

# Когда, кому и в какой форме назначать витамин D при хронической болезни почек?

Расширенный реферат статьи Pavlovic D., Katicic D., Gulin T., Josipovic J. Vitamin d in the patients with chronic kidney disease: when, to whom and in which form? // Mater Sociomed., 2015, Apr, 27 (2), 122–4.

Реферат подготовлен А.С. Погореловой.

Нарушение обмена витамина D играет центральную роль в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза, а также ассоциировано с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). В течение более 60 лет витамин D, нативный пероральный витамин D (эргокальциферол, холекальциферол или кальцифедиол) и неселективные активаторы рецепторов витамина D (кальцитриол, альфакальцидол) применяются для предотвращения и лечения вторичного гиперпаратиреоза. Последние 20 лет для терапии вторичного гиперпаратиреоза применяются селективные активаторы рецепторов витамина D (парикальцитол, максакальцитол). Однако остается множество нерешенных вопросов относительно использования нативного перорального витамина D или активаторов рецепторов витамина D. Согласно клиническим рекомендациям K/DOQI и KDIGO у пациентов с ХБП необходимо уточнение наличия дефицита или недостатка витамина D, однако консенсуса относительно определения дефицита витамина D при ХБП не существует. Также остается много открытых вопросов, касающихся, например, оптимальной формы и дозы нативного витамина D, а также комбинированного назначения с активаторами рецепторов витамина D. Большинству пациентов с ХБП показана терапия активаторами рецепторов витамина D, в частности пациентам, находящимся на гемодиализе. Однако остается неясным время начала данной терапии. Является ли уровень паратгормона единственным показателем, определяющим старт терапии? Несмотря на высокую эффективность активаторов рецепторов витамина D в отношении снижения уровня паратиреоидного гормона и воздействия на костный метаболизм, их влияние на смертность пациентов не столь очевидно. Тем не менее имеется достаточно экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих в пользу применения витамина D у пациентов с ХБП. Для получения ответов на имеющиеся вопросы необходимо проведение дополнительных рандомизированных контролируемых исследований.

## Введение

Долгое время считалось, что витамин D необходим в основном для регуляции метаболизма кальция в организме. В XIX веке время пребывания на солнце определяло профилактику и лечение рахита.

В начале XX века была установлена структура витамина D и он был синтезирован химическим путем. По-прежнему называясь витамином, вещество на самом деле является жирорастворимым стероидным гормоном, обнаруженным в двух формах: витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол) и витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол). К настоящему моменту известно, что витамин D играет существенную роль не только в регуляции костного метаболизма, но благодаря его способности блокировать пролиферацию и дифференцировку многих клеток ему принадлежит важнейшая функция в управлении иммунной системой [1]. Кроме того, существует множество экспериментальных и клинических доказательств влияния витамина D на секрецию инсулина и

подавления секреции ренина [2]. Полученные за последнее десятилетие данные свидетельствуют о том, что низкий уровень витамина D в крови ассоциирован с несколькими внескелетными расстройствами, такими как рак, заболевания сердца, артериальная гипертензия, диабет, возрастной когнитивный дефицит, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, кожные заболевания и артрит [3]. Изменение метаболизма витамина D при хронической болезни почек (ХБП) является одним из важнейших факторов в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза и проявлений минеральных и костных нарушений при ХБП. Помимо этого, многие наблюдательные исследования продемонстрировали связь дефицита витамина D при ХБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями (гипертрофия левого желудочка и обызвествление стенок сосудов, артериальная гипертензия и ускорение прогрессирования заболевания почек) [3]. Таким образом, в последние годы интерес к мета-

болизму и механизму действия витамина D возобновился.

## Физиология витамина D

Существует два источника поступления в организм витамина D. Он может быть принят перорально или эндогенно синтезирован в коже под воздействием солнечного света, или, если точнее выразиться, УФ-лучей (рисунком) [1, 4]. Вкратце, в коже под влиянием УФ-излучения 7-дегидрохолестерол превращается в провитамин D. Далее в результате процесса, зависящего от температуры, провитамин D очень быстро превращается витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол), который транспортируется в кровь посредством белка, связывающего витамин D (BDCB). Употребляемый внутрь витамин D является витамином D<sub>2</sub> (эргокальциферол) и также транспортируется с помощью BDCB в печень. В печени холекальциферол, т. е. витамин D<sub>3</sub>, и эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>) с помощью фермента 25-гидроксилазы превращаются в 25-гидроксивитамин D.

Данный процесс не является строго контролируемым, а период полужизни метаболитов достаточно длинный — до 19 дней. Следовательно, измерение именно этих метаболитов используется для определения недостатка или дефицита витамина D. 25-гидроксивитамин D (D обозначает D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>) биологически инертен и намного менее активный, чем так называемый «активный метаболит» 1,25-дигидроксивитамин D. Под влиянием 1 $\alpha$ -гидроксилазы 25-гидроксивитамин D, называемый кальцитриол, гидроксилируется до вышеупомянутого 1,25-дигидроксивитамина D, называемого кальцитриол. Более 85 % циркулирующего 25-гидроксивитамина D гидроксилируется в почечных канальцах, а около 5 % — в других клетках, в том числе в моноцитах. Образующийся в почках кальцитриол осуществляет эндокринную функцию, тогда как кальцитриол, источником которого являются периферические ткани и клетки, обладает аутокринным и паракринным действием. Синтез кальцитриола в почках регулируется паратиреоидным гормоном, кальцием, фосфором и фактором роста фибробластов 23 (FGF 23). В то время как паратиреоидный гормон повышает активность 1 $\alpha$ -гидроксилазы, кальций, фосфор и фактор роста фибробластов 23 угнетают синтез кальцитриола. Кроме того, фактор роста фибробластов 23 увеличивает активность 24, 25-гидроксилазы и, следовательно, синтез 24, 25-гидроксивитамина D (рисунк).

### Оценка статуса витамина D

За последние 25 лет множество научных исследований показали связь между снижением концентрации кальцитриола в крови и смертностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями, переломами, сахарным диабетом, увеличением частоты некоторых злокачественных и аутоиммунных заболеваний [4]. Таким образом, стала очевидной необходимость определения статуса витамина D и критериев его недостатка. Согласно определению нескольких профессиональных сообществ дефицитом витамина D

считается уровень кальцитриола менее 20 нг/мл (< 50 нмоль/л), а недостатком — уровень кальцитриола от 20 до 29 нг/мл (50–60 нмоль/л) [4]. В последнее время в литературе можно найти множество различных статей относительно оптимального определения статуса витамина D [5]. Для этого существует несколько причин. Во-первых, до сих пор отсутствует стандартизованный метод измерения уровня кальцитриола. Во-вторых, основой оптимального уровня кальцитриола является уровень паратиреоидного гормона, точнее, его плато. Некоторые эксперты предлагают определять референсный интервал кальцитриола так же, как и другие референсные интервалы, т. е. как диапазон средних показателей у 95 % тестируемых в здоровой популяции. Наконец, что не менее важно, измеряемый кальцитриол представляет собой общий кальцитриол, 80 % из которого связано с ВДСБ, а другие 20 % — кальцитриол, связанный с альбумином, и свободный кальцитриол. Две последние формы являются биодоступными. К настоящему моменту, в связи с отсутствием биохимического метода, позволяющего определить концентрацию биодоступного кальцитриола, производится математический расчет. Вероятно, данная форма наиболее важна, по крайней мере для костного метаболизма и минерального обмена [5].

### Витамин D при ХБП

Помимо множества других осложнений, при ХБП происходит снижение концентрации кальцитриола и кальцитриола [6]. Нарушение метаболизма витамина D при ХБП в сочетании с гиперфосфатемией и гипокальциемией приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза. Более того, изменение витамина D при ХБП является одной из основных причин увеличения смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности пациентов с ХБП [7].

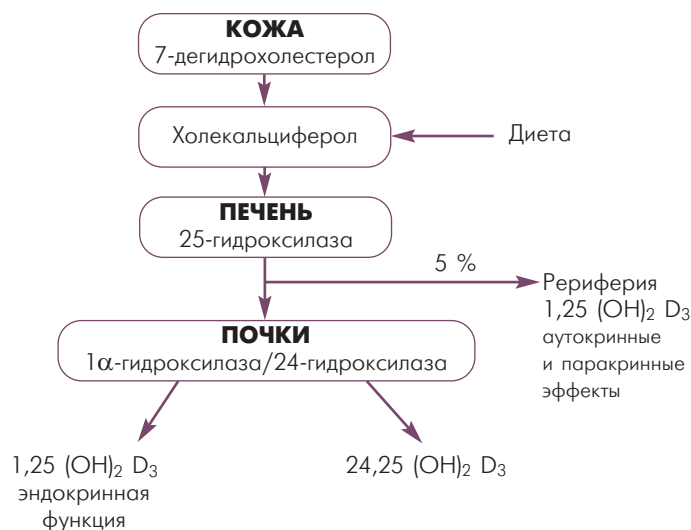
Существует несколько причин снижения уровня кальцитриола и кальцитриола при ХБП. Дефицит кальцитриола возникает в результате низкой инсоляции, торможения синтеза в коже, отсутствия в рационе

продуктов, богатых витамином D, и потери ВДСБ вследствие протеинурии. Причинами снижения уровня кальцитриола являются недостаток кальцитриола, снижение активности почечной 1 $\alpha$ -гидроксилазы, торможение активности почечной 1 $\alpha$ -гидроксилазы посредством гиперфосфатемии и фактора роста фибробластов 23, снижение эндотелиального накопления посредством рецептора мегалин и увеличение расщепления кальцитриола под воздействием паратиреоидного гормона и фактора роста фибробластов 23. При ХБП также возникает резистентность к кальцитриолу в связи с потерей рецепторов витамина D [8].

Основываясь на вышеуказанных критериях, распространенность дефицита витамина D при ХБП намного выше, чем в общей популяции. Согласно расчетам, она составляет до 80 % случаев. Дефицит витамина D распространен также на ранних стадиях ХБП и возникает до проявления других нарушений минерального обмена. Следует отметить, что не существует достоверной связи между заболеванием костей при ХБП и уровнем кальцитриола. В дополнение к другим факторам одним из объяснений может служить факт того, что измеряется уровень общего, но не биодоступного кальцитриола (см. выше по тексту). К настоящему моменту не существует клинических рекомендаций по времени и частоте исследования уровня кальцитриола у пациентов с ХБП.

### Терапевтическое применение витамина D при ХБП

Использование препаратов витамина D при ХБП известно в течение уже более 60 лет. Холекальциферол и кальцитриол первыми были применены при ХБП, а начиная с конца 1970-х гг. в клинической практике стал использоваться так называемый активный метаболит кальцитриола. С того времени были внедрены новые препараты с более или менее похожими преимуществами [9]. Несмотря на длительный период использования различных форм витамина D при ХБП, всё еще остается множество открытых



**Рисунок.** Метаболизм витамина D

вопросов относительно их применения: когда начинать, какой препарат использовать, пероральный нативный витамин D, активные метаболиты или так называемые аналоги [10]. Интересно, что в клинических рекомендациях KDIGO и Европейской группы по наилучшей практике при заболеваниях почек отсутствуют указания на конкретные препараты витамина D для использования при ХБП, т. е. рекомендованная терапевтическая стратегия не отличается от таковой в общей популяции. Практические рекомендации KDOQI 2003 г. содержат указание на эргокальциферол для перорального или внутривенного применения в дозе, соответствующей уровню кальцидиола. Опубликованы результаты нескольких исследований, демонстрирующих различные эффекты эргокальциферола или холекальциферола на уровень паратиреоидного гормона. По-видимому, у холекальциферола имеется ряд преимуществ при ХБП [11].

В клинической практике существует несколько форм витамина D: кальцитриол, парикальцитол, доксеркальциферол, 1- $\alpha$  кальцидиол и 22-оксакальцитриол. В большинстве практических рекомендаций решение о времени начала терапии, дозе и методе введения базируется на уровнях паратиреоидного гормона и кальция крови [12]. Следует отметить, что все активные формы витамина D не везде доступны

для применения и не меньше значение имеет существенная разница в их цене. В Хорватии, например, на основании доступных препаратов и международных практических рекомендаций разработана своя терапевтическая стратегия: у пациентов с уровнем паратиреоидного гормона 150–250 пг/мл и гипокальциемией начинают с низких доз кальцитриола, например 0,25–0,5 мкг перорально; если уровень паратиреоидного гормона выше, используются низкие дозы парикальцитола — 3–6 мкг перорально три раза в неделю. Если наблюдается тенденция повышения уровня паратиреоидного гормона, доза повышается, а если уровень паратиреоидного гормона выше 600 пг/мл, используется парикальцитол для внутривенного введения три раза в неделю в дозе не менее 15 мкг в неделю. В России доступны альфакальцидол, кальцитриол и парикальцитол для перорального и внутривенного введения. Средняя терапевтическая доза альфакальцидола составляет 0,5–1 мкг в сутки однократно, кальцитриол же рекомендовано назначать несколько раз в сутки. Необходимо контролировать уровень кальция в крови и проводить коррекцию дозы препарата в случае гиперкальциемии или гиперкальциурии. Пероральные формы одобрены для применения у пациентов с ХБП 3–4 стадии, у пациентов, находящихся на гемодиализе, предпочти-

телен парентеральный путь введения. Несмотря на наличие новых форм витамина D, предотвращение и лечение нарушений минерального обмена и костного метаболизма при ХБП до сих пор является трудной задачей.

В ежедневной практике могут быть полезны различные рекомендации, однако следует помнить о том, что они призваны информировать, но не диктовать, направлять, но не принуждать, поддерживать, но не ограничивать [13].

### Литература

1. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D // J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 471–478.
2. Pavlovic D, Josipovic J, Pavlovic N. Vitamin D and hypertension // Period Biol. 2011; 113: 299–302.
3. Katicic D, Josipovic J, Pavlovic D. Vitamin D i srcanoziline bolesti // Cardiol Croat. 2014; 9: 263–272.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency // N Engl J Med. 2007; 357: 266–281.
5. Holick MF. The D-lemma: to screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations // Clin Chem. 2010; 56 (5): 729–731.
6. Urena-Torres P, Metzger M, Haymann JP, Karras A, Boffa JJ, Flamant M, Vrtovnsnik F, Gauci C, Froissart M, Houillier P, Stengel B. NephroTest Study Group. Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD // Am J Kidney Dis. 2011; 58 (4): 544–553.
7. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease // Am J Nephrol. 2004; 24 (5): 503–510.
8. Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI. Vitamin D and chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD) // Bone Key reports. 2014; 3: 1–6.
9. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy // N Engl J Med. 2003; 349 (5): 446–456.
10. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials // Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6 (1): 50–62.
11. Del Valle E, Negri AL, Fradinger E, Canalis M, Bevione P, Curcelegui M, Bravo M, Puddu M, Marini A, Ryba J, Peri P, Rosa Diez G, Sintado L, Gottlieb E. Weekly high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency/insufficiency in hemodialysis patients: A pilot trial // Hemodialysis Inter. 2015; 19 (1): 60–65.
12. Melamed ML, Thadhani RI. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease // Clin J Am Soc Nephrol. 2012; 7 (2): 358–365.
13. Krumholz HA. The new cholesterol and blood pressure guidelines perspective on the path forward // JAMA. 2014; 311 (14): 1403–1405.