

# Современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику, профилактику и лечение дефицита витамина D у женщин в постменопаузе (обзор литературы)

Т.Ю.Пестрикова<sup>✉</sup>, Т.В.Ячинская

ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

В литературном обзоре представлены современные данные о разных формах дефицита витамина D и оптимальных путях их коррекции. Подробно объяснен путь метаболизма витамина D в организме. Описаны клинико-лабораторные признаки дефицита данного витамина и показания для скрининга. Особое внимание уделено месту витамина D в терапии остеопороза.

**Ключевые слова:** дефицит витамина D, профилактика, лечение, 25(OH)D, альфакальцидол, остеопороз, постменопауза.

<sup>✉</sup>typ50@rambler.ru

**Для цитирования:** Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику, профилактику и лечение дефицита витамина D у женщин в постменопаузе (обзор литературы). Гинекология. 2016; 18 (1): 19–23.

## Modern views on the etiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in postmenopausal women (literature review)

T.Yu.Pestrikova<sup>✉</sup>, T.V.Yachinskaya

Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35

In the literary review is presented the modern data showing different forms of vitamin D deficiency and its optimal ways of correction. It specifies the pathway of vitamin D in the body. The paper describes laboratory signs of vitamin D deficiency and indications for screening. Particular emphasis is laid on the place of vitamin D in the therapy of osteoporosis.

**Key words:** vitamin D deficiency, prevention, treatment, 25(OH)D, alfacalcidol, osteoporosis, postmenopause.

<sup>✉</sup>typ50@rambler.ru

**For citation:** Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Modern views on the etiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in postmenopausal women (literature review). Gynecology. 2016; 18 (1): 19–23.

Медицина климактерия рассматривает целый спектр состояний и заболеваний, связанных с возрастным дефицитом половых гормонов. Нарушение образования гормонов и их дефицит являются важными причинами многих ассоциированных с возрастом заболеваний. Дефицит одного из них – D-гормона (чаще обозначаемый как дефицит витамина D), обладающего широким спектром биологических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических функций, также имеет негативные последствия и лежит в основе ряда видов патологических состояний и заболеваний у женщин постменопаузального периода. Витамину D уделяют много внимания в последнее время, о чем свидетельствует ряд публикаций, в которых подчеркивается его важная роль в многочисленных физиологических функциях. Наличие дефицита витамина D связывают со многими острыми и хроническими заболеваниями, включая расстройства метаболизма кальция, аутоиммунные заболевания, некоторые виды рака, сахарный диабет типа 2, сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания. Его дефицит в настоящее время признают в качестве глобальной пандемии. Основной причиной для дефицита витамина D является недостаточное понимание того, что солнце было и продолжает быть основным источником витамина D для детей и взрослых всех возрастов. В настоящий момент ведется полемика относительно того, какие уровни 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в крови должны быть достигнуты для здоровья костей и снижения риска дефицита витамина D, связанного с острыми и хроническими заболеваниями, и сколько витамина D должно быть восполнено при его снижении в организме [1].

### Источники витамина D

У человека основным источником (до 80–90%) витамина D является холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>), образующийся в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей

(длина волны 290–315 нм) из 7-дегидрохолестерина. Витамин D<sub>2</sub>, или эргокальциферол, и частично холекальциферол поступают в организм человека с пищей, обеспечивая примерно 10–20% от общего количества витамина D [2].

Образование витамина D в коже зависит от угла падения солнца и, таким образом, от географической широты, сезона, а также времени суток, и наиболее велико, когда солнце находится в зените. Уплотнение угла падения снижает синтез витамина D. Воздействие на все тела солнечного света с одной минимальной дозой эритемы (минимальной дозы, приводящей к розовой окраске кожи через 24 ч) ведет к уровням витамина D, сопоставимым с пероральным приемом от 10 000 до 25 000 МЕ витамина D<sub>2</sub>. Тем не менее солнце в течение большей части зимы на широтах выше 33° не приводит к какой-либо продукции витамина D<sub>3</sub> в коже. Другими факторами, отрицательно влияющими на производство витамина D, являются увеличение пигментации кожи, старение, возраст старше 65 лет и местное применение солнцезащитного крема [3].

Число продуктов, содержащих естественный витамин D в значительных количествах, очень ограничено. Среди них жирная рыба, такая как свежий угорь (1200 МЕ/100 г), лосось консервированный (300–600 МЕ/100 г), сардины (300 МЕ/100 г), тунец (230 МЕ/100 г), сельдь в масле (800 МЕ/100 г), масло печени трески. Чистый рыбий жир содержит от 400 до 1000 МЕ в 1 чайной ложке, тогда как в яичном желтке всего от 20 до 50 МЕ витамина D, а в 100 г молока средней жирности – только 2 МЕ [4].

### Витамин D: метаболизм и физиология

Воздействие на кожу человека солнечного ультрафиолетового излучения приводит к превращению 7-дегидрохолестерина в превитамин D<sub>3</sub> в коже. Под воздействием температуры и мембраннозависимых процессов превитамин D быстро превращается в витамин D<sub>3</sub> (холекальцифе-

рол) [5]. Чрезмерное воздействие солнечного света разрушает превитамин D<sub>3</sub> и витамина D<sub>3</sub> до неактивных фотопродуктов, исключая возможность гипervитаминоза D [6]. Витамин D, синтезированный в коже или поступивший в организм с продуктами питания, частично транспортируется в жир, где он может быть сохранен и затем освобожден из жировых клеток. Другая его часть посредством связывающего белка транспортируется к печени. Здесь при участии D-25-гидроксилазы образуется биологически неактивный 25(OH)D. В почках с участием митохондриального фермента 25(OH)D-1 $\alpha$ -гидроксилазы он должен быть преобразован в его биологически активную форму – 1,25(OH)2D (кальцитриол). Почечный синтез 1,25(OH)2D может как увеличиваться, так и уменьшаться под воздействием фосфора, кальция, фактора роста фибробластов (FGF-23), паратгормона и самого себя. Кроме того, активирующее влияние на 1 $\alpha$ -гидроксилазу и процесс 1 $\alpha$ -гидроксилирования оказывают и другие факторы, к числу которых относятся половые гормоны (эстрогены и андрогены), кальцитонин, пролактин, гормон роста. Активная форма витамина D по обратной связи регулирует свой собственный синтез и уменьшает синтез и секрецию паратиреоидного гормона [5].

Фермент CYP27B1, участвующий во втором этапе гидроксилирования витамина D в почках, также находится во множестве тканей, в том числе костной, плаценте, предстательной железе, кератиноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах, дендритных клетках, нескольких видах раковых клеток и паращитовидных железах, а также позволяет производить 1,25(OH)2D экстракренально. Эта активная форма витамина D является локально активной и оказывает аутоили паракринные эффекты. Активная форма 1,25(OH)2D увеличивает экспрессию 25-гидроксилазы D-24-гидроксилазы (24-OHase), что ведет к катаболизму 1,25(OH)2D в воднорастворимую, биологически неактивную кальцитреовую кислоту, выделяемую в желчь [5].

Активная биологическая форма витамина D, произведенная в почках или экстракренально в тканях-мишенях, является лигандом рецепторов витамина D (VDR), широко распространенных во многих тканях, включая сердечно-сосудистые и большинство иммунных клеток, что объясняет несметное количество физиологического действия витамина D. Считается, что активация рецепторов витамина D может регулировать до 5% от общего генома, и предполагается воздействие на регулирование клеточной пролиферации, дифференциации, апоптоза, окислительного стресса, мембранного транспорта, гомеостаза, минерализации тканей и клеточной адгезии и др. [7].

### Профилактическое назначение

Главным измеряемым циркулирующим метаболитом витамина D, отражающим его статус, является концентрация 25(OH)D в сыворотке крови [8].

На сегодняшний день общепризнанной считается точка зрения, согласно которой лабораторный скрининг для выявления дефицита витамина D [25(OH)D] у здоровых людей не рекомендуется. Профилактическое назначение витамина D возможно без предварительного исследования его уровня в сыворотке крови [8].

Рекомендации по дополнительному приему витамина D в разных возрастных группах [8]:

- для обеспечения здоровья костной и мышечной ткани в возрасте от 19 до 65 лет рекомендуется профилактический прием препаратов витамина D (холекальциферола) в сезон низкой инсоляции – с октября по апрель;
- в возрасте 19–50 лет доза витамина D составляет 600 МЕ/сут, старше 50 лет – 800–1000 МЕ/сут;
- существенные дозы и круглогодичное назначение витамина D рекомендуются лицам с более высокой массой тела, низким уровнем инсоляции или отсутствием воздействия солнца, а также людям с более темным цветом кожи (например, выходцам из Средней Азии, проживающим в северных широтах России);
- в возрасте 19–50 лет доза витамина D должна составлять 800 МЕ/сут; от 50 до 65 лет – 1000 МЕ/сут;

- в возрасте 65 лет и старше с целью профилактики недостаточности/дефицита витамина D рекомендуется принимать добавки витамина D постоянно, вне зависимости от времени года;
- пациенты с ожирением нуждаются в увеличении дозы витамина D в 2–3 раза – до 4000–6000 МЕ/сут;
- с целью профилактики дефицита витамина D у пациентов из групп риска (перенесших рахит, остеопороз, хроническими заболеваниями почек, печеночной недостаточностью, синдромом мальабсорбции, гиперпаратиреозом, принимающих противосудорожные, противогрибковые препараты, глюкокортикоиды, средства для лечения ВИЧ, холестирамин) рекомендуемая доза витамина D составляет не менее 800–1000 МЕ/сут круглогодично.

### Клинико-лабораторные признаки дефицита витамина D

Дефицит витамина D может оставаться бессимптомным или проявляться неопределенными мышечными болями, мышечной слабостью, снижением физических возможностей и склонностью к падениям, вызванными остеопенией. Кальципеническая остеопения у взрослых характеризуется деминерализацией скелета (чаще всего – позвоночник, кости таза и нижних конечностей), мышечными симптомами (боль и слабость) и сенсорной нейропатией. Для остеопении характерны генерализованные боли в опорно-двигательном аппарате. Обычно это постоянные тянущие боли в пояснице и области тазобедренных суставов, боль в пятках, ребрах, голени, бедрах, лопатке, предплечьях, позвоночнике. Мышечная слабость чаще всего касается проксимальных отделов конечностей (трудно встать со стула, подняться по лестнице). Характерна «утиная» походка. При очень низком уровне кальция в сыворотке крови возможны судороги. Сенсорная нейропатия проявляется парестезиями в дистальных отделах конечностей. Редко наблюдаются деформации костей и патологические переломы. Для заболевания характерны высокий уровень щелочной фосфатазы, снижение уровня кальция и 25(OH)D в сыворотке крови. При денситометрии определяется снижение минеральной плотности кости [8].

### Показания для 25(OH)D-тестирования

Дефицит D-гормона, а также нарушения его рецепции играют существенную роль в патогенезе не только заболеваний скелета (рахит, остеопения, остеопороз), но и значительного числа распространенных внескелетных заболеваний (сердечно-сосудистая патология, опухоли, аутоиммунные заболевания и др.) [9].

С возрастом содержание 7-дегидрохолестерола в эпидермисе постепенно понижается, что уменьшает синтез витамина D<sub>3</sub>, и после 65 лет его уровень снижается более чем в 4 раза [10]. Кроме того, нередко изменяется стиль одежды в сторону более закрытых вещей, возникает необходимость соблюдать гипохолестеремическую диету, функция почек прогрессивно снижается, и появляются хронические заболевания, что значительно затрудняет образование D-гормона естественным путем. Существуют разные клинические обстоятельства и состояния во всех возрастных группах, когда оправдано измерение уровня 25(OH)D, так как нелеченый дефицит витамина D может значительно снизить эффективность базисной терапии или изменить развитие болезни [4].

Показания для скрининга 25(OH)D [8]:

- клиническая симптоматика, заставляющая заподозрить остеопению, с целью постановки диагноза (мышечная слабость и боль, парестезии в дистальных отделах конечностей);
- планируемое лечение остеопороза сильными антирезорбентами (золедроновая кислота, деносуаб), поскольку коррекция дефицита витамина D позволит избежать гипокальциемии;
- пожилые люди с низкоэнергетическими переломами в анамнезе, частыми падениями, при наличии мышечной слабости;
- люди с темным цветом кожи, проживающие в регионах с низким уровнем инсоляции;

- гиперпаратиреоз;
- ожирение – индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> у взрослых;
- спортсмены при занятиях спортом в закрытых помещениях;
- хроническая болезнь почек;
- печеночная недостаточность;
- синдром мальабсорбции (в частности, при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, болезни Крона, радиационном энтерите, после бариатрической хирургии);
- прием противосудорожных, противогрибковых средств, глюкокортикоидов, холестирамина, при лечении ВИЧ-инфекции;
- гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бериллиоз).

### Оценка статуса витамина D и диагностические критерии

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови отражает поступление витамина D с обоих источников – кожи и через рот – и может быть выражена в нанogramмах на миллилитр или наномоль на литр (1 нг/мл = 2,5 нмоль/л) [4].

Диагностически значимые уровни концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, согласно данным ряда источников, могут быть следующими [8]:

- концентрации ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) соответствуют дефициту витамина D, который требует медикаментозного лечения препаратами витамина D с целью насыщения;
- концентрации от 20 нг/мл (50 нмоль/л) до 30 нг/мл (75 нмоль/л) соответствуют субоптимальному статусу (недостаточности) витамина D, требуют добавки витамина D с целью умеренного увеличения его поступления;
- концентрации выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) до 100 нг/мл (250 нмоль/л) соответствуют адекватному статусу витамина D (норма), вмешательства не требуют;
- концентрации выше 150 нг/мл (375 нмоль/л) считаются токсичными и требуют прекращения приема препаратов витамина D до получения целевой концентрации 25(OH)D.

### Фармакологическая коррекция дефицита D-гормона

Различают два основных типа дефицита D-гормона, или синдрома D-недостаточности. Первый из них обусловлен дефицитом/недостаточностью природной прогормональной формы витамина D<sub>3</sub>, из которой образуется активный метаболит 1α,25(OH)2D<sub>3</sub>. Этот тип дефицита витамина D связывают с недостаточным пребыванием женщин старшей возрастной группы на солнце или ношением закрывающей тело одежды, а также с неадекватным поступлением витамина D с пищей. В свою очередь, это приводит к снижению уровня 25(OH)D в сыворотке крови [2].

Другой тип дефицита витамина D характеризуется снижением продукции D-гормона в почках [при этом типе дефицита может наблюдаться либо нормальный, либо слегка повышенный уровень 25(OH)D в сыворотке крови] или снижением его рецепции в тканях (резистентность к гормону), что рассматривается как функция возраста у женщин в периоде постменопаузы [2]. Снижение почечной продукции 1α,25(OH)2D<sub>3</sub> нередко наблюдается при остеопорозе, заболеваниях почек, у лиц пожилого возраста (старше 65 лет), при дефиците половых гормонов, гипопаратиреозе, сахарном диабете, приеме глюкокортикоидных препаратов. Развитие резистентности к 1α,25(OH)2D<sub>3</sub> обусловлено, как полагают, снижением числа рецепторов к витамину D (VDR) в тканях-мишенях, таких как кишечник, почки и скелетные мышцы [9].

По фармакологической активности препараты витамина D разделяют на две группы: нативные и активные. В первую группу объединены обладающие умеренной активностью нативные витамины D<sub>2</sub> (эргокальциферол) и D<sub>3</sub> (холекальциферол), а также структурный аналог витамина D<sub>3</sub> – дигидротрахистерол. Витамин D<sub>2</sub> наиболее часто использу-

ется в составе поливитаминных препаратов. По активности 1 мг витамина D<sub>2</sub> эквивалентен 40 000 МЕ витамина D [9].

Нативные витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> всасываются в верхнем отделе тонкого кишечника, поступая в составе хиломикронов в его лимфатическую систему, печень и далее в кровеносное русло. Их максимальная концентрация в сыворотке крови наблюдается в среднем через 12 ч после приема однократной дозы и возвращается к исходному уровню через 72 ч. На фоне длительного применения этих препаратов (особенно в больших дозах) их выведение из циркуляции значительно замедляется и может достигать месяцев [9]. Депонырование нативных форм витамина D происходит в жировой и мышечной тканях [10].

Поскольку циркулирующий в сыворотке метаболит витамина D – 25(OH)D имеет долгий период полужизни (4–6 нед) и сохраняется в тканях, нативные препараты витамина D можно вводить как 1 раз в день, так и через день, дважды в неделю или 1 раз в неделю. Подобная гибкость решает технические проблемы разделения капель и получения более высоких, чем необходимо, доз доступных препаратов [4].

Пациентам с диагностированным дефицитом витамина D рекомендуются значительно более высокие дозы, чем для профилактики дефицита витамина D, что достигается проведением нагрузочной терапии при использовании нативных форм витамина D, за которой должна следовать постоянная поддерживающая терапия [8].

При дефиците витамина D в начале лечения рекомендуют общую нагрузочную дозу 300 000 МЕ витамина D<sub>2</sub> или D<sub>3</sub> перорально, распределенную по 50 000 МЕ/нед в течение 6–10 нед. При этом доза в 50 000 МЕ может быть принята однократно либо распределена равномерно по дням недели. Целевой уровень 25(OH)D составляет 30 нг/мл. По окончании нагрузки рекомендуется перейти на поддерживающую дозу витамина D (1500–2000 МЕ/сут). Пациентам с ожирением, синдромом мальабсорбции, а также принимающим лекарства, влияющие на метаболизм витамина D, рекомендуются более высокие дозы (6000–10 000 МЕ/сут до уровня 30 нг/мл с последующей поддерживающей дозой 3000–6000 МЕ/сут). При назначении препаратов витамина D в лечебных дозах рекомендуется проводить лабораторный контроль в динамике через 3 мес лечения [8].

Наиболее востребованными препаратами нативных форм витамина D являются препараты витамина D<sub>3</sub> (холекальциферол), который, являясь провитамином (пролекарством), конвертируется в активную форму гормона (кальцитриол) в необходимых организму количествах. Препараты холекальциферола делятся на две основные группы: витамин D<sub>3</sub> в масляном растворе и водный раствор мицеллированного витамина D<sub>3</sub>. Считается, что мицеллированная форма витамина D<sub>3</sub> более важна потому, что физиологическое усвоение витамина D<sub>3</sub> в кишечнике происходит только при участии желчных кислот (что подразумевает образование мицелл). У пациентов с холестазом и другими нарушениями печени (например, стеатогепатитом), при соблюдении определенных диет, с муковисцидозом и у пожилых секрция желчных кислот снижается. Это затрудняет мицеллообразование и, следовательно, резко снижает усвоение витамина D (в том числе из масляных растворов) и других жирорастворимых витаминов. Кроме того, всасывание витамина D обязательно требует присутствия жирных кислот. Однако далеко не все пищевые жиры способствуют усвоению витамина D (пальмитаты в составе маргарина и свиного жира могут тормозить его всасывание). Многие пациенты плохо переносят жирную пищу или страдают той или иной патологией печени, приводящей к снижению синтеза желчных кислот. Их синтез также снижается при включении в рацион блокаторов мицеллирования и усвоения витамина D (пальмитиновой кислоты, сатурированных жиров, маргарина). Поэтому мицеллированная водорастворимая форма холекальциферола обеспечивает хорошую степень всасывания практически во всех возрастных группах пациентов с минимальной зависимостью от состава диеты, приема препаратов, состояния печени и биосинтеза желчных кислот. В состав 1 мл (30 капель) раствора входит 15 000 МЕ активного вещества (т.е. в 1 капле – 500 МЕ) [11].

Фармакологические препараты, содержащие витамин D, и его активные метаболиты	
Витамин D [25(OH)D]	Альфакальцидол, кальцитриол
Пищевая добавка (невозможно предсказать фармакокинетику)	Лекарство (предсказуемая фармакокинетика)
Эффективна только у пациентов с дефицитом витамина D [25(OH)D < 30 нмоль/л или < 12 нг/мл]	Предшественник D-гормона (активируется в печени и костной ткани)
При достаточном содержании витамина D в сыворотке крови не приводит к увеличению концентрации D-гормона	Увеличивает содержание D-гормона в органах-мишенях как при дефиците витамина D, так и при нормальном его содержании в сыворотке крови
Пациенты с дефицитом D-гормона (снижение активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы) и/или дефицитом рецептора к D-гормону резистентны к терапии добавкой витамина D	Дефицит D-гормона может быть устранен независимо от функции почек (независимо от активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы)
	Эффективен при резистентности к витамину D, способен индуцировать синтез рецептора к D-гормону в органах-мишенях

Назначая препараты нативного витамина D пациентам в возрасте 45 лет и старше, а также на фоне коморбидных состояний или сопутствующей терапии лекарственными средствами, следует учитывать, что возможны нарушения всасывания данного витамина в кишечнике, ухудшение его метаболизма в печени или почках. Это может быть обусловлено снижением клиренса креатинина, приемом противосудорожных и других лекарственных средств, усиливающих метаболизм 25(OH)D до неактивных производных [12].

Этих недостатков лишены препараты второй группы, содержащие активные метаболиты витамина D<sub>3</sub> (в последние годы их применяют с лечебными целями значительно шире, чем препараты нативного витамина): 1 $\alpha$ ,25(OH)2D<sub>3</sub> (кальцитриол, химически идентичен собственно D-гормону) и его синтетическое производное – 1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub> (альфакальцидол). Одним из значимых отличий активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) от его нативной формы является отсутствие второго этапа активации витамина D<sub>3</sub> – 1 $\alpha$ -гидроксилирования в почках [12]. Учитывая тот факт, что после 40 лет скорость клубочковой фильтрации снижается на 1% ежегодно, становится очевидным: отсутствие почечного метаболизма особенно важно для терапии пациентов старше 45 лет, а также тех, кто страдает разными хроническими заболеваниями почек [12].

После приема внутрь активного метаболита витамина D – кальцитриола [1 $\alpha$ ,25(OH)2D<sub>3</sub>], он быстро всасывается в тонком кишечнике. Максимальная концентрация кальцитриола в сыворотке крови достигается через 2–6 ч и существенно снижается через 4–8 ч. Из-за особенностей фармакокинетики препарат должен применяться 2–3 раза в сутки для поддержания терапевтической концентрации 1 $\alpha$ ,25(OH)2D<sub>3</sub>. В отличие от природного витамина D<sub>3</sub> кальцитриол не требует дальнейшего метаболизма для превращения в активную форму. После приема внутрь быстро взаимодействует с внеядерными рецепторами энтероцитов слизистой оболочки кишечника, вызывая уже через 2–6 ч повышение кишечной абсорбции кальция и, следовательно, повышая риск развития гиперкальциемии (до 40%), что мешает его широкому применению в клинической практике [9, 13].

Гиперкальциемия, как и гиперфосфатемия, являясь осложнением проводимой активными метаболитами витамина D терапией, проявляется недомоганием, слабостью, сонливостью, головными болями, тошнотой, сухостью во рту, запором или диареей, дискомфортом в эпигастральной области, болями в мышцах и суставах, кожным зудом, сердцебиениями [9]. Индивидуальный подбор дозировок кальцитриола и альфакальцидола позволяет свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов, прежде всего лиц пожилого и старческого возраста [2].

Альфакальцидол – синтетический аналог кальцитриола, отличающийся от последнего только отсутствием гидроксильной группы в положении 25. Его фармакологическое действие обусловлено трансформацией в кальцитриол. В отличие от последнего альфакальцидол в кишечнике находится в неактивной форме и становится активным только после биотрансформации в печени или непосредственно в костях. Это приводит к более низким концентрациям 1,25(OH)2D<sub>3</sub>, чем при приеме кальцидола. Поскольку альфакальцидол дольше задерживается в костях, он ассо-

циируется с меньшим риском гиперкальциемии, следовательно, препарат безопаснее кальцитриола [13]. Частота встречаемости гиперкальциемии при применении альфакальцидола составляет всего 0,22%. Этим и определяется более широкое его использование в клинической практике. Альфакальцидол дозозависимо подавляет костную резорбцию (независимо от подавления секреции паратгормона), стимулирует костеобразование, повышает минеральную плотность и механическую прочность кости с особенно выраженным эффектом на кортикальную кость [13]. Альфакальцидол может использоваться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоретическими средствами (например, с бисфосфонатами, средствами менопаузальной гормональной терапии) [2]. Широкие возможности подбора индивидуальных дозировок позволяют свести к минимуму риск развития побочных эффектов, а высокая терапевтическая результативность препарата в предупреждении возникновения новых переломов, устранении болевого синдрома и снижении частоты падений способствует повышению качества жизни пациентов всех возрастов [12]. Средняя терапевтическая доза альфакальцидола у лиц с нормальными показателями фосфорно-кальциевого обмена составляет 0,5–1 мкг/сут и может быть назначена однократно в сутки [12].

При назначении активных метаболитов пациентам, страдающим хронической почечной недостаточностью, необходимо регулярно контролировать содержание кальция и фосфатов в плазме крови (сначала 1 раз в неделю, затем 1 раз в 3–5 нед), а также активность щелочной фосфатазы. При возникновении побочных эффектов или увеличении уровня кальция выше 2,75 ммоль/л рекомендуется отменить лечение на 7–10 дней, а затем возобновить его с применением уменьшенной на 50% дозы, контролируя общее состояние больного и уровень кальция в крови [14].

Препараты витамина D представляют собой группу эффективных и безопасных лекарственных средств, применяемых главным образом при заболеваниях, в патогенезе которых ведущую роль играет дефицит/недостаточность витамина D и связанные с ними нарушения минерального обмена. Применение препаратов нативного витамина D целесообразно главным образом при первом типе D-дефицита, обусловленном недостатком инсоляции и поступления витамина D с пищей. Препараты активных метаболитов витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) показаны как при первом, так и при втором типе D-дефицита (см. таблицу) [14]. Помимо этого показанием к назначению активных метаболитов витамина D являются выраженная гипокальциемия, псевдо- и гипопаратиреоз, хроническая почечная недостаточность, в том числе ее терминальная форма, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, высокий риск падений у пожилых пациентов [2].

### Особенности назначения препаратов витамина D пациентам с остеопорозом

Витамин D (холекальциферол/эргокальциферол) необходим для развития и поддержания функций опорно-двигательного аппарата в течение всей жизни женщины [15]. Достаточное потребление витамина D необходимо для нормальной минерализации костной ткани и фосфорно-кальциевого обмена [14]. Более 50% женщин в период

постменопаузы, которые принимают препараты для лечения остеопороза, имеют субоптимальный (недостаточный) уровень 25(OH)D, т.е. ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л) [9].

У всех пациентов с остеопорозом добавки нативного витамина D как одного из важнейших компонентов терапии, могут сопровождать лечение любым средством патогенетического действия независимо от уровня концентрации 25(OH)D. Рекомендуемые дозы витамина D составляют 800–2000 МЕ ежедневно. Выбор дозы витамина D определяется клинической ситуацией и сопутствующей патологией, в частности, пациентам с ожирением рекомендуются более высокие дозы [12].

Перед назначением патогенетического лечения большим остеопорозом рекомендуется исследование концентрации 25(OH)D. При выявлении дефицита необходимо интенсивное лечение с целью насыщения, при этом целевой уровень 25(OH)D составляет как минимум 50 нмоль/л (20 нг/мл), а у пожилых людей с высоким риском падений желаемый уровень – 75 нмоль/л (30 нг/мл) [15]. Если перед началом патогенетической терапии остеопороза пациент не принимал добавки витамина D и исследование концентрации 25(OH)D невозможно, а при этом планируется лечение сильными антирезорбтивными препаратами (золедроновая кислота, деносумаб), рекомендуется назначить умеренную нагрузочную дозу нативного витамина D 5000 МЕ/сут в течение 10 дней либо однократно 50 000 МЕ. Далее следует перейти на обычную поддерживающую дозу 800–2000 МЕ/сут. Если планируется использование пероральных бисфосфонатов, а исследование 25(OH)D невозможно, лечение можно начать сразу стандартными поддерживающими дозами 800–2000 МЕ витамина D [12].

В практике врача широко используются комбинированные препараты, одним из компонентов которых является витамин D. Так, возможности интермиттирующего приема нативных форм витамина D и бисфосфонатов позволили создать две формы комбинации алендроната натрия тригидрата с недельной дозой холекальциферола в 1 таблетке, эквивалентной ежедневному приему витамина D в дозе 400 и 800 МЕ соответственно. Эти средства с целью лечения остеопороза принимаются 1 раз в неделю [15].

Особенностью комплексных препаратов, содержащих нативные витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>, является то, что дозы витамина D в них близки к физиологическим потребностям организма (200–400 МЕ/сут) и не превышают их. Такие препараты в физиологических условиях усиливают абсорбцию кальция в кишечнике, но не позволяют преодолеть его мальабсорбцию при разных формах остеопороза [9].

## Интоксикация витамином D

Интоксикация витамином D наблюдается крайне редко, за исключением эпизодов случайной передозировки либо случаев длительного (недели и месяцы) назначения больших доз. У условно здоровых взрослых респондентов при ежедневном приеме 10 000 МЕ витамина D в течение 5 мес не наблюдалось развития гиперкальциемии и увеличения экскреции кальция с мочой, которые являются наиболее чувствительными маркерами интоксикации витамином D, поэтому можно считать допустимым потребление взрослыми витамином D в дозе 10 000 МЕ/сут [8].

## Заключение

Дефицит витамина D – один из существенных факторов риска ряда хронических заболеваний. Важным элементом профилактики этих заболеваний является восполнение дефицита витамина D. Использование препаратов вита-

мина D, особенно его активных метаболитов, – перспективное направление в лечении распространенных видов патологии у женщин любого возраста и особенно в постменопаузальном периоде. Наряду с традиционными методами терапии применение препаратов витамина D открывает новые возможности для практической медицины [5].

## Литература/References

1. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013; 5: 111–48.
2. Зоткин Е.Г., Шварц Г.Я. Возможности клинического применения витамина D и его активных метаболитов. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск. 2013; 2 (38): 50–6. / Zotkin E.G., Shvarts G.Ia. Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia vitamina D i ego aktivnykh metabolitov. *Effektivnaia farmakoterapiia. Endokrinologiya. Spetsvyпуск*. 2013; 2 (38): 50–6. [in Russian]
3. Holick MF. Vitamin D and health: Evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2009; 7: 2–19.
4. Плутовски И.И., Карчмаревич Э., Батлер М. и др. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе. Рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. *Журн. Гродненского гос. мед. ун-та*. 2014; 2: 109–18. [in Russian]
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
6. Cben T, Lu Z, Holick MF. Photobiology of Vitamin D. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. 2nd. Humana Press; New York, NY, USA, 2010; p. 35–60.
7. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Rev* 2008; 29 (6): 726–76.
8. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (4): 403–8. / Lesniak O.M., Nikitinskaiia O.A., Toroptsova N.V. i dr. Profilaktika, diagnostika i lechenie defitsita vitamina D i kal'tsiai u vzroslogo naseleniia Rossii i patientsov s osteoporozom (po materialam podgotovlennykh klinicheskikh rekomendatsii). *Nauchno-prakticheskaiia revmatologiya*. 2015; 53 (4): 403–8. [in Russian]
9. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *Рус. мед. журн.* 2009; 7: 477–86. / Shvarts G.Ia. Defitsit vitamina D i ego farmakologicheskaia korreksiia. *Rus. Med. zhurn.* 2009; 7: 477–86. [in Russian]
10. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005; с. 152. / Shvarts G.Ia. Vitamin D i D-gormon. M.: Anakharsis, 2005; s. 152. [in Russian]
11. Громова О.А. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мипелл. *Практика педиатра*. 2014; 12: 31–7. / Gromova O.A. Osobennosti farmakologii vodorastvorimoi formy vitamina D na osnove mitsell. *Praktika pediatria*. 2014; 12: 31–7. [in Russian]
12. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Коваленко А.А. Роль активных метаболитов витамина D (альфакальцидола) в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (9): 140–3. / Dydykina I.S., Dydykina P.S., Kovalenko A.A. Rol' aktivnykh metabolitov vitamina D (alfakaltsidola) v terapii defitsitnykh sostoianii i funktsional'nykh narusbenii. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (9): 140–3. [in Russian]
13. Лесняк О.М. Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных. *Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия*. 2014; 1: 16–23. / Lesniak O.M. Effektivnost' i bezopasnost' al'fakaltsidola v lechenii osteoporozia i preduprezhdenii perelomov: obzor sovremennykh dannykh. *Effektivnaia farmakoterapiia. Revmatologiya, traumatologiya i ortopediya*. 2014; 1: 16–23. [in Russian]
14. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Соснунова Н.В. Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева) – препарат с многокомпонентным действием на снижение риска переломов. *Остеопороз и остеопатия*. 2008; 1: 22–8. / Belaia Zh.E., Rozhinskaiia L.Ia., Sosnunova N.V. Al'fakaltsidol (Alfa D3-Teva) – preparat s mnogokomponentnym deistviem na snizhenie riska perelomov. *Osteoporoz i osteopatii*. 2008; 1: 22–8. [in Russian]
15. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 2: 14–29. / Belaia Zh.E., Rozhinskaiia L.Ia. Vitamin D v terapii osteoporozia: ego rol' v kombinatsii s preparatami dlia lecheniia osteoporozia, vneskeletnye efekty. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2013; 2: 14–29. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

Ячинская Татьяна Витальевна – аспирант ГБОУ ВПО ДВГМУ. E-mail: yachinskaya@yandex.ru