

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Реферат подготовлен Ириной Анатольевной СКРИПНИКОВОЙ,
д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития
e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

Перевод с англ. Максима Юрьевича СОРОКИНА
Городской диабетологический центр, г. Новосибирск,
e-mail: biokvant@bk.ru

По материалам клинических рекомендаций Американского общества эндокринологов:
Evaluation, Treatment and Prevention Vitamin D Deficiency. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline – 2011
MF Holic, NC Binkley, NC Bichoff-Ferrari, CM Gordon, DA Hanley, RP Heaney, H Murad, CM Weaver



Проблема дефицита витамина D в настоящее время привлекает разных специалистов, так как во многих исследованиях была показана связь недостаточности витамина D с развитием ряда заболеваний.

Природа, метаболизм и физиологическая роль витамина D

Витамин D является уникальным веществом, в определенных условиях выполняющим функцию гормона. Витамин D существует в виде двух форм. Витамин D₂ (эргокальциферол) образуется под действием ультрафиолетового облучения из дрожжевого стерола — эргостерола — и обнаруживается в грибах, подверженных действию солнечного света. Витамин D₃ (колекальциферол) синтезируется в коже, а также содержится в жирных сортах рыбы — лососе, скомбрии и сельди, яйцах, сливочном масле. Промышленный синтез витамина D₃ производится из предшественника холестерина — 7-дегидрохолестерола, представленного в коже и получаемого из ланолина. Витамин D, проникающий в кровь из кожи или поступающий с пищей, биологически инертен и требует первичного гидроксилирования в печени при участии фермента D-25-гидроксилазы с образованием 25(OH)D. 25(OH)D в дальнейшем подвергается повторному гидроксилированию в почках при участии 25(OH)D-1 α -гидроксилазы (CYP27B1), в результате которого образуется биологически активная форма витамина D — 1,25(OH)₂D (кальцитриол). 1,25(OH)₂D взаимодействует с ядерным рецептором витамина D в клетках тонкого кишечника, почек и других тканей. 1,25(OH)₂D стимулирует всасывание кальция в кишечнике. В отсутствии витамина D способно абсорбироваться лишь 10-15% кальция и 60% фосфатов, поступающих с пищей, в то время как достаточное потребление витамина D способно усиливать всасывание кальция и фосфора на 30-40% и 80% соответственно.

Рецептор витамина D представлен в большинстве клеток и тканей организма. 1,25(OH)₂D взаимодействует с собственным рецептором на остеобластах, стимулируя экспрессию лиганда рецептора, активирующего ядерный фактор kB, который, в свою очередь, при стимуляции этого рецептора индуцирует дифференцировку незрелых моноцитов в остеокласты. Последние разрушают костный матрикс и мобилизуют кальций и другие минералы из костей. В почках 1,25(OH)₂D также стимулирует реабсорбцию кальция.

1,25(OH)₂D обладает широким спектром биологических эффектов, включая универсальное подавление клеточной пролиферации и индукцию окончательной дифференцировки, подавление ангиогенеза и продукции ренина, стимуляцию секреции инсулина. В дополнение ко всему, 1,25(OH)₂D стимулирует собственную деградацию, запуская экспрессию 25-гидроксивитамина D-24-гидроксилазы (CYP24R), которая метаболизирует 25(OH)D и 1,25(OH)₂D до неактивных водорастворимых форм. Практически все ткани имеют фермент 25-гидроксилазу, и во многих тканях

обнаруживается 1 α -гидроксилаза, в частности, в кишечнике, мышцах, островковых клетках поджелудочной железы, моноцитах, В- и Т-лимфоцитах, нейронах, хондроцитах, энteroцитах толстого кишечника, предстательной железе, яичниках, эндотелиальных клетках и др. 1,25(OH)₂D может синтезироваться местно во многих тканях, поэтому недостаточное поступление витамина D ухудшает местный синтез 1,25(OH)₂D. Локальная продукция 1,25(OH)₂D регулируется множеством генов (до 200), что обуславливает тканевую специфику, многообразие плеiotропных эффектов витамина D и может дать новые возможности для клинического применения витамина D₃ и его аналогов.

Распространённость дефицита витамина D

Дефицит витамина D-клинический синдром, развивающийся вследствие снижения уровня сывороточного 25(OH)D. При этом до сих пор спорным остается вопрос об уровне 25(OH)D, определяющем наличие дефицита витамина D. Взгляды на определение дефицита витамина D исторически претерпевали различные изменения. Institute of Medicine (IOM) США в 2011 г. рекомендовал к использованию следующие формулировки: дефицит витамина D — снижение уровня 25(OH)D менее 20 нг/мл, в то время как недостаточность витамина D определяется как концентрация 25(OH)D в диапазоне 21-29 нг/мл. Согласно этим определениям, было установлено, что 20-100% пожилого населения США, Канады и Европейских государств имеют дефицит витамина D. Дети и лица среднего возраста во всём мире находятся также в группе высокого риска по дефициту витамина D. Беременные и кормящие женщины, принимающие добавки, содержащие витамины и кальций, тем не менее находятся в группе высокого риска по дефициту витамина D.

Выработка витамина D зависит от выраженной кожной пигментации, широты и долготы расположения региона, продолжительности для, времени года и от площади кожного покрова, не прикрытого одеждой. Дефицит витамина D распространён в Австралии, в Средней Азии, Индии, Африке и Южной Америке. В России дефицит витамина D широко распространен среди женщин в постменопаузе г. Москвы и у пожилых жителей Уральского региона.

Источники витамина D и факторы, приводящие к дефициту витамина D

Основным источником витамина D для детей и взрослого населения является воздействие солнечных лучей при нахождении на солнце, особенно между 10:00 и 15:00 часами, весной, летом и осенью. Витамин D, синтезируемый в коже, может циркулировать в кровотоке как минимум вдвое дольше, чем витамин D, поступающий с пищей. К примеру, у взрослого человека, одетого в купальный костюм, минимальная доза ультрафиолетового излучения, необходимая для загара, приводит к выработке количества витамина D, эквивалентного 10000-25000 МЕ, принятого с пищей. Очень небольшое количество пищевых продуктов содержит или

специально обогащено витамином D. Таким образом, главной причиной дефицита витамина D является недостаточное пребывание на солнце. В США и Канаде молоко искусственно обогащается витамином D, равно как и некоторые сорта хлеба, апельсинового сока, злаковые продукты, йогурты и сыры. В большинстве европейских стран не производятся специальные добавки витамина D в продукты из-за того, что в 1950-х годах были зафиксированы случаи интоксикации у маленьких детей, что привело к запрету на обогащение витамином D пищевых продуктов. Однако в Швеции, Финляндии и многих других европейских государствах витамин D добавляется в злаки, хлеб и маргарин. В России продукты не фортifiцируются витамином D.

Ношение одежды и использование солнцезащитных приспособлений может уменьшать синтез эндогенного витамина D более чем на 95%. Тёмный цвет кожи придаёт естественную защиту от солнечных лучей и тем самым делает необходимым пребывание на солнце в 3–5 раз более долгим для выработки такого же количества витамина D, как у людей со светлой кожей. С дефицитом витамина D тесно связано ожирение, о чём свидетельствует обратно пропорциональная зависимость между индексом массы тела (ИМТ)>30 кг/м² и уровнем 25(OH)D в крови. Установлена также и роль других факторов, приводящих к дефициту витамина D. У пациентов с синдромом мальабсорбции жиров, с частичной резекцией желудка, зачастую имеется недостаточное всасывание витамина D. Наличие нефротического синдрома приводит к повышенной потере с мочой 25(OH) D, связанного с белком. Некоторые лекарственные средства, включая антиконвульсанты, усиливают катаболизм 25(OH) D и 1,25(OH)₂D и, тем самым, увеличивают риск развития дефицита витамина D.

Последствия дефицита витамина D

Дефицит витамина D приводит к снижению кишечной абсорбции кальция и фосфора, результатом чего является повышение уровня ПТГ, нарушения метаболизма кальция, фосфора и костного обмена. Развивающийся при этом вторичный гиперпаратиреоз позволяет удерживать уровень кальция в нормальном диапазоне за счёт мобилизации кальция из костного депо, одновременно увеличивая выведение фосфатов почками. Опосредуемая ПТГ, активация остеокластов приводит к снижению минеральной плотности костной ткани (МПК). Увеличение экскреции фосфатов, обусловленное вторичным гиперпаратиреозом, приводит к снижению уровня сывороточного фосфора до низких или низко-нормальных цифр. В результате указанных изменений кальций-фосфорного обмена возникает нарушение минерализации кости. У детей младшего возраста эти нарушения приводят к развитию ра�ахита, сопровождающегося деформациями скелета. У взрослых с закрытыми эпифизарными зонами роста при достаточном количестве минеральных составляющих костной ткани, предотвращающих деформации, может развиваться другой дефект, известный как остеомаляция, которая часто остаётся нераспознанной в клинической практике. Дефицит витамина D также приводит к снижению мышечной силы, что проявляется у детей затруднениями при стоянии и ходьбе, а у взрослых развивается неустойчивость походки, склонность к падению, приводящие к повышению риска переломов.

Рабочая группа по разработке рекомендаций использовала подход, рекомендованный GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation system) — международной группой экспертного уровня по разработке и внедрению практических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. Сила и уровень доказательств с использованием методологической системы GRADE. В системе GRADE сила рекомендации обозначается цифрами «1» (сильная рекомендация, означает «мы рекомендуем») и «2» (слабая рекомендация, означает

«мы предлагаем (советуем)». Уровень доказательности обозначен крестами:

- + — очень низкий уровень доказательности;
- ++ — низкий уровень доказательности;
- +++ — умеренный уровень доказательности;
- ++++ — высокий уровень доказательности.

Рекомендации по диагностике дефицита витамина D

1. Рекомендован скрининг в группах риска, направленный на выявление дефицита витамина D. Популяционный скрининг вне групп риска нецелесообразен (1|++++)

2. Для диагностики дефицита витамина D рекомендовано определение сывороточной концентрации 25(OH)D с использованием надёжных методик. Дефицит витамина D определяется как снижение уровня 25(OH)D ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л), в то время как недостаточность витамина D характеризуется уровнем витамина D в диапазоне 21–29 нг/мл (55–75 нмоль/л). Определение уровня 1,25-гидроксивитамина D (1,25(OH)₂D) с этой целью не рекомендовано и может быть использовано лишь при мониторинге таких состояний, как приобретённые нарушения метаболизма витамина D и фосфатов (1|++++).

Таблица 1.

Показания для исследования уровня 25(OH)D
Рахит
Остеомаляция
Остеопороз
Хронические заболевания почек
Заболевания печени, сопровождающиеся недостаточной функцией
Синдром мальабсорбции муковисцидоз воспалительные заболевания кишечника болезнь Крона состояние после резекции желудка лучевой энтерит
Гиперпаратиреоз
Приём лекарственных препаратов антиконвульсанты глюкокортикоиды препараты, используемые в лечении ВИЧ-инфекции антибиотические средства, такие как кетоконазол холестирамин
Беременные и кормящие грудью
Пожилые лица с падениями в анамнезе
Пожилые люди с наличием в анамнезе переломов вследствие минимальной травмы
Дети и взрослые с ожирением (ИМТ>30 кг/м ²)
Гранулематозные заболевания саркоидоз туберкулез гистоплазмоз кокцидиомикоз берилиоз
Некоторые виды лимфом

Рекомендации по суточному потреблению витамина D в группах риска.

1. Детям в возрасте 0–1 года необходимо потребление витамина D не менее 400 МЕ/сут (МЕ=25 нг), а детям старше 1 года — минимум 600 МЕ/сут для формирования нормальной костной ткани. Не установлено, достаточно ли 400 МЕ/сут и 600 МЕ/сут соответственно в группах 0–1 года и 1–18

лет для достижения максимальных внескелетных эффектов витамина D, направленных на формирование нормальной костной ткани, и улучшения функциональных качеств мышечной ткани. В то же время для достижения стабильной концентрации 25(OH)D более 30 нг/мл (75 нмоль/л) минимальная суточная доза составляет 1000 МЕ (2|++++).

2. Взрослым лицам в возрасте 19-50 лет необходимо потребление витамина D в дозе минимум 600 МЕ/сут для формирования нормальной костной ткани и функционального состояния мышечной ткани. Не установлено, достаточно ли 600 МЕ/сут в данной возрастной группе для достижения положительных внескелетных эффектов, связанных с приёмом витамина D. В то же время для достижения стабильной концентрации 25(OH)D более 30 нг/мл минимальная суточная доза витамина D составляет 1500-2000 МЕ (2|++++).

3. Для лиц в возрасте 50-70 лет и в группе старше 70 лет необходимо суточное потребление витамина D в дозе 600 и 800 МЕ соответственно для формирования нормальной

костной ткани и функции скелетных мышц. Не установлено, достаточно ли 600 и 800 МЕ/сут в данных возрастных группах для достижения положительных внескелетных эффектов, связанных с приёмом витамина D. Кроме того, в возрасте старше 65 лет рекомендовано потребление витамина D в дозе 800 МЕ/сут для профилактики переломов и падений. В то же время для достижения стабильной концентрации 25(OH)D более 30 нг/мл может потребоваться минимум 1500-2000 МЕ/сут витамина D (2|++++).

4. При беременности и грудном вскармливании необходимо потребление витамина D не менее 600 МЕ/сут, в то время как для достижения сывороточного уровня 25(OH)D более 30 нг/мл минимальная доза составляет 1500-2000 МЕ/сут (2|++++).

5. Детям и взрослым с ожирением, а также взрослым лицам, принимающим антиконвульсанты, глюкокортикоиды, антимикотические средства (такие как кетоконазол), препараты для лечения ВИЧ-инфекции, необходимо потребление

Таблица 2.

Рекомендации Института медицины США (ИМ США) и Комитета по подготовке практических рекомендаций в области эндокринологии по потреблению витамина D

возрастные группы	рекомендации ИМ США				рекомендации комитета для лиц, находящихся в группах риска	
	ДП	РСП	РНП	МД	потребность	МД
дети						
0-6 мес	400 МЕ (10 мкг)			1000 МЕ (25 мкг)	400-1000 МЕ	2000 МЕ
6-12 мес	400 МЕ (10 мкг)			1500 МЕ (38 мкг)	400-1000 МЕ	2000 МЕ
1-3 года		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	2500 МЕ (63 мкг)	600-1000 МЕ	4000 МЕ
4-8 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	3000 МЕ (75 мкг)	600-1000 МЕ	4000 МЕ
мужчины						
9-13 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	600-1000 МЕ	4000 МЕ
14-18 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	600-1000 МЕ	4000 МЕ
19-30 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	1500-2000 МЕ	10.000 МЕ
31-50 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	1500-2000 МЕ	10.000 МЕ
51-70 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	1500-2000 МЕ	10.000 МЕ
старше 70 лет		400 МЕ (10 мкг)	800 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	1500-2000 МЕ	10.000 МЕ
женщины						
9-13 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	600-1000 МЕ	4000 МЕ
14-18 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	600-1000 МЕ	4000 МЕ
19-30 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	1500-2000 МЕ	10.000 МЕ
31-50 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	1500-2000 МЕ	10.000 МЕ
51-70 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	1500-2000 МЕ	10.000 МЕ
старше 70 лет		400 МЕ (10 мкг)	800 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	1500-2000 МЕ	10.000 МЕ
беременность						
14-18 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	600-1000 МЕ	4000 МЕ
19-30 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	1500-2000 МЕ	10.000 МЕ
31-50 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	1500-2000 МЕ	10.000 МЕ
лактация						
14-18 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	600-1000 МЕ	4000 МЕ
19-30 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	1500-2000 МЕ	10.000 МЕ
31-50 лет		400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4000 МЕ (100 мкг)	1500-2000 МЕ	10.000 МЕ

ДП — достаточное потребление

РСП — расчётная средняя потребность

РНП — рекомендуемые нормы потребления

МД — максимальные дозы

витамина D в дозе в 2-3 раза большей, чем рекомендовано в соответствующих возрастных группах, для удовлетворения суточной потребности в витамине D (2|++++).

6. Максимальные дозы витамина D, допустимые к приёму без врачебного наблюдения, составляют 1000 МЕ/сут для детей в возрасте до 6 мес, 1500 МЕ/сут в возрасте 6-12 мес, 2500 МЕ/сут для детей 1-3 лет, 3000 МЕ/сут в возрасте от 4 до 8 лет и 4000 МЕ/сут для всех групп лиц старше 8 лет. Однако при лечении дефицита витамина D могут требоваться большие дозы: 2000 МЕ/сут для детей до 1 года, 4000 МЕ/сут в возрасте 1-18 лет и 10.000 МЕ/сут для лиц старше 18 лет (2|++++).

Лечение и профилактика дефицита витамина D

1. Для лечения и профилактики дефицита витамина D предлагаются препараты витамина D₂ и витамина D₃ (2|++++).

2. Для терапии дефицита витамина D в группе детей до 1 года рекомендованная доза витамина D₂ или витамина D₃, принимаемая с целью достижения уровня 25(OH)D выше 30 нг/мл, составляет 2000 МЕ/сут или 50.000 МЕ 1 раз в неделю в течение 6 нед. с последующим переходом на поддерживающую терапию в дозе 400-1000 МЕ/сут (2|++++).

3. В терапии дефицита витамина D в группе детей в возрасте от 1 до 18 лет предлагаются к использованию препараты витамина D₂ или витамина D₃ в дозе 2000 МЕ/сут либо препараты витамина D₂ в дозе 50.000 МЕ 1 раз в нед. в течение 6 нед до достижения концентрации 25(OH)D выше 30 нг/мл с последующим переходом на поддерживающую терапию в дозе 600-1000 МЕ/сут (2|++++).

4. В терапии дефицита витамина D в группе взрослых лиц рекомендованы препараты витамина D₂ или витамина D₃ в дозе 50.000 МЕ 1 раз в нед. либо 6000 МЕ/сут в течение 8 нед до достижения концентрации 25(OH)D выше 30 нг/мл с последующим переходом на поддерживающую терапию в дозе 1500-2000 МЕ/сут (2|++++).

5. В терапии дефицита витамина D в группе пациентов с ожирением, синдромом мальабсорбции или принимающих препараты, вовлекаемые в метаболизм витамина D, предлагаются более высокие дозы (в 2-3 раза большие, чем в соответствующих возрастных группах, т.е. как минимум, 6000-10.000 МЕ/сут) препаратов витамина D до достижения уровня 25(OH)D выше 30 нг/мл с последующим переходом на поддерживающую терапию в дозе 3000-6000 МЕ/сут (2|++++).

6. В группе пациентов с экстракраниальной продукцией 1,25(OH)₂D предлагается контролировать уровни 25(OH)D и сывороточного кальция в процессе лечения препаратами витамина D во избежание гиперкальциемии (2|++++).

7. При первичном гиперпаратиреозе и дефиците витамина D необходима терапия препаратами витамина D. Так же обязателен контроль кальциемии в процессе лечения (2|++++).

Поливитаминные комплексы могут содержать 400-1000 МЕ витамина D₂ или D₃.

Некальциемические эффекты витамина D

1. Рекомендуется назначение препаратов витамина D для профилактики падений, в то время как с целью профилакти-

ки сердечно-сосудистых заболеваний или улучшения качества жизни использование препаратов витамина D в дозах, превышающих суточную потребность, не рекомендовано (2|++++).

Перспективные направления в изучении вопросов, связанных с дефицитом витамина D

Очень важно понимать, что нахождение на солнце является главным источником витамина D для детей и взрослого населения, а в отсутствии воздействия солнечных лучей очень трудно или же вовсе невозможно, удовлетворить потребности в витамине D, получая его только из пищевых продуктов без дополнительного приёма специальных препаратов. В то же время, учитывая возможность развития меланомы и других типов рака кожи, а так же прочих онкологических заболеваний, необходимо ограничивать нахождение под полуденным солнцем. Эти обстоятельства усиливают аргументы в пользу назначения препаратов витамина D, особенно лицам, живущим выше 33% широты. Все доступные на сегодняшний день доказательные данные свидетельствуют о том, что для профилактики ра�ахита у детей и остеомаляции у взрослых необходимо поддержание сывороточного уровня 25(OH)D выше 20 нг/мл. В то же время для реализации максимальных эффектов витамина D в отношении обмена кальция, метаболизма костной и мышечной тканей, уровень 25(OH)D должен превышать 30 нг/мл. Результаты эпидемиологических исследований дают основания предполагать, что при уровне 25(OH)D выше 30 нг/мл могут быть достигнуты дополнительные преимущества в виде снижения риска онкологических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний.

Было проведено не так много РКИ, в которых использовались дозировки препаратов витамина D, необходимые для повышения уровня 25(OH)D до 30 нг/мл, а потому сохраняется скептицизм в отношении потенциальных некальциемических эффектов витамина D. Опасения также возросли после опубликования сообщения IOM о том, что, по данным некоторых исследований, риск смерти по любой причине возрастает при превышении уровня 25(OH)D 50 нг/мл. Необходимо проведение специальных исследований, которые бы оценили некальциемические эффекты и положительные последствия приёма препаратов витамина D в дозе 2000-5000 МЕ/сут. Нет доказательств того, что увеличение потребления препаратов витамина D взрослыми и детьми может приводить к каким-либо неблагоприятным последствиям, за исключением некоторых случаев использования их пациентами с гранулематозными заболеваниями и лимфомами.

В клинических рекомендациях был сделан максимальный акцент на влияние витамина D на опорно-двигательного аппарата и профилактику ра�ахита у детей и заболеваний костей у взрослых, в то время как меньшее внимание было уделено стоимости и потенциальной токсичности препаратов витамина D. Дополнительный приём и лечение препаратами витамина D, видимо, можно считать недорогими по стоимости и оправданными с материальной точки зрения, особенно при использовании в терапии остеопороза, ра�ахита и остеомаляции.

Получены многочисленные доказательства, дающие уверенность в том, что крайне маловероятна токсичность при использовании препаратов витамина D в рекомендованных дозировках. Назрела необходимость в проведении специальных исследований по изучению плеiotропных (некальциемических) эффектов витамина D. Наука в данном направлении продвигается быстрыми темпами, и получение новых результатов, возможно, потребует дополнения и переработки рекомендаций.