

## Образовательные семинары на кафедре педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

На кафедре педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России в рамках семинара «Витамин D и его значимость для здоровья человека» состоялось выступление Павла Плудовского – заведующего кафедрой биохимии и экспериментальной медицины Детского мемориального института здоровья (Варшава, Польша) – одного из ведущих специалистов Европы в области клинических аспектов биохимии витамина D, президента Европейской ассоциации по витамину D (EVIDAS).

## D-дефицит – это болезнь или фактор риска заболеваний?



### Обзор выступления

Павел Плудовский, Детский мемориальный институт здоровья (Варшава, Польша)

**Для цитирования:** D-дефицит – это болезнь или фактор риска заболеваний? Обзор выступления П.Плудовского. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2016; 1: 36–42.

## D-deficit – it is a disease or a risk factor for diseases?

Overview of Pawel Pludowski performances

**For citation:** D-deficit – it is a disease or a risk factor for diseases? Overview of Pawel Pludowski performances. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2016; 1: 36–42.

Профессор Плудовский начал свое выступление с представления дефицита витамина D как дилеммы, возникающей при оценке этого явления. С одной стороны, часть ученых придерживаются мнения, что это эпифеномен, и дефицит витамина D существует параллельно с развитием разных патологических состояний. Однако в большей степени распространено мнение, что это фактор риска развития ряда заболеваний.

Профессор Плудовский привел две публикации сторонников первого мнения. По данным Autier и соавт. (2014 г.), проанализировавших 290 различных когорт пациентов и результаты 172 рандомизированных контролируемых исследований, дефицит витамина D представляет собой эпифеномен, или маркер нездоровья, его коррекция не имеет существенного клинического значения (2014 г.). В том же году Bolland и соавт. в своей публикации пришли к выводу, что рандомизированные контролируемые исследования по витамину D, ориентированные на разные клинические исходы, – напрасная трата времени и денег.

Приведенным мнениям противостоит целый ряд утверждений, сторонником которых является и профессор П.Плудовский:

- дефицит витамина D следует рассматривать как эндокринную проблему, а не проблему питания;
- цель поддержания нормального уровня витамина D – это получение и поддержание надлежащего уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  для синтеза активного гормона  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  во всех органах человеческого тела;
- оптимальная доза  $25(\text{OH})\text{D}_3$  для костных и внескостных потребностей составляет 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л). Это исключительно важно для поддержания нормальной функции организма.

Далее профессор Плудовский напомнил **этапы метаболизма витамина D** (рис. 1). Он образуется в коже под действием инсоляции или поступает с пищей, затем претерпевает две реакции гидроксирования. Разработаны методы лабораторной оценки каждого из этих этапов. Так, измерение уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  – это стандартный инструмент оценки статуса витамина D, уровня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  – инструмент для оценки действия витамина D, уровня  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  – инструмент для оценки распада витамина D.

**Уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , оптимальный для синтеза актуальной концентрации гормонально активного  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .** Эти данные получают по результатам расчета кинетики фермента 25-гидроксилазы (CYP27B1), участвующего в гидроксировании  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , результатам перекрестных, эпидемиологических и гистоморфометрических исследований. Для достижения максимального уровня активности этого фермента необходим определенный уровень субстрата –  $25(\text{OH})\text{D}_3$ . По результатам исследований, этот уровень примерно должен соответствовать 40 нг/мл; максимальная же активность данного фермента развивается при концентрации  $25(\text{OH})\text{D}_3$  на уровне примерно 100 нг/мл. Таким образом, эффективность витамина D как элемента эндокринной системы зависит от концентрации циркулирующего  $25(\text{OH})\text{D}_3$ ; активность процессов, за которые отвечает эндокринная система, обеспечивается только при уровне  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , превышающем 30 нг/мл, она оптимальна на уровне 40 нг/мл.

При условии, что поступление в организм кальция находится на адекватном уровне, для профилактики развития рахита достаточно  $25(\text{OH})\text{D}_3$  на уровне 20 нг/мл. Однако для достижения внескостных эффектов витамина D важно, чтобы уровень витамина D не опускался ниже 30 нг/мл. По результатам метаанализа

зов, при уровне 25(OH)D<sub>3</sub> в диапазоне от 30 нг/мл и выше (30–50 нг/мл) снижаются частота и риск целого ряда злокачественных опухолей, сахарного диабета (СД) типа 1, многих других заболеваний.

**Естественные источники витамина D.** Синтез витамина D в коже является основным его естественным источником. Этот процесс может протекать в большинстве стран Европы только в течение летних месяцев. Профессор Плутовский привел географическую карту, на которой отображена интенсивность инсоляции в разных регионах, в том числе в России. Большинство стран Европы по своей географической широте находятся на уровне США и Канады, и в этих регионах инсоляция довольно низкая, и ее определенно недостаточно для синтеза витамина D. Кроме того, популярность приобрели солнцезащитные кремы, которые также препятствуют синтезу витамина D в коже.

Другим естественным источником витамина D являются пищевые продукты, основные из которых: рыбий жир, жирная рыба – угорь, лосось, сельдь, скумбрия, сардины, тунец, а также в гораздо меньшей степени яичный желток, сыр, коровье молоко и т.д. Основные продукты, которые мы употребляем в пищу, содержат недостаточное количество витамина D. Так, чтобы получить 2000 МЕ витамина в день, нужно употребить в пищу сотни граммов рыбы, десятки желтков яиц и сотни стаканов молока.

**Цели для назначения витамина D.** Назначение препаратов витамина D преследует цель поддержания активности ферментов в цепи метаболизма витамина D как ренальной, так экстраренальной локализации на должном уровне. Описаны классические кальцемические эффекты витамина D, связанные с активностью 25-гидроксилазы в печени и почках. Также уточнены дополнительные, не только кальцемические эффекты витамина D, связанные с наличием ферментов, участвующих в реакциях гидролиза метаболитов витамина D, в клетках и других органах (рис. 2).

**Зависимость уровня витамина D и аспектов влияния на разные заболевания**

**Костные эффекты**

Профессор Плутовский привел результаты исследования группы немецких авторов под руководством M.Priemel (2010 г.). Изучались материалы аутопсий 675 жертв ДТП, взятых из гребня подвздошной кости с целью выявления признаков остеомалиции в зависимости от уровня 25(OH)D<sub>3</sub>. Было показано, что при уровне 25(OH)D<sub>3</sub> в диапазоне 21–29 нг/мл у 21% взрослых лиц наблюдались признаки остеомалиции, в то время как при наличии уровня, превышающего 30 нг/мл, ни у одного из обследованных случаев остеомалиция обнаружено не было. По результатам этого исследования был сделан вывод, что именно уровень 30 нг/мл является пороговым, позволяющим гарантировать профилактику остеомалиции.

В других исследованиях было показано, что при назначении пациентам дозы 700–1000 МЕ/сут и достижении уровня 25(OH)D<sub>3</sub>, превышающего 24 нг/мл, это приводило к снижению частоты переломов на 19%. Диапазон 25(OH)D<sub>3</sub> 30–40 нг/мл наиболее эффективно снижал частоту переломов при падениях по сравнению с уровнями менее 30 и более 50 нг/мл. Назначение витамина D в дозе 800 МЕ/сут и уровень 25(OH)D<sub>3</sub> более 24 нг/мл приводили к снижению риска переломов бедренной кости на 37%, других переломов – на 31% (Bishoff-Ferrari, 2009, 2012, 2015).

**Внекостные эффекты**

**Иммунитет.** Одна из сфер влияния витамина D – иммунитет. Так, уровень 25(OH)D<sub>3</sub>, превышающий 38 нг/мл, по результатам метаанализа 11 рандомизированных исследований вдвое снижал показатели заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями, укорачивал длительность заболевания и на 36% уменьшал риск респираторной инфекции (Bergman, 2013). Назначение витамина D в дозе 1000 МЕ/сут

Рис. 1. Метаболические пути витамина D.

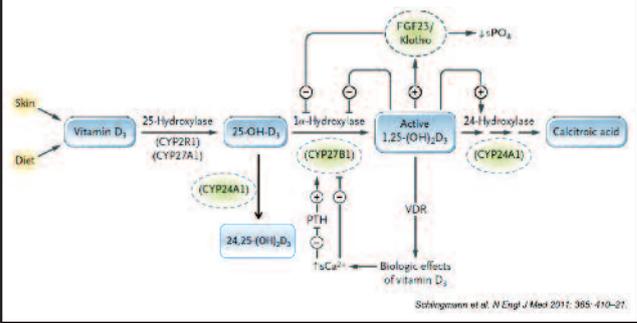
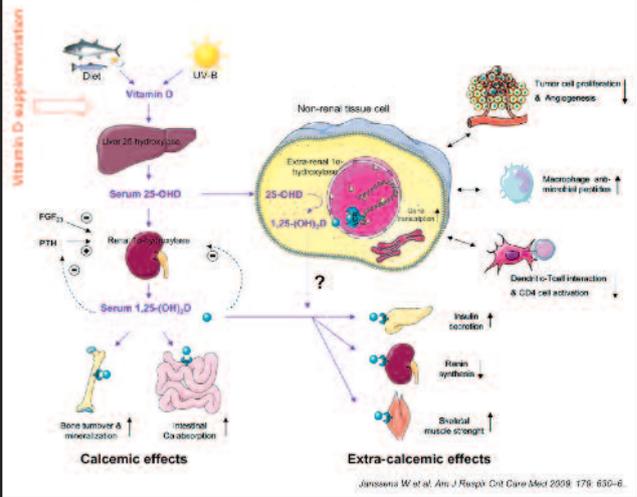


Рис. 2. Витамин D-аутокринная/паракринная система.



школьникам приводило к снижению заболеваемости гриппом типа А на 67% (Urashima, 2010), влияния на заболеваемость гриппом типа В не было зарегистрировано.

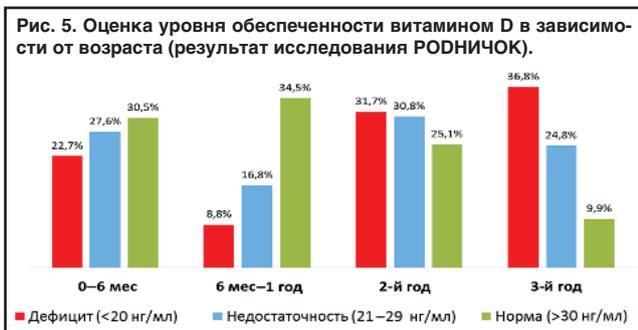
**Бронхиальная астма.** В феврале 2016 г. в журнале «JAMA» было опубликовано исследование по сравнению эффектов разных доз витамина D у беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой (БА). Назначение витамина D приводило к снижению риска развития проявлений БА у детей в возрасте 1 года на 9%, в возрасте 2 лет – на 7%, в возрасте 3 лет – на 6%. Таким образом, в этом исследовании была продемонстрирована эффективность витамина D в профилактике развития БА у детей.

**Сахарный диабет.** Профессор Плутовский привел данные двух работ, показавших зависимость уровня витамина D и риск развития СД. Исследование с 12 тыс. участников; по его результатам применение витамина D в дозе 2000 МЕ/сут у новорожденных приводило к снижению риска развития СД типа 1 на 85% (Hirponen, 2001). В метаанализе по 18 исследованиям сделан вывод о том, что уровень витамина D более 40 нг/мл снижает риск развития СД типа 2 на 33% (Song, 2013).

**Кардиоваскулярные заболевания.** По мнению выступающего, в настоящее время не вызывает сомнения утверждение, что витамин D является важным профилактическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Огромный метаанализ 66 тыс. пациентов (Wang, 2012): снижение уровня 25(OH)D<sub>3</sub> менее оптимального уровня 24 нг/мл приводило к повышению риска ССЗ.

Нормальный уровень витамина D приводит к нормализации липидного профиля, уменьшению выраженности воспаления, однако результаты исследования неубедительны, поскольку применялись низкие дозы витамина D (VITAL study). Изучение роли витамина D в контексте ССЗ продолжается.

**Беременность.** Повышение уровня витамина D на каждые 10 нг/мл приводит к снижению риска преэклампсии, преждевременных родов, диабета бере-



менных, необходимости кесарева сечения или развития бактериального вагиноза. Профессор Плудовский привел результаты исследований, проведенных под руководством V.Hollis и C.Wagner (2012, 2013) и показавших, что беременным женщинам рекомендовано 4000 МЕ/сут, в то время как у кормящих женщин доза должна быть еще выше – 6400 МЕ/сут.

**Смертность.** Поддержание уровня витамина D в нормальном диапазоне выше 30 нг/мл приводит к снижению общей смертности на 9–28% (Zittermann, 2012).

Профессор Плудовский отметил, что на основании приведенных данных можно сделать вывод о витамине D как панацее от многих заболеваний, однако это не совсем так. Необходимо достичь определенного баланса между отношением к дефициту витамина D как эпифеномену и фактору риска заболеваний. В то же время, по мнению профессора Плудовского, не вызывает сомнения, что эффекты витамина D связаны с функцией костно-мышечной системы, иммунитета, развитием аутоиммунных реакций, ССЗ, злокачественных опухолей, деменции. Витамин D оказывает влияние на фертильность, беременность, смертность.

**Распространенность недостаточности витамина D в мире.** На рис. 3 представлена карта распределения населения по уровню витамина D.

Нормальный средний уровень имеет место всего лишь в одной северной стране – Швеции и нескольких странах Юго-Восточной Азии. Российская Федерация, другие страны Европы, в частности, Польша и Германия, находятся в зоне субоптимального уровня.

Интересно посмотреть на распределение уровня витамина D по разным странам Европы (рис. 4). Видно, что вне зависимости от географического расположения, от количества солнечных дней в году средний уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в этих странах такой же низкий, как и в странах северной и центральной Европы. На севере солнца нет, на юге солнца много, несмотря на это, в странах средиземноморского региона снижение уровня витамина D налицо, хотя в этих странах диета богата жирной рыбой.

Польское исследование, проведенное в 2012 г., выявило большую долю людей с экстремально низкими уровнями витамина D – менее 10 нг/мл. Известно, что такой выраженный дефицит связан с развитием остеопороза, остеомаляции, особенно при недостаточном поступлении кальция с пищей. В 2013 г. были предложены рекомендации для стран Центральной Европы по использованию препаратов витамина D. Уже спустя год после успешного внедрения этого документа в Польше отметилась тенденция по увеличению числа пациентов с нормальным уровнем витамина D более 30 нг/мл и снижению доли пациентов с экстремально низкими уровнями витамина D. Также следует упомянуть среднее значение 25(OH)D<sub>3</sub> у всех обследованных взрослых больных в Польше – 18 нг/мл.

По данным эпидемиологического исследования, проведенного в России, средний уровень 25(OH)D<sub>3</sub> у женщин составил 53 нмоль/л (20 нг/мл) и у мужчин – 67 нмоль/л (25 нг/мл).

О ситуации по обеспеченности витамином D детей в РФ можно судить по результатам исследования РОДНИЧОК, проходившего в течение 2 лет. Это исследование проводилось в 12 городах по всей стране, на разных географических широтах. Среди прочих задач уточнялся уровень витамина D у детей первых 3 лет жизни. Распределение полученных результатов по уровню витамина D и возрасту детей представлено на рис. 5.

По результатам этого исследования можно сделать вывод, что дети первого года жизни лучше обеспечены витамином D. К сожалению, уже на втором году жизни педиатры теряют интерес к витамину D, и дети не получают его препараты, что приводит к увеличению частоты дефицита и снижению доли детей с нормальным уровнем витамина D. Уже на третьем году жизни доля детей с нормальным уровнем – менее 10%.

**Дозирование витамина D у беременных и детей.** Профессор Плудовский отметил, что снижение числа детей, обеспеченных витамином D в исследовании РОДНИЧОК, может быть связано с применением недостаточной дозы витамина. Так, в этом исследовании средняя доза витамина D на втором и третьем году жизни составляла всего 400 МЕ/сут, что приводило к развитию недостаточности. Это подтверждается данными другого исследования, опубликованного в 2011 г. В нем анализировалась группа детей первого и второго полугодия жизни и наблюдалась тенденция к выраженному снижению уровня 25(OH)D<sub>3</sub> во втором полугодии жизни, несмотря на, казалось бы, адекватное получение витамина D с пищей и в виде препарата в дозе порядка 1000 МЕ. Это объясняется тем, что масса тела возрастала и постепенно становилась недостаточной в пересчете на килограмм массы тела.

*Если возникают сомнения при подсчете необходимой дозы для ребенка, то профессор Плудовский рекомендовал использовать формулу подсчета на килограмм массы тела: от 80 до 100 МЕ/кг, учитывая верхнюю границу дозировки, о которой будет сказано ниже.*



Результаты исследования, в котором анализировалась связь между дефицитом витамина D у матери и рожденного ею ребенка, показали, что в 90% случаев имела место прямая корреляция. При снижении уровня 25(OH)D<sub>3</sub> менее 20 нг/мл у матери и детей также наблюдался низкий уровень витамина D менее 20 нг/мл.

Профессор Плутовский привел результаты анализа, основанного на собственном 30-летнем опыте наблюдения за уровнем витамина D у детей. Показано, что в 1980–90-х годах в среднем витамин D в крови детей первого года жизни превышал 50 нг/мл, а в 2000, 2010-е годы прослеживалась отчетливая тенденция к снижению, и в настоящее время находится на уровне ниже 30 нг/мл. Аналогичная тенденция имела место и у детей более старшего возраста – 7–9 лет, у которых средний уровень 25(OH)D<sub>3</sub> опустился с 44 до 20 нг/мл. Эти данные объясняются сменой парадигмы в странах бывшего социалистического лагеря, в котором длительное время для профилактики рахита традиционно применялись очень высокие дозы витамина D. Со временем эта практика была прекращена, что и стало причиной приведенного наблюдения.

Подытоживая эту часть своего выступления, профессор Плутовский отметил, что 80–90% населения Европы страдают от недостаточности витамина D на уровне 25(OH)D<sub>3</sub> ниже 30 нг/мл. Среди них примерно 70% имеют выраженный дефицит витамина D – менее 20 нг/мл. Эти эпидемиологические данные и стали причиной разработки рекомендаций по назначению препаратов витамина D.

### Рекомендации по назначению витамина D разным группам населения

В мире были разработаны различные группы рекомендаций в зависимости от контингента. Если речь шла о практически здоровых людях, то в рекомендациях учитывались возраст, индекс массы тела (ИМТ), раса, цвет кожи, место проживания в разных географических широтах и такие факторы, как ожирение, принадлежность к группе меньшинств, иммигрантов, беженцев. Также были разработаны рекомендации для пациентов, страдающих разными заболеваниями, в частности, KIDGO (2009 г.), EMAS (2012 г.), ESCO (2013 г.). Разработаны отдельные рекомендации по группе больных, имеющих лабораторно подтвержденный дефицит витамина D в зависимости от уровня 25(OH)D<sub>3</sub> с разработкой схемы лечения и терапевтических доз. Недавно были опубликованы международные рекомендации по профилактике и терапии пищевого рахита – Global Guidelines for Prevention and Treatments of Nutritional Rickets (2016 г.).

Профессор Плутовский отметил, что в Европе наблюдается подъем распространенности рахита, но он связан с притоком мигрантов в Европу из зон военных конфликтов и не касается белокожего населения Европы.

**Рекомендации по терапии рахита (костные эффекты витамина D).** В рамках консенсуса Global Guidelines for Prevention and Treatments of Nutritional Rickets принята следующая **классификация статуса витамина D** – 25(OH)D<sub>3</sub>, исходя из костных эффектов этого витамина:

- достаток – более 50 нмоль/л (более 20 нг/мл);
- недостаток – 30–50 нмоль/л (10–20 нг/мл);
- дефицит – ниже 30 нмоль/л (ниже 10–12 нг/мл).

Очень важно положение по **токсическим эффектам витамина D**, основным проявлением которых становятся гиперкальциемия, гиперкальциурия, снижение активности паратиреоидного гормона, при этом уровень 25(OH)D<sub>3</sub> выше 250 нмоль/л (более 100 нг/мл).

В соответствии с рекомендациями **потребление кальция** в различные возрастные периоды должно быть следующим:

- для младенцев 0–6 и 6–12 мес адекватное потребление кальция составляет 200 и 260 мг/сут соответственно;

- для детей старше 12 мес потребление кальция менее 300 мг/сут увеличивает риск развития рахита независимо от уровня 25(OH)D<sub>3</sub> сыворотки;
- для детей старше 12 мес рекомендуется следующий объем потребления кальция с пищей:
  - достаточное – более 500 мг/сут;
  - недостаток – 300–500 мг/сут;
  - дефицит – менее 300 мг/сут.

Для детей первого года жизни для профилактики рахита и остеомалации рекомендуется доза 400 МЕ/сут витамина D. После 12 мес возраста все дети и взрослые должны удовлетворять свои потребности в витамине D с помощью диеты и/или добавок, содержащих не менее 600 МЕ/сут.

Доза кальция и витамина D: для лечения пищевого рахита используется доза минимум 2000 МЕ/сут в течение как минимум 3 мес; доза кальция должна составлять внутрь 500 мг/сут в сочетании с витамином D в лечении независимо от возраста и массы тела.

Изложенные нами рекомендации касались только костных эффектов витамина D. Как уже было описано выше, достижения внекостных эффектов витамина D нужны более высокие дозировки.

**Центрально-европейские рекомендации по добавлению витамина D.** В 2013 г. опубликовано практическое руководство по добавлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе (Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency). Эти рекомендации по применению водорастворимого витамина D для населения в целом и отдельных групп риска по дефициту витамина D.

Данные рекомендации касаются в большей степени плейотропных эффектов витамина D. Как уже говорилось, нормализация уровня витамина D снижает риск развития аутоиммунных заболеваний, ССЗ, ряда злокачественных опухолей, деменции, СД типа 1 и СД типа 2, частоту инфекций дыхательных путей, положительно сказывается на состоянии ротовой полости и зубного аппарата, а также повышает физическую активность пациентов. Профессор Плутовский отметил, что врачи часто забывают о взаимосвязи снижения уровня 25(OH)D<sub>3</sub> сыворотки и задержки интеллектуального, общего развития детей, особенно имеющих избыточную массу тела, детей с ограниченной физической активностью.

*В этом документе рекомендован уровень витамина D в крови порядка 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) в качестве оптимального диапазона, который можно достичь при назначении дозы витамина D от 800 до 4000 МЕ/сут при условии дополнительной инсоляции. Профилактический подход, направленный на поддержание нормальных уровней витамина D от 35 до 50 нг/мл в течение всего года, является более предпочтительным, чем лечение витамином D.*

В соответствии с этими рекомендациями новорожденным, начиная с первых дней жизни, показано назначение витамина D в дозе 400 МЕ/сут в течение первого полугодия, и от 400 до 600 МЕ/сут в течение второго полугодия вне зависимости от типа вскармливания и поступления витамина D с пищей.

В последующем, начиная со второго года жизни и до 18 лет, показана доза от 600 до 1000 МЕ/сут в зависимости от массы тела. Профессор Плутовский вновь отметил важность учета массы тела при определении индивидуальной дозировки витамина D.

Приведенный режим назначения рекомендуется с сентября по апрель, однако при отсутствии достаточной инсоляции необходимо принимать витамин D в течение всего года.

Для взрослых рекомендованная доза выше – 800–1000 МЕ/сут с сентября по апрель, и при отсутствии инсоляции в течение всего года. И также необходимо пересчитывать эту дозу на килограмм массы тела.

Для пожилых показана доза от 800 до 2000 МЕ/сут в течение всего года вследствие снижения синтеза витамина D в коже с возрастом.

Таблица 1. Диагностические критерии для оценки статуса витамина D

	Уровень 25(OH)D		Действия
	нмоль/л	нг/мл	
Дефицит	0–50	0–20	Начало терапии
Неоптимальный уровень	>50–75	>20–30	Увеличение/поддержание добавок
Оптимальный уровень	>75–125	>30–50	Поддержание добавок
Высший уровень	>125–250	>50–100	Поддержание/снижение дозы витамина D
Потенциально токсичный	>250	>100	Остановить добавление 25(OH)D, снижение до нормального уровня
Токсичный уровень	>500	>200	Остановить добавление 25(OH)D, детоксикационная терапия

Таблица 2. Группы риска по витамину D

Рахит Остеомаляция Остеопороз Хроническая болезнь почек Печеночная недостаточность Синдромы мальабсорбции: <ul style="list-style-type: none"> <li>• муковисцидоз</li> <li>• воспалительные заболевания кишечника</li> <li>• болезнь Крона</li> <li>• бариатрическая хирургия</li> <li>• лучевой энтерит</li> <li>• гиперпаратиреоз</li> </ul> Лекарства <ul style="list-style-type: none"> <li>• противосудорожные препараты</li> <li>• глюкокортикоиды</li> <li>• СПИД-препараты</li> <li>• противогрибковые препараты, например, кетоконазол</li> <li>• холестирамин</li> </ul>	Беременные и кормящие женщины Пожилые люди с историей падений Пожилые люди с историей нетравматических переломов Дети и взрослые с ожирением (ИМТ 30 мг/м <sup>2</sup> ) Гранулема – формирование расстройств: <ul style="list-style-type: none"> <li>• саркоидоз</li> <li>• туберкулез</li> <li>• гистоплазмоз</li> <li>• бериллиоз</li> <li>• некоторые лимфомы</li> </ul> ССЗ Аутоиммунные заболевания Риск рака Заболевания опорно-двигательного аппарата
--	---

*Evolution, treatment and prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendation for clinical practice. Autoimmun Rev 2010.*

Для женщин, планирующих беременность, рекомендуются обычные суточные дозы для взрослых, однако у беременных и кормящих женщин доза должна быть повышена до 1500–2000 МЕ/сут. В соответствии с этими рекомендациями при ведении беременности, начиная со II триместра, нужно назначать 1500–2000 МЕ/сут, однако к 2016 г. получены новые данные, и в настоящее время рекомендуется увеличивать дозу витамина D, начиная с I триместра и даже на стадии планирования беременности.

Для групп высокого риска, к которым относятся недоношенные дети, необходимо назначать дозу из расчета 400–800 МЕ/сут до достижения гестационного возраста 40 нед, после чего необходимо перевести ребенка на общий режим, рекомендуемый детям первого полугодия жизни.

Рекомендуемые дозы для тучных детей и подростков: показано почти двукратное увеличение дозировки витамина D – 1200–2000 МЕ/сут с сентября по апрель или при отсутствии инсоляции в течение всего года. Для взрослых с превышением нормальной массы тела, с ожирением также рекомендуется примерно двукратное увеличение дозы витамина D – до 1600–4000 МЕ/сут в течение всего года.

Взрослым, ведущим ночной образ жизни или работающим по ночам, также необходимо повышать дозировку.

**Безопасное дозирование витамина D.** Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов разработана концепция безопасной дозы витамина D, она опубликована в 2012 г. Речь идет об абсолютно безопасной дозе витамина D, не приводящей к развитию симптомов гипервитаминоза. Для новорожденных и детей раннего возраста – это 1000 МЕ/сут; для детей 1–10 лет – 2000 МЕ/сут; 11–18 лет – 4000 МЕ/сут; для взрослых лиц с нормальной массой тела – 4000 МЕ/сут; для тучных и пожилых лиц – 10 000 МЕ/сут и для беременных и кормящих – это 4000 МЕ/сут.

Профессор Плудовский отметил, что исследования показывают отсутствие опасности передозировки даже при применении очень высоких доз витамина D. Это объясняется тем, что при достижении уровня

25(OH)D<sub>3</sub> порядка 100 нг/мл включаются процессы активного его катаболизма, и уровень 25(OH)D<sub>3</sub> снижается до безопасных величин вне зависимости от назначенной дозы.

**Использование аналогов витамина D.** Аналоги витамина D, такие, например, как 1α-(OH)D<sub>3</sub>, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и другие, для лечения его дефицита не рекомендуются. Их применение должно быть ограничено только случаями заболеваний печени и почек, при которых страдают процессы гидроксирования витамина D. Кроме того, изучение уровня 25(OH)D<sub>3</sub> сыворотки при использовании аналогов витамина D является бесполезным.

**Диагностические критерии для оценки статуса витамина D.** Профессор Плудовский привел данные (табл. 1) с критериями оценки уровня витамина D. Нормальным является уровень в диапазоне 30–50 нг/мл. Нужно понимать, что на практике в большинстве случаев врач сталкивается с пациентами с низким уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> – субоптимальным и даже исключительно низким. В этом случае необходимо назначать терапевтические, высокие дозы витамина D для купирования его дефицита. Если речь идет о величинах выше 20 нг/мл, то можно применять профилактические дозы. Если уровень более 100 нг/мл, то следует прекратить прием препарата витамина D. По мнению профессора Плудовского, даже уровень 100 нг/мл не представляет какой-либо проблемы, тем не менее в принятых Центрально-европейских рекомендациях все-таки указан более безопасный диапазон 30–50 нг/мл как оптимальный.

В табл. 2 перечислены **группы риска по дефициту витамина D**, которым показано измерение уровня 25(OH)D<sub>3</sub>. Прежде всего это пациенты, страдающие рахитом, имеющие признаки остеомаляции, остеопороза, больные с хроническими заболеваниями почек и печени.

Измерение 25(OH)D<sub>3</sub> сыворотки рекомендуется для всех пациентов, у которых исследуется кальций/фосфатный метаболизм, включая сывороточный паратиреоидный гормон.

**Таблица 3. Рекомендуемые дозировки витамина D в зависимости от исходного его уровня в крови (МЕ/сут)**

Целевой уровень	50	75	100	125	150	175
Исходный уровень, нмоль/л						
25	1000	2200	3600	5300	7400	10100
37	500	1700	3200	4900	7000	9700
50		1200	2600	4300	6400	9100
62		600	2000	3700	5800	8600
75			1400	3100	5200	7900
87			800	2500	4600	7300
100				1700	3800	6500
112				900	3000	5700
125					2100	4800
150						2700

**Терапевтические дозы витамина D.** При обнаружении уровня 25(OH)D<sub>3</sub> сыворотки менее 20 нг/мл необходимо назначать терапевтические дозы препаратов витамина D:

- Для новорожденных – 1000 МЕ/сут.
- Дети в возрасте 1–12 мес – 1000–3000 МЕ/сут.
- Дети и подростки 1–18 лет – 3000–5000 МЕ/сут.
- Взрослые (в зависимости от массы тела) 7000–10 000 МЕ/сут или до 50 000 МЕ в неделю.

Курсы лечения дефицита витамина D должны продолжаться 1–3 мес. Ответ на терапию препаратами ви-

тамина D основывается на изменении уровня 25(OH)D<sub>3</sub> с учетом ИМТ пациента; лабораторный контроль лучше проводить через 3, 4, 6 мес после начала применения терапевтических доз. Целью лечения является достижение уровня выше 30 нг/мл.

Было предложено уравнение, с помощью которого можно оценить степень коррекции дефицита витамина D:

$$\text{доза (МЕ) для терапии в течение 3 мес} = 40 \times (75 - \text{уровень в } 25(\text{OH})\text{D}_3 \text{ нмоль/л}) \times \text{масса тела.}$$

Реакция на добавление витамина D варьирует в зависимости от стартового уровня 25(OH)D<sub>3</sub> и других факторов, в частности, ИМТ. Чем выше исходный уровень 25(OH)D<sub>3</sub>, тем слабее пациенты реагируют на терапию витамином D. По результатам исследований отмечено, что уровень витамина D 40 нг/мл достигается при назначении 3000 МЕ/сут.

Выступающий привел данные (табл. 3), удобные в практической работе. Они показывают рекомендуемую дозу в зависимости от исходного уровня 25(OH)D<sub>3</sub>; например, если целевым уровнем является 40 нг/мл (100 нмоль/л) при исходном уровне 50 нмоль/л, то необходимо назначать дозу 2600 МЕ/сут. Это данные (см. табл. 3) для лиц с нормальной массой тела.

Подводя **итоги** своего выступления, профессор Плутовский отметил:

- Высокая распространенность дефицита D доказывает необходимость непрерывного образования населения и медицинского сообщества.
- Крайне важно разделять данные, показывающие значимость витамина D для здоровья новорожденных, малышей, детей, подростков, взрослых и пожилых людей.
- Дефицит витамина D, касающийся всех возрастных групп, конечно, требует коррекции.