

ВИТАМИН Д И ПОЛИМОРФИЗМ КОСТНО- МИНЕРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП

Еремеева Л.Ф., Беркун А.В., Гуревич К.Я.,
Филипчук М.В., Гамова Л.Н.

Санкт-Петербург, 10.03.2022

■ МИНЕРАЛЬНЫЕ И КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (МКН-ХБП)

СИСТЕМНОЕ НАРУШЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО И КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА, ПРОЯВЛЯЮЩЕЕСЯ ПОСРЕДСТВОМ ОДНОГО ИЛИ КОМБИНАЦИЕЙ СЛЕДУЮЩИХ СОСТОЯНИЙ:

- ОТКЛОНЕНИЯМИ В МЕТАБОЛИЗМЕ ФОСФАТОВ, ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23, КАЛЬЦИЯ, ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА (ПТГ), ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ И ВИТАМИНА D;
- НАРУШЕНИЯМИ ОБНОВЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ, МИНЕРАЛИЗАЦИИ, ОБЪЕМА, ЛИНЕЙНОГО РОСТА И ПРОЧНОСТИ КОСТИ;
- КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ СОСУДОВ И/ИЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ.

Доклад Беркун А.В.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная

МКН-ХБП, НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, 2019

Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге

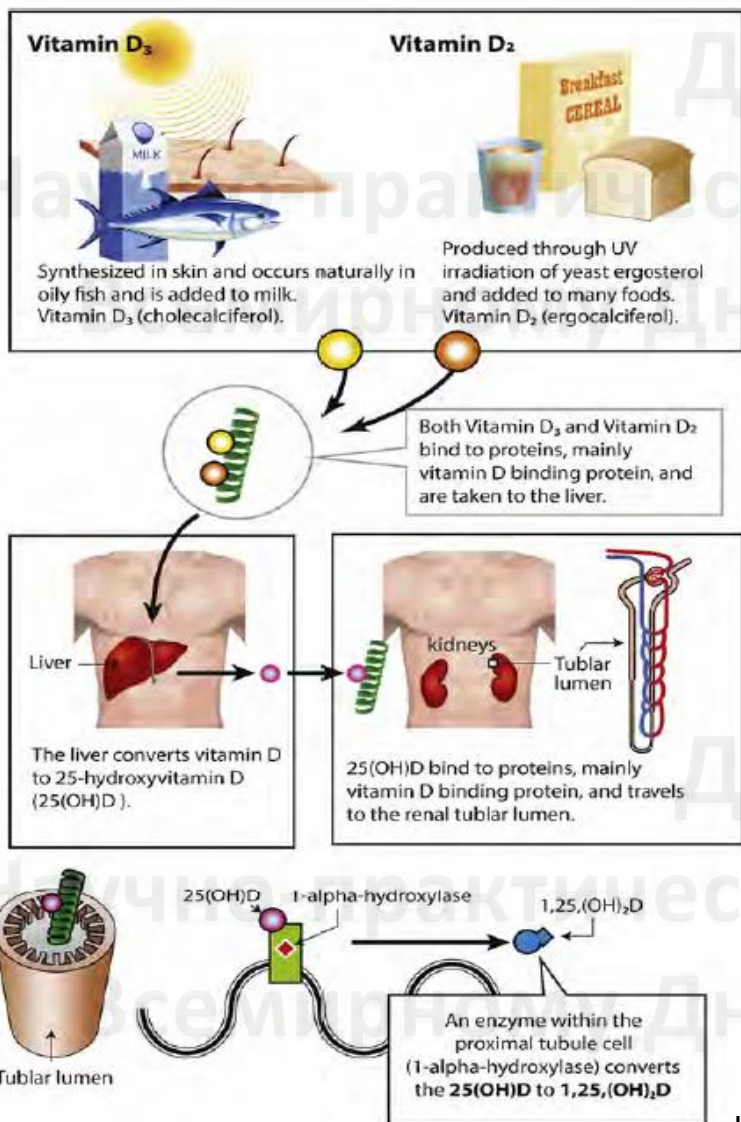
10 марта 2022

ВИТАМИН D

D1, D2, D3, D4, D5, НО ВИТАМИНЫ D2 И D3 ИМЕЮТ БОЛЕЕ ВАЖНОЕ БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ.

7DHC (холестерол)	Предшественник витамина D, образует его запас в коже.
D3 (холекальциферол)	В коже из холестерина под действием бета-УФ лучей образуется 80% витамина D3. Его 20% поступают в организм с пищей животного происхождения (рыбий жир, печень, яичный желток).
D2 (эргокальциферол)	Поступает в организм только с растительными продуктами (хлеб и др.)
25(OH)D3 (кальцидол)	В печени из обеих форм в результате гидроксилирования образуется 25-OH-D (кальцидол). Эта форма является депо- и транспортной и именно ее определяют в крови для установления уровня витамина D.
1,25(OH)D3 (кальцитриол)	Далее в почках при участии ПТГ происходит второе гидроксилирование и образование активной формы - 1,25-OH-D (кальцитриол). Он кальцитриол обеспечивает основные биологические эффекты витамина D в организме.

■ МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D. 25(OH)D VS 1,25(OH)2D



- 25(OH)D имеет более долгий период полужизни по сравнению с 1,25(OH)₂D и считается основным биомаркером запасов вит D, хотя пока не обосновано. Неизвестно, может ли он считаться биомаркером действия вит D.¹
- Вит D сохраняется в жировой ткани и когда человек теряет вес уровень 25(OH)D увеличивается.^{2,3}
- Измерение уровня вит D должно проводиться поздним летом и зимой, т.к. он имеет сезонные колебания, связанные с солнечным излучением.⁴
- Биологическая активность 1,25(OH)₂D не отражает общий статус вит D вследствие короткого периода полужизни и факта, что его образование связано не только с запасами вит D, но с продукцией 1α-гидролазой в почке, регулируемой PTH, FGF-23, уровнем P и Ca.¹
- Токсичность вит D сомнительна, т.к. сами повышенные уровни 25(OH)D и 1,25(OH)₂D индуцируют защитное ускорение их разрушения 24-гидроксилазой и FGF-23.^{5,6}
- При уровне 25(OH)D ≥ 120 нг/мл он прямо влияет на абсорбцию Ca.⁷

1. Holick MF. N Engl j Med 2007;357:266-281
2. Coupaye M et al. Obes Surg 2013;23:486-493
3. Tzotas T et al. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4251-4257
4. Elder GJ. Nephrol Carlton Vic 2007;12:90-94
5. Pervad F et al. Am J PhysiolRenal Physiol 2007;293:1577-1583
6. Sakaki T et al. Eur J Biochem 2000;267:6158-6165
7. Heaney RP et al. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:4111-4116

Kramer H et al. Am J Kidney Dis 2014;64:499-509

■ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ И ИНИЦИАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ/ДЕФИЦИТЕ 25(OH)D ПРИ ХБП

	KDOQI, 2003	ERBP, 2010	KDIGO, 2017
Популяция пациентов для исследования 25(OH) D	ХБП 3 и 4 ст, если ПТГ выше целевого диапазона	ХБП 3- 4 ст	ХБП 3-5D и 1-5T стадий
Пороговое значение для вмешательства	30 нг/мл	12,5 нг/мл	Нет
Методы коррекции 25(OH) D	При 25(OH) D менее 5 нг/мл – эргокальферол в дозе 50000МЕ /неделю 12 недель, затем 50000МЕ в течение 3 месяцев	Рекомендуется использовать холекальциферол или другие аналоги 25(OH)D, конкретная стратегия лечения не указана	Рекомендуются стратегии лечения, используемые в общей популяции; никаких конкретных рекомендаций для использования холекальциферола или эргокальциферола нет

■ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ХБП (2021)

3.4 ЛЕЧЕНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ

У пациентов с ХБП С3-С5Д и признаками ВГПТ рекомендуется корректировать недостаточность или дефицит 25-ОН витамина Д в крови назначением колекальциферола или эргокальциферола до начала лечения препаратами, относящимися к активаторам рецепторов витамина Д (альфакальцидол**, кальцитриол**, парикальцитол**; далее - АРВД), с целью снижения или контроля уровня иПТГ, а также снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности.

Для коррекции ВГПТ при недостаточности (20-29 нг/мл) и дефиците (<20 нг/мл) кальцидиола необходимо достижение, как минимум, концентрации >30 нг/мл, хотя некоторые данные указывают на желательность более высоких сывороточных концентраций (>40-50 нг/мл). Лечение нативным витамином Д (эргокальциферол, колекальциферол) следует прекратить, если концентрация 25-ОН витамина Д в сыворотке превышает 125 нмоль/л (>50 нг/мл) и/или когда уровень общего Са в сыворотке превышает 10,5 мг/дл.

■ ГРУППЫ ЛИЦ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТЯЖЕЛОГО ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D, КОТОРЫМ ПОКАЗАН БИОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ

Доклад Беркун А.В.

Заболевания костей	Рахит, Остеомаляция, Остеопороз
Гиперпаратиреоз	
Пожилые лица (>60 лет)	Падение в анамнезе; Низкоэнергетический перелом в анамнезе
Ожирение	Взрослые с ИМТ 30 кг/м ² и более;
Беременные и кормящие женщины, имеющие факторы риска или не желающие принимать профилактически препараты витамина D	
Дети и взрослые с темным оттенком кожи	Жители или выходцы из Азии, Индии, Африки

ГРУППЫ ЛИЦ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТЯЖЕЛОГО ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D, КОТОРЫМ ПОКАЗАН БИОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ

Доклад Беркун А.В.

Хроническая болезнь почек	СКФ <60 мл/мин
Печеночная недостаточность	стадии II-IV
Синдромы мальабсорбции	Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия) Бариатрические операции; Радиационный энтерит Муковисцидоз
Гранулематозные заболевания	Саркоидоз; Туберкулез; Гистоплазмоз; Бериллиоз Кокцидиомикоз
Лимфопролиферативные заболевания	лимфомы
Прием лекарственных препаратов	Глюкокортикоиды Антиретровирусные препараты Противогрибковые препараты Холестирамин Противоэпилептические препараты

НОРМА ВИТАМИН D

Выраженный дефицит витамина D , когда концентрация 25(OH)D < 10 нг/мл
Дефицит <20 нг/мл (50 нмоль/л),
Недостаточность - концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л),
Адекватные уровни как 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).

Кодирование по МКБ-10

E55 Недостаточность витамина D;
E55.9 Недостаточность витамина D неуточненная;
M83 Остеомалация у взрослых;

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Недостаточность витамина D, как определяемая уровнями 25(OH)D менее 30 нг/мл, имеет широкое распространение во всем мире.

- У женщин в постменопаузе составляет
 - 50% в Тайланде и Малазии,
 - 75% в США,
 - 74-83,2% в России,
 - 90% в Японии и Южной Корее.
- Выраженный дефицит витамина D (менее 10 нг/мл) очень распространен на Ближнем Востоке и Южной Азии, где средние уровни колеблются от 4 до 12 нг/мл.
- Консенсус семинара по рекомендациям по питанию с витамином D подсчитал, что более 50% пожилых людей испытывают дефицит витамина D. То же самое относится и к более молодому населению, даже в солнечных странах. Таким образом, считается, что более одного миллиарда человек во всем мире страдают от недостаточности или дефицита витамина D.

Дефицит витамина D у взрослых. Клинические рекомендации эндокринологов. 2016

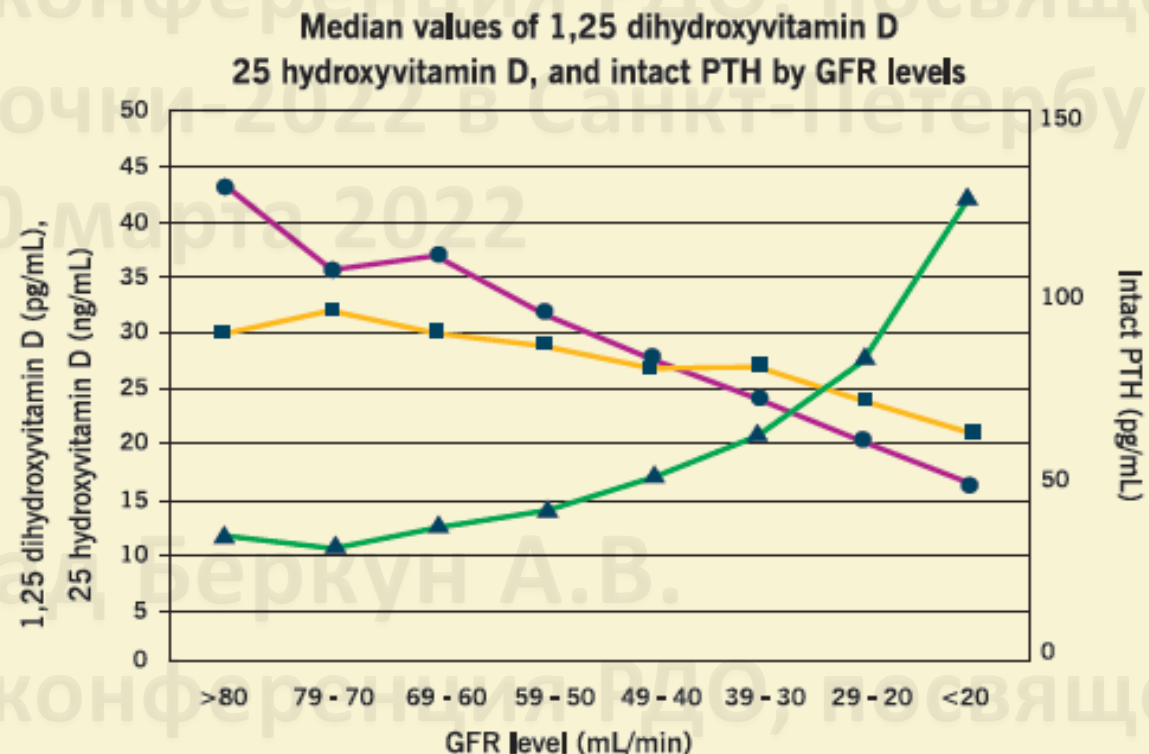
Henry, H.L.; Bouillon, R.; Norman, A.W.; Gallagher, J.C.; Lips, P.; Heaney, R.P.; Vieth, R.; Pettifor, J.M.; Dawson-Hughes, B.; Lamberg-Allardt, C.J.; et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2010**, *121*, 4–6.

Kumar, J.; Muntner, P.; Kaskel, F.J.; Hailpern, S.M.; Melamed, M.L. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics* **2009**, *124*, e362–e370.

УРОВНИ СКФ И 1.25(OH)₂D₃, 25(OH)D И ПТГ ПРИ ХБП

GFR Levels Associated With 1,25(OH)₂D₃, 25(OH)D and Intact PTH⁴

- 1,25 Dihydroxyvitamin D₃ (pg/mL)
- 25 hydroxyvitamin D₃ (ng/mL)
- ▲ Intact PTH (pg/mL)

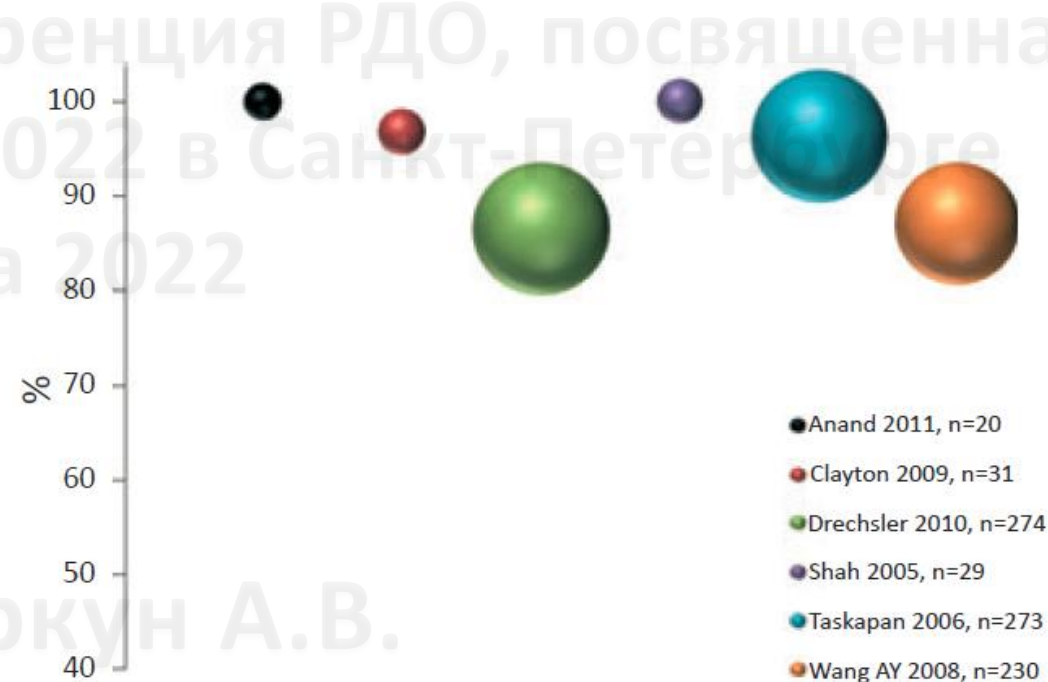
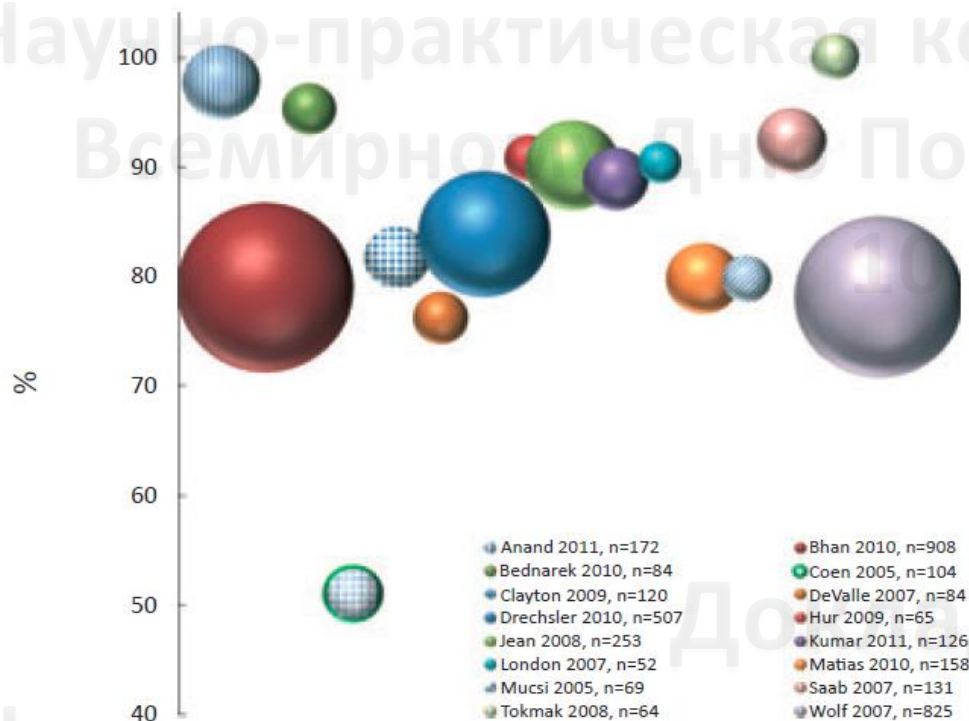


Levin A, et al.. *Kidney Int.* 2007;71:31-38

■ ВСТРЕЧАЕМОСТЬ (ПРЕВАЛЕНТНОСТЬ) ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ НА ДИАЛИЗЕ

Встречаемость дефицита вит D у ГД больных (в среднем 82% у 3722 больных)

Встречаемость дефицита вит D у ПД больных (в среднем 91% у 857 больных)



Научно-практическая конференция РДО, посвященная Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге 10 марта 2022

Доклад Беркун А.В.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Установлена связь между сывороточной концентрацией витамина D и риском развития атеросклероза, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и заболеванием периферических сосудов

Kim D.H., Sabour S., Sagar U.N., et al. Am J Cardiol 2008; 102:1540-4.

Kassi E., Adamopoulos C., Basdra E.K., Papavassiliou A.G. Circulation. 2013; 128: 2517-31

Использование витамина D уменьшает выраженность гломерулосклероза, гипертрофии клубочков, мезангиальной пролиферации и интерстициального фиброза, тем самым замедляя прогрессирование ХБП (Противовоспалительное и антифиброзное действие)

Tan X., Li Y., Liu Y. Journal of the American Society of Nephrology 2006; 17(2): 3382-93.

Tan X., Wen X., Liu Y. 2008; 19(9):1741-52

Связь витамина D и риском развития инфекционных (острые респираторные вирусные инфекции, туберкулез), хронических воспалительных (болезнь Крона), аллергических (бронхиальная астма), аутоиммунных (рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, псориаз) (участие витамина D в регулировании иммунного ответа организма).

Hayes C. E., Nashold F. E., Spach K. M., Pedersen L. B. Cellular and Molecular Biology 2003; 49(2): 277-300.

Asaka M., Iida H., Izumino K., Sasayama S. Nephron 1988; 49(4): 291-5.

Дудинская Е. Н., Ткачева О.Н. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2012; 11(3): 77-81.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Нейропротективное действие путем снижения концентрации ионов кальция в мозге, путем синтеза фактора роста нервов, нейротрофина, глиального нейротрофного фактора и нейротрофинового рецептора.

Brewer L.D., Thibault V., Chen K.C., et al. J Neurosci 2001; 21(1):98-108.

Ibi M., Sawada H., Nakanishi M., et al. Neuropharmacol 2001;40(6): 761-71

Chen K.B., Lin A.M., Chiu T.H. Ann N Y Acad Sci 2003; 993: 313-24..

Дефицит ассоциируется с риском развития паркинсонизма, рассеянного склероза, эпилепсии, аутизма, шизофрении, сезонно-эмоциональной лабильностью и рядом других заболеваний.

Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., et al. JAMA.-2006; 296(23):2832-8.

Kalueff A.V., Minasyan A., Keisala T., et al. Neurosci Lett 2006; 394: 69-73.

Cannell J.J. Med Hypotheses 2008; 70: 750-9.

McGrath J., Saari K., Hakko H., et al. Schizophr Res 2004; 67: 237-45.

Профилактический эффект в отношении риска развития онкологических заболеваний.

Welsh J. Journal of Bone and Mineral Research 2007; 22(2): 86-90.

Baldwin B. R., Timchenko N. A., Zahnow C. A. Molecular and Cellular Biology 2004; 24(9): 3682-91.

Zittermann A. British Journal of Nutrition. 2003; 89(5): 552-72.

Garland C.F. Ann. Epidemiol 2009; 19: 468-83.

Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Garland F.C. Annals of Epidemiology 2009; 19(7): 468-83.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о связи между длиной теломер и риском развития АГ, ХСН, атеросклероза, ИМ, СД, ожирения, инсульта, онкологических заболеваний.

(Теломеры- специализированные концевые районы линейной хромосомной ДНК, состоящие из многократно повторяющихся коротких последовательностей гексануклеотидов и специфических белков. Длина теломерного участка хромосомы человека составляет 5000- 20000 пар нуклеотидов. При длине теломер менее 2000 в клетке наступает резкое нарушение метаболических процессов, результатом чего является её гибель.

В этой связи становится актуальным поиск путей, благодаря которым удалось бы повлиять на **скорость укорочения** теломер, и тем самым предупредить развитие возраст-ассоциированных заболеваний и процессов старения.

Драпкина О.М., Шепель РН. Кардиология 2014; 54(4): 60-7.

Cappuccio F.P., D'Elia L., Strazzullo P., Miller M.A . Diabetes Care 2010; 33: 414-20.

Cappuccio F.P., Taggart F.M., Kandala N.B., et al. Sleep 2008; 31: 619-26.

Ikehara S., Iso H., Date C., et al. Sleep 2009; 32(3): 259-30.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D (ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ)

Одним из первых исследований, подтверждающим влияние витамина D на длину теломер, является работа под руководством J.B. Richards (2007 год)

Richards J.B., Valdes A.M., Gardner J.P., et al.. Am J Clin Nutr 2007; 86: 1420-1425..

N=2160 женщин (18 - 80 лет) (средний возраст - 49,4 года).

Установлена прямая корреляционная связь между концентрацией витамина D и длиной теломер лейкоцитов.

Разница в длине теломер у лиц с самой высокой ($124 \pm 37,3$ нмоль/л) и самой низкой ($40,9 \pm 11$ нмоль/л) концентрацией витамина D составила 107 пар оснований ($p=0,0009$), что эквивалентно **5 годам старения теломер** в исследуемой выборке пациентов.

Проанализирована субпопуляция 700 женщин, которые использовали добавки витамина D. У них длина теломер также оказалась больше, чем у тех кто не использовали, однако это различие не было статистически значимым.

Плейотропные эффекты витамина d, О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):227-233

■ ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D (ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ)

ПАЦИЕНТЫ, ПОЛУЧАЮЩИЕ ДИАЛИЗ

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, имеют меньшую длину теломер по сравнению с группой контроля.
Ramirez R., Carracedo J., Soriano S., et al. Am J Kidney Dis 2005; 45: 353-9.

Оценить потенциальную защитную роль активного витамина D в процессах изменения длины теломер при лечении ГД пациентов решили ученые во главе с M. Borras (2012 год)

Длина теломер у ГД пациентов

8,8±1,51 тыс. пар оснований

Группа контроля

10,48±2,92 тыс. пар оснований, p=0,0001

Пациенты на ЗПТ + витамин D

9,5±0,2 тыс. пар оснований

Пациенты на ЗПТ без витамин D

8,4±0,2 тыс. пар оснований, p=0,003.

Borras M., Panizo S., Sarro F., et al. Clin Ther 2012; 34: 849-56

■ ВИТАМИН D И МНОЖЕСТВЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ: ОБЩИЙ ОБЗОР СИСТЕМАТИЧЕСКИХ ОБЗОРОВ И МЕТА-АНАЛИЗОВ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

107 систематических обзоров литературы

74 мета-анализа наблюдательных исследований концентраций витамина D в плазме крови

87 мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований добавок витамина D.

На основании полученных данных можно предположить, что существует связь между концентрацией витамина D и

массой тела при рождении,

кариесом зубов у детей,

играет роль у матери в период беременности

концентрацией паратиреоидного гормона у пациентов с хронической болезнью почек, требующей диализа.

Весьма убедительных доказательств четкой роли витамина D не существует ни для одного результата. Для получения более точных выводов необходимы дальнейшие исследования и более тщательно разработанные исследования.

Theodoratou E., Tzoulaki I., Zgaga L., Ioannidis J.P. Vitamin D and multiple health outcomes. BMJ 2018

■ **VITAMIN D AND HEALTH OUTCOMES:
THEN CAME THE RANDOMIZED CLINICAL TRIALS.**

Доклад Беркун А.В.
Научно-практическая конференция РДО, посвященная
Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге
10 марта 2022

**Плейотропный эффект витамина D
подвергнут сомнению – по причине
смещения причинно-следственных
связей**

Доклад Беркун А.В.
Научно-практическая конференция РДО, посвященная
Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге
10 марта 2022

Lucas A., Wolf M. Vitamin D and Health Outcomes: Then Came the Randomized Clinical Trials. JAMA 2019

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА Д ПРИ ХБП

ПРИЧИНЫ ЭТОГО МНОГОФАКТОРНЫ:

- снижение активности почечной альфа –гидроксилазы что приводит к нарушению преобразования 25(OH)D в активный кальцитриол.
- снижение содержания 25(OH)D в сыворотке крови вследствие недостаточного образования витамина D в коже под воздействием инсоляции
- снижение содержания 25(OH)D в сыворотке крови вследствие уменьшения поступления в результате ограничений в диете, недостаточность питания, длительное парентеральное питание
- снижение содержания 25(OH)D в сыворотке крови вследствие
 - потери витамина D-связывающего белка при протеинурии,
 - потери 25(OH)D₃ с мочой при нефротическом синдроме
 - при проведение перитонеального диализа
 - относительно большого возраста пациентов с ХБП
 - снижения физической активности, ожирение
 - при сахарном диабете

■ ПРОБЛЕМЫ ПРИ ДЕФИЦИТЕ ВИТАМИНА Д ПРИ ХБП

- Вторичный гиперпаратиреоз Ketteler M., Martin K., Wolf M. et al. *Nephrol Dial Transplant.*-2012.-Vol.27.-P. 3270-3278
- Снижение минеральной плотности ткани Lee Y.H., Kim J.E., Roh Y.H et al. *J Clin Endocrinol Metab.*-2014.-Vol.99-P.3879-3888
- Мышечная слабость Bataille S., Landrier J., Astier J. et al. *J Ren Nutr.*-2016.-Vol.26.-P.45-52
- Увеличение риска переломов, метаболический синдром, резистентность к инсулину Ahmadi F., Damghani S., Lessan-Pezeshki M. et al. *Hemodial Int.*-2016.-Vol.-P.261-269
- Гипертрофия левого желудочка Lai S., Coppola B., Dimko M. et al. *Ren Fail.*-2014.-Vol.36.-P.58-64
- Сосудистая кальцификация Fusaro M., Gallieni M., Rebora P. et al. *J Nephrol.*-2016.-Vol.29.-P.419-426
- Когнитивные нарушения у пациентов на перитонеальном диализе
- Прогрессирование ХБП, в том числе у пациентов после трансплантации почки Hullett D. A., Cantorna M. T., Redaelli C. et al. *Transplantation* 1998; 66(7): 824-8Li L, Lin M., Krassilnikova M., Ostrow K., Bader A. at all *PLoS ONE*; 2014; 9(10)
- Повышенная смертность и госпитализации. В метаанализе Pilz et al. сообщили, что повышение уровня 25(ОН)D на 10 нг/мл было связано со снижением риска смертности на 14%. Прогноз у пациентов с ХБП, по-видимому, улучшается при приеме добавок витамина D. Pilz S., Iodice S., Zittermann A. et al. // *Am. J. Kidney Dis.*-2011.-Vol.58.-P.374-382
Zittermann A., Gummert F. J. Nonclassical Vitamin D actions. *Nutrients* 2010; 2(4).-P. 408-25
Pilz, S.; Iodice, S.; Zittermann, A.; Grant, W.B.; Gandini, S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: A meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Kidney Dis.* **2011**, 58, 374–382.

ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРИЕМ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

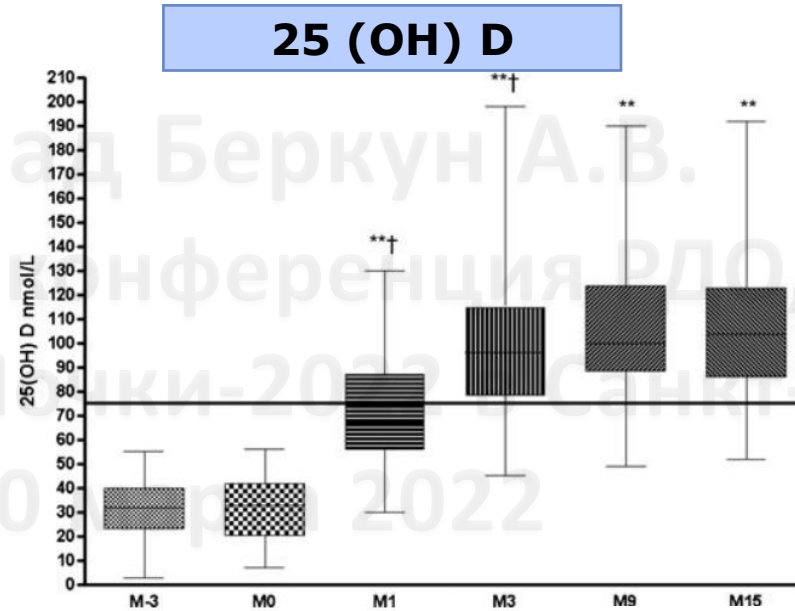
ГД n = 250 пациентов (рандомизировано 161, на конец исследования 107, из них Мужчин -56%, Сахарный диабет -36%)

(25 (ОН) D) в крови <75 нмоль/л
(<30нг/мл)

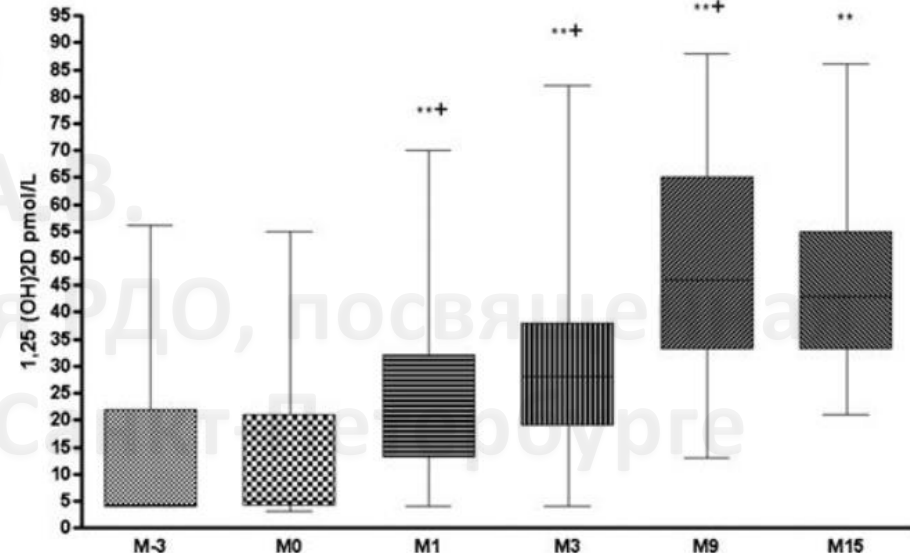
15-месячное проспективное исследование.

Критерии исключения:

- использование любых производных вит. D,
- использование цинакальцета и бисфосфонатов,
- неконтролируемая гиперкальциемия (> 2,55 ммоль / л),
- гиперфосфатемия (> 2 ммоль / л)
- тяжелый ВГТ (ПТГ > 600 пг/ мл).



1,25(ОН)2D



■ Диализное лечение - 3 раз по 5 или 8 часов. Полисульфонные мембраны с низким и высоким потоком - FX 8, 10 и FX 80, 100; Helixon (Fresenius). По сравнению с M0, при M15 диализат с концентрацией кальция 1,25 ммоль/л назначался чаще, чем диализат с концентрацией 1,75 ммоль / л

Months	M-3	M0	M1	M3	M9	M15
25(OH)D (nmol/L) (range)	31 ± 11 (3-55)	32 ± 13 (7-56)	68.3 ± 19 (30-130) ^{**} , [†]	97.7 ± 28 (45-198) ^{**} , [†]	105.7 ± 28 (49- 190) ^{**}	105.8 ± 27 (52-192) ^{**}
% 25(OH)D > 75 nmol/L	0	0	46 ^{**} , [†]	82 ^{**} , [†]	88 ^{**}	91 ^{**}
1,25(OH) ₂ D (pmol/L) (range)	14 ± 14 (4-56)	13.7 ± 14 (4- 55)	23.8 ± 14 (4-70) ^{**} , [†]	30.7 ± 14 (4-82) ^{**} , [†]	49.2 ± 17 (13-88) ^{**} , [†]	45 ± 13 ^{**} (21-86)
PTH (pg/mL) (median, inter- quartile range)	294 (180- 435)	295 (190- 450)	249 (158- 378) [*] , [†]	220 (113- 300) [*]	200 (145- 280) [*]	190 (110- 273) [*]

Заключение Ежемесячный пероральный прием холекальциферола (100 000 МЕ) был безопасным, эффективным, недорогим и простым методом коррекции дефицита витамина D почти у 90% пациентов. Отмечено незначительное снижение уровня ПТГ

■ НАТИВНЫЙ ВИТАМИН D И СЕЛЕКТИВНЫЙ АГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ

обсервационное проспективное
исследование ГД n = 54 пациента с
ХБП 2-4 ст.

1 этап – 16 недель

2 этап - 24 недели

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Параметр	ХБП 2 ст.	ХБП 3 ст.	ХБП 4 ст.
количество пациентов	17	19	18
возраст, лет	50,3±10,5	49,6±8,9	56,7±9,6
25(OH)D, нг/мл	17,3±6,8	15,8±5,9	12,6±5,7
дефицит 25(OH)D, n (%)	11 (64,7)	17 (80,95)	16 (84,2)
ПТГ, пг/мл	78,1±10,8	99,6±19,3	185,3±31,2
скоррСа, ммоль/л	2,35±0,04	2,23±0,09	2,19±0,04
фосфор, ммоль/л	1,1±0,08	1,25±0,05	1,39±0,07
креатинин, мкмоль/л	79,3±4,1	121±5,8	189,3±7,8
кальций суточной мочи, ммоль/сут	4,7±0,08	3,4±0,05	2,39±0,07

Примечание: скоррСа – сывороточный общий кальций, скорректированный на уровень альбумина

Егшанян Л.В., Мокрышева Н.Г. Остеопороз и остеопатии. 2018; 21 (2) ; 12-22

■ НАТИВНЫЙ ВИТАМИН D И СЕЛЕКТИВНЫЙ АГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ

Прием холекальциферола - 50.000 МЕ/неделю с дальнейшим переходом на 14.000 МЕ/неделю.

Если отмечали резистентный ВГПТ на фоне компенсации субоптимальных уровней 25(OH)D, недельная доза холекальциферола увеличивалась до 30.000 МЕ / неделю.

При отсутствии эффективности через 24 недели был совместный прием холекальциферола 7000 МЕ/неделю и парикальцитола по 1 мкг 1 раз/ день - 16 недель.

ХБП 2 ст,			ХБП 3 ст,			ХБП 4 ст,		
25(OH)D, нг/мл, Исходно/через 8 недель								
17,3±6,8	28,3±5,7	p <0,05	15,8±5,9	24,9±4,4	p <0,05	12,6±5,7	24,1±4,2	p <0,05
Сывороточный общий кальций, скорректированный на уровень альбумина, ммоль/л Исходно/через 8 недель								
2,35± 0,04	2,33± 0,07	p >0,05	2,23±0,09	2,26± 0,08	p >0,05	2,19±0,04	2,21± 0,02	p >0,05
Кальций в суточной моче, ммоль/сут Исходно/через 8 недель								
4,7±0,08	4,84± 0,09	p >0,05	3,4±0,05	3,5±0,04	p >0,05	2,39±0,07	2,42± 0,06	p >0,05
Сывороточный фосфор, ммоль/л Исходно/через 8 недель								
1,1±0,08	1,02± 0,07	p >0,05	1,25± 0,05	1,29± 0,06	p >0,05	1,39±0,07	1,38± 0,05	p <0,05
Креатинин крови, мкмоль/л Исходно/через 8 недель								
79,3±4,1	80,1±3,2	p >0,05	121±5,8	120,4± 6,6	p >0,05	189,3±7,8	188,2± 8,9	p >0,05
ПТГ, пг/мл Исходно/через 8 недель								
78,1± 18,3	70,3± 19,9	p >0,05	99,6±19,3	84,3± 17,1	p >0,05	185,3±31,2	181±17,6	p >0,05

Егшанян Л.В., Мокрышева Н.Г. Остеопороз и остеопатии. 2018; 21 (2) ; 12-22

■ ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

N= 158 ГД пациентов, годичное проспективное исследование.

25 (ОН)D и 1,25(ОН) 2D измеряли два раза с интервалом в 6 месяцев (конец зимы и лето, соответственно) и через 6 месяцев приема холекальциферола.

Вигантол – 1 или 3 раза в неделю, после каждого сеанса ГД.

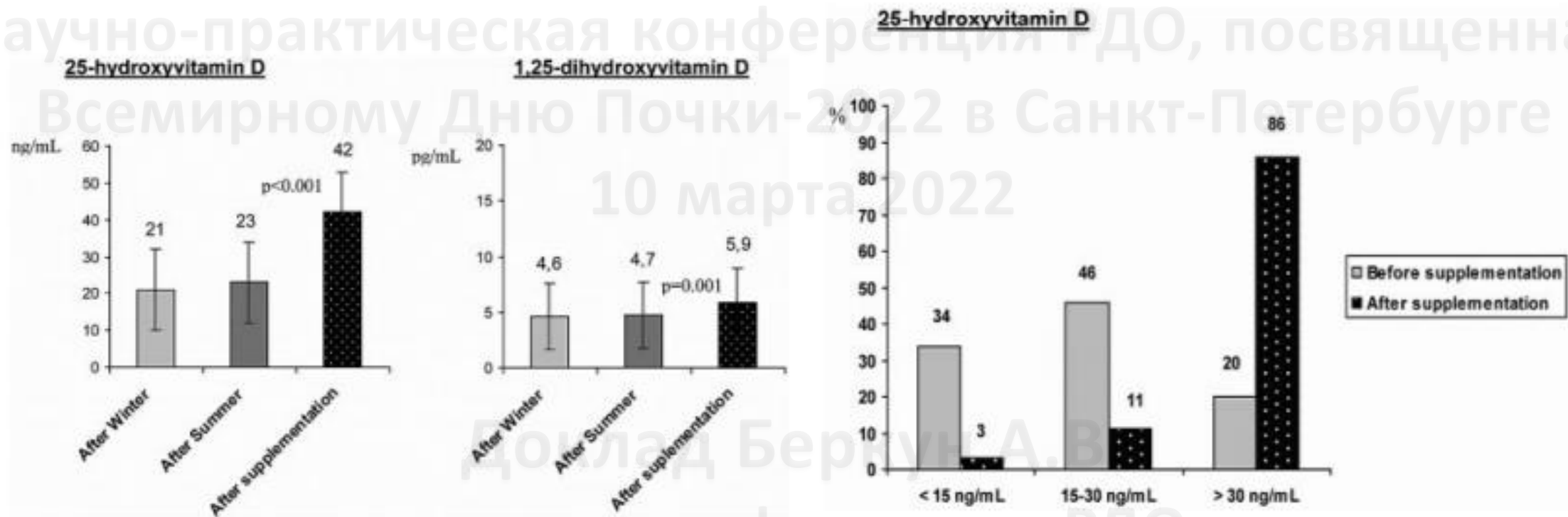
50 000 МЕ (2,5 мл) один раз в неделю для пациентов с уровнем 25 (ОН)D <15 нг/мл,

10 000 МЕ(0,5 мл) один раз в неделю, когда 25 (ОН)D был между 16 и 30 нг/мл,

2 000 МЕ три раза в неделю, когда уровни >30 нг/мл.

Matias P.J., Cristina Jorge C, Ferreira C. et al., CJASN May 2010, 5 (5) 905-911

ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ



Matias P.J., Cristina Jorge C, Ferreira C. et al., CJASN May 2010, 5 (5) 905-911

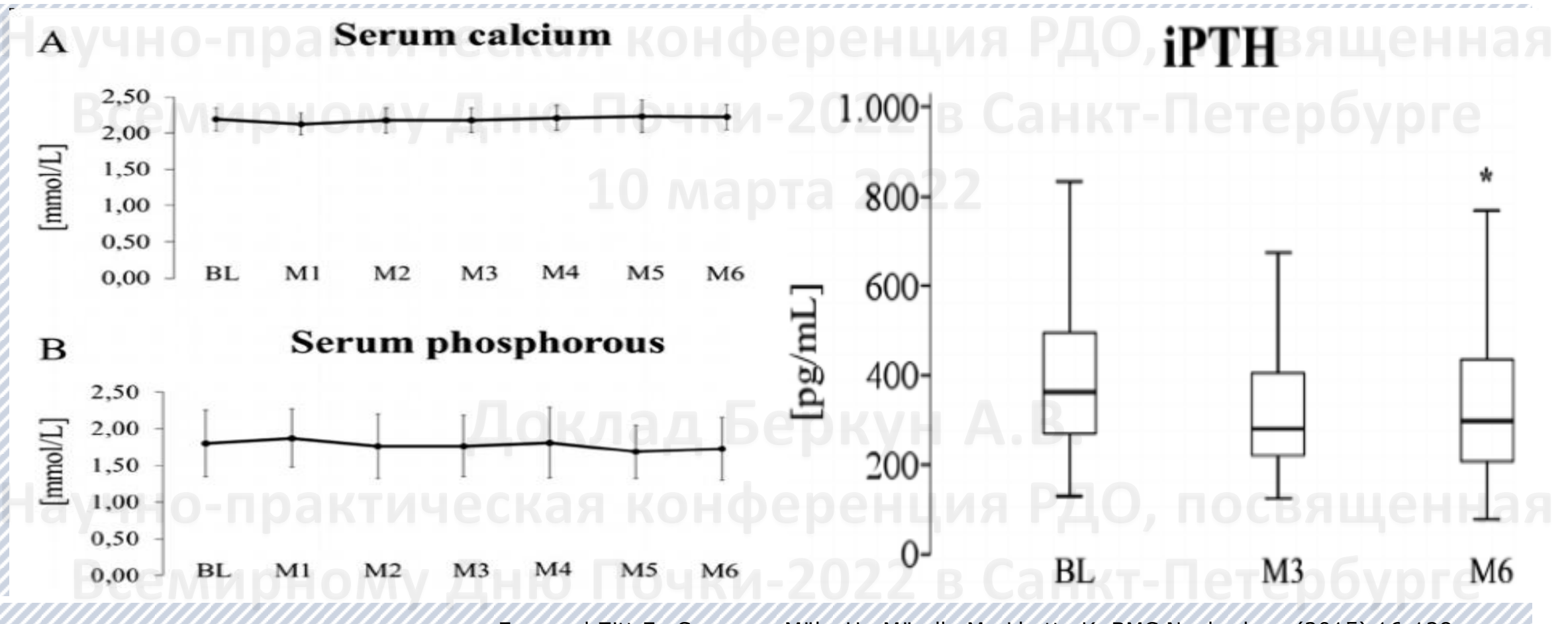
■ ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

- Холекальциферол корригирует дефицит витамина D без очевидной токсичности.
- Улучшается контроль минерального обмена с меньшим использованием активного витамина D, уменьшились воспалительные параметры с уменьшением потребления ЭПО, снизился индекс массы левого желудочка
- Эти эффекты могут быть связаны с прямым действием 25(OH)D на клетки-мишени и/или с персистирующим почечным или внепочечным гидроксированием.
- Предлагается добавление холекальциферола для гемодиализных пациентов, хотя влияние на заболеваемость и смертность должно быть подтверждено в рандомизированных, контролируемых и более длительных последующих исследованиях.

Paricalcitol (%)	44	33	<0.001
Paricalcitol dosage ($\mu\text{g}/\text{wk}$; mean \pm SD)	7.2 \pm 4.5	6.0 \pm 4.1	<0.001
Sevelamer (%)	66	48	<0.001
Sevelamer dosage (mg/d; mean \pm SD)	3738 \pm 1761	3284 \pm 1391	
Darbepoietin (%)	91	89	NS
Darbepoietin dosage ($\mu\text{g}/\text{kg}$ per wk per g/dl)	0.042	0.033	0.013
LVMi (g/m^2 ; mean \pm SD)	134 \pm 31	121 \pm 32	0.01

Matias P.J., Cristina Jorge C, Ferreira C. et al., CJASN May 2010, 5 (5) 905-911

EFFICACY AND SAFETY OF BODY WEIGHT-ADAPTED ORAL CHOLECALCIFEROL SUBSTITUTION IN DIALYSIS PATIENTS WITH VITAMIN D DEFICIENCY



Emanuel Zitt E., Sprenger-Mähr H., Mündle M., Lhotta K. BMC Nephrology (2015) 16:128

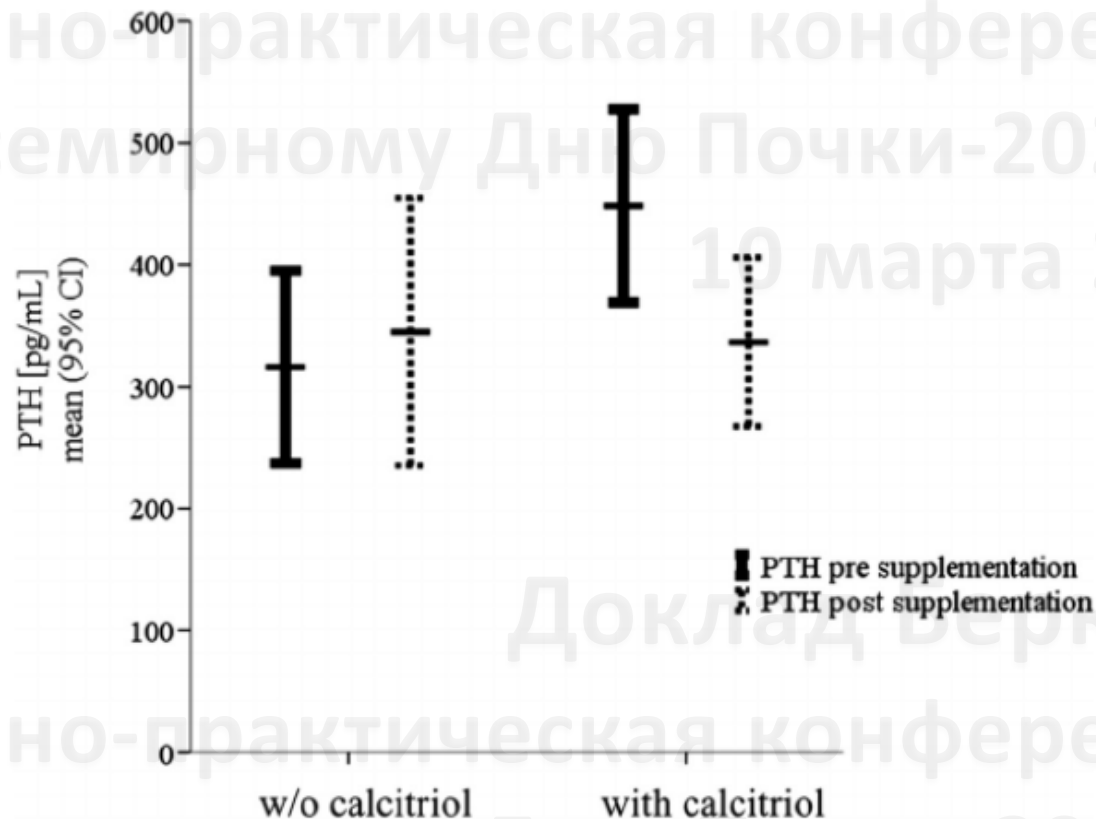
EFFICACY AND SAFETY OF BODY WEIGHT-ADAPTED ORAL CHOLECALCIFEROL SUBSTITUTION IN DIALYSIS PATIENTS WITH VITAMIN D DEFICIENCY

Доклад Беркун А.В.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная

Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге
10 марта 2022

У пациентов, получавших и кальцитриол и холекальциферол, наблюдалось более выраженное снижение ПТГ



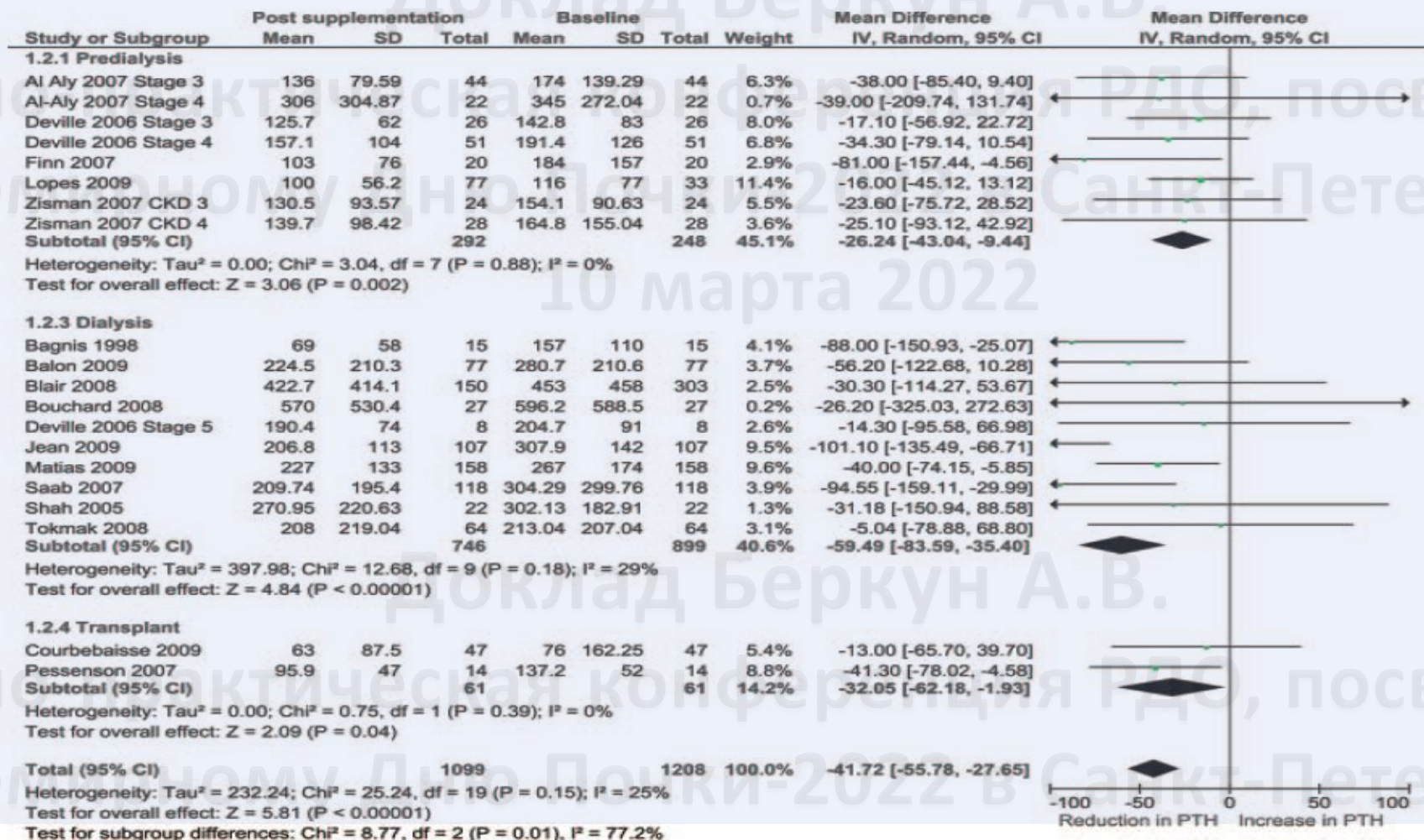
Доклад Беркун А.В.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная

Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге
10 марта 2022

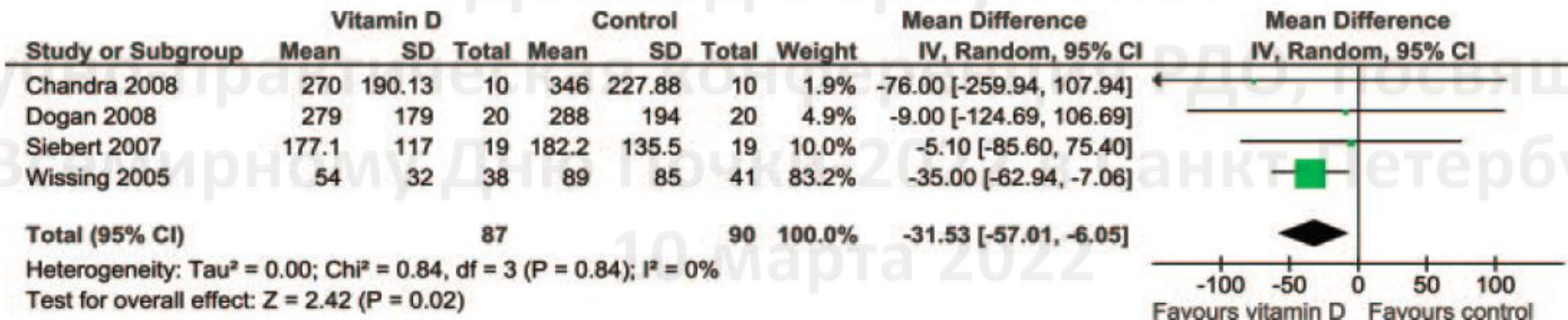
Emanuel Zitt E., Sprenger-Mähr H., Mündle M., Lhotta K. BMC Nephrology (2015) 16:128

ВЛИЯНИЕ ВОСПОЛНЕНИЯ ВИТ D НА УРОВЕНЬ PTH В ОБСЕРВАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ



Влияние восполнения вит D на уровень РТН в контролируемых исследованиях

NephroCare



Восполнение витамина D повышает уровни 25(OH)D и 1,25(OH)₂D без увеличения риска гиперкальцемии и гиперфосфатемии, однако приводит ли это восполнение к улучшению сердечно-сосудистых и костных нарушений и исходов нуждается в дальнейшем изучении

Сочетание дефицита витамина D и ХБП 3-4 степени связано с низкой минеральной плотностью костей и ухудшением микроархитектоники бедренной кости:

NephroCare

результаты исследования KNHANES 2008-2011.

Цель: определить комбинированное влияние дефицита витамина D и ХБП на МПК у пожилых людей и их взаимосвязь с саркопенией и уровнями ПТГ.

Дизайн: кросс-секционное исследование с репрезентативными на национальном уровне выборками из 6949 субъектов в возрасте 55 лет и старше из корейских национальных обследований здоровья и питания, проведенных в период с 2008 по 2011 год.

Исследовательская популяция была разделена на четыре группы в зависимости от уровня витамина D и статуса ХБП. Оценивали комбинированную ассоциацию ХБП и дефицита витамина D [25(OH)D < 20 нг/мл] с остеопенией или остеопорозом, а также статус ПТГ и саркопенический индекс (масса скелетных мышц в процентах от массы тела, масса скелетных мышц на вес в качестве меры саркопении).

Результаты: МПК всего бедра и шейки бедра, а также геометрия бедренной кости заметно ухудшились у пациентов с ХБП 3 и 4 стадии с дефицитом витамина D по сравнению с другими группами. Независимо от пола, у этих субъектов также были более высокие уровни ПТГ и повышенная распространенность саркопении. Сочетание ХБП 3-4 ст. и дефицита витамина D в значительной степени ассоциировано с низкой МПК в гериатрической популяции, связано с гиперпаратиреозом и саркопенией.

Lee, Y.H.; Kim, J.E.; Roh, Y.H.; Choi, H.R.; Rhee, Y.; Kang, D.R.; Lim, S.K. The combination of vitamin D deficiency and mild to moderate chronic kidney disease is associated with low bone mineral density and deteriorated femoral microarchitecture: Results from the KNHANES 2008-2011. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014, 99, 3879–3888.

Связь между 25-гидроксивитамином D, соматической мышечной слабостью и риском падений при терминальной стадии почечной недостаточности

NephroCare

Цель: проверка гипотезы о том, что уровни 25ОНD могут быть независимо связаны с риском падений при ХБП-5D.

Дизайн и пациенты: Кросс-секционное исследование 25 пациентов с ХБП-5D с преддиализным измерением 25ОНD, 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(ОН)(2)D) и интактного паратиреоидного гормона (iPTH). Риск падений оценивали по силе четырехглавой мышцы бедра, тесту FallsScreen((с)) (FST), шкале баланса Берга (BBS), тесту на время «вверх и вперед» (TUG), модифицированному индексу Бартеля (MBI) и шкале эффективности падения (FES).

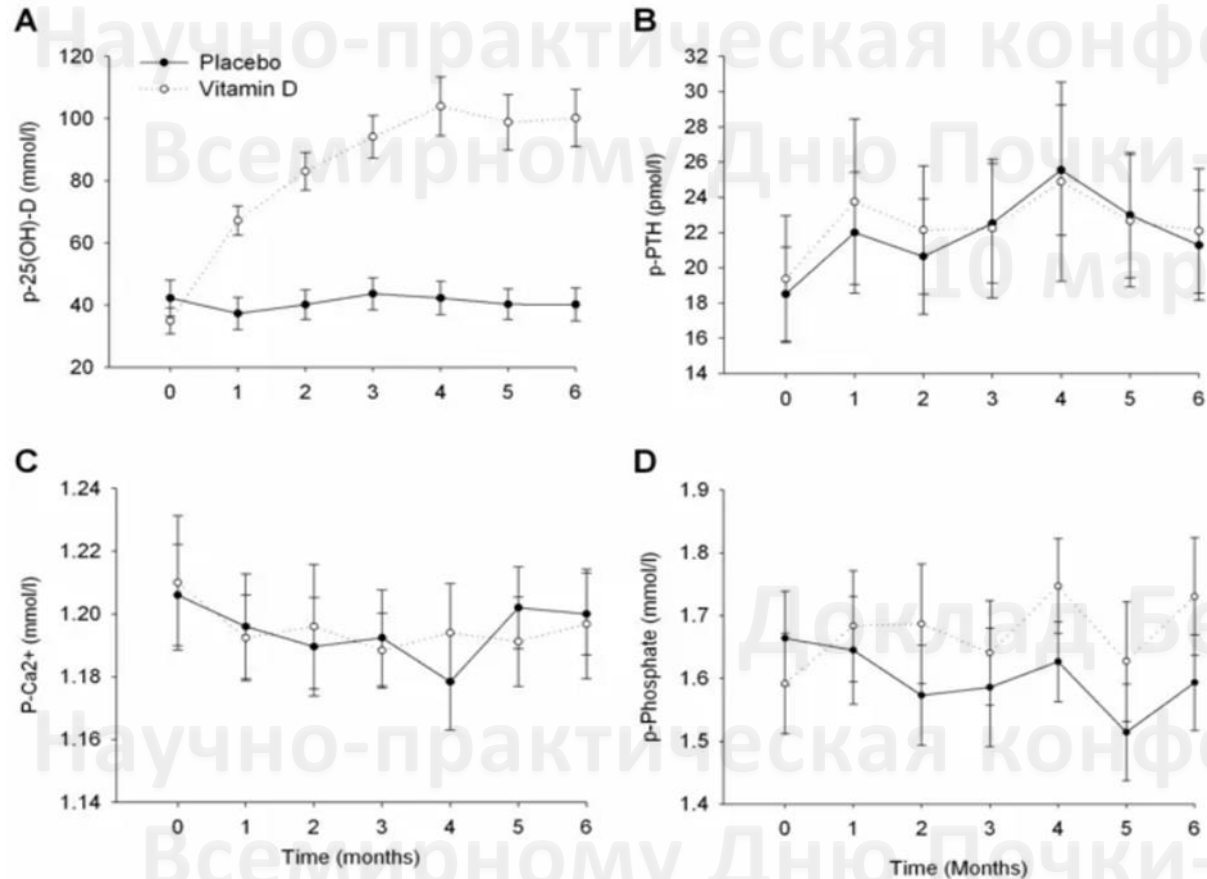
Результаты: Средний возраст составил $69,8 \pm 12,1$ года, а среднее время на диализе — 3,1 года. Медиана уровня 25ОНD составила 55,3 нмоль/л (диапазон 20,8–125,8 нмоль/л). Мышечная сила значительно положительно коррелировала с 25ОНD ($P = 0,024$), но не с 1,25(ОН)(2)D ($P = 0,477$) или ПТГ ($P = 0,461$). Была отмечена статистически значимая корреляция между уровнями 25ОНD и FST ($P = 0,028$) плюс MBI ($P = 0,0046$). Между риском падений и уровнем 1,25(ОН)(2)D или ПТГ достоверной корреляции выявлено не было.

Выводы: Субоптимальные уровни 25ОНD при ХБП-5D связаны со снижением силы четырехглавой мышцы бедра и повышенным риском падений. 25ОНD может быть более важным, чем активный почечный метаболит 1,25(ОН)(2)D, для мышечной силы, что влияет на выбор витамина D и цели его приема. Необходимы дальнейшие исследования для изучения эффективности добавок кальциферола в отношении частоты падений при ХБП-5D.

Сердечно-сосудистые эффекты лечения холекальциферолом диализных пациентов-рандомизированное контролируемое исследование

NephroCare

Figure 2



- не отмечено улучшение АД
- Не отмечено улучшение сердечной функции и артериальной регидности.
- Авторы не обнаружили благотворного эффекта от приема холекальциферола, но и не отрицают положительные моменты от приема холекальциферола, но для этого необходимы дальнейшие исследования.

Сосудистая кальцификация и уровни 25-гидроксивитамина D у недиализных пациентов с хронической болезнью почек 4 и 5 стадии

NephroCare

Цель: оценка взаимосвязи между уровнями 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови и кальцификацией сосудов, оцененной с помощью рентгеновских снимков, у преддиализных пациентов с ХБП 4 и 5 стадии.

Методы: перекрестное исследование с участием 210 пациентов с ХБП 4 и 5 стадии, до начала ЗПТ. Возраст пациентов $63,5 \pm 13$ лет, 60,5% мужчин, 64,8% диабетиков и 47,1% с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Рентгеновские снимки таза, рук и боковых отделов поясничного отдела позвоночника были изучены для расчета полуколичественной оценки кальцификации сосудов, по шкалам Adragao и Kaupila.

Результаты: Кальцификация по шкале Adragao выявлена у 57,1% пациентов, по шкале Kaupila у 54,3%. Более высокие показатели кальцификации сосудов были связаны с пожилым возрастом, диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и более низкими уровнями 25(OH)D. Большинство пациентов имели дефицит (27,8%) или недостаточность 53,7% 25(OH)D. Многофакторный анализ показал, что возраст, диабет и сердечно-сосудистые заболевания были напрямую связаны, а уровни 25(OH)D обратно пропорциональны кальцификации сосудов. Выявлена независимая и отрицательная связь между уровнями 25(OH)D в сыворотке крови и кальцификацией сосудов.

■ ПРИМЕНЕНИЕ НАТИВНЫХ ФОРМ ВИТАМИНА D (НАШИ ДАННЫЕ)

Доклад Беркун А.В.

N= 570 пациентов (в возрасте 22-83 года)

Стаж ЗПТ от 3 мес до 17 лет

Диализная терапия в 2018 / 2019 годах – ГДФ 77,7%/ 87,5%
и ГД 22,3% /12,5%

Три группы пациентов по уровню 25(OH)D за 2018 и за 2019 годы

1 группа	<20 нг/мл
2 группа	20-29 нг/мл
3 группа	>30 нг/мл

Доклад Беркун А.В.

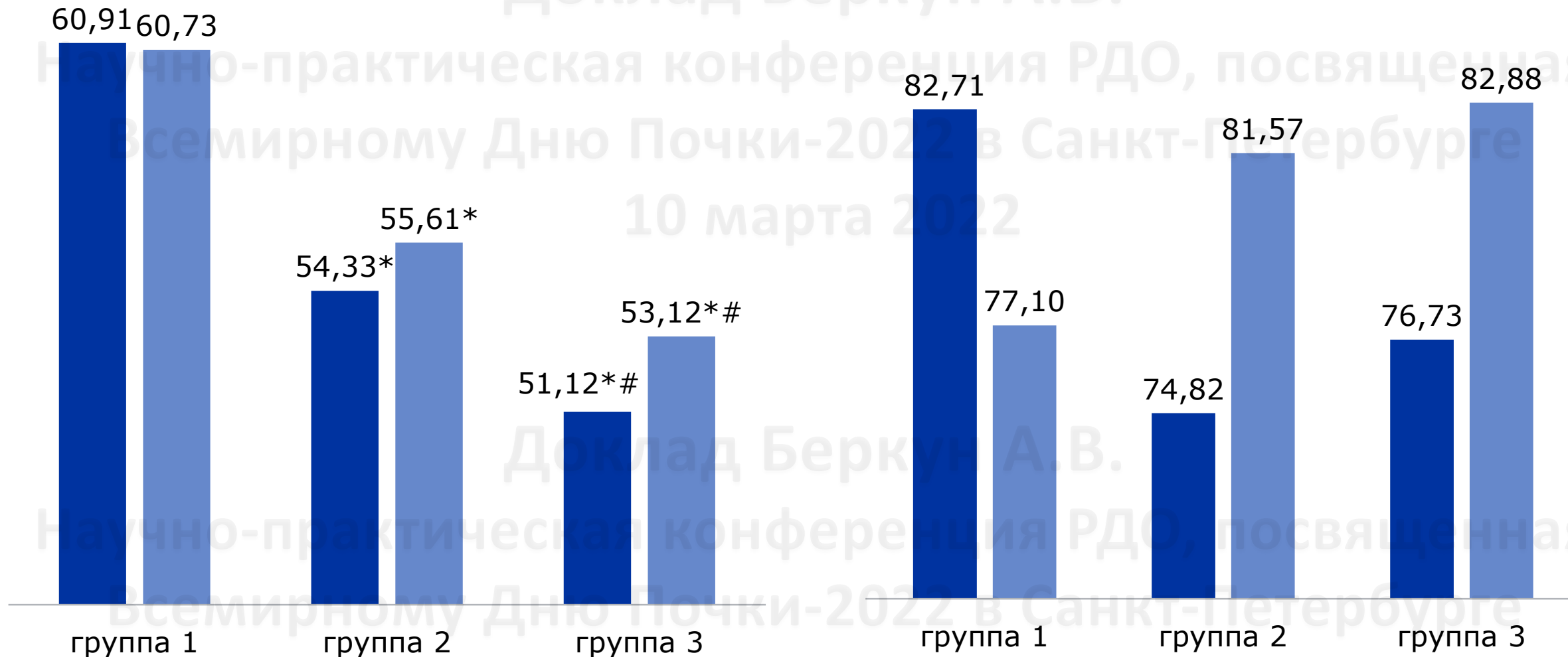
Научно-практическая конференция РДО, посвященная
Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге

10 марта 2022

ВОЗРАСТ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗПТ (НАШИ ДАННЫЕ)

Возраст пациентов, лет

Продолжительность ЗПТ, мес



* P < 0,05 по отношению к первой группе, # P < 0,05 по отношению ко второй группе

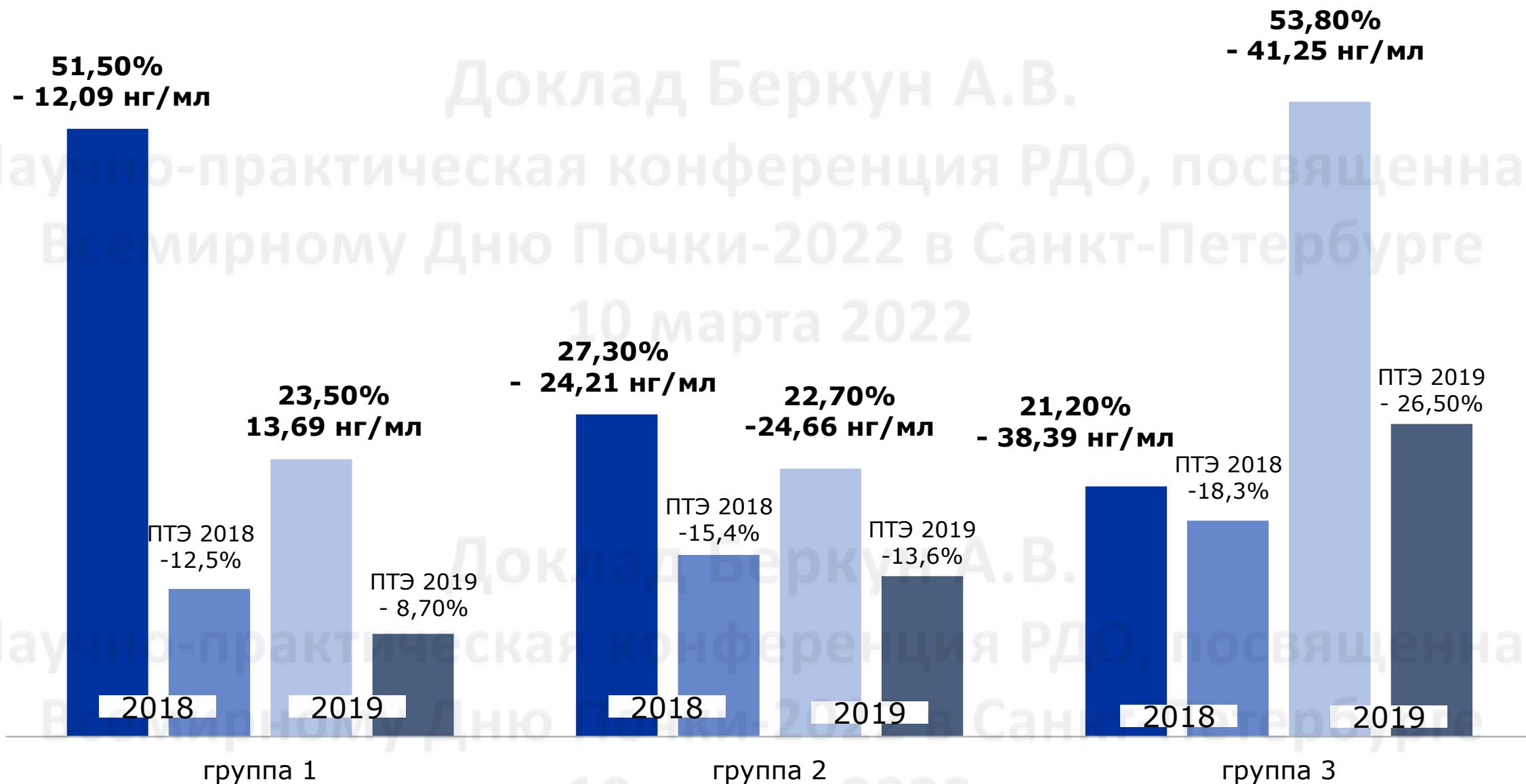
■ КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ (В 2018 И В 2019 ГОДА, СООТВЕТСТВЕННО) (НАШИ ДАННЫЕ)

Доклад Беркун А.В.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная
Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге
10 марта 2022

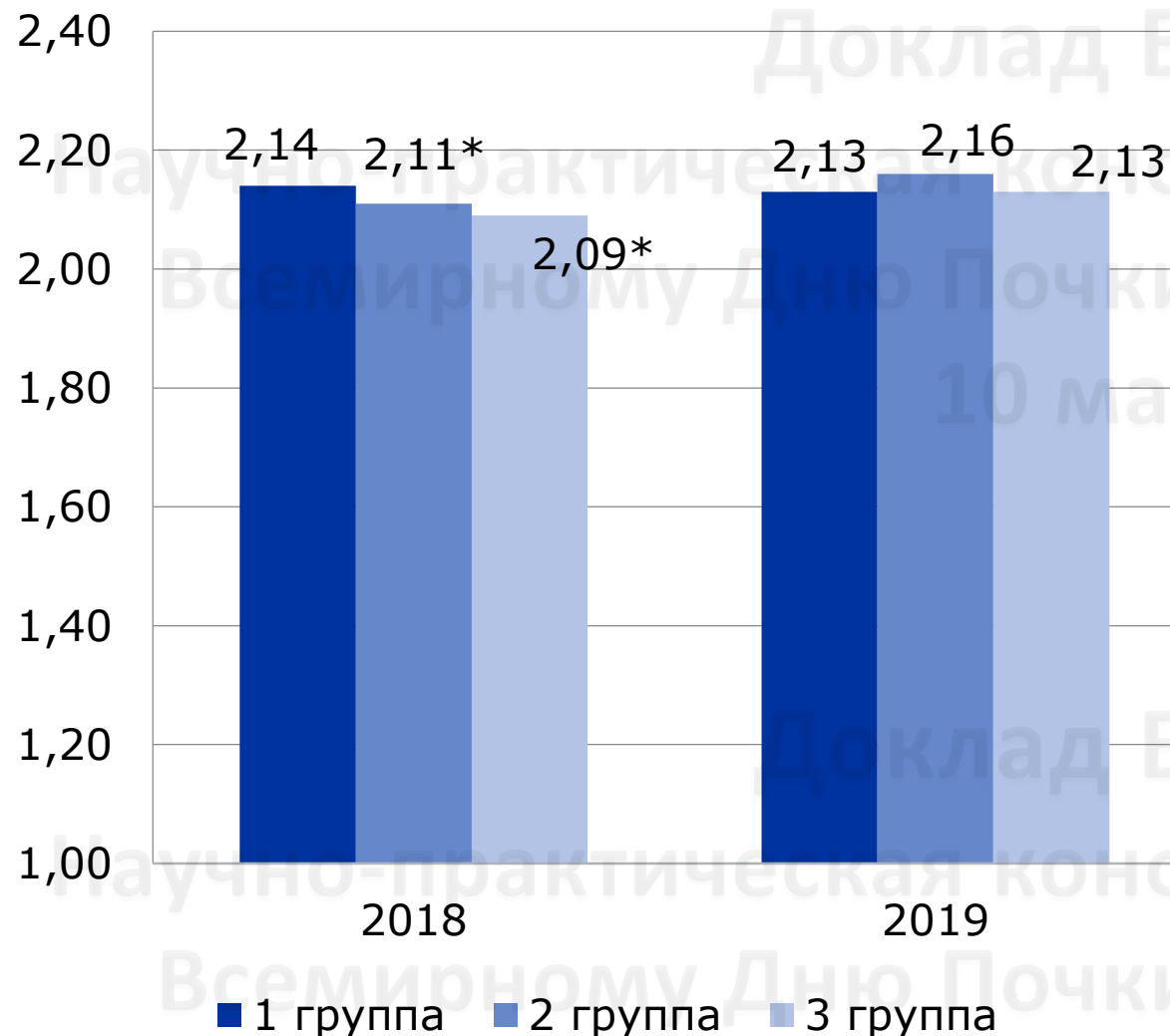


УРОВНИ ВИТАМИНА D И ПТЭ (НАШИ ДАННЫЕ)

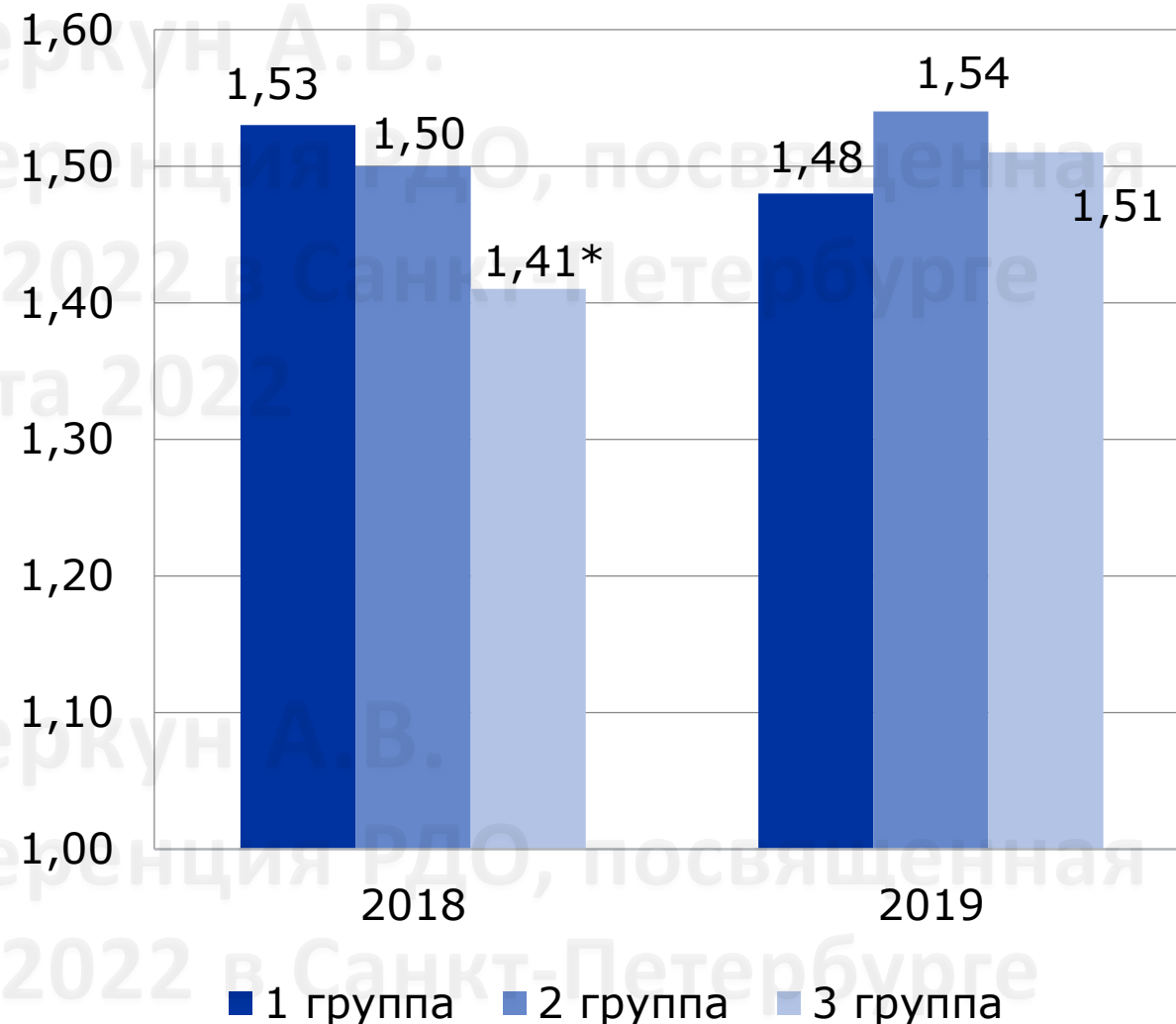


УРОВЕНЬ КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА (НАШИ ДАННЫЕ)

Корригированный кальций, ммоль/л



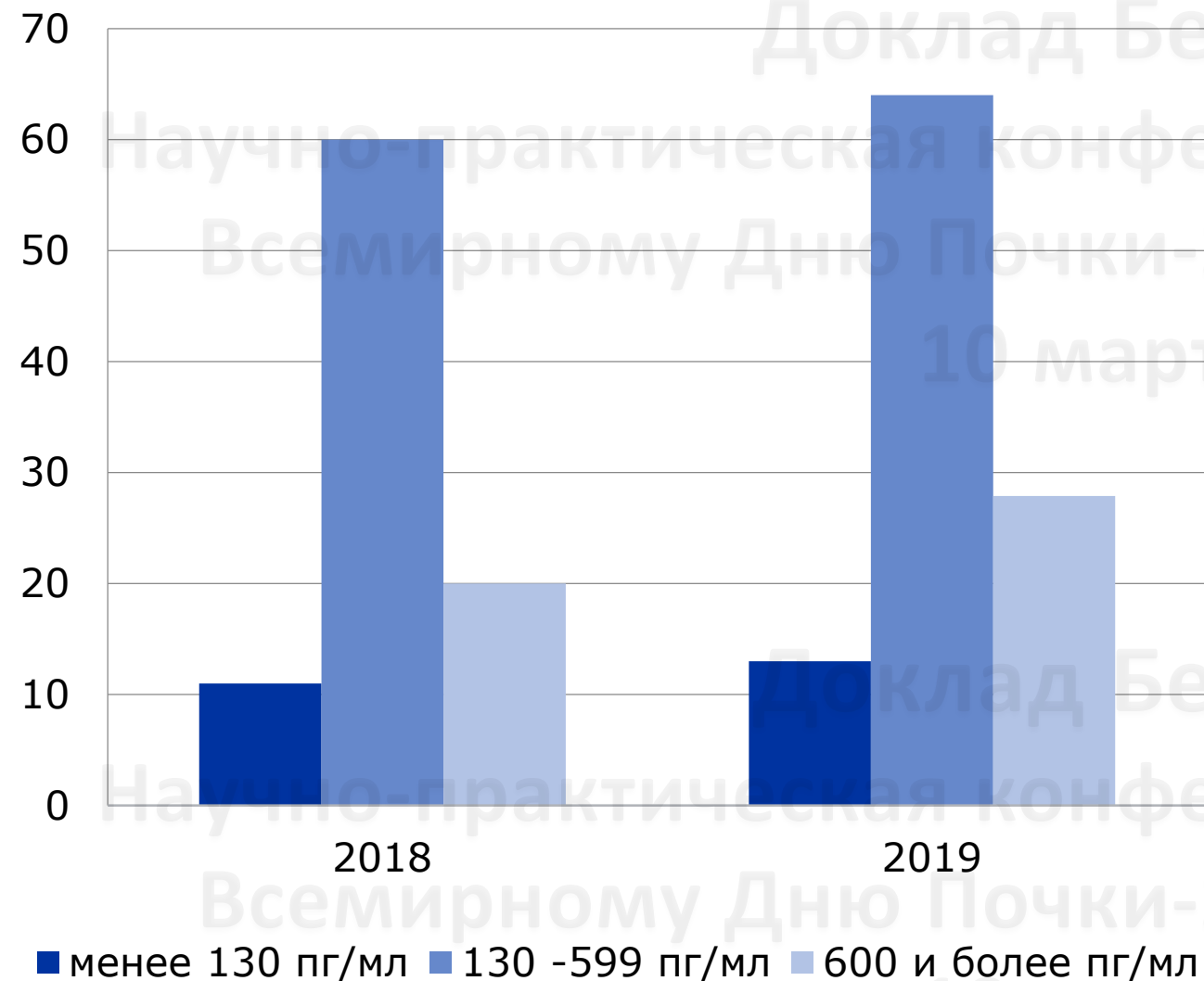
Неорганический фосфор, ммоль/л



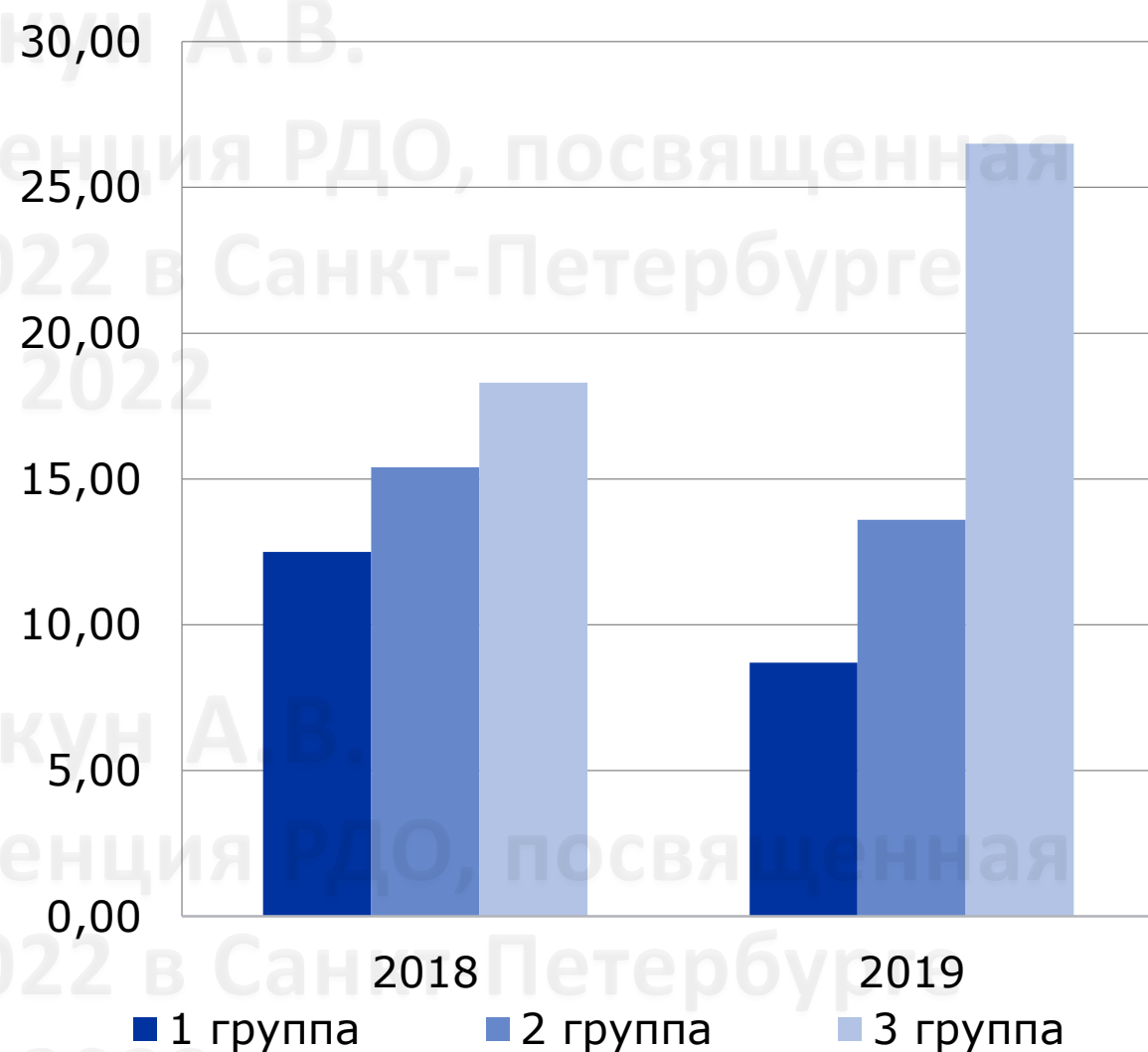
* $P < 0,05$ по отношению к первой группе, # $P < 0,05$ по отношению ко второй группе

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО УРОВНЮ ПТГ И ПТЭ (НАШИ ДАННЫЕ)

ПТГ (%)



ПТЭ в данных группах (%)



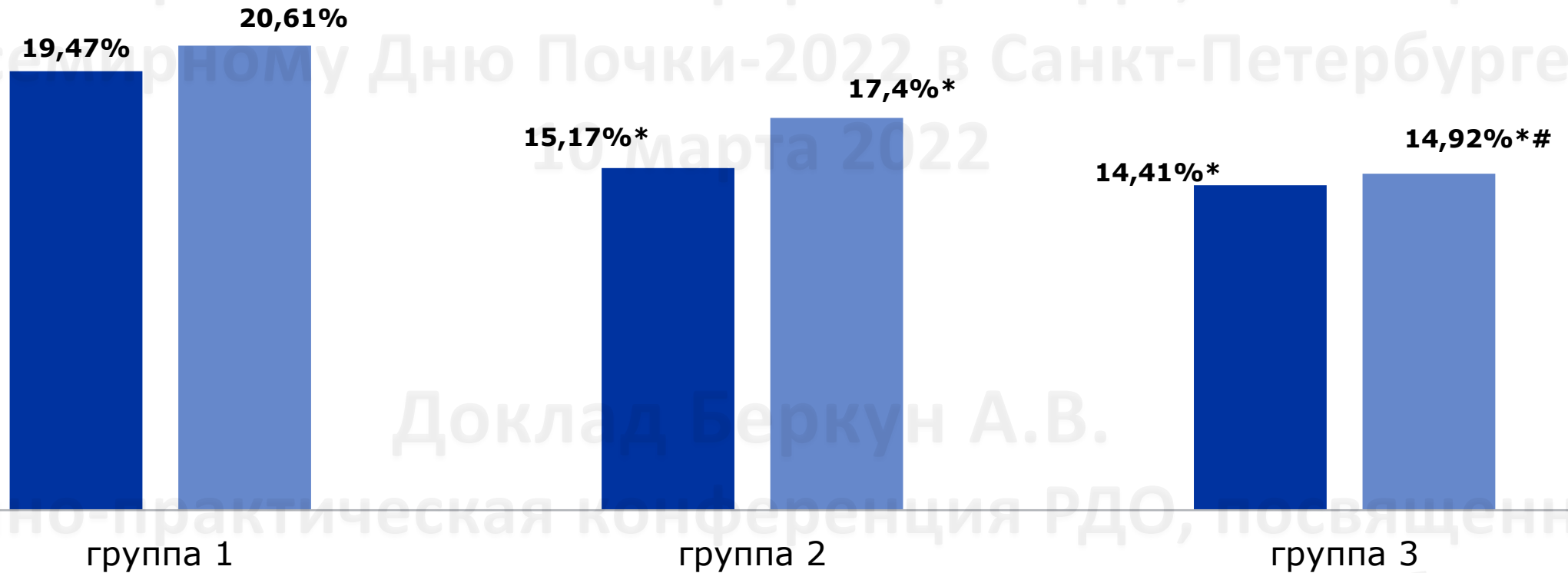
■ ДЕФИЦИТ 25(OH)D И РИСК ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА (НАШИ ДАННЫЕ)

Доклад Беркун А.В.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная

Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге

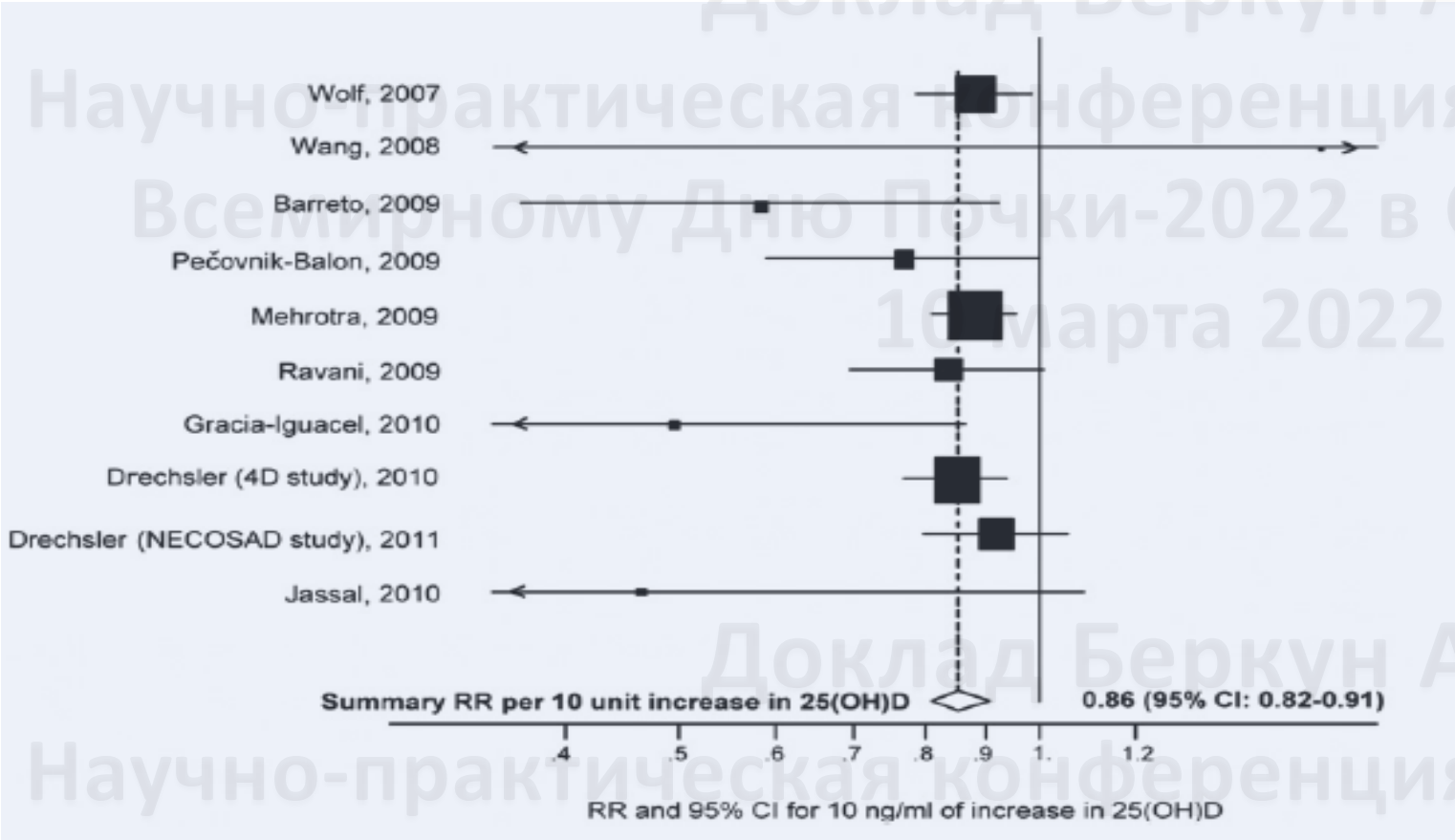
10 марта 2022



* $P < 0,05$ по отношению к первой группе, # $P < 0,05$ по отношению ко второй группе

■ УРОВЕНЬ ВИТ D И РИСК ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ ХБП

Доклад Беркун А.В.



- Увеличение уровня 25(OH)D на 10 нг/мл предполагает достоверное снижение риска летальности на 14% у больных ХБП
- Различий у больных не получающих диализ и на диализе не получено.
- Принципы коррекции у больных не на диализе и на диализе могут быть сходными.

Доклад Беркун А.В.

Диаграмма метаанализа риска летального исхода при увеличении уровня 25(OH)D на 10 нг/мл (25 ммоль/л)

Pilz S et al. Am J Kidney Dis 2011;58:374-382

КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

ПРИ УРОВНЕ 25(OH)D МЕНЕЕ 20 НГ/МЛ

1	50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь	Вигантол /Аквадетрим: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю
2	200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь	Вигантол: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц
3	150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц
4	6000-8000 МЕ в день – 8 недель внутрь	Вигантол /Аквадетрим: 12-16 капель в день

NB! 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.

Дефицит витамина Д у взрослых. Клинические рекомендации эндокринологов. 2021

КОРРЕКЦИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D

ПРИ УРОВНЕ 25(OH)D 20-29 НГ/МЛ

1	50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель внутрь	Вигантол /Аквадетрим: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю
2	200 000 МЕ однократно внутрь	Вигантол: 10 мл (1 флакон) внутрь
3	150 000 МЕ однократно внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь
4	6000-8000 МЕ в день – 4 недели внутрь	Вигантол /Аквадетрим: 12-16 капель в день
ПОДДРЕЖАНИЕ УРОВНЕЙ ВИТАМИНА D БОЛЕЕ 30 НГ/МЛ		
1	1000-2000 МЕ ежедневно внутрь	Вигантол /Аквадетрим: 2-4 капли в день
2	6000-14000 МЕ однократно в неделю внутрь	Вигантол /Аквадетрим: 15-30 капель однократно в неделю

Дефицит витамина D у взрослых. Клинические рекомендации эндокринологов. 2021

■ КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ХБП 3-5 СТ.

50 000 МЕ еженедельно внутрь в течение 12 недель Вигантол /Аквадетрим: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю

Поддерживающие дозы: 20000-50000 ЕД\месяц

Для коррекции ВГПТ при недостаточности (20-29 нг/мл) и дефиците (<20 нг/мл) кальцидиола необходимо достижение, как минимум, концентрации >30 нг/мл, хотя некоторые данные указывают на желательность более высоких сывороточных концентраций (>40-50 нг/мл). Лечение нативным витамином D (эргокальциферол, колекальциферол) следует прекратить, если концентрация 25-ОН витамина D в сыворотке превышает 125 нмоль/л (>50 нг/мл) и/или когда уровень общего Са в сыворотке превышает 10,5 мг/дл.

Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек, 2021

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Рекомендуемый уровень витамина D в крови – соблюдение клинических рекомендаций эндокринологов и нефрологов.
2. Коррекция витамина D при ХБП улучшает минерально-костный обмен и течение ГПТ.
3. Преимущество нативных добавок витамина D остается спорным. Тем не менее, внепочечные органы обладают ферментативной способностью преобразовывать 25(OH)D в 1,25 (OH), поэтому его применение при ХБП оправдано
4. Дефицит 25(OH)D чаще выявляется у пациентов старшего возраста.
5. Имеется связь между дефицитом 25 (OH)D и риском летального исхода
6. Требуются подтверждение возможности применения нативных форм витамина D в рандомизированных, контролируемых и более длительных исследованиях.



Спасибо за внимание