МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

Г.Д. ПАНАСЮК, А.Н. ЦУКАНОВ, К.В. БРОНСКАЯ

Дефицит витамина D у взрослых: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике

Практическое пособие для врачей



Гомель, ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» 2019

УДК 616.391-053.8-071-08(075.8)

Составители:

Г.Д. Панасюк, к.м.н., ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной

медицины и экологии человека»

А.Н. Цуканов, к.м.н., ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной

медицины и экологии человека»

К.В. Бронская, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной

медицины и экологии человека»

Рецензенты:

А.И. Грицук, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой общей, биоорганической и

биологической химии ГоГМУ;

М.Г. Русаленко, к.м.н., ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной

медицины и экологии человека»;

Е.В. Цитко, к.м.н., главный врач Гомельской центральной поликлиники.

Г.Д. Панасюк, «Дефицит витамина D у взрослых: современные подходы к диагностике,

лечению и профилактике» / Г.Д. Панасюк, А.Н. Цуканов, К.В. Бронская – Гомель: ГУ

«РНПЦ РМиЭЧ», 2018. – 26 с.

В пособии изложены современные подходы к диагностике, лечению и профилактике

дефицита витимина D. Пособие предназначено для врачей общей практики, терапевтов, ревматологов, эндокринологов поликлиник, стационаров и консультативных кабинетов,

клинических ординаторов и интернов по вышеуказанным специальностям, а также

студентов старших курсов.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол

№12 от 23.12.2019г.

УДК 616.391-053.8-071-08(075.8)

©Составители: Панасюк Г.Д., Цуканов А.Н., Бронская К.В.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕ	ЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
BB	ВЕДЕНИЕ	5
1.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	6
2.	ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	6
3.	НЕДОСТАТОК ВИТАМИНА D	. 10
4.	КЛАССИФИКАЦИЯ	. 12
5.	ВНЕКОСТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D	. 13
6.	ДИАГНОСТИКА	. 13
6	б.1 Жалобы	. 13
6	5.2 Физикальное обследование	. 14
6	б.3 Лабораторная диагностика	. 14
7.	ЛЕЧЕНИЕ	. 15
8.	ПРОФИЛАКТИКА	. 17
9.	КАЛЬЦИЙ	. 19
10.	. АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ВИТАМИНА D	.21
СГ	ІИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	. 24

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

 $1,25(OH)_2D$ – 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол)

125(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол)

(25(OH)D) витамин D

FGF23 – фактор роста фибробластов 23

МЕ – международная единица

МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и

проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра

ПТГ – паратироидный гормон

СКФ – скоростью клубочковой фильтрации

ВВЕДЕНИЕ

По данным многочисленных научных исследований, низкий статус витамина D (25(OH)D) присутствует у половины населения Земли. Медицине потребовалось очень много времени, чтобы понять, что витамин D – это не просто витамин, который предотвращает рахит. Витамин D является мощным гормоном, активирующим ядерные рецепторы, имеющим критическое значение, особенно для эндокринной, костной и иммунной систем, а также для противоопухолевой защиты.

Исследования, проведенные за последнее десятилетие, показывают, что витамин D играет гораздо более широкую роль в патогенезе, как патологии костной системы, так и множества различных социально значимых хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД), сердечно-сосудистые заболевания, некоторые виды рака, аутоиммунные и инфекционные заболевания.

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

У 50-92% населения в различных странах мира уровень витамина D менее 30 нг/мл, что расценивается как недостаточность. В Европе концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови <10 нг/мл и <20 нг/мл, отражающие соответственно выраженный дефицит и дефицит витамина, зарегистрированы у 13,0 и 40,4% общей численности населения, а в США, где действует программа добавления витамина D в продукты и широко распространен прием его как добавки к пище, – у 6,7 и 26,0% жителей соответственно.

Распространенность уровней витамина D в крови менее 30 нг/мл у женщин в постменопаузе составляет 75% в США, 90% в Японии и Южной Корее, 74-83% в России. Выраженный дефицит витамина D, определяемый уровнем менее 10 нг/мл, распространен на Ближнем Востоке и Южной Азии, где средние уровни колеблются от 4 до 12 нг/мл.

В Республике Беларусь по данным Э.В. Руденко и Л. Янковской дефицит витамина D (<20 нг/мл) выявлен у 75-78% постменопаузальных женщин, у 17% – недостаточность, а оптимальное значение – у 5%.

Беременные и кормящие, принимающие пренатальные витаминные комплексы и препараты кальция, находятся в зоне риска дефицита витамина D. Недостаточность витамина D характерна для всех возрастных групп.

2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

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

Большой вклад в развитие дефицита витамина D у многих жителей Республики Беларусь вносит географическое расположение в северном умеренном поясе (выше 35 параллели), а синтез в организме человека возможен, когда ультрафиолетовые лучи солнечного света попадают на кожу.

Влияние на синтез витамина D в коже оказывает ее цвет. Меланин эффективно абсорбирует ультрафиолет, поэтому пигментация кожи существенно подавляет синтез витамина D. Применение солнцезащитных кремов снижает синтез витамина D в коже на 95-98%. Увеличение числа лиц с избыточной массой тела связывают с депонированием витамина D в подкожно-жировой клетчатке. При хронических гранулематозных заболеваниях и первичном гиперпаратирозе наблюдается повышенное превращение 25(ОН)D в 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(ОН)₂D), что приводит к повышенному расходу запасов витамина.

Другой фактор — низкое содержание витамина D в продуктах питания; усугубляется при аллергии на молочный белок, непереносимости лактозы, ововегетарианстве и строгом вегетарианстве; нарушение переваривания и всасывания жиров при синдромах мальабсорбции; потери витамина D с мочой при нефротическом синдроме; бариатрических операциях; приеме некоторых лекарственных препаратов.

Витамин D, получаемый из продуктов питания (Таб. 1) и в виде пищевых добавок, а также образующийся при пребывании на солнце, биологически инертен.

Таблица 1 – Источники витамина D в пище

Естественные пищевые источни-	МЕ витамина D (D ₂ или D ₃)/100 г
ки	
Дикий лосось	600-1000
Лосось, выращенный на ферме	100-250
Сельдь	294-1676
Сом	500
Консервированные сардины	300-600
Консервированная макрель	250
Консервированный тунец	236

Естественные пищевые источни-	МЕ витамина D (D ₂ или D ₃)/100 г
ки	
Грибы, облученные УФ	446
Грибы, не облученные УФ	10-100
Сливочное масло	52
Молоко	2
Сметана	50
Сыр	44
Говяжья печень	45-15
Рыбий жир	400-1000 / 1 ст. ложка
Молоко, обогащенное витамином D	80-100 / на стакан
Яичный желток	20 / 1 шт

Витамин D объединяет группу витаминов, из которых только две формы $(D_2 \ \text{и} \ D_3)$ имеют важное биологической значение.

7-Дегидрохолестерин (7-DHC; холестерол) – предшественник витамина D, образует его запас в коже.

 D_3 (холекальциферол) — в коже из холестерола под действием ультрафиолетовых лучей образуется 80% витамина D_3 , а 20% поступает в организм с пищей животного происхождения (рыбий жир, печень, яичный желток), т.е. источник витамина D_3 может быть эндогенным или экзогенным.

 D_2 (эргокальциферол) — доступен только из экзогенных источников и поступает в организм с растительными продуктами (хлеб и др.)

Для активации и превращения в активную форму D-гормона [1,25(OH)₂D] в организме должны пройти два процесса гидроксилирования. Первый этап гидроксилирования происходит в печени и превращает витамин D в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D] или кальцидиол (Рис. 1). Второй этап – в почках. Почечная 1-альфа-гидроксилаза (СҮР27В1) превращает 25(OH)D в физиологически активный 1,25-дигидроксивитамин D, или 1,25(OH)₂D, который также называется «кальцитриол» или «D-гормон». 1-альфа-гидроксилирование в

почках находится под жестким контролем обмена кальция, неорганического фосфора, паратироидного гормона (ПТГ) (который стимулирует 1-альфагидроксилирование) и фактора роста фибробластов-23 (FGF23, секретируемый остеоцитами), который ингибирует этот процесс.

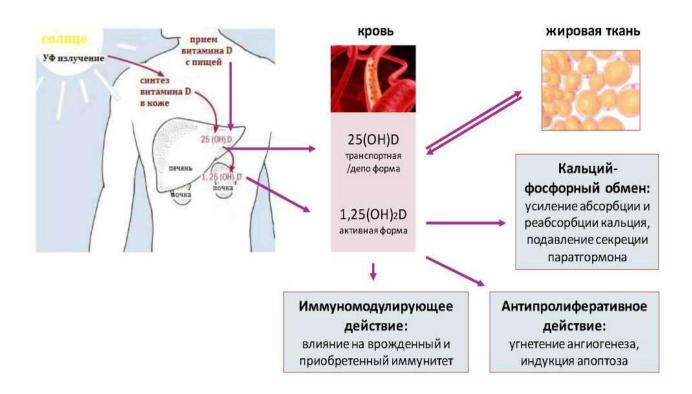


Рисунок 1 – Метаболизм витамина D в организме и его биологические функции

Основной биологической ролью кальцитриола является поддержание постоянного уровня кальция в крови. Недостаток витамин D приводит к увеличению уровня ПТГ, который повышает активность остеокластов и приводит к снижению минеральной плотности кости, остеопении и остеопорозу.

Со временем рецепторы к кальцитриолу помимо кишечника и костей были обнаружены в почках, половых органах, поджелудочной железе, мышцах, в клетках иммунной и нервных систем. Таким образом, в организме человека витамин D выполняет большое количество различных функций:

- регулирует проявление 3% генома человека (несколько тысяч генов);
- увеличивает чувствительность инсулинового рецептора (профилактика инсулинорезистентности, ожирения, сахарного диабета);
- укрепляет костную систему;
- снижает уровень ПТГ в крови;
- способствует синтезу половых гормонов (тестостерона, эстрогенов, прогестерона);
- улучшает репродуктивную функцию;
- влияет на врожденный и приобретенный иммунитет;
- профилактику развитие опухолей, депрессии, болезни Паркинсона.
 - МКБ-10 заболевания, при которых рекомендован прием витамина D:
 - Е 20 Гипопаратиреоз.
 - Е 20.1 Псевдогипопаратиреоз.
 - Е 55 Недостаточность витамина D.
 - Е 55.0 Рахит активный.
 - М 83 Остеомаляция у взрослых.
 - М 90 Остеопатии при болезнях, классифицированных в других рубриках.
 - R 29.0 Тетания.

3. НЕДОСТАТОК ВИТАМИНА D

Недостаток витамина D в организме может привести к развитию:

- болезней сердечно-сосудистой системы;
- иммунодефицита, аллергии, псориаза, бронхиальной астмы, ревматоидного артрита;
- пародонтоза;
- опухолей толстого кишечника, молочных желез, яичников, простаты;
- хронической усталости, депрессии, бессонницы;
- снижения мышечной силы, приводящей к риску падений;
- снижения подвижности и количества морфологически нормальных спер-

матозоидов (мужской фактор бесплодия);

• преждевременных родов, фетопатий (менее 20 нг/мл).

Таблица 2 – Группы лиц высокого риска дефицита витамина D

	Рахит, Остеопороз, Остеомаляция, Гиперпаратироз
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 кормя- щие женщины	Беременные с темной кожей, ожирением, гестационным сахарным диабетом, минимальным нахождением на солнце, беременные, не получающие добавки витамина D
Дети и взрослые с темным оттенком	Жители или выходцы из Азии, Индии, Африки
Хроническая болезнь почек	СКФ <60 мл/мин
Печеночная недостаточность	стадии II-IV
Синдром мальабсорбции	Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, целиакия, неспецифический язвенный колит), Радиационный энтерит, Муковисцидоз
Гранулематозные забо- левания	Саркоидоз, Туберкулез, Гистоплазмоз, Бериллиоз, Коккцидиомикоз
Прием лекарст- венных препа- ратов	Глюкокортикоиды Антиретровирусные препараты Противогриб- ковые препараты Холестирамин Противоэпилептические препараты

4. КЛАССИФИКАЦИЯ

Дефицит витамина D, включая мнение экспертов Международного эндокринологического общества, определяется как концентрация 25(OH)D < 20 нг/мл (<50 нмоль/л), недостаточность – 20-30 нг/мл (50-75 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); минимальная концентрация, обуславливающая возможную токсичность – более 150 нг/мл (>375 нмоль/л).

Таблица 3 – Клинические проявления различных уровней 25(OH)D, Российская Ассоциация Эндокринологов (РАЭ)

Классификация	Уровни 25(ОН)D в крови нг/мл, (нмоль/л)	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	< 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)	Повышенный риск рахита, остеомаля- ции, вторичного гиперпаратироза, миопатии, падений и переломов
Дефицит витамина D	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратироза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	> 20 и <30 нг/мл (>50 и <75 нмоль/л)	Низкий риск потери костной ткани и вторичного гиперпаратироза, нейтральный эффект на падения и переломы
Адекватные уровни витамина D	>30 нг/мл* (>75 нмоль/л)	Оптимальное подавление ПТГ и потери костной ткани, снижение падение 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)		

Примечание: концентрация 25(OH)D: нг/мл х 2,496 = нмоль/л.

Доза колекальциферола: 1 МЕ = 40 мкг.

В Республике Беларусь используется классификация принятая Российской Ассоциацией Эндокринологов (таб. 3).

В исследованиях по витамину D не выявлены значимые гендерные различия его метаболизма и механизма действия, поэтому рекомендации по дозам и способам дозирования у обоих полов не отличаются.

5. ВНЕКОСТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Эпидемиологические исследования показали, что смертность от онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и СД повышается с удаленностью региона проживания населения от экватора и что выживаемость выше летом, чем зимой.

Достижение уровня витамина D 50 нг/мл (125 нмоль/л) снижает риск развития: рахита и остемаляции (100%); рака, в целом (75%): молочной железы (50%); яичников (25%); толстой кишки, почки (65%); матки (35%); СД, переломов, рассеянного склероза, инфаркта миокарда, преэклампсии (50%); падений и бесплодие у женщин (70%); сосудистых заболеваний (80%); кесарево сечения (75%).

6. ДИАГНОСТИКА

6.1 Жалобы

У пациентов с дефицитом и/или недостатком витамина D отмечаются изолированные и/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.

6.2 Физикальное обследование

Характерные физикальные изменения для дефицита витамина D отсутствуют. Возможны деформации скелета после перенесенного в детстве рахита: башенный череп, дугообразно изогнутые длинные кости нижних конечностей, реберные «четки», деформация грудной клетки и др.; у взрослых – деформация грудной клетки и нижних конечностей, кифоз.

6.3 Лабораторная диагностика

- Скрининг на дефицит витамина D показан только пациентам, имеющим факторы риска его развития (таб. 2).
- Статус витамина D определяется по уровню общего 25(OH)D в сыворотке крови. Международная программа стандартизации определения витамина D DEQAS (<u>www.deqas.org</u>).
- Определение 25(OH)D после применения препаратов нативного витамина D в лечебных дозах (от 7 000 ME/сут) рекомендуется проводить как минимум через три дня с момента последнего приема препарата.
- При использовании профилактических и поддерживающих доз не требуется перерыва перед определением концентрации витамина D.
 - Время полужизни основной формы витамина D 2-3 недели.
- Целесообразна оценка основных параметров фосфорно-кальциевого обмена исходно, и после коррекции: кальций (общий и ионизированный), фосфор, ПТГ в крови, кальций и креатинин в суточной моче, расчет СКФ.
- Для оценки статуса витамина D не рекомендуется измерение уровня 1,25(OH)₂D в сыворотке крови, но применяется при заболеваниях, связанных с нарушениями метаболизма витамина D и фосфатов, экстраренальной активностью фермента 1α-гидроксилазы (например, при гранулематозных заболеваниях). Концентрация 1,25(OH)₂ D до 1000 раз ниже 25(OH)D, не отражает запасы витамина D в организме и время полужизни около 4 часов.

7. ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендуемым препаратом для лечения $\partial e \phi u u u m a$ витамина D является колекальциферол (D₃, обладает большей эффективностью в достижении и сохранении целевых значений 25(OH)D в сыворотке крови).

Таблица 4 – Нативные препараты витамина D

Название препарата витамина D	Форма выпуска	Содер- жание препара- та в 1 капле*	Реги- стра- ция
Девит 50000 (Colecalciferol) Представительство: Ламира, Великобритания КодАТХ:А11СС05	таблетки покрытые пленочной оболочкой, 15 шт.	50000 ME	РБ
Аквадетрим (Colecalciferol) Medana Pharma TERPOL Group J.S., Co. (Польша) Представительство: АКРИХИН ОАО (Россия) КодАТХ: А11СС05	Водный раствор флакон-капельница 10мл (15000ME (375 мкг) в 1 мл)	Около 500 ME	РБ, РФ
Вигантол* (Colecalciferol) Merck KGaA (Германия) Представительство: ТАКЕДА (Япония) КодАТХ:А11СС05	Масляный раствор 200000 МЕ флакон- капельница 10 мл (20 000 МЕ (500 мкг) в 1 мл)	около 500 ME	РФ
Дэтриферол (Detriferol) (Colecalciferol) ООО «Гротекс», Россия, Санкт- Петербург	водный раствор 15000 МЕ/мл флакон с пробкой- капельницей 10; 15; 20; 25; 30 мл (15000МЕ (375 мкг) в 1 мл)	500 ME	РФ

⁻ 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.

• 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 схем, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (таб. 5).

Таблица 5 – Схемы лечения дефицита, недостаточности и поддержание уровней витамина D

Доз	а колекальциферола	Примеры схем лечения*	
Кор	Коррекция дефицита витамина D (при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл)		
1	50 000 ME еженедельно в течение 8 недель	Девит 50 000 1 таблетка в неделю Вигантол: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю Аквадетрим: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю	
2	200 000 ME ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь	Вигантол: 10 мл (1 флакон) 1 раз в месяц	
3	150 000 ME ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) 1 раз в месяц	
4	7 000 ME в день в течение 8 недель	Вигантол: 14 капель в день <i>Ак</i> - вадетрим: 14 капель в день	
К	Коррекция недостатка витамина D (при уровне 25(OH)D 20-29 нг/мл)		
1	50 000 ME еженедельно в течение 4 недель	Девит 50 000 1 таблетка в неделю Вигантол: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю	
		Аквадетрим: 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)	
3	150 000 МЕ однократно внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон)	
4	7 000 МЕ в день - 4 недели	Вигантол: 14 капель в день Аквадетрим: 14 капель в день	

	Поддержание уровней витамина ${f D}>30$ нг/мл		
1	50 000МЕ – 1-2 раза в месяц	Девит 50 000 1 таблетка	
1	постоянно		
2	1000-2000 МЕ ежедневно	Вигантол/Аквадетрим 2 -4 капли	
	внутрь	в сутки	
3	6000-14 000 МЕ однократно в	Вигантол/Аквадетрим 15-30 капель од-	
	неделю внутрь	нократно в неделю	

- Если восполнение *дефицита* витамина D по предложенным схемам не приводит к повышению уровня 25(OH)D в сыворотке крови при условии полной комплаентности пациента к лечению необходимо исключение целиакии и стертых форм муковисцидоза.
- Для предупреждения рецидива *дефицита* витамина D за рубежом рекомендуют прием 50 000 ME каждые 2 недели. Отечественные эксперты предлагают однократно еженедельно 10 000-15 000 ME (20-30 капель) колекальциферола.
- У пациентов групп риска костной патологии коррекция *недоста- точности* (уровень 25(ОН)D в сыворотке крови 20-30 нг/мл) начинается с половинной суммарной насыщающей дозы колекальциферола (200 000 МЕ) с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (таб. 5).
- У пациентов с ожирением, синдромами мальабсорбции, а также принимающих препараты, нарушающие метаболизм витамина D, целесообразен прием высоких доз колекальциферола (6 000-10 000 ME/сут) ежедневно под контролем уровня 25(OH)D в сыворотке крови для коррекции доз.

8. ПРОФИЛАКТИКА

Для профилактики дефицита витамина D применяют — колекальциферол (D_3) и эргокальциферол (D_2) . Две эти формы витамина D называют «нативными». Нативный витамин D может применяться с едой или натощак. Повышение уровня 25(OH)D при приеме витамина D достаточно индивидуально. При нормальном индексе массы тела прием 100 МЕ повышает уровень 25(OH)D на 1

 ${\rm Hг/m}$ л - 0,4 ${\rm Hг/m}$ л/мкг/сут, поэтому при субоптимальных (<30 ${\rm Hг/m}$ л) уровней витамина D в крови, рекомендуется применение лечебных доз препарата, с последующим переходом на поддерживающие.

- Лицам в возрасте 18-50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 600-800 МЕ витамина D в сутки.
- Лицам старше 50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800-1000 МЕ витамина D в сутки.
- Беременным и кормящим женщинам для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800-1200 МЕ витамина D в сутки.
- Для предупреждения развития во время беременности и лактации осложнений, рекомендуется поддержание уровня 25(OH)D в крови более 30 нг/мл.

В имеющейся мировой научной литературе не зарегистрировано ни одного случая тератогенного действия витамина D. Витамин D проникает через плаценту, но концентрация его у плода всегда ниже, чем в крови матери. Вопросы безопасности применения витамина D при беременности всесторонне обобщены в аналитическом обзоре литературы D.E. Roth.

- Рекомендуется поддерживать концентрацию 25(OH)D в диапазоне от 30 до 60 нг/мл, значение 61-100 нг/мл в настоящее время не имеет доказанных преимуществ.
- На фоне приема профилактических и поддерживающих доз витамина D контроль 25(OH)D в крови целесообразно проводить каждые 6-12 месяцев, что связано с опасениями снижения его уровня ниже целевых значений.
- При заболеваниях/состояниях, сопровождающихся нарушением всасывания/метаболизма витамина D (таб.1),
- рекомендуется прием витамина D в дозах в 2-3 раза превышающих суточную потребность возрастной группы.

- Пациентам с гранулематозными заболеваниями коррекция дефицита витамина D должна проводиться с осторожностью, под контролем показателей кальций-фосфорного обмена крови.
- 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 с непреднамеренным приемом внутрь очень высоких доз витамина 25(OH)D.

9. КАЛЬЦИЙ

Всем лицам рекомендуется адекватное возрасту (табл. 6) потребление кальция с пищей.

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 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

Одной из причин недостаточного поступления кальция в организм, может быть присутствие в пищевом рационе большого количества фитатов, содержащихся в крупах и злаках, снижающих всасывание кальция.

Известно, что лучшим источником кальция являются молочные продукты, жирность которого не влияет на содержание в них кальция.

Суточную потребность в кальции покрывают 3 порции молочных продуктов любой жирности.

Одну порцию кальция содержит:

- 100 г творога;
- 200 мл молока или кисломолочных продуктов;
- 125 г йогурта;
- 30 г сыра.

Употребление обычной столовой воды дает около 370 мг кальция в сутки; в бутилированной воде содержание кальция минимально.

При лечении остеопороза, гипопаратироза 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 основывается на предпочитаемой форме препарата пациентом.

При определении необходимой дозы кальция учитывается только содержание в таблетке иона кальция:

- в 500 мг таблетки кальция глюконата 45 мг иона;
- в 500 мг таблетки *кальция цитрата* 200 мг иона;
- в 895 мг таблетки кальция карбоната 500 мг иона.

Карбонат кальция рекомендовано принимать во время или после еды (максимальна выработка соляной кислоты — отделение кальция от карбоната), так как прием, натощак может привезти к снижению всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте на 30-40%. Не доказаны преимущества приема кальция совместно с другими микроэлементами.

Повышенное потребление кальция может приводить к гиперкальциурии, нефролитиазу и повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, но нет убедительных доказательств повышения риска инфаркта миокарда на фоне приема препаратов кальция в дозе 1000 мг в сутки у женщин менопаузального возраста.

В настоящее время кальцификация сосудистой стенки считается независимой от уровня кальция в крови или его потребления, а как следствие пассивного отложения в местах активного воспаления.

10. АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ВИТАМИНА D

Активные метаболиты витамина D и их аналоги назначаются только под контролем уровней кальция в крови и моче. В виду возможности развития гиперкальциемии/гиперкальциурии, с осторожностью следует назначать их одновременно с препаратами нативного витамина D, содержащими дозу колекальциферола выше профилактической (более 800-1000 МЕ в сутки).

Рекомендуется применение активных метаболитов витамина D и их аналогов у пациентов с установленным нарушением метаболизма витамина D по абсолютным и относительным показаниям (таб. 7).

Таблица 7 – Показания к назначению активных метаболитов витамина D

Абсолютные	Относительные
Терминальная хрониче-	Хроническая болезнь почек с СКФ менее 60
ская почечная недоста-	мл/мин
точность	Возраст старше 65 лет
Гипопаратироз	Высокий риск падений у пожилых пациентов
Псевдогипопаратироз	Прием препаратов, нарушающих метаболизм ви-
Выраженная гипокаль-	тамина D
циемия	В комбинированной терапии остеопороза, если
	предшествующее лечение антирезорбтивным
	препаратом в сочетании с нативными формами
	витамина D не было достаточно эффективным

При установленном дефиците 25(OH)D обязательно проводится начальное лечение нативным витамином D пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности и диабетической нефропатией. Основные препараты активных метаболитов витамина D и их аналогов сведены в таблице 8.

Активные метаболиты витамина D и их аналоги не определяются в сыворотке крови в виду их быстрой деградации. Для контроля эффективности активных метаболитов и их аналогов используют концентрацию в крови общего и/или ионизированного кальция, ПТГ.

Альфакальцидол эффективен при снижении скорости клубочковой фильтрации, а кальцитриол – D-гормон одинаково эффективен даже при тяжелых поражениях печени.

Таблица 8 – Активные метаболиты витамина D, зарегистрированные в PБ* и PФ

Препарат	Действующее вещество и доступные дозы
РОКАЛЬТРОЛ* F.Hoffmann-La Roche, Ltd. (Швейцария)	Кальцитриол капсулы 0,25 мкг и 0,5 мкг
АЛЬФА ДЗ-ТЕВА TEVA Pharmaceutical Industries, Ltd. (Израиль)	Альфакальцидол капсулы 0,25 мкг; 0,5 мкг и 1 мкг
АЛЬФАДОЛ PANACEA BIOTEC, Ltd. (Индия)	Альфакальцидол капсулы 0,25 мкг
ВАН-АЛЬФА TEIJIN PHARMA, Limited (Япония)	Альфакальцидол таблетки 0,25 мкг; 0,5 мкг и 1 мкг
ОКСИДЕВИТ НИК ЭХО, ЗАО (Россия)	Альфакальцидол раствор для приема внутрь в масле 9 мкг/1 мл во флаконе-капельнице по 5 мл или 10 мл

Препарат	Действующее вещество и доступные дозы
ЭТАЛЬФА LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) (Дания) Представительство: ТАКЕДА (Япония)	Альфакальцидол капсулы 0,25 мкг, 0,5 мкг и 1 мкг; раствор для в/в введения 2 мкг/1 мл в ампулах по 0,5 и 1 мл
ОСТЕОТРИОЛ TEVA Pharmaceutical Industries, Ltd. (Израиль)	Кальцитриол капсулы 0,25 мкг и 0,5 мкг
ЗЕМПЛАР Abbott Laboratories (Великобритания)	Парикальцитол капсулы 1 мкг и 2 мкг; раствор для в/в введения 5 мкг/1мл в ампулах nol мл

Средняя терапевтическая доза альфакальцидола у пациентов с нормальными показателями фосфорно-кальциевого обмена составляет 0,5-1 мкг, однократно, кальцитриол — несколько раз в сутки. При необходимости приема препаратов кальция в сочетании с альфакальцидолом и аналогами, следует выбирать комбинированные препараты с более низким содержание витамина D, не превышающее суточные профилактические дозы, или более 800-1000 МЕ в сутки.

Таким образом, затраты на лечение нативными препаратами витамина D и риск передозировки при применении рекомендуемых доз признаются минимальными и экономически эффективными как при лечении заболеваний скелета, так и для потенциальной возможности профилактики внекостной патологии, связанной с дефицитом витамина D.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Каронова, Т.Л. Метаболические и молекулярно-генетические аспекты обмена витамина D и риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: автореф. дис. ... докт. мед. наук. / Т.Л. Каронова; Санкт-Петербург, 2014. 338 с.
- Показатели минеральной плотности костной ткани и уровень 25гидроксивитамина D сыворотки крови у женщин репродуктивного возраста / Т.Л. Каронова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – № 3. – С. 11–15.
- 3. Витамин D и мочекаменная болезнь / С.Ю. Калинченко [и др.] // Consilium Medicum. 2012. Т. 14, № 12. С. 97–102.
- 4. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. / T.C. Chen [et al.] // Arch. Biochem. Biophys. 2007. Vol. 460(2). P. 213–217.
- 5. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении / И.И. Дедов [и др.]. // Ожирение и метаболизм. 2011. № 2. С. 3–10.
- 6. Clinical presentation and etiology of osteomalacia/rickets in adolescents / M.A. Hazzazi [et al.] // J. Kidney Dis. Transpl. 2013. Vol. 24(5). P. 938–41.
- 7. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial / J.M. Lappe [et al.] // Am. J.Clin. Nutr. 2007. Vol. 8. P. 1586–91.
- 8. Lai, E. Variability in vitamin D assays impairs clinical assessment of vitamin D status / E. Lai [et al.] // J. Intern. Med. 2012. Vol. 42(1). P. 43–50.
- 9. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D / R.P. Heaney [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. 2003. Vol. 22(2). P. 142–146.
- 10. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients / M. Priemel [et al.] // J. Bone Miner Res. 2010. Vol. 25(2). P. 305–

312.

- Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited / M.F. Holick [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97(4). P. 1153-1158.
- 12. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/1 / M.F. Luxwolda [et al.] // Br. J. Nutr. 2012. Vol. 14, № 108(9). P. 1557–1561.
- 13. Yin, K., Agrawal, D.K. Vitamin D and inflammatory diseases / K. Yin, D.K. Agrawal // J. Inflamm. Res. 2014. Vol. 29(7). P. 69–87.
- 14. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials / H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // JAMA. 2005. Vol. 293(18). P. 2257–2264.
- 15. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals / M. Pfeifer [et al.] // Osteoporos Int. 2009. Vol. 20(2). P. 315–322.
- Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section / A.
 Merewood [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94(3). P. 940–945.
- 17. Roth, D.E. Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials / D.E. Roth // J. Perinatol. 2011. Vol. 31(7). P. 449–59.
- 18. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review / N.C. Harvey [et al.] // Health Technol Assess. 2014. Vol. 18(45). P. 1–190.
- 19. Adams, J.S., Hewison, M. Extrarenal Expression of the 25-Hydroxyvitamin D-l-Hydroxylase / J.S. Adams, M. Hewison // Arch Biochem Biophys. 2012. Vol. 523(1). P. 95–102.
- Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events / L. Wang [et al.] // Ann Intern Med. 2010. Vol. 152(5). P. 315–323.

- 21. "Vitamin D supplementation and bone health in adults with diabetic nephropathy: the protocol for a randomized controlled trial"/ D.R. Mager [et al]. // BMC Endocr. Disord. 2014. Vol. 14(66) P. 348–358.
- 22. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / J. Wortsman [et al]. // American Jornal of Clinical Nutrition. 2000. Vol. 72(3). P. 690-3.
- 23. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? / K.D. Cashman [et al.] // Am J. Clin. Nutr. 2016. Vol. 103. P. 1033–1044.
- 24. Hormonal contraceptive use is associated with higher total but unaltered free 25-hydroxyvitamin D serum concentrations / S. Pilz [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 103. P. 2385–2391.