекальциферол Код АТХ: А11СС05 (Colecalciferol)	Таблетки 1000 МЕ, 2000 МЕ	–

Примечание. * – Объем капель, и таким образом, доза препарата, содержащегося в одной капле, зависят от многих факторов (характер растворителя (водный или масляный раствор), температура раствора, тип пипетки / встроенной капельницы, колебаний пузырька при отмеривании дозы и др.).

Рекомендация 8. Лечение дефицита витамина D (<20 нг/мл) у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы колекальциферола 400 000 МЕ с использованием одной из предлагаемых схем, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (табл. 5) [2, 9]. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Таблица 5

Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D

	Доза колекальциферола	Примеры схем лечения
Коррекция дефицита витамина D (при уровне 25(ОН)D менее 20 нг/мл)		
1	50 000 МЕ внутрь еженедельно в течение 8 недель	100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю
2	200 000 МЕ внутрь ежемесячно в течение 2 месяцев	10 мл (1 флакон масляного раствора) внутрь 1 раз в месяц – 2 месяца
3	150 000 МЕ внутрь ежемесячно в течение 3 месяцев	10 мл (1 флакон водного раствора) внутрь 1 раз в месяц – 3 месяца
4	7000 МЕ в день внутрь – 8 недель	14 капель в день – 8 недель
Коррекция недостатка витамина D (при уровне 25(ОН)D 20–29 нг/мл)		
1	50 000 МЕ внутрь еженедельно в течение 4 недель	100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю
2	200 000 МЕ внутрь однократно	10 мл (1 флакон масляного раствора) внутрь
3	150 000 МЕ внутрь однократно	10 мл (1 флакон водного раствора) внутрь
4	7000 МЕ в день внутрь – 4 недели	14 капель в день – 4 недели
Поддержание уровней витамина D > 30 нг/мл		
1	1000–2000 МЕ внутрь ежедневно	2–4 капли в сутки или 1–2 таблетки в сутки
2	6000–14 000 МЕ внутрь один раз в неделю	15–30 капель один раз в неделю

Комментарий. Доза 50 000 МЕ витамина D₂ внутрь один раз в неделю в течение 8 недель показала себя эффективной для коррекции дефицита витамина D у взрослых. Выбор такой дозировки обусловлен наличием рецептурной формы препарата в форме капсулы, содержащей 50 000 МЕ эргокальциферола, во многих странах за рубежом. Эта же дозировка, но с использованием масляного раствора колекальциферола, показала себя высокоэффективной для коррекции уровней 25(ОН)D в отечественных исследованиях.

Если восполнение дефицита витамина D по предложенным схемам не приводит к повышению уровня 25(ОН)D в сыворотке крови при условии полной комплаентности пациентов к лечению, необходимо исключение целиакии, стертых форм муковисцидоза.

Для предупреждения рецидива дефицита витамина D некоторыми зарубежными авторами предлагается прием 50 000 МЕ D₂ каждые 2 недели, что позволяет поддерживать уровень 25(ОН)D в диапазоне 35–50 нг/мл. По мнению отечественных экспертов, назначение колекальциферола в дозе 10 000–15 000 МЕ (20–30 капель) один раз в неделю также является эффективным.

Рекомендация 9. Коррекция недостаточности витамина D (уровень 25(ОН)D в сыворотке крови 20–29 нг/мл) у пациентов из групп риска костной патологии рекомендуется с использованием половинной суммарной насыщающей дозы колекальциферола, равной 200 000 МЕ, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (табл. 5) [2, 9]. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий. Для коррекции недостаточности витамина D (уровень 25(ОН)D 20–29 нг/мл) рекомендуется использовать насыщающие дозы с дальнейшим переходом на поддерживающую терапию, но с применением половины суммарной насыщающей дозы, применяемой для коррекции дефицита витамина D (табл. 5).

Рекомендация 10. У пациентов с ожирением, синдромами мальабсорбции, а также принимающих препараты, нарушающие метаболизм витамина D, целесообразен прием высоких доз колекальцифе-

рола (6000–10 000 МЕ/сут) в ежедневном режиме [2, 19–21]. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий. Пациентам с ожирением, мальабсорбцией и приемом препаратов, нарушающих метаболизм витамина D, для восполнения дефицита или поддержания адекватных уровней 25(OH)D в крови требуются дозы в 2–3 раза выше применяемых для лечения пациентов, не имеющих этих состояний, т. е. порядка 6000–10 000 МЕ в сутки. У больных с мальабсорбцией более предпочтителен ежедневный прием с целью оптимизации всасывания препарата. При лечении рекомендуется контроль уровня 25(OH)D в сыворотке крови для коррекции доз проводимого лечения.

Рекомендация 11. Всем лицам рекомендуется адекватное возрасту потребление кальция с пищей. При недостаточном потреблении кальция с продуктами питания необходимо применение добавок кальция для обеспечения суточной потребности в этом элементе [22]. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. Кальций является строительным материалом для костной ткани, основным участником кальций-фосфорного обмена. Действие витамина D в основном направлено на оптимизацию гомеостаза кальция в организме, в том числе для целей минерализации костного матрикса, но возможности его не безграничны и в условиях критического дефицита кальция проявления дефицита витамина D в виде рахита/остеопороза резко возрастают. Недостаточное поступление кальция в организм может быть следствием не только его низкого содержания в диете, но и одновременного присутствия в пищевом рационе большого количества фитатов. Потребление кальция в развивающихся странах обычно низкое, так как большинство продуктов (крупы, злаки) бедны кальцием и содержат много фитатов, снижающих всасывание кальция и других минеральных веществ, а потребление молочных продуктов в среднем низкое. В таких сообществах с высокой частотой кальций-опосредованного рахита (Гамбия, Нигерия, Южная Африка,

Бангладеш, Индия) потребление кальция с пищей у детей составляет около 200 мг/сут и немного выше у взрослых. Такое потребление кальция является очень низким согласно современным рекомендациям потребления: 500–800 мг/сут для детей 1–8 лет и 1000–1500 мг для взрослых. Механизм, с помощью которого предполагается объяснить усиление дефицита витамина D при низком потреблении кальция, состоит в повышении превращения 25(OH)D в 1,25(OH)₂D.

Поэтому очень важно для профилактики/лечения патологии костной системы наряду с коррекцией уровней витамина D обеспечить адекватное поступление кальция с пищей, что может играть роль в необходимости менее высоких поддерживающих доз витамина D для поддержания его адекватных уровней в сыворотке крови.

Кальций содержится во многих продуктах питания, но в различных количествах. Так, лучшим его источником являются молочные продукты. Считается, чтобы восполнить суточную потребность в кальции, что взрослому человеку, необходимо потреблять не менее трех порций молочных продуктов в день. К примеру, одной порцией считается 100 г творога, 200 мл молока или кисломолочных продуктов, 125 г йогурта или 30 г сыра. Жирность молочных продуктов не влияет на содержание в них кальция. Также источником кальция в пище может являться и обычная столовая вода, употребление которой дает около 370 мг кальция в сутки и должно учитываться при расчете общего потребления кальция. Однако, по мнению многих экспертов, вода не может быть надежным источником кальция из-за частого потребления бутилированной воды, где его содержание минимально.

Для людей, не получающих достаточного количества кальция с пищей, рекомендуется дополнительный прием препаратов в дозах, необходимых для обеспечения суточной нормы потребления или обеспечения нормальных уровней кальция крови и суточной мочи (табл. 6). Необходимо отметить, что при лечении таких заболеваний, как остеопороз, гипопаратиреоз и др., потребность в кальции может быть выше рекомендуемой для конкретного возраста. Препараты кальция выпускаются в виде нескольких кальциевых солей и различных форм (жевательные таблетки, капсулы, таблетки с кишечнорастворимой оболочкой, растворимые таблетки). Выбор конкретного препарата, как правило, основывается на предпочитаемой пациентом форме препарата. Соль

кальция оказывает непосредственное влияние на молекулярный вес целой молекулы, поэтому при определении необходимой дозы кальция следует учитывать только содержание в таблетке кальций иона, учитывать, что некоторые производители на упаковке указывают дозу кальций иона или соли кальция. Например, в 500 мг таблетки кальция глюконата содержится 45 мг кальций иона, в 500 мг таблетки кальция цитрата – 200 мг, а 1250 мг таблетки кальция карбоната – 500 мг.

Таблица 6

Возрастные нормы потребления кальция

Возрастная группа	Норма потребления кальция (мг)
Дети до 3 лет	700
Дети от 4 до 10 лет	1000
Дети от 11 до 13 лет	1300
Подростки от 14 до 16 лет	1300
Лица старше 16 лет и до 50	1000
Женщины в менопаузе или старше 50 лет	1000–1200
Беременные и кормящие женщины	1000–1300

Мнение о том, что одни соли кальция усваиваются лучше других, является не совсем верным. Так, известно, что для отделения кальция от карбоната необходимо присутствие соляной кислоты, максимальное количество которой вырабатывается при приеме пищи. Поэтому для этой соли кальция рекомендован прием во время или после еды, тогда как прием натощак может привести к снижению всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте на 30–40%. Поэтому речь идет не о преимуществах одной соли кальция перед другой, а о факторах, влияющих на биодоступность. Таким образом, в настоящее время не доказаны преимущества приема кальция в виде какой-либо конкретной его соли, а также приема совместно с различными микроэлементами.

Повышенное потребление кальция потенциально может приводить к гиперкальциурии, нефролитоазу и, по данным некоторых исследований, к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на наличие в литературе отдельных публикаций о повышении риска

инфаркта миокарда на фоне приема препаратов кальция в дозе 1000 мг в сутки у женщин менопаузального возраста, убедительных доказательств этого нет. А наоборот, имеются данные, свидетельствующие об уменьшении риска госпитализации и летальности у женщин с ишемической болезнью сердца. Кальцификация сосудистой стенки, сопровождающая сердечно-сосудистые заболевания, в настоящее время воспринимается как процесс, не зависящий от уровней кальция в крови или его потребления, а как следствие пассивного отложения в местах активного воспаления.

Рекомендация 12. Рекомендовано применение активных метаболитов витамина D и их аналогов у пациентов с установленным нарушением метаболизма витамина D по абсолютным и относительным показаниям (табл. 7). Активные метаболиты витамина D и их аналоги могут назначаться только под врачебным контролем уровней кальция в крови и моче. Ввиду потенциальной возможности развития гиперкальциемии/гиперкальциурии с осторожностью следует назначать активные метаболиты витамина D и их аналоги одновременно с препаратами нативного витамина D, содержащими дозу колекальциферола выше профилактической (более 800–1000 МЕ в сутки) [23–27]. Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. В Российской Федерации, Японии и некоторых других странах нередко применяются активные метаболиты витамина D и их аналоги – кальцитриол и альфакальцидол. Ввиду значительно более высокой стоимости и необходимости мониторинга кальциемии и кальциурии не рекомендуется использование этих препаратов в тех случаях, когда возможно эффективное применение нативного витамина D. Абсолютные и относительные показания для назначения активных метаболитов витамина D и их аналогов приведены в таблице 7.

При применении активных метаболитов витамина D и их аналогов по относительным показаниям важно понимать разницу в назначении колекальциферола пожилым пациентам с недостатком и дефицитом витамина D (25(OH)D менее 30 нг/мл) и фармакологической терапией альфакальциолом и аналогичными препаратами, независимо от

уровня 25(ОН)D в сыворотке крови (табл. 7). Активная форма витамина D (альфакальцидол) нуждается только в одном гидроксилировании в печени (25-гидроксилаза) для превращения в D-гормон. Данная реакция обеспечивает альфакальцидолу преимущество по сравнению с колекальциферолом в отношении предсказуемой фармакокинетики и гиперкальциемического действия. Таким образом, альфакальцидол остается эффективным при снижении скорости клубочковой фильтрации, а кальцитриол – D-гормон одинаково эффективен даже при тяжелых поражениях печени.

Таблица 7

Показания к назначению активных метаболитов витамина D

Абсолютные	Относительные
Терминальная хроническая почечная недостаточность	Хроническая болезнь почек с СКФ менее 60 мл/мин Возраст старше 65 лет
Гипопаратиреоз	Высокий риск падений у пожилых пациентов
Псевдо-гипопаратиреоз	Прием препаратов, нарушающих метаболизм витамина D
Выраженная гипокальциемия	В комбинированной терапии остеопороза, если предшествующее лечение антирезорбтивным препаратом в сочетании с нативными формами витамина D не было достаточно эффективным

В ряде исследований активные метаболиты витамина D и их аналоги продемонстрировали большую эффективность по сравнению с нативным витамином D для снижения риска падений, особенно у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации. Вместе с тем при установленном дефиците 25(ОН)D компенсация дефицита нативного витамина D является обязательным этапом лечения и проводится, в том числе, пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности и диабетической нефропатией.

Активные метаболиты витамина D и их аналоги не определяются в значимых количествах при исследовании концентрации витамина D в

сыворотке крови ввиду их структурных отличий от колекальциферола, а также их быстрой деградации. Поэтому для контроля эффективности назначаемых доз активных метаболитов витамина D и их аналогов необходимо использовать концентрацию общего и/или ионизированного кальция, паратгормона в крови. Средняя терапевтическая доза альфакальцидола у пациентов с нормальными показателями фосфорно-кальциевого обмена составляет 0,5–1 мкг, препарат может быть назначен однократно, кальцитриол рекомендуют принимать несколько раз в сутки. На фоне приема активных метаболитов витамина D и их аналогов необходимо контролировать содержание кальция в сыворотке крови и моче, а также проводить коррекцию дозы препарата в случае гиперкальциемии/гиперкальциурии. При необходимости назначать препараты кальция в сочетании с альфакальцидолом и аналогичными препаратами обоснованно выбирать более низкое содержание витамина D в комбинированных препаратах, не превышающее суточные профилактические дозы, или более 800–1000 МЕ в сутки.

Хирургическое лечение

Не применяется.

Иное лечение

Не применяется.

Реабилитация

Не применяется.

Профилактика

Рекомендация 13. **Рекомендуемыми препаратами для профилактики дефицита витамина D являются колекальциферол (D_3) и эргокальциферол (D_2)** [28, 29]. *Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 1).*

Комментарий. Большинство исследований свидетельствует о равнозначной роли витамина D_3 и D_2 в профилактике недостатка витамина D. Две эти формы витамина D часто называют «нативными», поскольку синтез в коже человека и потребление из животных продуктов питания происходит в виде витамина D_3 , а D_2 – из продуктов растительного происхождения. Они не обладают исходной активностью, с чем и связана их низкая токсичность, широкий терапевтический диапазон и возможность применения в высоких дозах.

Липофильность молекул делает возможным кумуляцию в жировой ткани, и таким образом, создание депо, которое может поддерживать уровни витамина D длительное время при отсутствии его синтеза в коже или поступления с пищей.

В то же время внекостные эффекты в большинстве своем опосредуются через местное (чаще внутриклеточное) гидроксилирование $25(OH)D$ в $1,25(OH)_2D$ с генерацией очень высоких внутриклеточных концентраций активной формы витамина D, необходимой для индукции генных эффектов.

Нативный витамин D может применяться с едой или натощак, не требует дополнительного содержания в пище жиров для абсорбции. Повышение уровня $25(OH)D$ при приеме витамина D достаточно индивидуально, но исследования по оценке «доза–эффект» в целом свидетельствуют, что прием 100 МЕ лицами без избыточного веса приводит к повышению уровня $25(OH)D$ на <1 нг/мл – $0,4$ нг/мл/мкг/сут, поэтому при выявлении субоптимальных (<30 нг/мл) уровней витамина D в кро-

ви, рекомендуется применение лечебных доз препарата с последующим переходом на поддерживающие.

Рекомендация 14. Лицам в возрасте 18–50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 600–800 МЕ витамина D в сутки [30, 31]. Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. Рекомендация потребления не менее 600 МЕ витамина D для общей популяции практически здоровых лиц 18–50 лет была определена Институтом медицины США, одобрена большинством клинических рекомендаций и поддерживается нами, поскольку позволяет достичь уровней 25(ОН)D более 20 нг/мл у 97% индивидуумов данной возрастной группы. Менее четко определена доза витамина D для достижения большинством лиц концентрации более 30 нг/мл, для чего может потребоваться прием 1500–2000 МЕ в сутки.

Рекомендация 15. Лицам старше 50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800–1000 МЕ витамина D в сутки [28, 32–34]. Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. Редкое пребывание на солнце, снижение возможности синтеза витамина D в коже под воздействием УФ-лучей, применение солнцезащитных кремов, возрастная недостаточность лактазы, заболевания ЖКТ, сопровождаемые снижением всасывания витамина D, повышают риск дефицита витамина D у лиц старше 50 лет.

Высокий уровень 25(ОН)D ассоциирован с более высокой МПК в области бедра, как у молодых взрослых, так и у лиц старшего возраста. Результаты РКИ в популяции пожилых мужчин и женщин показали, что дополнительный прием витамина D повышал МПК и снижал скорость потери костной массы. Более того, предотвращение переломов и падений среди пожилых пациентов имеет четкие доказательства в последних метаанализах на основе двойных слепых РКИ, которые показали, что прием 700–1000 МЕ витамина D в сутки приводил к снижению любых невертебральных переломов, перело-

мов бедра и падений примерно на 20%. Необходимо отметить, что уменьшения риска переломов и падений при достижении уровня 25(ОН)D в сыворотке крови 20 нг/мл не отмечалось, в то время как при уровне 30–44 нг/мл наблюдалось достоверное снижение. Прием витамина D 800–1000 МЕ в сутки у большинства пожилых людей повышает уровни 25(ОН)D в сыворотке крови до 20 нг/мл. В швейцарском двойном слепом РКИ пациентов с переломом бедра в возрасте 65 лет и старше 800 МЕ в сутки повышало концентрацию 25(ОН)D 30 нг/мл у 70% пациентов, тогда как 2000 МЕ – у 93%. В то же время в данном исследовании не было обнаружено дополнительного снижения риска падений между дозами 800 МЕ и 2000 МЕ, но применение более высокой дозы снижало частоту повторной госпитализации на 39% в течение последующих 12 месяцев и на 60% повторные госпитализации вследствие травм, связанных с падением, в основном с повторными переломами.

Мышечная слабость является ярким проявлением клинического синдрома выраженного дефицита витамина D. Клинические симптомы миопатии вследствие дефицита витамина D включают слабость в проксимальных мышцах, диффузные боли в мышцах и нарушения равновесия. Двойное слепое РКИ продемонстрировало, что 800 МЕ витамина D в сутки приводит к повышению силы или функции нижних конечностей на 4–11%, уменьшению раскачивания тела при ходьбе на 28% и снижению частоты падений до 72% у пациентов старше 65 лет после 5 месяцев лечения.

Наиболее цитируемый метаанализ, основанный на пяти высококачественных двойных слепых РКИ, показал снижение риска падений на 22% в сравнении с кальцием и плацебо. В других исследованиях показано, что применение витамина D в дозе ≥ 800 МЕ снижает риск падений на 35–72%, а в дозе 100 000 МЕ 1 раз в квартал снижает летальность у пожилых людей.

Рекомендация 16. Беременным и кормящим женщинам для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800–1200 МЕ витамина D в сутки [35–37]. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. Выраженный дефицит витамина D с уровнем 25(OH)D менее 10 нг/мл может встречаться до 30% у беременных белых женщин в европейских странах, и до 59–84% беременных женщин другой этнической принадлежности. Уровни же ниже современных целевых значений в 30 нг/мл наблюдались у 86–88% беременных женщин. Содержание 25(OH)D в сыворотке крови матери и рожденного младенца имеет высокую прямую корреляционную зависимость ($R = 0,64$). Известно, что в молозиве и грудном молоке содержание витамина D очень мало – около 16 МЕ/л, что позволяет констатировать тот факт, что младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, имеют высокий риск рахита, но верна и обратная ситуация, что симптомы рахита у ребенка являются четким индикатором дефицита витамина D у матери.

Хорошо известно, что в первом и втором триместрах у плода закладывается и формируется большая часть органов и систем организма, в скелете происходит закладка матрикса коллагена. В третьем триместре начинается кальцинирование скелета, что значимо повышает потребность в кальции, которая восполняется повышенной продукцией 1,25(OH)₂D почками матери и плацентой, что увеличивается постепенно к третьему триместру. Результаты проведенных исследований показали, что дефицит витамина D у беременных женщин связан с повышенным риском преэклампсии, гестационного диабета, кесарева сечения, остеопении и остеопороза.

Для обеспечения адекватного содержания кальция в грудном молоке в период лактации требуется повышение абсорбции кальция в кишечнике. Как и во время беременности, в период лактации повышается образование 1,25(OH)₂D из 25(OH)D, но поскольку циркулирующие концентрации 1,25(OH)₂D в 500–1000 раз ниже, чем 25(OH)D, такое повышение метаболизма не должно значимо повышать потребность в витамине D во время беременности и лактации при достаточном исходном уровне 25(OH)D и адекватном потреблении кальция.

Для предупреждения развития во время беременности и лактации осложнений, ассоциированных с дефицитом витамина D, женщинам рекомендуется поддержание уровня 25(OH)D в крови более 30 нг/мл. Результаты исследований показали, что доза витамина D 600 МЕ, предложенная исходно Институтом медицины США, не может предупреждать формирование дефицита витамина D у беременных жен-

щин. Необходимо отметить, что большая часть мультивитаминов для беременных и кормящих женщин вопреки ожидаемому содержит на много меньше рекомендуемого минимального потребления витамина D (0–500 МЕ, в среднем 305 МЕ) и кальция (0–200 мг, в среднем – 80 мг), что делает очень важным дополнительный прием препаратов витамина D и кальция.

В инструкциях к имеющимся в настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации препаратам витамина D₃ указаны ограничения по применению витамина D во время беременности и лактации в дозах более 600–1000 МЕ в сутки ввиду возможной тератогенности. Эти ограничения нельзя считать обоснованными, поскольку ни одного случая тератогенного действия препаратов витамина D у человека не зарегистрировано. Несмотря на то что витамин D проникает через плаценту, концентрации его у плода всегда ниже, чем в крови матери. Вопросы безопасности применения витамина D при беременности всесторонне обобщены в аналитическом обзоре литературы Roth D.E.

Мы рекомендуем беременным и кормящим женщинам принимать как минимум 800–1000 МЕ витамина D в сутки. При наличии факторов риска дефицита витамина D (темная кожа, ожирение, гестационный диабет, низкое пребывание на солнце и др.) рекомендуется оценка уровней 25(OH)D. При выявлении дефицита витамина D необходима адекватная коррекция уровней с приемом колекальциферола в дозе 1500–4000 МЕ/сут. На сроках беременности более 12 недель возможно применение препарата в более высоких и интермиттирующих дозировках (табл. 5). Для обеспечения достаточных количеств витамина D в грудном молоке для младенца, получающего исключительно грудное вскармливание без дополнительного приема препаратов витамина D, матери необходим прием порядка 4000–6000 МЕ/сут. При наличии препаратов и схем для лечения рахита у детей такой подход экспертами должен рассматриваться как возможный, но необоснованный.

Рекомендация 17. Для поддержания уровня 25(OH)D более 30 нг/мл может потребоваться потребление не менее 1500–2000 МЕ витамина D в сутки [19–38]. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий. Клинические международные рекомендации, имеющиеся к настоящему времени, а также результаты ряда исследований свидетельствуют, что для поддержания оптимальных уровней витамина D крови более 30 нг/мл может требоваться ежедневный прием более 1500–2000 МЕ в сутки, а при ожирении и нарушениях метаболизма витамина D – более 6000–8000 МЕ в сутки.

При расчете показателя «доза-эффект» – предложенного группой исследователей во главе с Heaney R.P., было установлено, что прием 400 МЕ приводит к повышению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на 4 нг/мл (10 нмоль/л) в нижнем диапазоне исходной концентрации 25(OH)D и на 2,4 нг/мл (6 нмоль/л) в верхнем диапазоне. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что для поддержания уровня 25(OH)D более 20 нг/мл (50 нмоль/л) большинству здоровых индивидуумов требуется прием 600–800 МЕ в сутки, тогда как для поддержания уровней более 30 нг/мл (75 нмоль/л) требуется ежедневный прием 1800–4000 МЕ в сутки. Наши исследования продемонстрировали, что длительный прием препаратов витамина у женщин в дозе 800 МЕ в сутки способствует повышению уровня 25(OH)D в сыворотке крови только у лиц с дефицитом витамина D и не оказывает влияния на его концентрацию у лиц с недостатком.

Результаты РКИ, проведенного в Швейцарии у больных с переломом проксимального отдела бедра, показали, что для поддержания уровня 25(OH)D выше 30 нг/мл требовался прием витамина D в дозе 2000 МЕ. Авторами также была отмечена прямая зависимость дозы витамина D от исходного индекса массы тела больного, что подтверждает необходимость назначения более высоких, чем стандартные, доз витамина D пациентам с ожирением. Результаты отечественных исследований согласуются с зарубежными данными.

Указанные поддерживающие дозы нативных препаратов витамина D определяются как профилактические относительно снижения концентрации 25(OH)D в крови менее 30 нг/мл, и резкого подъема показателя не наблюдается, поэтому они подходят для постоянной терапии и не требуют коррекции/отмены даже в условиях активного пребывания на солнце.

Рекомендуется поддерживать концентрацию 25(OH)D в диапазоне от 30 до 60 нг/мл, поскольку стремление к значениям 61–100 нг/мл в настоящее время не имеет доказанных преимуществ.

На фоне приема профилактических и поддерживающих доз витамина D контроль 25(ОН)D в крови целесообразно проводить каждые 6–12 месяцев, что связано прежде всего с опасениями снижения его уровня ниже целевых значений, чем повышения выше рекомендуемых.

Необходимо отметить, что для профилактики дефицита витамина D и поддержания адекватного уровня 25(ОН)D в крови не может рекомендоваться интермиттирующий прием очень высоких доз – более 300 000–600 000 МЕ витамина D каждые 6–12 месяцев – ввиду потенциально возможной связи с развитием гиперкальциемии или низкотравматичных переломов.

Рекомендация 18. При заболеваниях/состояниях, сопровождающихся нарушением всасывания/метаболизма витамина D (табл. 4), рекомендуется прием витамина D в дозах, в 2–3 раза превышающих суточную потребность возрастной группы [2, 20]. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. Пациенты с ожирением (ИМТ > 30) имеют повышенный риск развития дефицита витамина D, ввиду того что жировая ткань является депо для данного жирорастворимого витамина. По данным исследования Wortsman J. и соавт., при ожирении биодоступность перорального витамина D может быть снижена на 50% по сравнению с лицами без ожирения. Пациенты, получающие длительно препараты против эпилепсии, СПИДа, глюкокортикостероиды, противогрибковые средства, имеют повышенный риск дефицита витамина D из-за повышенного разрушения 25(ОН)D.

Рекомендация 19. Без медицинского наблюдения и контроля 25(ОН)D в крови не рекомендуется назначение доз витамина D более 10 000 МЕ в сутки на длительный период (>6 месяцев) [18]. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий. Ввиду липофильности витамина D, накопления в жировой ткани создается предпосылка для развития потенциальной токсичности витамина D. Установлено, что содержание витамина D

в жировой ткани пациентов, больных ожирением, варьирует от 4 до 320 нг/г, но после бариатрической операции на фоне снижения массы подкожно-жировой клетчатки существенных колебаний в уровнях 25(OH)D через 3, 6 и 12 месяцев не наблюдалось. Другие исследования также показывают низкие уровни депонирования витамина D в жировой ткани большинства исследуемых людей.

Длительные исследования по изучению применения высоких доз витамина D отсутствуют. Однако большинство экспертов считают, что развитие токсических проявлений витамина D является очень редким явлением и связано лишь с непреднамеренным приемом внутрь очень высоких доз витамина, в сотни и тысячи раз превышающих максимально допустимые, в течение продолжительного времени.

Таким образом, взрослому населению при невозможности контроля уровня 25(OH)D во время длительного (>6 месяцев) лечения рекомендуется придерживаться доз не выше 4000 МЕ/сут для лиц без факторов риска недостаточности витамина D и не более 10 000 МЕ/сут для лиц с риском дефицита витамина D. Подобное ограничение не касается случаев подтвержденного дефицита/недостаточности витамина D, при которых может потребоваться прием более высоких доз для достижения целевого значения уровня 25(OH)D в крови.

Все же некоторые группы пациентов могут быть более чувствительны к приему витамина D. Это прежде всего пациенты с гранулематозными заболеваниями, включающими саркоидоз, туберкулез, хронические грибковые инфекции, некоторые лимфомы с активированными макрофагами, нерегулируемо продуцирующими $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. У таких пациентов коррекция уровней 25(OH)D должна проводиться с осторожностью ввиду усиленной ПТГ-независимой активации витамина D и потенциально повышенного риска гиперкальциемии и гиперкальциурии, которые чаще наблюдаются при уровнях 25(OH)D более 30 нг/мл. Таким пациентам коррекция дефицита витамина D должна проводиться с осторожностью, под контролем показателей кальций-фосфорного обмена крови.

**Дополнительная информация,
влияющая на течение и исход заболевания**

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 8

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено исследование уровня 25(OH)D в крови	1	A

Список литературы

1. *Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al.* Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul; 96 (7): 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
2. *Holick M.F.* Vitamin D deficiency // *N Engl J Med.* 2007; 357: 266–281.
3. *Greene-Finestone L.S., Berger C., de Groh M. et al.* 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates // *Osteoporos Int.* 2011; 22: 1389–1399.
4. *Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* 2009; 339: b3692.
5. *Holick M.F.* Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application // *Ann Epidemiol.* 2009; 19: 73–78.
6. *Bischoff-Ferrari H.A., Shao A., Dawson-Hughes B. et al.* Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation // *Osteoporos Int.* 2010; 21: 1121–1132.
7. *Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B. et al.* Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency // *Arch Intern Med.* 2009; 169: 551–561.
8. *DeLuca H.* Overview of general physiologic features and functions of vitamin D // *Am J Clin Nutr.* 2004; 80 (6 Suppl): 1689S–1696S.
9. *Malabanan A., Veronikis I.E., Holick M.F.* Redefining vitamin D insufficiency // *Lancet.* 1998; 351: 805–806.
10. IOM (Institute of Medicine) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press, 2011.
11. *Chapuy M.C., Schott A.M., Garnero P. et al.* Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter: EPIDOS Study Group // *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1129–1133.

12. *Holick M.F., Siris E.S., Binkley N. et al.* Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy // *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3215–3224.
13. *Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I. et al.* Hypovitaminosis D in medical inpatients // *N Engl J Med.* 1998; 338: 777–783.
14. *Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E.* Vitamin D // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289: F8–F28.
15. *Holick M.F.* Resurrection of vitamin D deficiency and rickets // *J Clin Invest.* 2006; 116: 2062–2072.
16. *Demay M.B.* Hereditary defects in vitamin D metabolism and vitamin D receptor defects // DeGroot L, ed. *Endocrinology.* Philadelphia: WB Saunders, 1995; 1173–1178.
17. *Drezner M.K.* Clinical disorders of phosphate homeostasis. Vitamin D. 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press, 2005: 1159–1187.
18. *Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C. et al.* Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol // *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 204–210.
19. *Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C. et al.* Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 690–693.
20. *Zhou C., Assem M., Tay J.C. et al.* Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia // *J Clin Invest.* 2006; 116: 1703–1712.
21. *Arunabh S., Pollack S., Yeh J., Aloia J.F.* Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women // *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 157–161.
22. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, DC: National Academy Press, 2010.
23. *Ringe J.D., Schacht E.* Prevention and therapy of osteoporosis: the respective roles of plain vitamin D and alfacalcidol // *Rheumatol Int.* 2004; 24: 189–197.
24. *Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В.* Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева) – препарат с многокомпонентным действием на снижение риска переломов // *Остеопороз и остеопатии.* 2008; 1: 22–28.
25. *Richy F., Dukas L., Schacht E.* Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // *Calcific Tissue International.* 2008; 82: 102–107.

26. *Del Valle E., Negri A.L., Fradinger E. et al.* Weekly high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency/insufficiency in hemodialysis patients: A pilot trial // *Hemodial Int.* 2014 Sep; 17. doi: 10.1111/hdi.12209.
27. *Mager D.R., Jackson S.T., Hoffmann M.R. et al.* Vitamin D supplementation and bone health in adults with diabetic nephropathy: the protocol for a randomized controlled trial // *BMC Endocr Disord.* 2014 Aug 12; 14: 66. doi: 10.1186/1472-6823-14-66.
28. *Holick M.F., Biancuzzo R.M., Chen T.C. et al.* Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 677–681.
29. *Biancuzzo R.M., Young A., Bibuld D. et al.* Fortification of orange juice with vitamin D2 or vitamin D3 is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults // *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 1621–1626.
30. *Gultekin A., Ozalp I., Hasanođlu A., Unal A.* Serum-25-hydroxycholecalciferol levels in children and adolescents // *Turk J Pediatr.* 1987; 29: 155–162.
31. *El-Hajj Fuleihan G., Nabulsi M., Tamim H. et al.* Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 405–412.
32. *Bischoff-Ferrari H.A., Dietrich T., Orav E.J., Dawson-Hughes B.* Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults // *Am J Med.* 2004; 116: 634–639.
33. *Meier D.E., Luckey M.M., Wallenstein S. et al.* Calcium, vitamin D, and parathyroid hormone status in young white and black women: association with racial differences in bone mass // *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72: 703–710.
34. *Barger-Lux M.J., Heaney R.P.* Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4952–4956.
35. *Hollis B.W., Wagner C.L.* Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant // *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1752S–1758S.

36. *Bodnar L.M., Simhan H.N., Powers R.W. et al.* High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates // *J Nutr.* 2007; 137: 447–452.
37. *Merewood A., Mehta S.D., Chen T.C. et al.* Association between severe vitamin D deficiency and primary caesarean section // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 940–945.
38. *Pietras S.M., Obayan B.K., Cai M.H., Holick M.F.* Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years // *Arch Intern Med.* 2009; 169: 1806–1808.

Методология разработки клинических рекомендаций

Таблица 9

Уровень достоверности доказательств

Уровень	Иерархия дизайнов клинических исследований
Для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств	
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов
Для диагностических вмешательств	
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом

Окончание табл. 9

Уровень	Иерархия дизайнов клинических исследований
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 10

Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности рекомендаций	Основание рекомендации
A	Однозначная (сильная) рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Алгоритмы ведения пациента

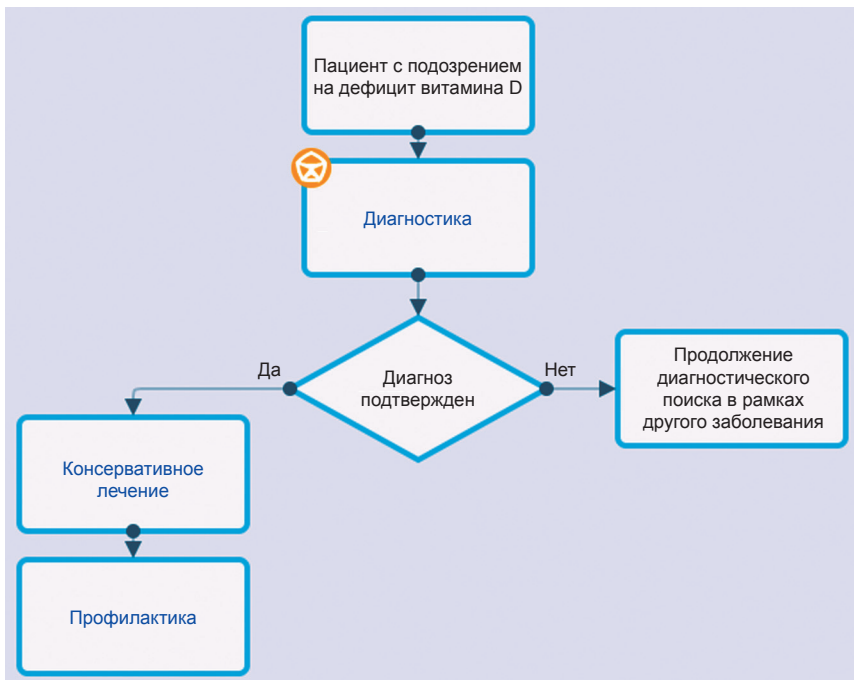


Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с подозрением на дефицит витамина D

Информация для пациентов

Витамин D является гормоном, хотя больше он известен как жирорастворимый витамин. Это означает, что он хранится в жировой ткани организма. Люди обычно получают витамин D под воздействием прямого солнечного света, который запускает выработку витамина D в коже.

Витамин D содержится в немногих продуктах. Основными источниками в пище являются молоко, яичные желтки и некоторые виды рыбы, такие как лосось и скумбрия. Витамин D также доступен в пищевых добавках.

Витамин D – единственный витамин, вырабатываемый вашим организмом. Другие витамины, такие как А, В и С, поступают только из пищи и пищевых добавок.

Почему витамин D важен для здоровья костей?

Витамин D позволяет вашему организму усваивать кальций. Кальций необходим для построения крепких, здоровых костей. Без достаточного количества витамина D и кальция кости могут не сформироваться должным образом в детстве и потерять массу, стать слабыми и легко ломаться в зрелом возрасте. Даже если вы получаете достаточно кальция в своем рационе, организм не будет усваивать этот кальций, если вы не получаете достаточно витамина D.

Вы, вероятно, не получаете достаточно витамина D, если:

- Вы проводите мало времени на солнце или используете сильный солнцезащитный крем;
- у Вас темная кожа;
- Вы старше 50 лет, это возраст, когда организм не способен эффективно вырабатывать и использовать витамин D;
- Вы подвержены заболеваниям пищеварительной системы, которые мешают поглощению жира и витамина D;

- Вы имеете избыточный вес, поэтому витамин D может «попасть» в жировые отложения и быть менее доступным для нужд организма.

Рекомендуемая суточная доза витамина D, которую Вы можете принимать без анализов крови:

- в возрасте до 50 лет – до 800 МЕ;
- старше 50 – от 800 до 1000 МЕ.

Вопросы, которые Вам следует задать врачу:

- Как узнать, достаточно ли моему организму витамина D?
- Должен ли я пройти тест на дефицит витамина D?
- Какой уровень витамина D должен быть у меня?
- Должен ли я принимать препараты витамина D?
- Что еще я могу сделать, чтобы мои кости были крепкими?

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

*Клинические рекомендации
Российской ассоциации эндокринологов*

ООО «Издательство «Триада»
ИД № 06059 от 16.10.01 г.
170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 514
Тел./факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30
E-mail: triadatver@yandex.ru
<http://www.triada.tver.ru>

Подписано к печати 25.09.20. Формат 62×94 1/16, обрезной.
Бумага офсетная. Гарнитура Minion Pro.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 3. Тираж 500 экз.

Заказ №
Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».
170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46