

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра
Д.Л. Пиневич
_____ 2013г.
Регистрационный № 033-0313



**МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА
ВИТАМИНА Д**

Инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

АВТОРЫ:

д.м.н., профессор Э.В. Руденко, д.м.н., профессор Н.С. Сердюченко, к.м.н., доцент Л.И. Алехнович, к.м.н. Г.Н. Романов, к.м.н. Е.В. Руденко, О.Ю. Самоховец, Е.А. Василенко.

Минск, 2013

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневиц

12.06.2013

Регистрационный № 033-0313

**МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ
И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА
ВИТАМИНА Д**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. Э.В. Руденко, д-р мед. наук, проф. Н.С. Сердюченко,
канд. мед. наук, доц. Л.И. Алехнович, канд. мед. наук Г.Н. Романов, канд. мед. наук
Е.В. Руденко, О.Ю. Самоховец, Е.А. Василенко

Минск 2013

Методы профилактики и дифференцированного лечения дефицита витамина Д, изложенные в настоящей инструкции по применению (далее — инструкция, приложение 1), позволит своевременно выявлять дефицит витамина Д и связанные с ним осложнения. Целенаправленность и обоснованность лабораторных исследований приведет к сокращению прямых расходов здравоохранения на оказание специализированной амбулаторной и стационарной медицинской помощи. Разработанная инструкция и прилагающийся алгоритм рекомендованы к применению в работе врачей-специалистов для диагностики и профилактики дефицита витамина Д.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Стандартное оборудование для антропометрии (ростомер, весы, сантиметровая лента).

2. Результаты лабораторного исследования уровней 25(ОН)D, паратиреоидного гормона (далее — ПТГ), активность общей щелочной фосфатазы (далее — ОЩФ), уровни кальция, фосфора, магния, креатинина, маркера костной резорбции β -кросслапс, остеокальцина в сыворотке крови; фосфора, кальция и креатинина с расчетом соотношения кальций/креатинин в моче

3. Заключение осевой рентгеновской денситометрии.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Определение статуса витамина Д и нарушений кальций-фосфорного обмена в группах риска.

ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пациенты с психическими заболеваниями и нарушением памяти.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Этап 1: выявление групп риска по антропометрическим и половым признакам

1.1. Измерение длины и массы тела, расчет индекса массы тела.

1.2. Оценка клинических данных (деформации трубчатых костей скелета, снижение роста, нарушения осанки, состояние кожных покровов).

1.3. Уточнение анамнестических данных по наличию хронических и наследственных заболеваний, влияющих на метаболизм костной ткани, проведение теста для оценки риска остеопороза у взрослых (Приложение 2).

1.4. Рентгеновская морфометрия позвоночника при снижении роста у взрослых.

При выявлении отклонений хотя бы по одному из пп. 1.1–1.4 показана осевая рентгеновская денситометрия.

Противопоказания для этапа 1: психические заболевания, снижение интеллекта, беременность (для рентгеновских методов).

Этап 2: оценка лабораторных показателей

1. Выявление дефицита витамина Д осуществляется с применением наборов реагентов для определения уровня общего гидроксивитамина Д — 25(ОН)D (включает 25(ОН)D₂ и 25(ОН)D₃) в сыворотке крови современными методами масс-спектрометрии, конкурентного связывания с белком, высокоэффективной жидкостной хроматографии, радиоиммунного, иммуноферментного или иммунохемилюминисцентного анализа. Референсные данные уровней 25(ОН)D и их интерпретация представлены в приложении 3.

2. Для уточнения патологии, обусловленной дефицитом витамина Д, необходимо оценить уровни ПТГ, кальция, фосфора, ОЩФ, магния, β-кросс-лапс, остеокальцина в сыворотке крови, соотношение кальций/креатинин в утренней моче. Для оценки их вариабельности используются таблицы в приложениях 4, 5.

3. При уровне 25(ОН)D менее 10 нг/мл необходимо углубленное обследование пациента: для исключения остеомалации показана биопсия костной ткани, для исключения наследственных заболеваний соединительной ткани — генетическое тестирование, определение уровней 1,25(ОН)₂D при наличии хронических заболеваний почек.

Противопоказания к этапу 2: тяжелое состояние пациента.

Этап 3: оценка результатов рентгенологических методов исследования

1. Стандартная рентгенография, несмотря на ряд недостатков (отражает снижение минеральной плотности кости, начиная с потери в 30 % и более, сравнительно высокая лучевая нагрузка, зависимость от качества оборудования и квалификации специалиста), сохраняет свое значение в диагностике и дифференциальной диагностике остеопороза и его осложнений. Краткая характеристика основных изменений рентгенограмм при дефиците витамина Д представлена в приложении 6. Степень тяжести переломов позвоночника оценивается на боковой рентгенограмме позвоночника (приложение 7).

2. Стандартом диагностики остеопороза является двойная рентгеновская абсорбциометрия.

3. Данные рентгеновской денситометрии оцениваются по уровню минеральной плотности костной ткани (далее — МПК) в сканируемых зонах: проксимальных отделах бедренных костей и первых четырех поясничных позвонках. При превышении массы тела пациента согласно максимально допустимой массе, указанной в документации денситометра, показана денситометрия костей предплечья.

Количественное разграничение нормы, остеопении и остеопороза, по рекомендации ВОЗ базируется на данных определения МПК по отношению к пиковой величине МПК группы здоровых лиц базы данных денситометра (Т-критерий). Значение Т-критерия от +2,0 до -1,0 соответствует нормальным показателям МПК. При данных Т-критерия между -1,0 и -2,5 устанавливается остеопения, а остеопорозу соответствуют данные Т-критерия от -2,5 и меньше.

Противопоказания к этапу 3: беременность — для рентгенографии и денситометрии, масса тела пациента свыше 100 кг — для денситометрии.

Этап 4: дифференциальная диагностика нарушений метаболизма костной ткани, связанных с дефицитом витамина Д

1. У пациентов с рентгенологическими и лабораторными признаками остеопороза проводится биопсия крыла подвздошной кости.

2. Наличие у пациента признаков наследственных заболеваний костной ткани предполагает проведение молекулярно-генетических исследований.

Противопоказания к этапу 4: нарушения системы свертывания крови — для биопсии крыла подвздошной кости.

Этап 5: немедикаментозная коррекция дефицита витамина Д

1. Выявление групп риска по пищевому и эндогенному дефициту витамина Д. Группы риска по дефициту витамина Д составляют лица с недостаточным рационом питания, заболеваниями желудка и кишечника, лица с ограниченным пребыванием на солнце, укрывающие тело одеждой по религиозным и национальным особенностям, лица старше 70 лет, одиноко проживающие, особенно с когнитивными нарушениями. Повышает риск дефицита витамина Д прием некоторых лекарственных средств (например, противоэпилептических).

2. Рекомендации по диетическому питанию. К продуктам, в которых содержится сравнительно много витамина Д, относят жирные сорта морских рыб (макрель, лосось, тунец, скумбрия и сельдь). Также богаты витамином Д печень трески и палтуса, икра, морепродукты, шпроты в масле, говяжья и свиная печень, сырые яичные желтки, сыр, сливочное масло. Больше всего витамина Д содержится в рыбьем жире: 250 мкг в 100 г. Из продуктов растительного происхождения в небольших дозах витамин Д содержат картофель, петрушка, орехи, семечки, грибы, овсянка и такие продукты, как крапива, хвощ, зелень одуванчика и люцерны. В последние годы различными фармацевтическими компаниями выпускается большое количество пищевых добавок с содержанием витамина Д по 400–500 МЕ, что соответствует рекомендуемым дозам суточной потребности.

3. Роль ультрафиолетового излучения в профилактике витамина Д. Количество витамина Д, вырабатываемое в коже, зависит от времени суток, типа кожи, пола, возраста, одежды и географической широты региона проживания. Интенсивность ультрафиолетового облучения измеряется в минимальных эритемных дозах. Одна минимальная эритемная доза (далее — МЭД) — доза ультрафиолетового облучения, вызывающая покраснение кожи. Одна МЭД эквивалентна 10–50-кратному приему рекомендуемых норм потребления витамина Д 400–600 МЕ для детей и взрослых. Для достижения суточной потребности витамина Д в коже необходимо облучение в дозе 1 МЭД ультрафиолетовыми лучами около 20 % открытых участков поверхности тела.

Поскольку в традиционных продуктах питания населения РБ содержание витамина Д незначительно, а климатические условия не позволяют повысить уровень 25(OH)D за счет синтеза в коже всем жителям РБ необходим дополнительный ежедневный прием профилактических доз витамина Д.

Противопоказания к этапу 5: гиперкальциемия, наличие кожной патологии, предрасполагающей к развитию рака кожи.

Этап 6: алгоритм принятия решений о назначении профилактических или лечебных доз для коррекции дефицита витамина Д

1. Предельный уровень профилактических доз витамина Д для взрослых — до 2000 МЕ/сут.

2. Взрослым лечебные дозы витамина Д (от 2000 до 10000 МЕ/сут) назначаются в зависимости от степени и причин его дефицита с поправкой на вес пациента и под контролем уровня 25(ОН)D в плазме крови.

3. Для принятия решения о назначении лечебных и профилактических доз витамина Д необходимо использовать разработанный алгоритм (Приложение 1).

Противопоказания к этапу 6: гиперкальциемия и гиперкальциурия.

Этап 7: контроль за возможными осложнениями

1. Признаки передозировки и интоксикации витамином Д включают гиперкальциемию, анорексию, тошноту, полиурию, запор, слабость, потерю веса, головную боль, депрессию, жажду, ригидность мышц, кальцификацию мягких тканей, нефрокальциноз, гипертензию, анемию. В тяжелых случаях гиперкальциемия свыше 3,5 ммоль/л может приводить к почечной и сердечной недостаточности, коме и смерти.

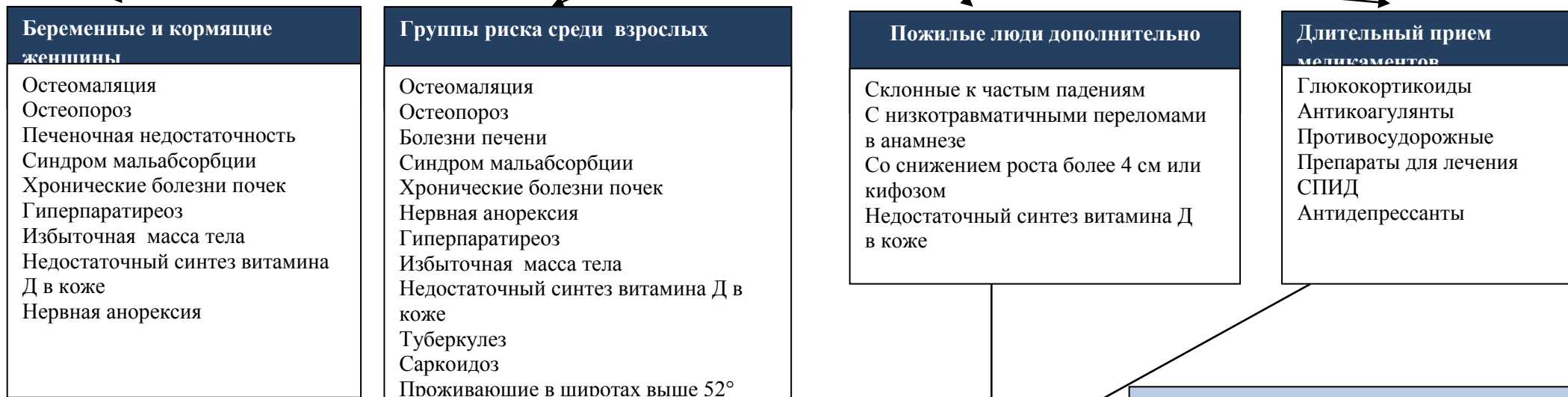
2. Лабораторными признаками, подтверждающими передозировку витамина Д, являются гиперкальциурия (отношение Са мочи (ммоль/л)/креатинин мочи (ммоль/л) более 0,57), гиперкальциемия, повышение уровня 25(ОН)D выше 100 нг/мл. Гиперкальциемический криз, развивающийся при превышении нормального уровня кальция в крови более чем в 2 раза, в 30–60 % случаев может привести к летальному исходу в результате угнетения нервной деятельности и комы.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Отсутствует.

Алгоритм диагностики и профилактики дефицита витамина Д в Республике Беларусь

Группы риска дефицита витамина Д



Беременные и кормящие женщины

- Остеомаляция
- Остеопороз
- Печеночная недостаточность
- Синдром мальабсорбции
- Хронические болезни почек
- Гиперпаратиреоз
- Избыточная масса тела
- Недостаточный синтез витамина Д в коже
- Нервная анорексия

Группы риска среди взрослых

- Остеомаляция
- Остеопороз
- Болезни печени
- Синдром мальабсорбции
- Хронические болезни почек
- Нервная анорексия
- Гиперпаратиреоз
- Избыточная масса тела
- Недостаточный синтез витамина Д в коже
- Туберкулез
- Саркоидоз
- Проживающие в широтах выше 52°

Пожилые люди дополнительно

- Склонные к частым падениям
- С низкотравматичными переломами в анамнезе
- Со снижением роста более 4 см или кифозом
- Недостаточный синтез витамина Д в коже

Длительный прием медикаментов

- Глюкокортикоиды
- Антикоагулянты
- Противосудорожные
- Препараты для лечения СПИД
- Антидепрессанты

Определение уровней 25(ОН)D (общий 25(ОН)D₂ и 25(ОН)D₃) в сыворотке

Выраженный дефицит 25(ОН)D
меньше 10нг/мл

Умеренный дефицит 25(ОН)D
10–20 нг/мл

Недостаточность 25(ОН)D
20–30 нг/мл

Параметры терапевтических доз витамина Д (на 1–3 мес.):

- взрослые — от 2000 до 10000 МЕ/сут (в зависимости от веса)

Обязательный контроль 25(ОН)D, ЩФ в плазме и Са в плазме и моче через 1–3 мес.

Параметры терапевтических доз витамина Д (на 1 год)

- взрослые от 800 до 4000 МЕ/сут (в зависимости от веса)

Контроль 25(ОН)D, ЩФ в плазме и Са в плазме и моче через 6–12 мес.

Параметры профилактических доз витамина Д

- взрослые от 800 до 2000 МЕ в день (в зависимости от веса)

Контроль 25(ОН)D, ЩФ в плазме и Са в плазме и моче через 12 мес.

Комментарий 1
Обосновано назначение доз витамина Д из расчета 80–100 МЕ на 1 кг веса тела в день с учетом рекомендованных верхних пределов

Комментарий 2:
Оптимальный уровень 25(ОН)D для плейотропных эффектов составляет 30–80 нг/мл. Поскольку в традиционных продуктах питания населения РБ содержание витамина Д₃ незначительно, а вероятность достаточного синтеза витамина Д в коже в связи с географической широтой и климатическими особенностями Беларуси является умеренной в южных районах и низкой в северных, необходим постоянный прием профилактических доз витамина Д₃ независимо от пола и возраста

Минутный тест оценки риска остеопороза IOF(www.iofbonehealth.org)

	Ваша семейная история (то, что вы не можете изменить)		
1	Ваши родители имели (имеют) перелом при минимальной травме (падении с высоты собственного роста и менее) или диагностированный остеопороз?	Да	Нет
2	Кто-то из Ваших родителей имел (имеет) нарушение осанки типа «вдовый горб»?	Да	Нет
	Ваши персональные клинические данные	Да	Нет
3	Вам 40 лет и больше?	Да	Нет
4	У Вас во взрослом состоянии были переломы костей при минимальной травме?	Да	Нет
5	Вы часто падаете? Больше 1 раза в год? Есть ли у Вас страх падений?	Да	Нет
6	После 40 лет Ваш рост уменьшился на 3 см и больше?	Да	Нет
7	У Вас низкая масса тела (ИМТ <19 кг/м ²) Как рассчитать — см. в примечаниях	Да	Нет
8	Вы принимали глюкокортикоиды в таблетках (преднизолон, медрол) более 3-х мес. непрерывно (назначаются при астме, ревматоидном артрите и других воспалительных заболеваниях)?	Да	Нет
9	Болеете ли Вы ревматоидным артритом?	Да	Нет
10	Определялись ли у Вас гиперфункции щитовидных или паращитовидных желез?	Да	Нет
	Для женщин.		
11	Для женщин после 45 лет: закончились ли у Вас месячные до 45 лет?	Да	Нет
12	Было ли у Вас прекращение месячных на период 12 мес. и более(за исключением периода беременности, по причине менопаузы или удаления матки)	Да	Нет
13	Вам удалили яичники до 50 лет и Вы не принимаете гормональные заместительные препараты?	Да	Нет
	Для мужчин		
14	Вы страдали когда-либо импотенцией, снижением полового влечения или другими симптомами, обусловленными низким уровнем тестостерона?	Да	Нет
	Факторы риска, связанные с Вашим образом жизни (то, на что можно повлиять)		
15	Вы регулярно употребляете алкоголь (больше 2-х доз/сут)?	Да	Нет
16	Вы курите или курили когда-либо?	Да	Нет
17	Ваша ежедневная физическая активность меньше, чем 30 мин в день (домашняя работа, работа в саду, прогулки и т. д.)?	Да	Нет

18	Вы избегаете молока или молочных продуктов ежедневно или у Вас на них аллергия, без дополнительного приема препаратов кальция?	Да	Нет
19	Вы бываете на свежем воздухе менее 10 мин (для воздействия солнца на открытые участки кожи) без дополнительного приема витамина Д?	Да	Нет

Примечания:

1) Минимальная травма — это падение с высоты своего роста или меньше;

2) индекс массы тела вычисляется после измерения роста и веса как у мужчин, так и у женщин. Категории ИМТ: снижен — меньше 18,5 кг, норма — 18,5–24,9, повышен — 25–29,9, ожирение — 30 и больше;

3) интерпретация данных — чем больше положительных ответов, тем больше риск остеопороза.

Референсные данные уровней 25(OH)D и их интерпретация

Градация уровней 25(OH)D	Уровень 25(OH)D, нг/мл	Примечание
Выраженный дефицит	<10	Всасываемость кальция в кишечнике снижается до 10 %, чаще наблюдаются при рахите, остеомалации, ХБП
Умеренный дефицит	10–20	Задержка роста, отставание в формировании пика костной массы у детей, остеопороз и остеопения у взрослых
Недостаточность	20–30	Дефицит костной массы
Оптимальный уровень	30–80	Обеспечивает плеiotропные эффекты: снижение риска падений, повышение иммунитета, снижение риска сердечно-сосудистой и общей смертности и др.
Возможная токсичность	80–175 и более	Встречается редко, характерны: тошнота, рвота, анорексия, жажда, мышечная слабость и др.

Примечание — для пересчета нг/мл в ммоль/л применяется коэффициент 2,496.

Изменения лабораторных показателей, характерные для дефицита витамина Д

Лабораторные критерии	Примечания
Низкий уровень суточного выделения кальция с мочой (вне приема тиазидовых диуретиков)	Экскреция кальция с мочой зависит от его потребления с продуктами питания, всасывания в кишечнике, фильтрации в почечных клубочках и канальцевой реабсорбции. Поэтому предпочтительнее определять соотношение кальций /креатинин в утренней моче
Соотношение кальций/креатинин в утренней моче	Снижается при дефиците витамина Д
ПТГ	Необходимо провести дифференциальную диагностику между первичным гиперпаратиреозом и вторичным гиперпаратиреозом при ХБП
Повышение активности общей щелочной фосфатазы более чем в 1,5 раза	Активность повышается при заболеваниях печени, сопровождающихся холестаазом, при активации остеобластических процессов в костной ткани, может повышаться при заболеваниях кишечника, у беременных
Гипокальциемия	Определяется при тяжелых заболеваниях почек, при гипопаратиреозе
Низкий уровень фосфора в сыворотке крови	Снижается при гиперпаратиреозе, Остеомаляции

Возможные варианты нарушения фосфорно-кальциевого обмена в организме

Лабораторные показатели в сыворотке крови				Предполагаемый диагноз
Са	Р	ОЩФ	ПТГ	
Снижен	Снижен	Повышена	Повышен	Недостаточность витамина Д
Снижен	Повышен	Норма или повышена	Повышен	Тяжелые заболевания почек
Снижен	Повышен	Норма	Снижен	Гипопаратиреоз
Повышен	Повышен	Норма	Снижен	Интоксикация витамином Д
Повышен	Снижен	Норма или слегка повышена	Повышен	Гиперпаратиреоз
Повышен	Норма или повышен	Повышена	Снижен	Метастатические поражения костной ткани

Радиографические данные характерные для дефицита витамина D

Рентгенологические признаки	Примечание
Снижение минеральной плотности костной ткани по сравнению с мягкими тканями (прозрачность)	Остеопороз и остеомаляция
Истончение кортикального слоя	Остеопороз
Переломы конечностей при минимальной травме, усталостные переломы, компрессионные переломы позвонков	Остеопороз
Деформации трубчатых костей	Рахит, остеомаляция, наследственные заболевания соединительной ткани
Псевдопереломы различных зон скелета	Остеомаляция

Полуколичественная оценка деформаций позвонков по Н.К. Genant

Степень тяжести	Изменения
Стадия 0	Отсутствуют
Стадия 1	Небольшая деформация: снижение высоты передней, средней или задней части позвонка, приблизительно на 20–25 % и снижение в целом на 10–20 %
Стадия 2	Умеренная деформация: снижение высоты в любой части тела позвонка на 25–40 % и в целом снижение на 20–40 %
Стадия 3	Выраженная деформация: снижение высоты тела позвонка в любой области более чем на 40 %

Примечания

1) визуально оцениваются TIV-LIV позвонки;

2) индекс деформации позвоночника рассчитывается как сумма измерений отдельных позвонков, разделенная на количество оцениваемых позвонков и варьирует от нормы (0) до 3 (все тела значительно деформированы).