

Дефіцит вітаміну D та його сучасна лабораторна діагностика

В.Б. Зафт², А.А. Зафт¹, Ж.О. Клімова¹, І.В. Бойко¹, В.В. Галицька¹, О.В. Рикова¹

¹ТОВ «Сінево Україна», м. Київ

²ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ (Продовження, першу частину статті див. «Здоров'я жінки», № 3).

У статті висвітлено проблему дефіциту вітаміну D та його значимість для організму людини. Наведено сучасні лабораторні методи діагностики дефіциту вітаміну D, які застосовуються в лабораторії ТОВ «Сінево Україна»

Ключові слова: вітамін D, дефіцит вітаміну D, лабораторна діагностика.

Біологічні функції вітаміну D

Функція вітаміну D не обмежена лише контролем кальцій-фосфорного обміну, він також впливає на інші фізіологічні процеси в організмі, які включають модуляцію клітинного росту, нервово-м'язову провідність, імунітет і запалення [7, 15].

Основні причини дефіциту вітаміну D і клінічні ситуації, в яких необхідний цілеспрямований скринінг даного стану [22]

1. Причини недостатності вітаміну D:

- зниження епідермального синтезу (в тому числі використання сонцезахисних засобів, вік, сезон, пігментація шкіри);
- зниження доступності вітаміну D (в тому числі при ожирінні, синдромі мальабсорбції);
- збільшення катаболізму або його втрата (у тому числі використання антиконвульсантів, існуючі хвороби серцево-судинної системи або нефротичний синдром);
- вагітність або лактація;

Таблиця 3

Позаскелетні прояви вітаміну D [16–21]

Орган, система, чи захворювання	Вплив вітаміну D	Практичні рекомендації
Шкіра та волосяні фолікули	D-гормон чинить антипроліферативний вплив на кератиноцити. Впливає на оновлення волосяних фолікулів через рецептори до вітаміну D	Виправдане застосування вітаміну D при проліферативних захворюваннях шкіри, зокрема при псоріазі, разом з іншими препаратами
Ожиріння та цукровий діабет (ЦД)	Вітамін D (кальцитріол) стимулює синтез гормону остеокальцину в остеобластах, який підвищує синтез і секрецію адипонектину в жировій тканині, а також синтез інсуліну в підшлунковій залозі. При цьому адипонектин активує гени, що кодують GLUT-4 в адипоцитах, серцевих і скелетних м'язах, сприяючи зниженню рівня глюкози в крові. Вітамін D важливий для нормального метаболізму глюкози. Він діє за допомогою декількох механізмів на метаболізм глюкози. Вітамін D безпосередньо діє на інсулін-продукувальні клітини підшлункової залози, виробляючи більше інсуліну. Вітамін D діє безпосередньо на м'язи і жирові клітини, покращуючи ефекти інсуліну, знижуючи резистентність до інсуліну і ЦД 2-го типу. Вітамін D знижує запалення, яке зазвичай наявне у пацієнтів з синдромом резистентності до інсуліну і ЦД 2-го типу. Вітамін D побічно покращує виробництво інсуліну і його дії щодо підвищення рівня кальцію всередині клітин	Немає підстав призначати вітамін D для лікування чи попередження ожиріння чи ЦД. Однак вплив вітаміну D на кісткову тканину у цих пацієнтів повинен враховуватися і дефіцит необхідно компенсувати. Одне з дивовижних відкриттів полягає в тому, що більш високі рівні 25(OH)D істотно знижують ризики розвитку ЦД 2-го типу. Ризик розвитку ЦД 2-го типу знижується на 4% на кожні 10 нмоль/л приросту 25(OH)D. Така асоціація зберігалася незалежно від статі, терміну спостереження, розміру вибірки дослідження, діагностичних критеріїв ЦД, або методу аналізу 25(OH)D
Підвищення ризику переломів у пацієнтів похилого віку	Є достатньо даних, які свідчать, що у людей похилого віку з дефіцитом вітаміну D (<20 нг/мл) додавання нативного вітаміну D знижують ризик переломів при падінні	Компенсація дефіциту вітаміну D додатково корисна для зниження ризику переломів при падінні у людей похилого віку
Злоякісні новоутворення	Недостатність вітаміну D збільшує ризик розвитку багатьох видів пухлин невідомими механізмами, але, мабуть при цьому ослаблено дію кальцитріолу через його рецептор, що призводить до порушення диференціювання і посилення проліферації клітин. Вітамін D захищає від раку грудної залози. Дефіцит вітаміну D часто пов'язаний з розвитком раку товстої кишки. Незважаючи на біологічне обґрунтування можливої ролі вітаміну D в попередженні злоякісних новоутворень, існуючі докази в клініці суперечливі і не можуть призвести до єдиного висновку	Поки що немає підстав рекомендувати високі чи середні дози для попередження чи комплексної терапії злоякісних новоутворень. Дослідження в даній галузі тривають
Кардіоваскулярні захворювання	Недостатність рандомізованих контрольованих досліджень не дозволяє з упевненістю підтвердити результати перспективних наглядових досліджень про позитивний вплив вітаміну D на ризик виникнення й перебіг серцево-судинних захворювань. Проте наведено результати деяких досліджень. Дефіцит вітаміну D призводить до розвитку атеросклерозу, оскільки він ослаблює запалення артерій. Окрім цього, вітамін D регулює синтез реніну, гормону, що регулює артеріальний тиск. Крайня недостатність вітаміну D спричиняє утворення колагенових волокон в серцевому м'язі, створюючи передчасну серцеву слабкість, яка часто веде до розширення лівого шлуночка. Американська статистика свідчить, що зазначений ризик майже не зустрічається, якщо після 59 років люди регулярно вживають більш високі дози вітаміну D і досягають достатнього його сироваткового рівня (>50 нг/мл)	Немає підстав призначати добавки вітаміну D для зниження кардіоваскулярного ризику. Проте подальші дослідження в даній галузі досить перспективні.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Імунна система	Велика кількість доказів in vitro ex in vivo свідчить про активацію рецептора до вітаміну D на моноцитах, макрофагах, дендритних клітинах і лімфоцитах, що важливо для контролю як вродженого так і набутого імунітету. Імунна система: зовнішній і внутрішній захист виконують антимікробні пептиди під керівництвом генів, керованих факторами транскрипції (зокрема (VDR) (RXR)). Недостатність вітаміну D провокує грип, ГРВІ, туберкульоз та ін. Низькі рівні сироваткового вітаміну D в дитинстві – велика схильність до аутоімунних захворювань (ЦД 1-го типу або множинного склерозу). Вітамін D допомагає ослабити запальні реакції при аутоімунних хворобах (ентероколіти, ревматоїдні артрита, системний вовчак, еритремаатоз і псоріаз)	Є дані про використання нативного вітаміну D для підвищення його локальної активації в моноцитах-макрофагах при різних імунно-опосередкованих захворюваннях. Проте чітких рекомендацій в даний час немає
Дивовижні властивості і здібності вітаміну D	Рецептор вітаміну D значно поширений в мозковій тканині, однак фізіологічна роль цього все ще чітко не визначена. Недостатність вітаміну D і його рецептора зустрічається завжди при хворобі Альцгеймера і Паркінсона. Вітамін D важливий для підтримання сили і скорочення м'язів: це регулюється кальцієвими каналами. Вживання вітаміну D усуває м'язову слабкість	Подальші дослідження в даній галузі досить перспективні
Вагітність	Існує значний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і підвищеним ризиком прееклампсії. Недостатність вітаміну D асоціюється з підвищеним ризиком розвитку гестаційного діабету, прееклампсії і еклампсії. Вагітні з низьким рівнем 25-OHD, мали підвищений ризик бактеріального вагінозу і малої маси тіла у новонароджених	
Грудне вигодовування і дитячий вік	Існує багато відомостей про те, що головним фактором ризику розвитку дефіциту вітаміну D є грудне вигодовування без адекватного впливу сонячного світла і вживання вітаміну D. Концентрація вітаміну D в грудному молоці є недостатньою для задоволення потреб грудних дітей. Тривале грудне вигодовування є серйозною причиною рахіту у дітей, оскільки грудне молоко містить дуже мало вітаміну D, особливо коли його рівень у матері й так неоптимальний	Існує багато даних, котрі підтверджують дефіцит вітаміну D у дітей, що перебувають на грудному вигодовуванні. Існує багато даних, котрі підтверджують дефіцит вітаміну D у дітей, що перебувають на грудному вигодовуванні. Потреба у вітаміні D не може бути доповнена лише грудним молоком, яке забезпечує від 25 МО/л до 78 МО/л вітаміну
Репродуктивне здоров'я жінки	Рецептори вітаміну D наявні у всіх репродуктивних органах, включаючи ендометрій, біометрій, яєчники, канал шийки матки, вітамін D бере участь у синтезі прогестерону, естрогену, естрадіолу. Є дані про позитивний вплив на фолікулогенез, підготовку міометрія до імплантації ембріона. Відомо, що вітамін D підвищує синтез антимюллерового гормону. Достатній рівень асоціюється з кращими результатами екстракорпорального запліднення. Згідно з останніми рекомендаціями, у жінок із синдромом полікістозних яєчників низький рівень вітаміну D розглядається як одна з причин метаболічних розладів (резистентність до інсуліну)	
Репродуктивне здоров'я чоловіка	Низький рівень вітаміну D асоціюється з порушеннями сперматогенезу (зниження кількості, рухливості) та підвищенням фрагментації ДНК сперматозоїдів, впливом на синтез тестостерону	

• зниження синтезу 25(OH)D (в тому числі при печінковій недостатності);

• зниження синтезу 1,25(OH)2D (в тому числі при хронічній нирковій недостатності).

2. Привід для скринінгу недостатності вітаміну D:

- захворювання кісток (остеопороз, остеомаліяція, патологічний перелом, гіперпаратиреоїдизм);
- літній вік (з переломами в анамнезі);
- темна шкіра (африканці, азіати, іспанці);
- ожиріння (дорослі з ІМТ>30 кг/м², ожиріння у дітей з іншими факторами ризику або симптомами);
- вагітність або лактація з додатковими факторами ризику (в тому числі темношкірі або з люди надмірною масою

тіла, або гестаційним діабетом, мало перебувають на сонці і не одержують додатково вітамін D);

• спортсмени (особливо всі види спорту в закритих приміщеннях);

- хронічні хвороби нирок;
- печінкова недостатність;
- синдром мальабсорбції (в тому числі хвороба Крона, стан після баріатричних операцій або радіаційне ураження кишечника);
- застосування ліків (протисудомні, глюкокортикоїди, антиретровірусна терапія, протигрибкова терапія);
- гранулематозні хвороби (саркоїдоз, туберкульоз, гістоплазмоз, бериліоз).

Таблиця 4

Лабораторне оцінювання недостатності вітаміну D [7]

Рівень недостатності вітаміну D	Концентрація в сироватці 25(OH)D нг/мл (нмоль/л)	Клінічні прояви
Виражений дефіцит	< 10 нг/мл (<25 нмоль/л)	Підвищений ризик рахіту, остеомаліяції, вторинного гіперпаратиреозу, міопатії, падінь і переломів
Дефіцит	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)	Підвищений ризик втрати кісткової тканини, вторинного гіперпаратиреозу, падінь і переломів
Недостатність	21-30 нг/мл (51-5 нмоль/л)	Низький ризик втрати кісткової тканини та вторинного гіперпаратиреозу, нейтральна реакція на падіння і переломи
Адекватний рівень	>30 нг/мл (>75 нмоль/л)	Оптимальне пригнічення паратиреоїдного гормону й втрати кісткової тканини, зниження ризику падінь на 20%
Рівні з ймовірним проявом токсичності вітаміну D	>150 нг/мл (>375 нмоль/л)	Гіперкальціємія, гіперкальційурія, нефрокальциноз, кальцифілаксія

Лабораторна діагностика дефіциту вітаміну D

Концентрація 25(OH)D в сироватці крові є кращим показником статусу вітаміну D, оскільки відображає сумарну кількість вітаміну D, який виробляється в шкірі і отримується з харчових продуктів і харчових добавок (вітамін D у формі монопрепарату чи мультивітамінних добавок), і має доволі тривалий період напіврозпаду в крові – близько 15 днів [9, 23] (табл. 4).

Необхідно брати до уваги, що рівень 25(OH)D в сироватці крові прямо не відображає запаси вітаміну D в тканинах організму. На відміну від 25(OH)D, активна форма вітаміну D – 1,25(OH)2D, як правило, не є індикатором запасів вітаміну D, оскільки має короткий період напіврозпаду (менше 15 год) і чітко регулюється рівнями паратгормону, кальцію і фосфатів [24]. Концентрація вітаміну D 1,25(OH)2D в сироватці крові не знижується доти, поки дефіцит вітаміну D не досягне критичних значень [11, 25].

ВИСНОВКИ

Вітамін D необхідний для широкого спектра фізіологічних процесів та оптимального стану здоров'я. У дитинстві та юності адекватні рівні вітаміну D необхідні для забезпечення росту клітин, формування скелета та росту. Вітамін D є жиророзчинним вітаміном, який міститься в небагатьох продуктах харчування. Основним його джерелом є збагачені продукти і біологічно активні добавки. Вітамін D також виробляється в організмі під дією ультрафіолетового випромінювання на шкіру. Адекватне споживання та рівень вітаміну D багато в чому залежать від віку, супутніх захворювань і використання деяких лікарських препаратів. Останні епідеміологічні та експериментальні дослідження свідчать, що низький рівень вітаміну D тісно пов'язаний з рівнем загальної смертності, серцево-судинною і онкологічною патологією (в основному грудної залози, сечівника, товстої кишки; з артеріальною гіпертензією, метаболічним синдромом, цукровим діабетом). Абсолютно доведені захисні ефекти вітаміну D при захворюваннях кісткової

системи, таких, як рахіт, остеопороз, остеомаліція. Оцінку статусу вітаміну D слід проводити шляхом визначення рівнів 25(OH)D в сироватці крові надійним методом. Рекомендується перевірка надійності використовуваної в клінічній практиці методики визначення вітаміну D відносно міжнародних стандартів (DEQAS, NIST). При визначенні рівня 25(OH)D в динаміці рекомендується використання одного й того самого методу. У більшості випадків для адекватної, диференційної діагностики вітамін D-дефіцитних станів (вітамін D-дефіцитний рахіт, D-залежний рахіт 1-го типу, D-залежний рахіт 2-го типу) необхідне додаткове визначення низки лабораторних показників. Найчастіше для диференціальної діагностики вітаміну D-дефіцитних захворювань використовують такі показники: 25(OH)D; вітамін D загальний; остеокальцин; маркер формування кісткового матриксу (Total P1NP); остаза; паратгормон; кальцій; фосфор; кальцій іонізований; Cross Laps – колаген 1-го типу; генетичні дослідження (Ген COL1A1, ген рецептора VDR) тощо.

У лабораторії ТОВ «Сінево Україна» доступні всі наведені тести:

- **25(OH)D гідроксихолекальциферол (25-(OH) вітамін D)**, ABBOT Diagnostics (США).
- **Вітамін D загальний (D₂+D₃)**, EUROIMMUN (Німечина).
- **Остеокальцин** – кількісне визначення N-MID-остеокальцину, Roche Diagnostics (Швейцарія).
- **Маркер формування кісткового матриксу (Total P1NP)** – кількісного визначення загального, Roche Diagnostics (Швейцарія).
- **Остаза**, DiaSorin (Італія).
- **Паратгормон, Фосфор, Кальцій загальний, Кальцій іонізований** Roche Diagnostics (Швейцарія);
- **Cross Laps – колаген 1-го типу** – кількісне визначення продуктів розпаду колагену 1-го типу, Roche Diagnostics (Швейцарія).
- **Генетичні дослідження (Ген COL1A1, ген рецептора VDR)**.

Дефицит витамина D и его современная лабораторная диагностика
V.B. Zaft, A.A. Zaft, G.O. Klimova, I.V. Boyko, V.V. Galitskaya, O.V. Rykova

В статье освещена проблема дефицита витамина D и его значение для организма человека. Приведены современные лабораторные методы диагностики дефицита витамина D, которые применяют в лаборатории ООО «Синэво Украина».

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, лабораторная диагностика.

Deficiency of vitamin D and modern laboratory diagnostics
V.B. Zaft, A.A. Zaft, G.O. Klimova, I.V. Boyko, V.V. Galitskaya, O.V. Rykova

In the article the problem of vitamin D deficiency, and its significance for the human body. Shows the current laboratory methods for diagnosis of vitamin D deficiency, which are used in the laboratory of LLC «Synevo Ukraine»

Key words: vitamin D, vitamin D deficiency, laboratory diagnostics.

(Список литературы см. в «Здоровье женщины», №3, 2015)

Статья поступила в редакцию 13.05.2015

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво