

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ «ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА»

Краткая версия изложена Е.А. ПИГАРОВОЙ*

к.м.н., в.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.

Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов. Он 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. Как показывают отечественные и зарубежные исследования, недостаточность витамина D, как определяемая уровнями 25(OH)D менее 30 нг/мл, так и менее 20 нг/мл, имеет широкое распространение во всем мире. Настоящая публикация является краткой версией утвержденных 27 февраля 2015 года клинических рекомендаций «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика» на заседании «Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринопатий» в рамках VII Всероссийского диabetологического конгресса.

Ключевые слова: витамин D, дефицит, недостаточность, 25(OH)D, колекальциферол, диагностика, лечение, профилактика.



Клинические рекомендации утверждены 27.02.2015 на заседании «Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринопатий» в рамках VII Всероссийского диabetологического конгресса. Настоящая публикация является краткой версией утвержденных клинических рекомендаций, для более подробных разъяснений обратитесь к полной версии.

РАБОЧАЯ ГРУППА:

Руководители:

Дедов И.И., профессор, академик РАН, Москва

Мельниченко Г.А., профессор, академик РАН, Москва

Авторы текста:

Пигарова Е.А., к.м.н., Москва

Рожинская Л.Я., д.м.н., профессор, Москва

Белая Ж.Е., д.м.н., Москва

Дзеранова Л.К., д.м.н., Москва

Каронова Т.Л., д.м.н. Санкт-Петербург

Ильин А.В., Москва

ЭКСПЕРТЫ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В ОБСУЖДЕНИИ И ОДОБРЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор, Москва

Вагапова Г.Р., д.м.н., профессор, Казань

Вербовой А.Ф., д.м.н., профессор, Самара

Волкова Н.И., д.м.н., профессор, Ростов-На-Дону

Гринева Е.Н., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург

Догадин С.А. д.м.н., профессор, Красноярск

Доскина Е.В., к.м.н., Москва

Древаль А.В., д.м.н., профессор, Москва

Илюхина О.Б., Оренбург

Маркина Н.В., к.м.н., Москва

Марченкова Л.А., к.м.н., Москва

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Москва

Мокрышева Н.Г., д.м.н., Москва

Моругова Т.В., д.м.н., Уфа

Некрасова М.Р., д.м.н., профессор, Тюмень

Панюшкина Г.М., к.м.н., Воронеж

Середина Г.Н., Самара

Суплотова Л.А., д.м.н., профессор, Тюмень

Тюльпаков А.Н., д.м.н., Москва

Хамнуева Л.Ю., д.м.н., профессор, Иркутск

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Алексеева Л.И., д.м.н., Москва

Родионова С.С., д.м.н., проф., Москва

Фадеев В.В., д.м.н., профессор, Москва

Синтез и метаболизм витамина D

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

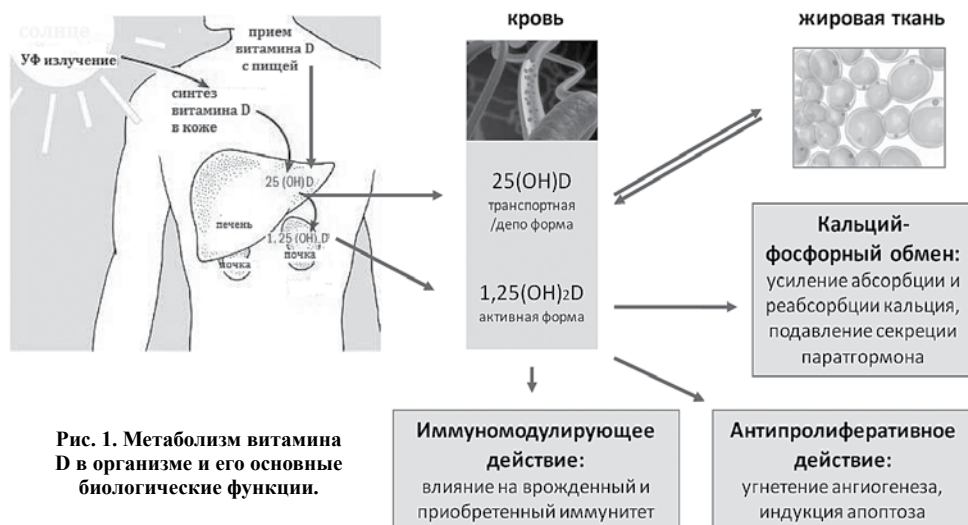
Первый этап гидроксилирования происходит в печени и превращает витамин D в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], также известный как кальцидиол (Рис.1). Второй этап гидроксилирования происходит преимущественно в почках (с участием фермента CYP27B1 — 1α-гидроксилазы), и его результатом является синтез физиологически 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 концентрациями 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.

Биологические функции витамина D

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 детей и остеопении у взрослых, вторичного гиперпаратиреоза. Вместе с кальцием витамин D также применяется для профилактики и в составе комплексного лечения остеопороза.

Дефицит витамина D приводит к миопатии, что может проявляться мышечной слабостью, особенно в проксимальных группах мышц, трудностями при ходьбе, поддержании

* e-mail: kpigarova@gmail.com



ротке крови надежным методом. Рекомендуется проверка надежности используемого в клинической практике метода определения 25(OH)D относительно международных стандартов (DEQAS, NIST). При определении концентрации 25(OH)D в динамике рекомендуется использование одного и того же метода. Определение 25(OH)D после применения препаратов нативного витамина D в лечебных дозах рекомендуется проводить через как минимум три дня с момента последнего приема

равновесия и склонностью к падениям, что закономерно увеличивает риск переломов.

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.

Эпидемиологические данные по распространенности дефицита витамина D

Недостаточность витамина D, как определяемая уровнями 25(OH)D менее 30 нг/мл, так и менее 20 нг/мл, имеет широкое распространение во всем мире. Например, распространенность уровней менее 30 нг/мл у женщин в постменопаузе составляет 50% в Тайланде и Малазии, 75% в США, 74-83,2% в России, 90% в Японии и Южной Корее.

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 происходит в Российской Федерации, что может наблюдаться из различных исследований, проведенных в стране. Как и во многих странах мира, недостаточность уровней витамина D характерна для всех возрастных групп.

Клинические рекомендации

1. Диагностика

1.1. Широкий популяционный скрининг дефицита витамина D не рекомендуется. Скрининг на дефицит витамина D показан только пациентам, имеющим факторы риска его развития (табл. 1). (Уровень доказательности А I)

1.2. Оценка статуса витамина D должна проводиться путем определения уровня общего 25(OH)D в сыво-

ема препарата. (Уровень доказательности А II)

Концентрация 25(OH)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 на-

Таблица 1

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

тивных препаратов витамина D, так и синтезированного в коже под воздействием УФ облучения.

В настоящее время доступны несколько методов определения уровней 25(OH)D, но существует значительная вариабельность, как между различными методами, так и лабораториями, использующими одинаковые методы, что требует стандартизации метода относительно международного стандарта.

DEQAS (www.deqas.org) — международная программа стандартизации определения витамина D.

NIST (<http://www.nist.gov/mml/csd/vitdqp.cfm>) — стандарт для определения метаболитов витамина D (SRM 972a) и калибровочный раствор для определения 25(OH)D₂+25(OH)D₃ (SRM 2972).

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.

1.3. Дефицит витамина D определяется как концентрация 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность — концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), адекватные уровни 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) (табл. 2). (Уровень доказательности А I)

Адекватные уровни витамина D жизненно важны для правильной работы эндокринной системы, не только в костной ткани, но также и во всем организме. При концентрации 25(OH)D более 30 нг/мл (75 нмоль/л) у взрослых индивидов достигается максимальная абсорбция кальция в кишечнике, максимально снижается уровень ПТГ, и связанная с ним мобилизация кальция из костей, оптимизируется минерализация костной ткани.

Мы рекомендуем при коррекции дефицита витамина D придерживаться диапазона целевых значений 25(OH) 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л), в связи с отсутствием доказательной базы по дополнительному положительному влиянию при концентрации 25(OH)D более 60 нг/мл, а также редкому превышению этих значений естественным путем у человека, даже в популяциях с высоким пребыванием на солнце.

Таблица 2

Интерпретация концентраций 25(OH)D, принимаемая Российской Ассоциацией Эндокринологов

Классификация	Уровни 25(OH)D в крови нг/мл (нмоль/л)	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	< 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)	Повышенный риск рахита, остеомалиции, 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

* — рекомендуемый референсный интервал для лабораторий 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л)

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

2. Профилактика

2.1. Рекомендуемыми препаратами для профилактики дефицита витамина D являются колекальциферол (D₃) и эргокальциферол (D₂). (Уровень доказательности В I)

2.2. Лицам в возрасте 18-50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 600-800 МЕ витамина D в сутки. (Уровень доказательности В I)

2.3. Лицам старше 50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800-1000 МЕ витамина D в сутки. (Уровень доказательности В I)

2.4. Беременным и кормящим женщинам для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800-1200 МЕ витамина D в сутки. (Уровень доказательности В I)

2.5. Для поддержания уровня 25(OH)D более 30 нг/мл может потребоваться потребление не менее 1500-2000 МЕ витамина D в сутки. (Уровень доказательности А II)

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.

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

2.6. При заболеваниях/состояниях, сопровождающихся нарушением всасывания/метаболизма витамина D (Таб. 5), рекомендуется прием витамина D в дозах в 2-3 раза превышающих суточную потребность возрастной группы. (Уровень доказательности В I)

2.7. Без медицинского наблюдения и контроля 25(OH)D в крови не рекомендуется назначение доз витамина D более 10 000 МЕ в сутки на длительный период (> 6 месяцев). (Уровень доказательности В I)

3. Лечение

3.1. Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D₃) (табл. 3) (Уровень доказательности А I)

Таблица 3

Препараты колекальциферола

Торговое название препарата колекальциферола	Форма выпуска	Содержание препарата в одной капле*
Вигантол	Масляный раствор 200 000 МЕ во флаконе-капельнице 10 мл (20 000 МЕ (500 мкг) в 1 мл)	около 500 МЕ**
Аквдетрим	Водный раствор 150 000 МЕ во флаконе-капельнице 10 мл (15 000 МЕ (375 мкг) в 1 мл)	около 500 МЕ

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

** — NB! Ранее в инструкции к препарату Вигантол указывалась доза 667 МЕ колекальциферола в одной капле масляного раствора препарата.

3.2. Лечение дефицита витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови <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. 4). (Уровень доказательности В I)

3.3. Коррекция недостаточности витамина D (уровень 25(OH)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. 4) (Уровень доказательности В II)

Таблица 4

Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D

Доза колекальциферола	Примеры схем лечения*
Коррекция дефицита витамина D (при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл)	
1 50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь	Вигантол**: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 раза в неделю Аквдетрим: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 раза в неделю
2 200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь	Вигантол: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц - 2 месяца
3 150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь	Аквдетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц - 3 месяца
4 7 000 МЕ в день - 8 недель внутрь	Вигантол**: 14 капель в день - 8 недель Аквдетрим: 14 капель в день - 8 недель
Коррекция недостатка витамина D (при уровне 25(OH)D 20-29 нг/мл)	
1 50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель внутрь	Вигантол**: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 раза в неделю Аквдетрим: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 раза в неделю
2 200 000 МЕ однократно внутрь	Вигантол **: 10 мл (1 флакон) внутрь
3 150 000 МЕ однократно внутрь	Аквдетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь
4 7 000 МЕ в день - 4 недели внутрь	Вигантол**: 14 капель в день - 4 недели Аквдетрим: 14 капель в день - 4 недели
Поддержание уровней витамина D > 30 нг/мл	
1 1000-2000 МЕ ежедневно внутрь	Вигантол**/Аквдетрим 2-4 капли в сутки
2 6000-14 000 МЕ однократно в неделю внутрь	Вигантол**/Аквдетрим 15-30 капель однократно в неделю
*, ** - см. соответствующие примечания к таблице 3.	

Таблица 5

Возрастные нормы потребления кальция

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

3.4. У пациентов с ожирением, синдромами мальабсорбции, а также принимающих препараты, нарушающие метаболизм витамина D, целесообразен прием высоких доз колекальциферола (6 000-10 000 МЕ/сут) в ежедневном режиме. (Уровень доказательности В II)

Контроль уровня 25(OH)D в крови целесообразен после окончания приема насыщающих доз колекальциферола и каждые 6-12 месяцев приема поддерживающих доз витамина D.

4. Дополнительные рекомендации

4.1. 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. (табл. 5) (Уровень доказательности А I)

4.2. Мы рекомендуем применение активных метаболитов витамина D и их аналогов у пациентов с установленным нарушением метаболизма витамина D по абсолютным и относительным показаниям (табл. 6). Активные метаболиты витамина D и их аналоги могут назначаться только под врачебным контролем уровня кальция в крови и моче. В виду 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). (Уровень доказательности А I)

К активным метаболитам и аналогам витамина D относятся кальцитриол и альфакальцидол. Ввиду значительно более высокой стоимости и необходимости мониторингирования кальциемии и кальциурии не рекомендуется использование этих препаратов в тех случаях, когда возможно эффективное применение нативного витамина D. Применение данных препаратов не влияет на концентрацию 25(OH)D в крови.

Таблица 6

Показания к назначению активных метаболитов витамина D

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

SUMMARY

Vitamin D belongs to the group of fat-soluble vitamins. It is naturally present in only a very limited amount of food, and the synthesis in the human body is possible only under certain conditions — when the UV rays of sunlight fall on the skin. National and foreign studies show that the insufficiency of vitamin D, defined as levels of 25(OH)D less than 30 ng/ml or less than 20 ng/ml, is widespread throughout the world. This publication is a shortened version of the guideline «Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention» which was approved on February 27th, 2015 at the session «National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of endocrinopathies» at the VIIth All-Russian Congress of Diabetes.