

ISSN 2072-2680 (Print)
ISSN 2311-0716 (Online)

ОСТЕОПОРОЗ^и ОСТЕОПАТИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

TOM 24 №4 2021
2021 VOL. 24 ISS. 4

OSTEOPOROSIS^{AND} BONE DISEASES

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL



<https://www.osteopendojournals.ru/>

УЧРЕДИТЕЛИ:

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии Минздрава России
ОО Российская ассоциация эндокринологов
ОО Российская ассоциация по остеопорозу

«ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ»:

Научно-практический рецензируемый медицинский
журнал
Выходит 4 раза в год
Основан в 1998 году

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ (Russian Science Citation Index)	Google Scholar
Ulrich's Periodicals Directory	WorldCat
	SocioNet
	Cyberleninka
	DOAJ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
E-mail: osteo@endojournals.ru
WEB: www.endojournals.ru

Главный редактор

д.м.н., профессор Рожинская Людмила Яковлевна
тел. +7 499 124-34-22, д. 5442
e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Зам главного редактора

д.м.н. профессор Марова Евгения Ивановна
тел. +7 499 124-34-22, д. 5450

Зам главного редактора, ответственный секретарь

д.м.н. Скрипникова Ирина Анатольевна
тел./факс (495) 624-89-66

e-mail: lskripnikova@gnicpm.ru

Зав редакцией

Луценко Александр Сергеевич
тел. +7 499 124-34-22, д. 1635
e-mail: some91@mail.ru

Отдел переводов

Малыгина Анастасия Андреевна
тел. +7 495 668-20-79, д. 5406
e-mail: malygina.aa@gmail.com

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография "Печатные Дел Мастер"
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина

Оформление А.И. Тюрина

Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 16.02.2022 г.

Подписано в печать 16.03.2022 г.

Формат 60Х90/8

Печать офсетная

Усл. печ. лист 8. Тираж 3000 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 09.12.2015, свидетельство ПИ № ФС77-63962.

ПОДПИСКА:

По каталогу «Роспечать»
в любом отделении Почты России
20794 – подписной индекс

Издание «Остеопороз и остеопатии» 23.12. 2020 г.
включено в перечень рецензируемых научных
изданий, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты кандидатских
и докторских диссертаций по 5 научным
специальностям и соответствующих им отраслям науки:
Физиология (03.03.01), клеточная биология, цитология,
гистология (03.03.04), Эндокринология (14.01.02),
Травматология и ортопедия (14.01.15),
Ревматология (14.01.22)

Остеопороз и остеопатии

Том 24, №4

Октябрь-Декабрь

2021

МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Рожинская Л.Я., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Марова Е.И., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Скрипникова И.А., д.м.н. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Алексеева Л.И., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Баранова И.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Белая Ж.Е., д.м.н. (Москва, РФ).

Григорьев А.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Дедов И.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Ершова О.Б., д.м.н., проф. (Ярославль, РФ)

Зазерская И.Е., д.м.н. проф. (Санкт Петербург, РФ)

Коненков В.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Новосибирск, РФ)

Кочиш А.Ю., д.м.н., проф. (Санкт Петербург, РФ)

Лесняк О.М., д.м.н., проф. (Санкт Петербург, РФ)

Насонов Е.Л., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Родионова С.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Торопцова Н.В., д.м.н. (Москва, РФ)

Юренева С.В., д.м.н., доцент (Москва, РФ)

Bolanowski Marek, MD, PhD, Professor (Вроцлав, Польша)

Grillari Johannes, PhD, Associate professor (Вена, Австрия)

Hackl Matthias (Вена, Австрия)

Lewiecki E. Michael, MD, Professor (Нью-Мехико, США)

Hans Didier, PhD, eMBA, Associate Professor (Лозанна, Швейцария)

Tóth Miklós, PhD, Professor (Будапешт, Венгрия)

Bollerslev Jens, MD, Professor (Осло, Норвегия)

Wim Van Hul, PhD, Professor (Антверпен, Бельгия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С., д.м.н., проф. (Москва)

Древалъ А.В., д.м.н., проф. (Москва)

Евстигнеева Л.П., д.м.н. (Екатеринбург)

Зоткин Е.Г., д.м.н., проф. (Москва)

Мазуров В.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

Марченкова Л.А., к.м.н. (Москва)

Мельниченко Г.А., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)

Меньшикова Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск)

Мкртумян А.М., д.м.н., проф. (Москва)

Оттева Э.Н., д.м.н. (Хабаровск)

Попов А.А., д.м.н., проф. (Екатеринбург)

Томилина Н.А., д.м.н., проф. (Москва)

FOUNDERS

Endocrinology Research Centre
Russian Association of Endocrinologists
Russian Association for Osteoporosis

INDEXATION

Russian Science Citation Index
Ulrich's Periodicals Directory
Google Scholar
WorldCat
SocioNet
Cyberleninka
DOAJ

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036
E-mail: osteo@endojournals.ru
WEB: www.endojournals.ru

Editor-in-Chief

Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 5442
e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Deputy Editor-in-Chief

Evgeniya I. Marova, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 5450

Executive Secretary

Irina A. Skropnikova, MD, PhD, Prof.
Phone/Fax: +7 (495) 624-89-66
e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

Managing Editor

Alexander S. Lutsenko
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 1635
e-mail: some91@mail.ru

Translation department

Anastasia A. Malygina
Phone: +7 (495) 668-20-79, ext. 5406
e-mail: malygina.aa@gmail.com

PUBLISHER

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

Open Access for all users on WEB-site
Print version should be subscribe via "Russian
Post" service with index 20794

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

Osteoporosis and Bone Diseases

Vol. 24 Issue 4

October-December

2021

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

Evgeniya I. Marova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Irina A. Skripnikova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Liudmila I. Alekseeva, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Irina A. Baranova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Marek Bolanowski, MD, PhD, Professor (Wroclaw, Poland)

Jens Bollerslev, MD, Professor (Oslo, Norway)

Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Olga B. Ershova, MD, PhD, Professor (Yaroslavl, Russia)

Anatoly I. Grigoriev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Johannes Grillari, PhD, Associate professor (Vienna, Austria)

Matthias Hackl (Vienna, Austria)

Didier Hans, PhD, eMBA, Associate Professor (Lausanne, Switzerland)

Vladimir I. Konenkov, MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)

Aleksandr Y. Kochish, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Michael E. Lewiecki, MD, Professor (Albuquerque, USA)

Evganiy L. Nasonov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Svetlana S. Rodionova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Natalia V. Toroptsova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Miklós Tóth, PhD, Professor (Budapest, Hungary, Russia)

Svetlana V. Yureneva, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Van Hul Wim, PhD, Professor (Antwerp, Belgium)

Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aleksandr S. Ametov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Aleksandr V. Dreval', MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Liudmila P. Evstigneeva, MD, PhD (Yeraterinburg, Russia)

Larisa A. Marchenkova, MD, PhD (Moscow, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Larisa V. Menshikova, MD, PhD, Professor (Irkutsk, Russia)

Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Elvira N. Otteva, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Artem A. Popov, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Natalia A. Tomilina, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Evgeniy G. Zotkin, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		CLINICAL GUIDELINES
--------------------------	--	---------------------

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева, Е.А. Пигарова,
А.А. Поваляева, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая, Л.К. Дзеранова,
Т.Л. Каронова, Л.А. Суплотова, Е.А. Трошина
ПРОЕКТ ФЕДЕРАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ
ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕФИЦИТА
ВИТАМИНА D

4

Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A.,
Povaliaeva A.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya Z.E., Dzeranova L.K.,
Karonova T.L., Suplotova L.A., Troshina E.A.
DRAFT FEDERAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR
THE DIAGNOSIS, TREATMENT, AND PREVENTION OF VITAMIN D
DEFICIENCY

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		CLINICAL GUIDELINES
---------------------------	--	---------------------

Н.В. Тимкина, А.В. Симаненкова, Т.Л. Каронова, Т.Д. Власов,
Н.Ю. Семенова, А.А. Байрамов, В.А. Тимофеева,
А.А. Шимшилашвили, Е.В. Шляхто
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-
ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА И ИНГИБИТОРОВ
ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ 4 ТИПА НА ПАРАМЕТРЫ КОСТНОГО
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

27

Timkina N.V., Simanenkova A.V., Karonova T.L.,
Vlasov T.D., Semenova N.Y., Bairamov A.A., Timofeeva V.A.,
Shimshilashvili A.A., Shlyakhto E.V.
COMPARATIVE EVALUATION OF SODIUM-GLUCOSE
CO-TRANSPORTER-2 INHIBITORS AND DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4
INHIBITORS INFLUENCE ON BONE TURNOVER MARKERS IN RATS
WITH EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ПРЕСС-РЕЛИЗ		PRESS RELEASE
-------------	--	---------------

А.Ю. Жуков, А.А. Поваляева
ПРЕСС-РЕЛИЗ С КОНГРЕССА АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА
ИЗУЧЕНИЯ КОСТНОГО И МИНЕРАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ASBMR
2021 ANNUAL MEETING

39

Zhukov A.Y., Povaliaeva A.A.
REPORT ON THE AMERICAN SOCIETY FOR THE BONE AND MINERAL
RESEARCH CONGRESS - ASBMR 2021 ANNUAL MEETING

ПРОЕКТ ФЕДЕРАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D



© И.И. Дедов¹, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹, Е.А. Пигарова¹, А.А. Поваляева¹, Л.Я. Рожинская¹, Ж.Е. Белая¹, Л.К. Дзеранова¹, Т.Л. Каронова², Л.А. Суплотова³, Е.А. Трошина¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Данный проект клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D является обновлением предыдущего документа 2016 г. Проведен анализ соответствующих литературных данных с особым вниманием к метаанализам, рандомизированным клиническим исследованиям и систематическим обзорам, опубликованным за последние 5 лет. Сформулированные обновленные рекомендации были обсуждены и скорректированы совместно с ведущими эндокринологами Российской Федерации, являющимися экспертами в данной проблеме. Пересмотрена классификация уровней 25(OH)D (в частности, конкретизирован целевой диапазон значений 25(OH)D), разработаны рекомендации по скринингу ассоциированных с дефицитом витамина D заболеваний. Также внедрены понятие ассоциированной с витамином D токсичности и рекомендации по ее диагностике и профилактике, обозначены показания к исследованию других метаболитов витамина D, помимо 25(OH)D — основного маркера статуса витамина D. Раздел по лечению дефицита витамина D был расширен и претерпел ряд изменений. Основные дополнения коснулись восполнения дефицита и недостаточности дефицита витамина D у отдельных категорий пациентов (в частности, при хронической болезни почек, при аутоиммунных заболеваниях, у беременных), а также контроля эффективности и безопасности проводимой терапии; скорректированы показания к назначению препаратов активных метаболитов витамина D. Пересмотрены рекомендации по профилактике дефицита витамина D в общей популяции с учетом крупных рандомизированных клинических исследований, метаанализов и систематических обзоров последних лет. Настоящая публикация представляет собой развернутую версию федеральных клинических рекомендаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D; 25-гидроксивитамин D; дефицит витамина D; колекальциферол; эргокальциферол; остеомалация; вторичный гиперпаратиреоз.

DRAFT FEDERAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS, TREATMENT, AND PREVENTION OF VITAMIN D DEFICIENCY

© Ivan I. Dedov¹, Galina A. Mel'nichenko¹, Natalya G. Mokrysheva¹, Ekaterina A. Pigarova¹, Alexandra A. Povaliaeva¹, Liudmila Ya. Rozhinskaya¹, Zhanna E. Belaya¹, Larisa K. Dzeranova¹, Tatyana L. Karonova², Liudmila A. Suplotova³, Ekaterina A. Troshina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

This draft clinical practice guideline for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency is an update from a previous 2016 document. An analysis of the relevant literature data was carried out, with particular attention to meta-analyses, randomized clinical trials and systematic reviews published over the past 5 years. The updated recommendations were discussed and revised by the leading endocrinologists of the Russian Federation, who have expert status in this issue. The classification of 25(OH)D levels has been revised (in particular, the target range of 25(OH)D values has been specified), recommendations have been developed for screening of the disorders associated with vitamin D deficiency. The concept of vitamin D-associated toxicity and recommendations for its diagnosis and prevention have been introduced. Also, indications for the assessment of other vitamin D metabolites besides 25(OH)D, the main marker of vitamin D status, have been indicated. The section regarding treatment of vitamin D deficiency has been expanded and corrected. The major additions concerned the replenishment of the vitamin D deficiency and insufficiency in certain categories of patients (particularly, in the presence of the chronic kidney disease and autoimmune diseases, as well as in pregnant women) and monitoring of the effectiveness and safety of the therapy. The indications for prescribing active metabolites of vitamin D have been adjusted. Recommendations for the prevention of vitamin D deficiency in the general population have also been revised, taking into account large randomized clinical trials, meta-analyses and systematic reviews of recent years.

This publication is an expanded version of the federal guidelines.

KEYWORDS: vitamin D; 25-hydroxyvitamin D; vitamin D deficiency; cholecalciferol; ergocalciferol; osteomalacia; secondary hyperparathyroidism.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1,25(OH)₂D — 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол)
 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D (кальцидиол)
 МЕ — международная единица
 МПК — минеральная плотность кости
 ПТГ — паратиреоидный гормон
 РКИ — рандомизированное клиническое исследование
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 ХБП — хроническая болезнь почек
 УФ — ультрафиолет
 FGF23 — фактор роста фибробластов 23

Перерасчет концентрации 25(OH)D: нг/мл × 2,496 => нмоль/л.
 Перерасчет дозы колекальциферола: 1 мкг = 40 МЕ.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. Определение

Дефицит витамина D — это состояние, характеризующееся снижением концентрации 25(OH)D в сыворотке крови ниже оптимальных значений, которое может потенциально приводить к снижению всасывания кальция в кишечнике, развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышению риска переломов, особенно у пожилых лиц.

1.2. Этиология и патогенез

Витамин D, который поступает в организм человека из продуктов питания и в виде пищевых добавок, а также образуется в коже при инсоляции, биологически инертен. Для активации и превращения в активную форму D-гормона [1,25(OH)₂D] в организме он должен пройти 2 этапа гидроксилирования [1].

В результате 1-го этапа гидроксилирования, который происходит в печени, нативный витамин D превращается в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], также известный как кальцидиол (рис. 1). Второй этап гидроксилирования происходит преимущественно в почках с участием фермента CYP27B1 (1α-гидроксилазы), и его результатом является синтез физиологически активного D-гормона, 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D], или кальцитриола. Сывороточный уровень кальцитриола преимущественно зависит от активности CYP27B1 в почках, которая находится под контролем паратиреоидного гормона (ПТГ), а также жестко регулируется отрицательной обратной связью. Последняя замыкается ингибированием CYP27B1 высокими концентрациями самого кальцитриола и фактора роста фибробластов 23 (FGF23). Фермент CYP24A1 (24-гидроксилаза) превращает 25(OH)D и 1,25(OH)₂D в не обладающие биологической активностью метаболиты, выводимые из организма с желчью. Процесс 24-гидроксилирования регулируется реципрокно 1α-гидроксилированию. Описаны также другие, второстепенные метаболические пути витамина D. Например, под действием 3-эпимеразы образуются метаболиты, обладающие частичной биологической активностью. Основные этапы метаболизма витамина D указаны на рисунке 1.

Витамин D естественным образом присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания (табл. 1), а синтез в организме человека возможен только в определенных условиях, когда ультрафиолетовые (УФ) лучи солнечного света попадают на кожу.

Низкое содержание витамина D в большинстве продуктов питания само по себе представляет риск дефицита, развитие которого становится еще более вероятным при аллергии на молочный белок, непереносимости лактозы, ововегетарианстве и строгом вегетарианстве.

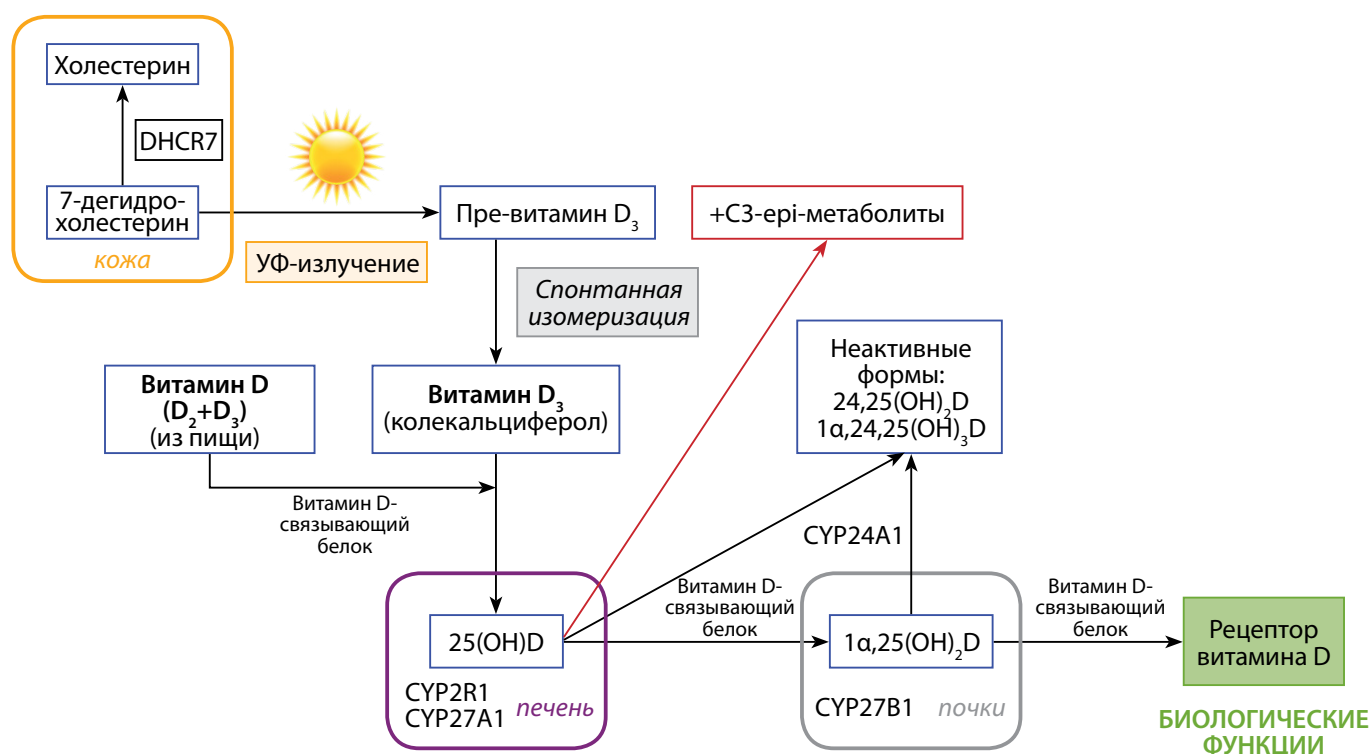


Рис. 1. Метаболизм витамина D в организме человека.

Таблица 1. Источники витамина D в пище. Составлено на основе [2, 3]

Естественные пищевые источники	МЕ витамина D (D ₂ или D ₃)
Дикий лосось	600–1000 МЕ на 100 г
Лосось, выращенный на ферме	100–250 МЕ на 100 г
Сельдь	294–1676 МЕ на 100 г
Сом	500 МЕ на 100 г
Консервированные сардины	300–600 МЕ на 100 г
Консервированная скумбрия	250 МЕ на 100 г
Консервированный тунец	236 МЕ на 100 г
Рыбий жир	400–1000 МЕ на 1 ст. ложку
Грибы, облученные УФ	446 МЕ на 100 г
Грибы, не облученные УФ	10–100 МЕ на 100 г
Сливочное масло	52 МЕ на 100 г
Молоко	2 МЕ на 100 г
Молоко, обогащенное витамином D	80–100 МЕ на стакан
Сметана	50 МЕ на 100 г
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт.
Сыр	44 МЕ на 100 г
Говяжья печень	45–15 МЕ на 100 г

Таким образом, основным источником витамина D становится образование его под действием УФ-лучей, однако имеющиеся на сегодняшний день рекомендации по уменьшению времени пребывания на солнце и применению солнцезащитных кремов, снижающих синтез витамина D в коже на 95–98% [4], существенно снижают его эффективность. Способность кожи к продукции витамина D уменьшается с возрастом, и у пожилых лиц ниже по крайней мере в 3 раза в сравнении с молодыми людьми [5]. Люди с темным тоном кожи имеют естественную защиту от ультрафиолетового излучения, и им требуется как минимум в 3–5 раз более длительная экспозиция солнечного излучения, чтобы выработать такое же количество витамина D, как человеку со светлой кожей [6]. Рахит больше распространен среди выходцев из Азии, Африки и Ближнего Востока, что может быть обусловлено культурными особенностями, которые уменьшают воздействие солнечных лучей на кожу, а также генетическими различиями в метаболизме витамина D [7, 8].

Вклад в развитие дефицита витамина D в нашей стране может вносить географическое расположение большей части Российской Федерации в северной широте выше 35 параллели, при котором из-за более острого угла падения солнечных лучей и их рассеивания в атмосфере в период с ноября по март кожа практически не вырабатывает витамин D, вне зависимости от времени, которое проводится человеком на солнце [9, 10]. Например, Москва имеет координаты 55°45', Санкт-Петербург — 59°57', Сочи — 43°35', Владивосток — 43°07' северной широты. Также свой вклад вносят сравнительно небольшое количество солнечных дней в большинстве регионов страны и средняя годовая температура, не позволяющая обеспечить облучение достаточной поверхности кожи для синтеза необходимого количества витамина D.

Увеличение числа лиц с избыточной массой тела приводит к повышению распространенности дефицита витамина D [11], что связывают с депонированием витамина D в подкожножировой клетчатке и его недоступностью для центрального кровотока [12].

Другими причинами дефицита витамина D являются нарушение его усваивания с пищей при различных синдромах мальабсорбции [13–15], в том числе у пациентов после бариатрических операций [16, 17], а также потеря витамина D с мочой в комплексе со связывающим его белком при нефротическом синдроме [18]. При выраженной печеночной недостаточности развитие дефицита витамина D может происходить по ряду причин: снижаются уровни транспортных белков сыворотки, нарушается 25-гидроксилирование витамина D в печени и ускоряется его катаболизм, кроме того, часто усугубляют ситуацию неполноценное питание и малое пребывание на солнце [19]. При хронических гранулематозных заболеваниях, первичном гиперпаратиреозе, некоторых видах лимфом может наблюдаться повышенное превращение 25(OH)D в 1,25(OH)₂D, что приводит к повышенному расходу запасов витамина D [20, 21]. Снижение уровня 25(OH)D может быть ассоциировано с приемом ряда лекарственных препаратов, которые оказывают значимое влияние на метаболизм витамина D в организме [22]. Таким образом, выделены группы риска дефицита витамина D, которые представлены в таблице 2.

1.3. Эпидемиология

Недостаточность витамина D, как определяемая уровнями 25(OH)D менее 30 нг/мл, так и менее 20 нг/мл, имеет широкое распространение во всем мире и затрагивает большую часть общей популяции.

Таблица 2. Группы лиц с высоким риском тяжелого дефицита витамина D, которым показан биохимический скрининг

Заболевания костей	Рахит Остеомаляция Остеопороз
Заболевания околощитовидных желез	Гиперпаратиреоз
Пожилые лица (>60 лет)	Падение в анамнезе Низкоэнергетический перелом в анамнезе
Ожирение	ИМТ 30 кг/м ² и более
Беременные и кормящие женщины	Имеющие факторы риска или не желающие принимать профилактически препараты витамина D
Темный оттенок кожи	Африканское, азиатское или латиноамериканское происхождение
Хроническая болезнь почек	СКФ <60 мл/мин
Печеночная недостаточность	Стадии II–IV
Синдром мальабсорбции	Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) Целиакия Муковисцидоз Пациенты после бариатрических операций Радиационный энтерит
Гранулематозные заболевания	Саркоидоз Туберкулез Гистоплазмоз Бериллиоз Кокцидиомикоз
Лимфопролиферативные заболевания	Лимфомы
Прием лекарственных препаратов	Глюкокортикоиды Антиретровирусные препараты Противогрибковые препараты Противоэпилептические препараты Холестирамин Орлистат

Однако обобщенный анализ проведенных эпидемиологических исследований затруднен в силу недостаточного внедрения в исследовательскую практику стандартизированных измерений концентрации 25(OH)D. В исследовании NHANES III (1988–1994) среди более 18 000 жителей Северной Америки уровни 25(OH)D ниже 12, 20 и 30 нг/мл наблюдались у 4, 22 и 55% соответственно, а по результатам переоценки данных с применением протоколов Vitamin D Standardization Program (VDSP) доли увеличились до 6, 31 и 71% соответственно [23]. Полученные данные были подтверждены в NHANES 2000–2004 [24]. В большинстве европейских стран также очень высока распространенность низких уровней 25(OH)D. Для более достоверной оценки распространенности дефицита витамина D в Европе протоколы VDSP были применены к данным 14 популяционных исследований; полученные результаты были проанализированы совместно с 4 ранее стандартизованными исследованиями: среди 55 844 европейских жителей различного возраста уровень 25(OH)D ниже 12 нг/мл наблюдался у 13% обследованных (при этом отмечались выраженные сезонные отличия — доля составила 18% в период с октября по март и 8% с апреля по ноябрь), уровни ниже 20 нг/мл отмечены у 40% лиц [25].

Результаты проведенных в Российской Федерации исследований согласуются с мировыми данными: уровни 25(OH)D менее 30 нг/мл выявляются в среднем у 70–95% взрослых лиц [26–34], при этом в ряде исследований показаны сезонные различия [31, 32, 34]. По результатам первого многоцентрового регистрового исследования, охватившего большую часть территории страны, уровни ниже 20 нг/мл отмечены у 56% обследованных взрослых лиц в весенний период (с марта по май) и у 26% лиц в осенний период (октябрь–ноябрь), а уровни ниже 30 нг/мл — у 84% и 62% соответственно [35–37]. Следует отметить, что беременные и кормящие женщины даже при приеме пренатальных витаминных комплексов и препаратов кальция все равно остаются в зоне риска дефицита витамина D [34, 38–40].

1.4. Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E21.1 Вторичный гиперпаратиреоз.

E55 Недостаточность витамина D.

E55.9 Недостаточность витамина D неуточненная.

M83 Остеомаляция у взрослых.

Таблица 3. Интерпретация концентраций 25(ОН)D, принимаемая Российской ассоциацией эндокринологов

Классификация	Уровни 25(ОН)D в крови, нг/мл (нмоль/л)
Выраженный дефицит витамина D	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)
Недостаточность витамина D	≥20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л)
Целевые уровни витамина D	30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л)
Адекватные уровни витамина D	30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л)
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>100 нг/мл (>250 нмоль/л)
Витамин D — ассоциированная токсичность (гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, нефролитиаз, эктопическая кальцификация)	NB! Любые уровни 25(ОН)D

1.5. Классификация

Классификация уровней 25(ОН)D представлена в таблице 3.

1.6. Клиническая картина

Дефицит витамина D приводит к нарушению кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма. Вследствие снижения всасывания в кишечнике поступающего с пищей кальция увеличивается уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) и развивается вторичный гиперпаратиреоз, который поддерживает нормальный уровень кальция сыворотки крови за счет мобилизации его из скелета [41, 42]. ПТГ повышает активность остеокластов и тем самым приводит к снижению минеральной плотности кости (МПК), остеопении и остеопорозу. Повышение экскреции фосфора с мочой при повышенной продукции ПТГ, а также сниженное всасывание в кишечнике могут приводить к снижению его сывороточной концентрации. Изменение кальций-фосфорного соотношения приводит к нарушению процесса минерализации скелета [43]. В связи с тем, что эпифизарные зоны роста у взрослых закрыты, запасы кальция в скелете сравнительно большие для предотвращения деформаций вследствие дефекта минерализации, развитие остеомалации, как правило, длительное время не диагностируется. Ее проявлениями могут быть изолированные или генерализованные боли, неприятные ощущения в костях и мышцах [44, 45].

Дефицит витамина D может приводить к миопатии, которая проявляется мышечной слабостью, особенно в проксимальных группах мышц, трудностями при ходьбе, поддержании равновесия и склонностью к падениям [46, 47], что закономерно увеличивает риск переломов. Каких-либо особенных физикальных изменений при дефиците витамина D нет. Могут наблюдаться деформации скелета, характерные для перенесенного рахита в детстве («башенный» череп, дугообразно изогнутые длинные кости нижних конечностей, реберные «четки», деформация грудной клетки и др.).

2. ДИАГНОСТИКА, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Критерии установления диагноза:

- концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови <10 нг/мл (<25 нмоль/л) соответствует выраженному дефициту витамина D;
- концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови <20 нг/мл (<50 нмоль/л) соответствует дефициту витамина D;
- концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови в диапазоне ≥20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л) соответствует недостаточности витамина D.

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор анамнеза, направленный на выявление факторов риска дефицита витамина D, перечисленных в таблице 2.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: см. раздел «Клиническая картина».

2.2. Физикальное обследование

- Специфическое физикальное обследование **не рекомендуется**.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: см. раздел «Клиническая картина».

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Широкий популяционный скрининг дефицита витамина D **не рекомендуется**. Скрининг на дефицит витамина D **рекомендуется** только пациентам, имеющим факторы риска его развития (табл. 2) [3, 48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Проведение популяционного скрининга, направленного на выявление недостатка витамина D,

не рекомендуется ввиду отсутствия доказательной базы по преимуществу такого подхода, а также его высокой стоимости [3, 48, 49]. Проведение скрининга дефицита витамина D является целесообразным среди лиц с высоким риском его развития (табл. 2).

- **Рекомендуется** проводить оценку статуса витамина D путем определения концентрации общего 25(OH)D в сыворотке крови [2, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Концентрация общего 25(OH)D в сыворотке крови является общепризнанным лучшим маркером для оценки статуса витамина D, так как представляет собой основную циркулирующую форму витамина D с временем полужизни порядка 2–3 недель, а также отражает как поступление витамина D с пищей и нативными препаратами витамина D, так и синтезированный в коже под воздействием УФ-облучения [2, 50]. Вместе с этим, поскольку концентрация общего 25(OH)D не подвержена жесткой физиологической регуляции, в последнее время активно обсуждаются другие потенциальные маркеры, в частности, свободный 25(OH)D (не связанный с белками-носителями) или соотношение 25(OH)D/24,25(OH)2D [51], однако для внедрения этих показателей в рутинную клиническую практику требуются разработка стандартизированных методов измерения и дополнительные исследования, подтверждающие связь с клиническими исходами.

- Для оценки уровня 25(OH)D **рекомендуется** использование метода, стандартизированного в соответствии с требованиями VDSP [23, 25, 52–55].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Все клинические анализы, включая измерения концентрации 25(OH)D, подвержены изменчивости. Существует множество методик измерения 25(OH)D, которые можно разделить на две большие группы: основанные на иммуноанализе (радиоиммуноанализ, хемилюминесцентный иммуноанализ, иммуноферментный анализ, электрохемилюминесцентный иммуноанализ) и хроматографические (масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией) [52].

Стандартизация — это процесс, при котором все лаборатории и используемые ими методы определения вещества приводятся в соответствие с «истинной концентрацией» на основе референсных измерительных процедур («золотых стандартов») и сертифицированных референсных материалов [53]. Показано, что применение стандартизированных методов может привести к получению радикально иных результатов в индивидуальных исследованиях [25, 54]. Недостаточный охват методов определения 25(OH)D стандартизацией является важнейшей проблемой, которая затрудняет разработку критериев интерпретации статуса витамина D во всем диапазоне от дефицита до токсичности [23].

Для решения этой проблемы в 2010 г. была создана Программа стандартизации витамина D (Vitamin D Standardization Program, VDSP) — международное сотрудничество, целью которой является стандартизация лабораторного определения уровня витамина D [55]. Согласно рекомендациям VDSP, для обеспечения согласованности результатов различных методов определения 25(OH)D производителям тест-систем и крупным коммерческим или клиническим лабораториям следует участвовать в программе сертификации, разработанной Centers for Disease Control

and Prevention (CDC), а для менее крупных лабораторий функционируют схемы тестирования производительности и программы внешней оценки качества, такие как DEQAS (Vitamin D External Quality Assessment Scheme), а также разработанная CAP (College of American Pathologists).

- При определении концентрации 25(OH)D в динамике **рекомендовано** использование одного и того же метода [56].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Из-за преимуществ автоматизации и быстрого получения результатов иммуноаналитические методы являются наиболее часто используемыми для измерения концентрации 25(OH)D в клинических лабораториях. Существенным недостатком этих методов является перекрестная реактивность между различными метаболитами (в частности, с 24,25(OH)2D), что способно снизить специфичность анализа. С другой стороны, при использовании хроматографических методов не всегда отделяется 3-epi-25-(OH)D, в результате чего снижается чувствительность метода [56]. В условиях недостаточной доступности стандартизированных методов может быть оправдано использование одного и того же метода для динамической оценки уровня 25(OH)D.

- **Рекомендуется** определять дефицит витамина D как концентрацию 25(OH)D <20 нг/мл (<50 нмоль/л), недостаточность — как концентрацию 25(OH)D ≥20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л), адекватные уровни — как 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), целевые уровни — как 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) [2, 3, 46, 51, 54, 57–71].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Определение дефицита витамина D является предметом дебатов в международном сообществе. Уровни 25(OH)D ниже 12 нг/мл (30 нмоль/л) признаются явно недостаточными для всех возрастов, поскольку ассоциированы с повышением риска рахита и остеопении [51]. В отношении трактовки достаточных концентраций 25(OH)D существуют разногласия: рядом международных сообществ рекомендовано придерживаться уровней выше 20 нг/мл (50 нмоль/л) [2, 57, 58], тогда как другие эксперты рекомендуют уровни выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) [3, 51], по крайней мере для отдельных категорий (например, для пожилых лиц, имеющих повышенный риск переломов и падений) [58].

Для оценки нижней точки достаточности уровня витамина D используются различные маркеры, основные из которых — подавление избыточной секреции ПТГ, уровень абсорбции кальция, минеральная плотность костной ткани, снижение риска переломов. При анализе около 70 работ, посвященных исследованию взаимосвязи уровня ПТГ и 25(OH)D, в большинстве из них уровни ПТГ начинали снижаться при повышении 25(OH)D до 15–20 нг/мл и максимально подавлялись при уровнях 25(OH)D порядка 30–40 нг/мл [59]. По данным ряда исследований, адекватная абсорбция кальция в кишечнике у большинства людей происходит при уровнях 25(OH)D крови в диапазоне 12–20 нг/мл [2], однако имеются полученные независимыми группами данные в пользу порогового уровня для максимальной абсорбции кальция выше 30 нг/мл [60, 61]. В работе Priemel M. и соавт., по результатам исследования костных биопсий, было показано, что при уровнях 25(OH)D выше 30 нг/мл не регистрируются патологические дефекты минерализации костной

ткани, а у 21% условно здоровых лиц с уровнями в диапазоне 20–30 нг/мл повышено содержание неминерализованного остеоида [62]. Данные наблюдательных и кросс-секционных исследований, рассмотренные в ряде метаанализов, предполагают, что уровни 25(ОН)D ниже 20 нг/мл повышают риск падения у пожилых и ассоциированы с большей частотой переломов [63–65]. В крупном РКИ, проведенном в Великобритании, при повышении уровня 25(ОН)D крови от 21 до 29 нг/мл наблюдалось суммарное снижение основных остеопоротических переломов на 33% [66]. Метаанализы Bischoff-Ferrari и соавт. показывают, что снижение частоты переломов при приеме препаратов витамина D не наблюдается при уровнях 25(ОН)D ниже 30 нг/мл, а для некоторых переломов — ниже 40 нг/мл [46, 67].

Открытие повсеместной экспрессии 1 α -гидроксилазы в организме, возможности локального синтеза активной формы витамина D, а также колоссального количества генов, имеющих витамин D-чувствительный элемент (около 3% генома человека), повлекло за собой активное изучение неклассических эффектов витамина D, в частности, влияния на клеточный рост, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление. Показана ассоциация низких уровней витамина D с различными заболеваниями человека, включая более высокий риск различных онкологических заболеваний, инфекций, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний [54]. Полученные данные вызвали большой интерес в отношении возможного положительного эффекта при приеме добавок витамина D. К сожалению, проведенные в последние годы крупные РКИ, посвященные этому вопросу, не позволили ответить на него утвердительно [68–70], однако нужно отметить, что включенные пациенты в большинстве своем не имели дефицита витамина D: средние исходные уровни в VIDA составили 24,2 нг/мл, VITAL — 30,8 нг/мл, D2d — 28,2 нг/мл. Таким образом, по мнению экспертов, доказательная база в отношении необходимости поддержания более высоких уровней 25(ОН)D, чем 30 нг/мл, в настоящее время недостаточна. Для оценки оптимальных пороговых значений 25(ОН)D в отношении внекостных эффектов требуется проведение дополнительных исследований с включением пациентов с более низкими уровнями витамина D и более продолжительным периодом наблюдения.

Большинством экспертов и регуляторных органов в качестве безопасной верхней границы концентрации 25(ОН)D, позволяющей избежать развития гиперкальциемии — основного проявления токсичности витамина D, предлагается концентрация, равная 100 нг/мл (250 нмоль/л) [2, 3, 51]. При коррекции дефицита витамина D эксперты рекомендуют придерживаться более узкого диапазона целевых значений 25(ОН)D — 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) в связи с отсутствием доказательной базы по дополнительному положительному влиянию при более высокой концентрации 25(ОН)D, а также редким превышением этих значений естественным путем у человека, даже в популяциях с круглогодичным воздействием естественного обилия солнечного света [71].

- При выявлении дефицита витамина D (25(ОН)D < 20 нг/мл) **рекомендуется** оценить уровни кальция, скорректированного на альбумин, фосфора, щелочной фосфатазы, ПТГ, креатинина (с расчетом СКФ), магния сыворотки крови [13–15, 17–22, 72–80].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. При обнаружении сниженного уровня 25(ОН)D целесообразен клинический и лабораторный скрининг состояний, для которых продемонстрирована ассоциация с дефицитом витамина D (табл. 2) [13–15, 17–22, 72–74]. Данное обследование также позволяет получить более точную оценку кальций-фосфорного обмена и повысить эффективность назначаемого лечения. Так, низкие уровни магния могут быть ассоциированы с приемом таких достаточно часто назначаемых препаратов, как ингибиторы протонной помпы [75]. Имеются данные о том, что уровень употребления магния может иметь обратную ассоциацию с риском дефицита и недостаточности витамина D [76]. В свою очередь, дефицит магния может приводить к снижению уровня 1,25(ОН)₂D и ПТГ, а также к развитию витамин D-резистентной гипокальциемии; описаны случаи магний-зависимого витамин D-резистентного рахита [77–79].

Корректировка кальция на уровень альбумина крови необходима с целью исключения ложно завышенных или ложно заниженных показателей кальциемии при изменении концентрации плазменных белков, особенно при уровне альбумина менее 40 г/л и более 45 г/л [80].

Формулы для расчета альбумин-скорректированного кальция:

- общий кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция плазмы (ммоль/л) + 0,02 × (40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л));
- общий кальций плазмы (мг/дл) = измеренный уровень общего кальция плазмы (мг/дл) + 0,8 × (4 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/дл));
- коэффициент пересчета: [кальций] мг/дл × 0,25 ==> [кальций] ммоль/л.

- Измерение уровня 1,25(ОН)₂D в сыворотке крови **не рекомендуется** для оценки статуса витамина D, но может быть применено в качестве дополнительного метода исследования при некоторых заболеваниях, ассоциированных с врожденными и приобретенными нарушениями метаболизма витамина D и фосфора, — в частности, при дифференциальной диагностике гипопаратиреоидного синдрома, при состояниях, сопровождающихся экстраклеточной активностью фермента 1 α -гидроксилазы (например, при гранулематозных или лимфопролиферативных заболеваниях) [81, 82].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. 1,25(ОН)₂D циркулирует в крови в концентрациях до 1000 раз ниже, чем 25(ОН)D, и имеет время полужизни около 4 ч, жестко регулируется уровнями ПТГ, FGF23, кальция и фосфора крови и не отражает запасы витамина D в организме, поэтому не рекомендуется для определения статуса витамина D и его мониторинга. При дефиците витамина D и/или кальция в организме сывороточные уровни 1,25(ОН)₂D, как правило, в норме или даже выше референсных значений, что является следствием развития вторичного гиперпаратиреоза. Определение 1,25(ОН)₂D может быть целесообразным при врожденных или приобретенных нарушениях метаболизма витамина D и фосфора, хронических гранулематозных заболеваниях и некоторых лимфомах, когда может иметь место дефицит или, наоборот, избыток активности фермента 1 α -гидроксилазы [81, 82].

- Измерение уровня 24,25(ОН)₂D в сыворотке крови с расчетом соотношения 25(ОН)D к 24,25(ОН)₂D **рекомендуется** при подозрении на дефицит активности

фермента 24-гидроксилазы или токсичность витамина D, а также в качестве дополнительного параметра оценки статуса витамина D [83–89].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Не менее 20% случаев идиопатической гиперкальциемии остаются неразрешенными. Одной из возможных причин может являться дефицит активности 24-гидроксилазы, обусловленный генетическими вариантами CYP24A1 с потерей функции и клинически характеризующийся развитием гиперкальциемии, нефролитиаза и нефрокальциноза. Поскольку частота этого генетического дефекта пока недостаточно изучена, определение 24,25(OH)2D и расчет соотношения 25(OH)D к 24,25(OH)2D могут быть использованы при подозрении на дефицит 24-гидроксилазы в качестве скринингового, более дешевого, чем генетическое исследование, метода. При этом состоянии сыровоточные уровни 24,25(OH)2D будут низкими, а соотношение 25(OH)D к 24,25(OH)2D — повышенным (в качестве порогового значения для данного соотношения рассматривается уровень, равный 80 и выше, однако диагностические критерии требуют уточнения в крупных выборках) [83–87]. Аналогичная картина наблюдается при дефиците витамина D, который сопровождается физиологической инактивацией катаболического пути витамина D [85]. В связи с этим соотношение 25(OH)D к 24,25(OH)2D может быть рассмотрено в качестве дополнительного маркера достаточности витамина D в организме, этом параметр также продемонстрировал ассоциацию с клиническими исходами в пилотных исследованиях (в частности, с МПК и риском переломов) [88, 89]. При гипервитаминозе витамина D, напротив, даже при высоких значениях 25(OH)D соотношение 25(OH)D к 24,25(OH)2D сохраняется нормальным в силу пропорционального повышения продукции неактивного метаболита [87]. Таким образом, данное исследование является весьма информативным в дифференциальной диагностике гиперкальциемии, ассоциированной с витамином D.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Для определения спектра и тяжести костных нарушений пациентам с наличием клинических признаков рахита или остеомалации **рекомендуется** рентгенологическая оценка структурных изменений скелета, вклю-

чая обзорную рентгенографию тазовых костей, рентгенографию длинных трубчатых костей [90–93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Основные рентгенологические проявления алиментарного рахита и остеомалации заметны при рутинном рентгенографическом исследовании: общее снижение видимой плотности кости, деформации позвонков (двояковогнутая деформация, или деформация по типу «рыбьих позвонков») и псевдопереломы (или зоны Лоозера). Самым ранним рентгенологическим проявлением ПТГ-опосредованной резорбции кости является общее истончение кортикального слоя длинных костей. Более поздние изменения включают поднадкостничную резорбцию кости (лучше всего видна на радиальной стороне средних фаланг, пястных костей и плюсневых костей) и «бурые» опухоли (фиброзно-кистозный остейт) и наблюдаются в более запущенных случаях тяжелого гиперпаратиреоза [90, 91]. Хотя последние костные аномалии могут исчезнуть после терапии витамином D, истончение кортикального слоя сохраняется вместе с увеличенным риском перелома; псевдопереломы могут также прогрессировать до полного перелома [92, 93].

2.5. Иные диагностические исследования

Не применяются.

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИЮ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Медикаментозное лечение

- Для лечения дефицита и недостаточности витамина D **рекомендуется** использование колекальциферола** (D₃) [94–96].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. При лечении дефицита/недостаточности витамина D, предпочтение отдается форме D3 (колекальциферол**), которая обладает сравнительно большей эффективностью в достижении и сохранении целевых значений 25(OH)D в сыворотке крови [94–96]. Зарегистрированные в РФ препараты колекальциферола** приведены в таблице 4.

Таблица 4. Нативные препараты витамина D

Название препарата	Форма выпуска	Дозировка
Колекальциферол** Код АТХ: A11CC05 (Colecalciferol)	Масляный раствор	20 000 ME (500 мкг) в 1 мл во флаконе-капельнице 10 мл (около 500 ME в одной капле*)
	Водный раствор	15 000 ME (375 мкг) в 1 мл во флаконе-капельнице 10 мл, 15 мл, 20 мл, 25 мл, 30 мл (около 500 ME в одной капле*)
	Таблетки	500 ME, 1000 ME, 2000 ME
	Капсулы	2000 ME, 4000 ME, 10 000 ME

* - NB! Объем капель и, таким образом, доза препарата, содержащегося в одной капле, зависят от многих факторов (характер растворителя (водный или масляный раствор), температура раствора, тип пипетки/встроенной капельницы, колебаний пузырька при отмеривании дозы и др.).

Таблица 5. Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D

Коррекция дефицита витамина D (уровень 25(ОН)D <20 нг/мл)
• 50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь • 200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь • 150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь • 6000–8000 МЕ в день — 8 недель внутрь
Коррекция недостатка витамина D (уровень 25(ОН)D ≥20 и <30 нг/мл)
• 50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель внутрь • 200 000 МЕ однократно внутрь • 150 000 МЕ однократно внутрь • 6000–8000 МЕ в день — 4 недели внутрь
Поддержание уровней витамина D ≥30 нг/мл
• 1000–2000 МЕ ежедневно внутрь • 6 000–14 000 МЕ однократно в неделю внутрь

• Лечение дефицита витамина D (уровень 25(ОН)D в сыворотке крови <20 нг/мл) у взрослых **рекомендуется** начинать с суммарной насыщающей дозы колекальциферола** 400 000 МЕ с использованием одной из предлагаемых схем, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (табл. 5). Выбор схемы (ежедневный, еженедельный, ежемесячный прием) определяется индивидуально с учетом предпочтений пациента и максимальной ожидаемой приверженности к лечению [69, 97–106].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. В отношении коррекции дефицита витамина D у взрослых продемонстрированы эффективность и безопасность начальной болюсной дозы витамина D, а также еженедельного перорального приема 50 000 МЕ витамина D в течение 8 нед [97, 98]. Поскольку эффективность достижения целевого уровня 25(ОН)D не изменяется при различном режиме приема витамина D (ежедневный, еженедельный или ежемесячный) [99, 100], альтернативным подходом может являться ежедневный прием эквивалентной дозы витамина D (6000–8000 МЕ в течение 8 нед), что подтверждено результатами отечественных исследований [101]. Для достижения максимальной приверженности лечению при выборе схемы следует учитывать индивидуальные особенности и пожелания пациента.

Продолжительность поддерживающей терапии и эффективная поддерживающая терапия для взрослых с целевым достигнутым или исходным уровнем витамина D четко не определены. Прием 50 000 МЕ витамина D каждые 2 нед (что эквивалентно 3500 МЕ в сутки) показал эффективность в поддержании уровня 25(ОН)D в целевом диапазоне выше 30 нг/мл и отсутствие значимых побочных эффектов при наблюдении до 6 лет [102, 103]. Суточной дозы в 2000 МЕ, по данным ряда исследований, может оказаться недостаточно для достижения таких показателей [104, 105], но в некоторых исследованиях оказались эффективными и более низкие дозы (900–1800 МЕ в сутки) [106], что подтверждается опытом отечественных экспертов. Важно отметить, что в исследовании VITAL при пятилетнем наблюдении пациентов, получавших 2000 МЕ витамина D ежедневно, не было отмечено проблем с безопасностью в отношении гиперкальциемии, камней в почках или почечной недостаточности [69]. По данным отечественных исследований, при приеме 10 000 МЕ

колекальциферола** в неделю уровни выше 30 нг/мл сохраняются у 70% пациентов, а при приеме 2000 МЕ в сутки — у 50% [101]. В связи с отсутствием данных, свидетельствующих о необходимости приема более высоких доз, эксперты не рекомендуют назначение суточных доз выше 2000 МЕ в общей популяции при отсутствии значимых факторов риска дефицита витамина D.

• Коррекция недостаточности витамина D (уровень 25(ОН)D в сыворотке крови ≥20 и <30 нг/мл) **рекомендуется** с использованием половинной суммарной насыщающей дозы колекальциферола**, равной 200 000 МЕ, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (табл. 5) [97, 105].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Изменение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови при любой используемой дозе достаточно индивидуально и, по данным клинических исследований, зависит от исходного уровня — чем ниже исходный уровень, тем больше прирост [97]. Вместе с тем фармакокинетические исследования, характеризующие «доза-эффект», указывают на то, что скорость повышения концентрации 25(ОН)D является линейной и составляет примерно 0,4 нг/мл/мкг/сут, то есть прием каждых дополнительных 100 МЕ витамина D в сутки увеличивает уровень 25(ОН)D в сыворотке менее чем на 1 нг/мл [105]. В связи с этим для коррекции недостаточности витамина D (уровень 25(ОН)D 20–29 нг/мл) рекомендуется использовать насыщающие дозы с дальнейшим переходом на поддерживающую терапию с применением половины суммарной насыщающей дозы, применяемой для коррекции дефицита витамина D (табл. 5).

• Пациентам с ожирением, синдромами мальабсорбции, а также принимающим препараты, нарушающие метаболизм витамина D, **рекомендуется** прием более высоких (в 2–3 раза) насыщающих доз колекальциферола** для лечения дефицита (800 000–1 200 000 МЕ) и недостаточности витамина D (400 000–600 000 МЕ) с переходом на поддерживающую дозу не менее 3000–6000 МЕ в сутки [107–116].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. В метаанализах РКИ продемонстрировано, что ожирение снижает эффективность терапии

колекальциферолом**, уменьшая прирост уровня 25(ОН)D примерно на 15 нг/мл [107]. Исследования «доза-эффект» также подтверждают сниженный ответ на терапию колекальциферолом** при ожирении [108, 109] и свидетельствуют о том, что повышение 25(ОН)D при приеме колекальциферола** напрямую зависит от дозы и массы тела: на каждую единицу прироста 25(ОН)D (1 нг/мл) требуется около 2,5 МЕ/кг [108]. При этом болюсная доза может быть менее эффективна, чем еженедельный прием [110]. У пациентов с синдромом мальабсорбции сохраняется высокий риск дефицита витамина D, несмотря на получаемое лечение [111]. Сходная ситуация отмечается у пациентов, получающих лекарственную терапию, влияющую на метаболизм витамина D (в частности, противоэпилептические препараты) [112, 113]. Этим пациентам требуются более высокие дозы для поддержания адекватных уровней 25(ОН)D [114–116].

- У пациентов с ХБП **рекомендуется** коррекция дефицита и недостаточности витамина D с использованием стандартных для общей популяции режимов [117–125].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Согласно данным метаанализов обсервационных исследований среднего и высокого качества, у пациентов с ХБП более высокие уровни 25(ОН)D ассоциированы со значимым снижением смертности от всех причин и снижением сердечно-сосудистой смертности у диализных пациентов — 14–22% на каждые 10 нг/мл увеличения уровня 25(ОН)D [117–119]. При этом снижение риска у диализных пациентов было непрерывным в диапазоне уровней 25(ОН)D от 5 до 40 нг/мл, а у преддиализных пациентов максимальное снижение риска достигалось при уровнях 25(ОН)D, равных 25–30 нг/мл [119]. Оптимальные уровни 25(ОН)D у преддиализных пациентов достигались при использовании суточных доз колекальциферола** более 2000 МЕ в большинстве клинических исследований [120], при этом терапия не сопровождалась значимым изменением сывороточных уровней кальция и фосфора, эпизоды гиперкальциемии и гиперфосфатемии были редкими (2–3% и 0,8–7% соответственно) и разрешались при коррекции терапии [121]. Терапия колекальциферолом** у диализных пациентов способствовала поддержанию более высоких уровней 25(ОН)D, но позволила достигнуть рекомендованных уровней только у 57% пациентов, при этом используемые дозы колекальциферола** широко варьировали (от 6000 до 200 000 МЕ в неделю). Данная терапия не сопровождалась развитием гиперкальциемии, но приводила к значимому увеличению сывороточного фосфора [122]. Сердечно-сосудистые эффекты терапии колекальциферолом** при ХБП не изучались прицельно в РКИ, а ретроспективный анализ существующих РКИ не продемонстрировал доказательств того, что прием колекальциферола** влияет на смертность пациентов с ХБП [123], но в ретроспективном обсервационном исследовании лечение дефицита витамина D у преддиализных пациентов было ассоциировано со значительным снижением частоты сердечно-сосудистых событий [124]. Таким образом, в настоящее время специфический протокол восполнения дефицита и недостаточности витамина D не разработан, при этом клинические рекомендации Kidney Disease Improvement Global Outcomes (KDIGO) 2017 г. предполагают коррекцию с использованием страте-

гии, принятой для общей популяции [125], что соотносится с позицией отечественных экспертов.

- Для лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний **не рекомендуется** использование колекальциферола**. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями **рекомендуется** коррекция дефицита и недостаточности витамина D с использованием стандартных для общей популяции режимов [126–153].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. В метаанализах продемонстрирована ассоциация низких уровней 25(ОН)D с рядом аутоиммунных заболеваний, в частности, с сахарным диабетом 1 типа [126–129], системной красной волчанкой [130–132], заболеваниями щитовидной железы [133–135], витилиго [136], несколько менее убедительная ассоциация продемонстрирована для рассеянного склероза [137, 138], ревматоидного артрита [139–141], синдрома Шегрена [142, 143]. Также показаны положительные эффекты приема витамина D на некоторые параметры течения основного заболевания — для сахарного диабета 1 типа [144], рассеянного склероза [145, 146], системной красной волчанки [147], аутоиммунного тиреоидита [148]. В систематическом обзоре Cochrane 2018 г. и более позднем метаанализе не получено убедительных подтверждений улучшения течения рассеянного склероза при приеме витамина D [149, 150], метаанализ 2019 г. также не продемонстрировал значимых эффектов витамина D на течение системной красной волчанки [151]. Post-hoc анализ исследования VITAL продемонстрировал снижение заболеваемости аутоиммунными заболеваниями на 25–30% в группе приема витамина D [154], однако специально запланированные интервенционные исследования для оценки влияния витамина D на риск развития аутоиммунных заболеваний не проводились. Таким образом, на момент составления настоящих рекомендаций эксперты согласны с заключением Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) и метаанализом 2017 г. об отсутствии достаточной доказательной базы для использования препаратов витамина D с целью профилактики и лечения внескелетных хронических заболеваний, а также с необходимостью дальнейшего подтверждения результатов, полученных в отношении аутоиммунных заболеваний (включая сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз и системную красную волчанку), сердечно-сосудистых заболеваний и общего снижения смертности, в РКИ достаточной мощности с длительным периодом наблюдения и клинически значимыми конечными точками [152, 153].

- У беременных **рекомендуется** коррекция дефицита и недостаточности витамина D с использованием доз не выше 4000 МЕ в сутки в I триместре, на более поздних сроках — стандартными для общей популяции схемами [155–160].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Проведены лишь единичные исследования с участием беременных женщин, в которых оценивалась безопасность добавок витамина D (4000 МЕ в сутки или 200 000 МЕ однократно), при этом не сообщалось о побочных эффектах данных доз [155, 156]. В ряде других работ, оценивавших влияние высоких доз

колекальциферола** на исходы беременности, также не зарегистрировано побочных эффектов, связанных с токсичностью витамина D [157–159]. Результаты систематического обзора Cochrane свидетельствуют о том, что прием беременными женщинами доз витамина D в диапазоне выше общепринятых профилактических (от 600 до 4000 МЕ в сутки) может снизить риск гестационного диабета, однако не оказывает значимого влияния на риск преэклампсии, преждевременных родов и низкой массы тела при рождении, тогда как прием беременными женщинами витамина D в количестве, превышающем текущий верхний предел (4000 МЕ в сутки и выше), по-видимому, не оказывает значимого влияния на оцениваемые исходы [160]. При этом срок начала приема препаратов значительно варьировал между исследованиями, и лишь в нескольких исследованиях прием был начат на очень ранних сроках беременности, в то время как в большинстве исследований препараты были добавлены во II триместре, в нескольких исследованиях — начиная с III триместра. В связи с этим, с учетом ограниченного количества данных о безопасности применения высоких доз колекальциферола** в I триместре беременности, не рекомендуется использование доз, превышающих 4000 МЕ в сутки, у таких пациентов.

- Рутинное динамическое исследование концентрации 25(OH)D при приеме колекальциферола** **не рекомендуется**. Повторная оценка уровня витамина D **рекомендуется** через 8–12 нед у пациентов с исходным тяжелым дефицитом витамина D или сохраняющимся риском тяжелого дефицита (например, синдром мальабсорбции, метаболические заболевания костей, морбидное ожирение, прием лекарственных средств), у остальных пациентов — не ранее чем через 6 мес лечения [161–163].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Фармакокинетика витамина D достаточно сложна, и эффективность лечения ассоциирована со множеством факторов [161]. При построении регрессионной модели основным предиктором уровня 25(OH)D после лечения являлся ИМТ, который объяснял 21,6% вариативности концентрации 25(OH)D [162]. У подавляющего большинства пациентов с синдромом мальабсорбции может наблюдаться сниженное всасывание стандартной дозы колекальциферола** [163]. Таким образом, мониторинг концентрации 25(OH)D во время приема препаратов витамина D не требуется большинству пациентов, но целесообразен у пациентов с исходным тяжелым дефицитом витамина D, нарушениями всасывания или метаболизма витамина D, а также при подозрении на плохое соблюдение режима приема препарата. У пациентов с риском стойкого снижения уровня 25(OH)D оправданно проведение повторного тестирования через 8–12 нед для определения дальнейшей тактики ведения. У остальных пациентов повторное тестирование следует проводить не ранее чем 6 мес приема добавок витамина D.

- При неэффективности стандартных схем лечения дефицита витамина D **рекомендуется** обследование, направленное на исключение вторичных причин дефицита витамина D (табл. 2).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Если стандартные схемы лечения дефицита витамина D оказались неэффективными, до наращивания доз препаратов витамина D целесообразно проведение дополнительного обследования для выявления факторов риска дефицита витамина D, которые отражены в таблице 2. Объем необходимого обследования определяется индивидуально в соответствии с клиническим контекстом.

- Всем лицам **рекомендуется** адекватное возрасту потребление кальция с пищей. При недостаточном потреблении кальция с продуктами питания **рекомендуется** применение добавок кальция для обеспечения суточной потребности в этом элементе [2, 51, 164–174].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Кальций является строительным материалом для костной ткани, основным участником кальций-фосфорного обмена. Действие витамина D в основном направлено на оптимизацию гомеостаза кальция в организме, в том числе для целей минерализации костного матрикса, но возможности его не безграничны, и в условиях критического дефицита кальция проявления дефицита витамина D в виде рахита/остеомаляции резко возрастают. Предполагается, что ключевым патофизиологическим следствием низкого потребления кальция является повышение образования 1,25(OH)2D [51]. Имеются доказательства того, что ответ на терапию остеопороза может быть более выражен, если обеспечивается достаточное употребление витамина D и кальция [164, 165].

Таким образом, адекватное поступление кальция необходимо для максимальной реализации функций витамина D. Кальций содержится во многих продуктах питания, поэтому следует стремиться к максимальному обеспечению суточной потребности в кальции путем достаточного употребления его с пищей. Рекомендуемая суточная доза потребления кальция варьирует в зависимости от возраста, пола и отдельных физиологических или патологических состояний, составляя для взрослых, как правило, от 1000 до 1300 мг (табл. 6). Это рекомендованное потребление, однако, не всегда достигается диетой. Основные причины недостаточного содержания кальция

Таблица 6. Возрастные нормы потребления кальция [2]

Возрастная группа	Норма потребления кальция (мг)
Дети от 1 до 3 лет	700
Дети от 4 до 8 лет	1000
Дети от 9 до 13 лет	1300
Подростки от 14 до 18 лет	1300
Лица от 19 лет и до 50 лет	1000
Лица от 51 года и до 70 лет	1200 (женщины) 1000 (мужчины)
Лица старше 70 лет	1200

в рационе и его усваивания — это наличие в пище фитатов (содержатся в семенах злаковых, бобовых, масличных культур) и оксалатов (содержатся в щавеле и ревене, киноа, чайных листьях), которые связывают содержащийся в этих продуктах кальций и препятствуют его всасыванию [166, 167], увеличение потребления бутилированной воды с низким содержанием минеральных веществ, снижение потребления молочных продуктов с целью контроля уровня холестерина [168] либо в связи с непереносимостью лактозы [169] и, особенно в детстве, рост распространенности аллергии на коровье молоко [170].

Молочные продукты являются основным источником биодоступного кальция, и лишь некоторые другие продукты содержат столько же кальция (например, кунжут, амарант, лесной орех, миндаль), которые вряд ли можно употреблять в той же пропорции, что и молоко [2]. Чтобы восполнить суточную потребность в кальции, взрослому человеку необходимо потреблять не менее 3 порций молочных продуктов в день. К примеру, одной порцией считается 150 г творога, 200 мл молока или кисломолочных продуктов (кефир, ряженка, айран и др.), 150 г йогурта или 30 г твердого сыра [171]. Для людей, не получающих достаточное количество кальция с пищей, рекомендуется дополнительный прием препаратов в дозах, необходимых для обеспечения суточной нормы потребления, однако предпочтительным источником являются продукты питания. По данным крупных метаанализов, оценивавших взаимосвязь потребляемого кальция со смертностью от различных причин, большее употребление кальция с пищей ассоциировано со снижением смертности от всех причин, тогда как данные об ассоциации общего потребления кальция и потребления кальция из добавок со смертностью оказались дискордантными в этих работах [172, 173]. В частности, при субанализе исследований с периодом наблюдения более 10 лет продемонстрировано значимое повышение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при более высоком общем потреблении кальция, тогда как в другой работе продемонстрирована обратная взаимосвязь; потребление кальция из добавок было ассоциировано со смертностью только в одном из метаанализов. В настоящее время не доказаны преимущества приема кальция в виде какой-либо конкретной его соли, однако для корректного усваивания препарата может иметь значение соблюдение режима приема (в частности, карбонат кальция должен приниматься во время или после еды, поскольку для адекватного всасывания необходима кислая среда желудка, тогда как цитрат кальция не требует этого) [174].

- Рутинное назначение препаратов витамина К при лечении дефицита и недостаточности витамина D **не рекомендуется** [175, 176].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Данные экспериментальных работ свидетельствуют о том, что витамин D и витамин К могут обладать синергией в отношении поддержания здоровья костной ткани, преимущественно за счет влияния на синтез остеокальцина. Кроме того, предполагается, что витамин К может оказывать положительное влияние на процесс кальцификации сосудистой стенки, наблюдаемый у пациентов с терминальной стадией ХБП, ассоциированной с недостаточностью витамина К (в настоящее время

продолжаются клинические исследования, оценивающие влияние приема препаратов витамина К у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом) [175]. Метаанализ РКИ, посвященный влиянию комбинированного приема витамина D и витамина К на состояние скелета в общей популяции, продемонстрировал некоторые преимущества такого назначения (увеличение общей МПК, снижение уровня недодекарбоксилированного остеокальцина), однако не позволяет сделать однозначных выводов о его пользе [176]. В связи с этим требуется проведение дополнительных исследований для оценки эффекта от комбинированного воздействия этих витаминов на здоровье костей, особенно в популяциях с более высоким риском дефицита витамина К (например, пациенты с ХБП), с более четким формулированием конечных точек (в частности, оценка риска переломов).

- Для исключения гиперкальциемии **рекомендовано** исследование уровня кальция крови, скорректированного на альбумин, в следующих ситуациях: после лечения дефицита и недостаточности витамина D, при уровнях 25(OH)D выше 60 нг/мл, перед назначением препаратов витамина D при гранулематозных заболеваниях, при подозрении на дефицит 24-гидроксилазы. При выявлении гиперкальциемии **рекомендовано** также исследование уровня ПТГ [2, 3, 50, 177–182].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Несмотря на то что токсичность витамина D является достаточно редким явлением в абсолютных значениях, в последние годы повсеместно наблюдается явный тренд по увеличению частоты регистрируемых случаев [177]. По оценкам, проведенным в США, в сравнении с 2000 г. ежегодно стало регистрироваться в 17 раз больше случаев [178].

Причинами витамин D-опосредованной гиперкальциемии может являться избыточное употребление препаратов витамина D (в частности, бесконтрольный прием больших доз биологически активных добавок в течение длительного времени), эктопическая продукция активного метаболита витамина D (1,25-дигидроксивитамина D) или снижение активности 24-гидроксилазы в связи с наличием инактивирующей мутации CYP24A1. Основными лабораторными находками при интоксикации витамином D, обуславливающими клиническую симптоматику, являются гиперкальциемия и гиперкальциурия, также отмечаются гиперфосфатемия и супрессия уровня ПТГ. Несмотря на то что точный отрезной порог для концентрации 25(OH)D, сопровождающейся риском токсичности, неизвестен, эксперты склоняются к тому, что концентрации 25(OH)D выше 80 нг/мл в сочетании с гиперкальциемией и анамнезом приема высоких доз витамина D следует рассматривать как интоксикацию витамином D [179].

Около 3% взрослых в США регулярно принимают добавки витамина D в дозе выше 4000 МЕ в сутки [180], которая общепризнанно считается максимальным уровнем регулярного суточного потребления, не сопровождающимся нежелательными эффектами [2, 3, 50]. Вместе с тем повышение уровня кальция может иметь место даже при приеме умеренных доз колекальциферола*: среди пациентов с дефицитом витамина D, которые принимали 800–2000 МЕ колекальциферола** в сутки в течение 1 года, эпизоды гиперкальциемии наблюдалась у 9% [181]. При

Таблица 7. Показания к назначению активных метаболитов витамина D

Абсолютные	Относительные
- Вторичный гиперпаратиреоз при терминальной стадии ХБП - Гипопаратиреоз - Псевдогипопаратиреоз - Витамин D-резистентный рахит - Витамин D-зависимый рахит - Выраженная гипокальциемия	- Вторичный гиперпаратиреоз при ХБП (СКФ менее 60 мл/мин) - В комбинированной терапии остеопороза

назначении препаратов колекальциферола** следует также помнить, что нарушения метаболизма витамина D (в частности, инактивирующие мутации фермента 24-гидроксилазы или эктопическая активность 1 α -гидроксилазы при гранулематозных заболеваниях) могут изменять потребность в витамине D и приводить не только к избыточной продукции активной формы витамина D и гиперкальциемии, но и к развитию нефрокальциноза [182]. Кроме того, после восполнения дефицита витамина D может проявиться гиперкальциемия вследствие первичного гиперпаратиреоза, которая до лечения была замаскирована дефицитом витамина D. Таким образом, хотя витамин D-опосредованная гиперкальциемия является относительно редкой по сравнению с первичным гиперпаратиреозом и онкогенной гиперкальциемией, истинная распространенность ее неизвестна и, вероятно, может увеличиваться с увеличением потребления витамина D среди населения в целом и появлением новой информации о распространенности мутаций CYP24A1. В связи с этим целесообразен скрининг гиперкальциемии после завершения приема колекальциферола** в лечебной дозе, у пациентов с супрафизиологическими концентрациями витамина D и при назначении витамина D пациентам с известным или предполагаемым нарушением метаболизма витамина D.

- Рутинное назначение активных метаболитов витамина D (альфакальцидол**, кальцитриол**) **не рекомендуется** для лечения дефицита витамина D, однако их применение **рекомендуется** при наличии показаний у пациентов с установленным нарушением метаболизма витамина D, в том числе в комбинированной терапии с препаратами нативного витамина D [183, 184].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Альфакальцидол нуждается только в одном гидроксилировании в печени посредством 25-гидроксилазы для превращения в D-гормон, в связи с чем он остается эффективным у пациентов с терминальной стадией ХБП, сопровождающейся снижением активности 1 α -гидроксилазы. Кальцитриол эффективен даже при тяжелых поражениях печени, поскольку не нуждается в дополнительных этапах метаболизма для обретения биологической активности. Активные метаболиты витамина D и их аналоги не определяются в значимых количествах при исследовании концентрации витамина D в сыворотке крови, в связи с чем на фоне приема этих препаратов необходимо контролировать содержание кальция в сыворотке крови и моче, а также проводить коррекцию дозы препарата в случае гиперкальциемии/гиперкальциурии.

Таким образом, ввиду значительно более высокой стоимости и необходимости мониторингирования кальциемии и кальциурии не рекомендуется использование активных метаболитов витамина D в тех случаях, когда возможно эффективное применение нативного витамина D [183]. Назначение активных метаболитов витамина D и их аналогов рекомендуется у пациентов с установленным нарушением метаболизма витамина D по абсолютным и относительным показаниям [184], приведенным в таблице 7. Вместе с тем при установленном снижении концентрации 25(OH)D его коррекция нативным витамином D является обязательным этапом лечения и должна проводиться, в том числе, пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности и наследственными нарушениями метаболизма витамина D.

3.2. Иное лечение

Не применяется.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

В настоящее время нет убедительных научных доказательств эффективности санаторно-курортного лечения как метода стойкого безопасного поддержания оптимальных уровней витамина D.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

- Рекомендуемыми** препаратами для профилактики дефицита витамина D являются колекальциферол** (D₃) и эргокальциферол (D₂) [185–187].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Витамин D₃ и D₂ часто называют «нативными», при этом витамин D₃ синтезируется в коже человека и поступает из животных продуктов питания, а D₂ поступает из продуктов растительного происхождения, в связи с чем может быть предпочтителен у приверженцев веганского питания [185]. Обе формы не обладают исходной активностью и способны накапливаться в жировой ткани, создавая депо, с чем и связаны их низкая токсичность, широкий терапевтический диапазон и возможность применения в высоких дозах. При

этом D3 показал сравнительно большую эффективность в отношении поддержания стабильной концентрации 25(OH)D при длительном приеме [186, 187]. Нативный витамин D может применяться с едой или натощак, не требует дополнительного содержания в пище жиров для абсорбции.

- Взрослым лицам для профилактики дефицита витамина D **рекомендуется** поступление 800–1000 МЕ витамина D в сутки [2, 3, 188–200].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. В 2010 г. Институт медицины США признал общепринятую до этого норму суточного потребления витамина D 200 МЕ недостаточной и рекомендовал новые нормы, составляющие 400 МЕ в сутки для младенцев, 600 МЕ в сутки для детей, подростков и взрослых и 800 МЕ в сутки для взрослых старше 70 лет [2]. Эти пороговые значения одобрены большинством клинических рекомендаций, поскольку позволяют достичь уровней 25(OH)D более 20 нг/мл у 97% индивидуумов, обеспечивающих оптимальное состояние костно-мышечной системы [3, 188, 189]. Однако более поздние исследования, основанные на анализе данных отдельных участников РКИ, свидетельствуют о том, что необходимое для достижения этих целей потребление витамина D выше и составляет около 1000 МЕ в сутки [190].

За последние годы было выполнено 4 метаанализа, посвященных оценке пользы витамина D для профилактики переломов [191–194]. Только в одном из них обнаружено значимое снижение общего числа переломов на 15% (ОР=0,85; 95% ДИ 0,73–0,98) и переломов бедра на 30% (ОР=0,70; 95% ДИ 0,56–0,87) для ежедневного приема витамина D и кальция [192]. Три других метаанализа не продемонстрировали пользу витамина D, однако, чтобы передать эти результаты в клиническую практику, важно понимать цели и целевые группы этих работ. В метаанализах Zhao и соавт. [191] и Рабочей группы США по профилактике (USPTF) [194] обеими группами авторов отмечено, что результаты применимы только к взрослым людям без установленного остеопороза, дефицита витамина D или высокого риска падений. Таким образом, результаты не применимы к большому сегменту пожилых людей, у которых есть эти факторы риска. Четвертый метаанализ Bolland и соавт. [193] включил работы по первичной и вторичной профилактике среди взрослых в возрасте 50 лет и старше, однако при этом не включались работы, изучающие комбинированный прием кальция и витамина D (примерно 40% высококачественных исследований). Фактически, ре-анализ с включением исследований дозы витамина D 800–1000 МЕ при соблюдении приверженности к лечению более 50%, а также исключением исследований ежегодного приема высоких доз, значимое снижение общего числа переломов на 14% (ОР=0,86; 95% ДИ 0,75–0,98) и падений на 12% (ОР=0,88; 95% ДИ 0,81–0,95) [195]. Субанализы РКИ указывают на то, что нецелевой прием витамина D пожилыми людьми может не нести клинически значимой пользы для МПК, тогда как при исходном выраженном дефиците витамина D (менее 12 нг/мл) наблюдается существенное улучшение костной плотности [196, 197]. Ежегодный прием высоких доз витамина D (300 000–500 000 МЕ 1 раз в год) показал неэффективность в отношении профилак-

тики падений и переломов и даже потенциальное увеличение риска, в связи с чем не рекомендуется для профилактики дефицита витамина D [198, 199].

Что касается влияния приема витамина D на другие органы и системы, крупный систематический обзор US Preventive Task Force, включивший проведенные в последние годы крупные РКИ (в частности, Vitamin D Assessment (VIDA), Vitamin D and Omega-3 (VITAL) и Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d)), сделал вывод об отсутствии значимой пользы для здоровья от дополнительного приема витамина D у лиц без имеющегося его дефицита или с бессимптомным дефицитом [200]. Однако нет оснований утверждать, по результатам этих исследований, что витамин D не влияет на риск развития рака, на сердечно-сосудистую систему или развитие сахарного диабета. Для ответа на этот вопрос требуется проведение дополнительных исследований, включающих группы с более низкими исходными уровнями витамина D. Кроме того, для таких конечных точек, как рак и сердечно-сосудистые заболевания, необходимо проводить исследования с длительным периодом наблюдения (более 5 лет). Нужно отметить, что, по мнению экспертов, выбор тактики в отношении дополнительного приема витамина D с точки зрения повседневной практики зависит от ряда факторов, как клинических, так и окружающей среды, в связи с чем затруднено транслирование рекомендаций между отдельными популяциями [3, 189].

- Беременным и кормящим женщинам для профилактики дефицита витамина D **рекомендуется** получать 800–2000 МЕ витамина D в сутки [2, 155, 160, 201–204].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Дефицит витамина D очень широко распространен среди беременных кормящих женщин во всем мире, несмотря на действующие рекомендации по его профилактике [201]. Согласно результатам систематического обзора Cochrane, данные 22 исследований с участием 3725 беременных женщин предполагают, что прием витамина D во время беременности может обладать некоторыми положительными эффектами в отношении исходов беременности (снижать риск преэклампсии, гестационного диабета и риск рождения ребенка с низким весом при рождении, но не влияет значимо на риск преждевременных родов), а прием витамина D с кальцием может снижать риск преэклампсии, но при этом повышать риск преждевременных родов [202]. При этом указанные эффекты отмечались преимущественно при более высоких дозах, чем 600 МЕ в сутки, что было ранее рекомендовано Институтом медицины и Обществом акушеров-гинекологов США [2, 160, 203]. Возможность назначения больших профилактических доз витамина D продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях [155, 204]. В частности, в крупном РКИ Hollis и соавт., включившем почти 500 беременных женщин, получавших 400, 2000 или 4000 МЕ витамина D в день, достоверных различий в безопасности приема витамина D в группах не отмечено [155].

- На длительный период (более 6 мес) без лабораторного контроля **не рекомендуется** назначение доз витамина D более 4000 МЕ в сутки лицам без факторов риска дефицита витамина D и 10 000 МЕ в сутки — лицам, имеющим факторы риска [2, 3, 51, 84, 205–208].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Большинство экспертов считают, что развитие токсических проявлений витамина D является очень редким явлением и связано преимущественно с непреднамеренным приемом внутрь очень высоких доз витамина, в сотни и тысячи раз превышающих максимально допустимые в течение продолжительного периода времени [205].

Все же некоторые группы пациентов могут быть более чувствительны к приему витамина D. Это, прежде всего, пациенты с гранулематозными заболеваниями, включающими саркоидоз, туберкулез, хронические грибковые инфекции, некоторые лимфомы с активированными макрофагами, нерегулируемо продуцирующими 1,25(ОН)2D [206], а также пациенты с дефицитом 24-гидроксилазы, у которых нарушается инактивация метаболитов витамина D [84]. У таких пациентов назначение препаратов витамина D должно проводиться с осторожностью, под контролем показателей кальций-фосфорного обмена крови, ввиду повышенного риска гиперкальциемии и гиперкальциурии, которые чаще наблюдаются у таких пациентов при уровнях 25(ОН)D более 30 нг/мл.

На сегодняшний день регуляторным органам трудно рекомендовать конкретный уровень максимальной безопасной дозы для профилактического приема, но большинство из них остановилось на 4000 МЕ в сутки в качестве безопасного верхнего уровня потребления витамина D [2, 51]. Однако для пациентов, имеющих факторы риска дефицита витамина D (в особенности синдром мальабсорбции или ожирение) и, соответственно, большую потребность в витамине D, граница токсичности также может быть выше, что признается рядом экспертов [3, 207]. По результатам трехлетнего наблюдения в РКИ, профиль безопасности витамина D оказался аналогичен для суточных доз 400, 4000 и 10 000 МЕ [208]. Гиперкальциемия встречалась редко в абсолютных значениях (отмечена у 15 участников, что соответствовало 4%), при этом чаще встречалась у получающих более высокие дозы, была уме-

ренной (кальций общий в диапазоне 2,56–2,64 ммоль/л) и транзиторной во всех случаях. Гиперкальциурия встречалась достаточно часто (отмечена у 23% участников) и чаще возникала при приеме более высоких доз (17, 22 и 31% соответственно, $p=0,011$), однако не являлась причиной прекращения участия в исследовании.

Таким образом, для взрослого населения при невозможности лабораторного контроля уровня 25(ОН)D и кальция во время длительного (более 6 мес) лечения рекомендуется придерживаться доз не выше 4000 МЕ в сутки для лиц без факторов риска недостаточности витамина D и не более 10 000 МЕ в сутки для лиц с риском дефицита витамина D. Подобное ограничение не касается случаев подтвержденного дефицита/недостаточности витамина D, для лечения которых может потребоваться прием более высоких доз для достижения целевого значения уровня 25(ОН)D в крови.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Оказание медицинской помощи пациентам с дефицитом и недостаточностью дефицита витамина D осуществляется в амбулаторном порядке. Некоторым пациентам может быть показана госпитализация в стационар по поводу фонового заболевания (см. раздел «Этиология и патогенез»).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
2. Cameron ID, Dyer SM, Panagoda CE, et al. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011. doi: <https://doi.org/10.17226/13050>
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
4. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(6):1165-1168. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-64-6-1165>
5. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinology.* 2013;5(1):51-108. doi: <https://doi.org/10.4161/derm.24476>
6. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased Skin Pigment Reduces the Capacity of Skin To Synthesize Vitamin D3. *Lancet.* 1982;319(8263):74-76. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)90214-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)90214-8)
7. Hong J, Hatchell KE, Bradfield JP, et al. Transethnic Evaluation Identifies Low-Frequency Loci Associated with 25-Hydroxyvitamin D Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1380-1392. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01802>
8. Mao S, Huang S. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of rickets among Asians: A meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2014;99(3):232-238. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304379>
9. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):373-378. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-373>
10. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007;460(2):213-217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abbb.2006.12.017>
11. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, et al. Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(4):341-349. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12239>
12. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690-693. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>
13. Yang L, Weaver V, Smith JP, Bingaman S, Hartman TJ, Cantorna MT. Therapeutic effect of vitamin D supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clin Transl Gastroenterol.* 2013;4(4):e33. doi: <https://doi.org/10.1038/ctg.2013.1>
14. Nuti R, Martini G, Valenti R, et al. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med.* 2001;250(4):361-366. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00895.x>
15. Gilman J, Shanahan F, Cashman KD. Determinants of vitamin D status in adult Crohn's disease patients, with particular emphasis on supplemental vitamin D use. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(7):889-896. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602395>

16. Chakhtoura M, Nakhoul N, Shawwab K, et al. Hypovitaminosis D in Bariatric Surgery: A Systematic Review of Observational Studies. *Metabolism*. 2016;65(4):574-585. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.004>
17. Aasheim ET, Björkman S, Søvik TT. Vitamin status after bariatric surgery: A randomized study of gastric bypass and duodenal switch (American Journal of Clinical Nutrition (2009) 90, (15-22)). *Am J Clin Nutr*. 2010;91(1):15-22. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28846>
18. Schmidt-Gayk H, Grawunder C, Tschöpe W, et al. 25-Hydroxy-Vitamin-D in Nephrotic Syndrome. *Lancet*. 1977;310(8029):105-108. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)90118-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)90118-0)
19. Stokes CS, Volmer DA, Grünhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int*. 2013;33(3):338-352. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.12106>
20. Karakelides H, Geller JL, Schroeter AL, et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in slack skin disease: Evidence for involvement of extrarenal 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase. *J Bone Miner Res*. 2006;21(9):1496-1499. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.060608>
21. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D Repletion in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Coexistent Vitamin D Insufficiency. *JCEM*. 2015;90:2122-2126. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1772>
22. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-Vitamin D Interactions: A Systematic Review of the Literature. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(2):194-208. doi: <https://doi.org/10.1177/0885433612467824>
23. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, et al. Vitamin D Measurement Standardization: The Way Out of the Chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;121:S0960-0760. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.002>
24. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 versus 2000-2004. *Am J Clin Nutr*. 2009;88(6):1519-1527. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26182>
25. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033-1044. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
26. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., и др. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — Т. 16. — №3. — С. 3-7. [Karonova TL, Grinyova EN, Nikiti IL, et al. The prevalence of vitamin d deficiency in the northwestern region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2013;16(3):3-7. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201333-7>
27. Маркова Т.Н., Марков Д.С., Маркелова Т.Н., и др. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста // *Вестник Чувашского Университета*. — 2012. — Т. 234. — №3. — С. 441-446. [Markova TN, Markov DS, Markelova TN, et al. Rasprostranennost' defitsita vitamina D i faktorov riska osteoporoza u lits molodogo vozrasta. *Vestnik Chuvashskogo Universiteta*. 2012;234(3):441-446. (In Russ.)].
28. Агуреева О.В., Жабрева Т.О., Скворцова Е.А., и др. Анализ уровня витамина D в сыворотке крови пациентов в Ростовской области // *Остеопороз и остеопатии*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 47. [Agureeva OV, Zhabreva TO, Skvortsova EA, et al. Analiz urovnya vitamina D v syvorotke krovi patsientov v Rostovskoy oblasti. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):47-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2016247-47>
29. Борисенко Е.П., Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения Амурской области // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2016. — №60. — С. 57-61. [Romantsova EP, Borisenko EB, Babtseva AF. Vitamin D provision for children and adult population of the Amur region. *Bull Physiol Pathol Respir*. 2016;60:57-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.12737/20121>
30. Малавская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., и др. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска // *Экология человека*. — 2018. — Т. 25. — №1. — С. 60-64. [Malyavskaya SI, Kostrova GN, Lebedev AV, et al. 25(OH)D Levels in the population of Arkhangelsk city in different age groups. *Hum Ecol*. 2018;25(1):60-64. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-1-60-64>
31. Нурлыгаянов Р.З., Сыртланова Э.Р., Минасов Т.Б., Борисов И.В. Уровень витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в республике Башкортостан, в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии*. 2015;18(1):7-9. [Nurlygayanov R.Z., Syrtlanova E.R., Minasov T.B., Borisov I.V. The level of vitamin D in people over than 50 years old residing in the republic of Bashkortostan in the period of maximum insolation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015;18(1):7-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201517-9>
32. Нурлыгаянов Р.З., Сыртланова Э.Р. Распространённость дефицита витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в республике Башкортостан, в период минимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии*. 2012;15(3):7-9. [Nurlygayanov R.Z., Syrtlanova E.R. Prevalence of vitamin D deficiency in people over 50 years old residing in republic of Bashkortostan in periods of low insolation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2012;15(3):7-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201237-9>
33. Спасич Т.А., Лемешевская Е.П., Решетник Л.А., и др. Гигиеническое значение дефицита витамина D у населения Иркутской области и пути его профилактики // *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. — 2014. — Т. 6. — №100. — С. 44-47. [Spasich T.A., Lemeshevskaya E.P., Reshetnik L.A., i dr. Gigienicheskoe znachenie defitsita vitamina D u naseleniya Irkutskoi oblasti i puti ego profilaktiki. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2014;6(100):44-47. (In Russ.)].
34. Хазова Е.Л., Ширинян Л.В., Зазерская И.Е., и др. Сезонные колебания уровня 25- гидроксиколекальциферола у беременных, проживающих в Санкт-Петербурге. *Гинекология*. — 2015. — Т. 17. — №4. — С. 38-42. [Khazova EL, Shirinyan LV, Zazerskaya IE, et al. Season fluctuations of level of 25-hydroxycholecalciferol in pregnant women living in Saint Petersburg. *Gynecology*. 2015;17(4):38-42. (In Russ.)].
35. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №10. — С. 1209-1216. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, et al. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation. *Ter Arkh*. 2021;93(10):1209-1216. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071>
36. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 84-92. [Avdeeva VA, Suplotova LA, Pigarova EA, et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84-92. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12736>
37. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Катамадзе Н.Н., и др. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 23. — №4. — С. 4-12. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Katamadze NN, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in various regions of the Russian Federation: results of the first stage of the multicenter cross-sectional randomized study. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;23(4):4-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12701>
38. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(S6):1752-1758. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1752s>
39. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46(1):42-44. doi: <https://doi.org/10.1177/0009922806289311>
40. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007;137(2):447-452. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/137.2.447>

41. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(5):1706-1709. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1706s>
42. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of Vitamin D Inadequacy among Postmenopausal North American Women Receiving Osteoporosis Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3215-3224. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2364>
43. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, et al. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020. *JBMR Plus.* 2021;5(1). doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10447>
44. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of Severe Hypovitaminosis D in Patients with Persistent, Nonspecific Musculoskeletal Pain. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1463-1470. doi: <https://doi.org/10.4065/78.12.1463>
45. Malabanan AO, Turner AK, Holick MF. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: Effect of vitamin D replacement. *J Clin Densitom.* 1998;1(2):201-204. doi: <https://doi.org/10.1385/JCD.1.2.201>
46. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation. *JAMA.* 2005;293(18):2257-2264. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.293.18.2257>
47. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339(7725):843. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b3692>
48. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021;325(14):1436-1442. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3069>
49. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) and Italian chapter of the American association of clinical endocrinologists (AACE) position statement: Clinical management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients.* 2018;10(5):1-22. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10050546>
50. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):89-116. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09532-w>
51. Giustina A, Bouillon R, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference. *JBMR Plus.* 2020;4(12):1-13. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10417>
52. Máčová L, Bičíková M. Vitamin D: Current challenges between the laboratory and clinical practice. *Nutrients.* 2021;13(6). doi: <https://doi.org/10.3390/nu13061758>
53. Miller WG, Myers GL, Gantzer M Lou, et al. Roadmap for harmonization of clinical laboratory measurement procedures. *Clin Chem.* 2011;57(8):1108-1117. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.164012>
54. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-1151. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
55. Semplos CT, Vesper HW, Phinney KW, et al. Vitamin D status as an international issue: National surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(S.243):32-40. doi: <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.681935>
56. Carter GD, Jones JC, Shannon J, et al. 25-Hydroxyvitamin D assays: Potential interference from other circulating vitamin D metabolites. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:134-138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.12.018>
57. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, et al. National osteoporosis society vitamin D Guideline Summary. *Age Ageing.* 2014;43(5):592-595. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afu093>
58. Rizzoli R, Boonen S, Brandi M-L, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013;29(4):305-313. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.766162>
59. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):E436-E446. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1886>
60. Heaney RP, Dowell MS, Hale C a, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(2):142-146. doi: <https://doi.org/10.1080/07315724.2003.10719287>
61. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4952-4956. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020636>
62. Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):305-312. doi: [https://doi.org/10.1016/S0084-3873\(10\)79798-4](https://doi.org/10.1016/S0084-3873(10)79798-4)
63. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis — A clinical update. *J Intern Med.* 2006;259(6):539-552. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01655.x>
64. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: Evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1415-1423. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1404>
65. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status: A critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):E1283-E1304. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1195>
66. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003;326(7387):469. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469>
67. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):551. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.600>
68. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(6):520-530. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1900906>
69. Manson JE, Bassuk SS, Buring JE. Principal results of the Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;198:105522. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105522>
70. Scragg R. The Vitamin D Assessment (ViDA) study – Design and main findings. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;198:105562. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105562>
71. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, et al. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115nmol/l. *Br J Nutr.* 2012;108(9):1557-1561. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114511007161>
72. Khan NB, Nawaz MA, Ijaz A, et al. Biochemical spectrum of parathyroid disorders diagnosed at a tertiary care setting. *J Pak Med Assoc.* 2020;70(2):243-247. doi: <https://doi.org/10.5455/JPMA.302643153>
73. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Vega-Vidal AL, et al. Bone mineral density and vitamin D status in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(11):1155-1159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.09.011>
74. Davidson ZE, Walker KZ, Truby H. Do glucocorticosteroids alter vitamin D status? A systematic review with meta-analyses of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;97(3):738-744. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2757>
75. Kieboom BCT, Kiefte-De Jong JC, Eijgelsheim M, et al. Proton Pump Inhibitors and Hypomagnesemia in the General Population: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):775-782. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.012>
76. Deng X, Song Y, Manson JAE, et al. Magnesium, vitamin D status and mortality: Results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Med.* 2013;11(1):1. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-187>
77. Rude RK, Adams JS, Ryzen E, et al. Low Serum Concentrations of 1,25-Dihydroxyvitamin D in Human Magnesium Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(5):933-940. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-61-5-933>
78. Reddy V, Sivakumar B. Magnesium-dependent vitamin-D-resistant rickets. *Lancet.* 1974;303(7864):963-965. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91265-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91265-3)
79. Allgrove J, Adami S, Fraher L, et al. Hypomagnesaemia: Studies of Parathyroid Hormone Secretion and Function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;21(4):435-449. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1984.tb03230.x>

80. Thode J, Juul-Jørgensen B, Bhatia HM, et al. Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium, and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders. *Scand J Clin Lab Invest.* 1989;49(3):217-223. doi: <https://doi.org/10.1080/00365518909089086>
81. Liberman UA. Vitamin D-resistant diseases. *J Bone Miner Res.* 2007;22(S.2):105-107. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.07s210>
82. Bergwitz C, Jüppner H. Disorders of phosphate homeostasis and tissue mineralisation. In: *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents*; 2009. 300 p.
83. Azer SM, Vaughan LE, Tebben PJ, Sas DJ. 24-Hydroxylase Deficiency Due to CYP24A1 Sequence Variants: Comparison With Other Vitamin D-mediated Hypercalcemia Disorders. *J Endocr Soc.* 2021;5(9):1-10. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bvab119>
84. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2011;365(5):410-421. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103864>
85. Kaufmann M, Gallagher JC, Peacock M, et al. Clinical utility of simultaneous quantitation of 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D by LC-MS/MS involving derivatization with DMEQ-TAD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2567-2574. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4388>
86. Kaufmann M, Morse N, Molloy BJ, et al. Improved Screening Test for Idiopathic Infantile Hypercalcemia Confirms Residual Levels of Serum 24,25-(OH)₂D₃ in Affected Patients. *J Bone Miner Res.* 2017;32(7):1589-1596. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3135>
87. Kaufmann M, Schlingmann KP, Berezin L, et al. Differential diagnosis of vitamin D-related hypercalcemia using serum vitamin D metabolite profiling. *J Bone Miner Res.* 2021;36(7):1340-1350. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4306>
88. Ginsberg C, Hoofnagle AN, Katz R, et al. The Vitamin D Metabolite Ratio Is Associated With Changes in Bone Density and Fracture Risk in Older Adults. *J Bone Miner Res.* 2021;36(12):2343-2350. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4426>
89. Ginsberg C, Katz R, de Boer IH, et al. The 24,25 to 25-hydroxyvitamin D ratio and fracture risk in older adults: The cardiovascular health study. *Bone.* 2018;107:124-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.11.011>
90. Bhadada SK, Padala RK, Bhansali A, et al. Visual vignette. *Endocr Pract.* 2009;15(7):767. doi: <https://doi.org/10.4158/EP09157.VVR>
91. Bereket A, Casur Y, Firat P, Yordam N. Brown tumour as a complication of secondary hyperparathyroidism in severe long-lasting vitamin D deficiency rickets. *Eur J Pediatr.* 2000;159(1-2):70-73. doi: <https://doi.org/10.1007/PL00013807>
92. Parfitt AM, Rao DS, Stanciu J, et al. Irreversible bone loss in osteomalacia. Comparison of radial photon absorptiometry with iliac bone histomorphometry during treatment. *J Clin Invest.* 1985;76(6):2403-2412. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI112253>
93. Dhanwal DK, Sahoo S, Gautam VK, Saha R. Hip fracture patients in India have vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):553-557. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1993-y>
94. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1357-1364. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070.1>
95. Binkley N, Gemar D, Engelke J, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):981-988. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0015>
96. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D₂) or cholecalciferol (vitamin D₃) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3015-3020. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0350>
97. Hassan AB, Hozayen RF, Alotaibi RA, Tayem YI. Therapeutic and maintenance regimens of vitamin D₃ supplementation in healthy adults: A systematic review. *Cell Mol Biol.* 2018;64(14):8-14. doi: <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.14.2>
98. Schleck ML, Souberbielle JC, Jandrain B, et al. A randomized, double-blind, parallel study to evaluate the dose-response of three different vitamin D treatment schemes on the 25-hydroxyvitamin D serum concentration in patients with vitamin D deficiency. *Nutrients.* 2015;7(7):5413-5422. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7075227>
99. Fassio A, Adami G, Rossini M, et al. Pharmacokinetics of oral cholecalciferol in healthy subjects with vitamin D deficiency: A randomized open-label study. *Nutrients.* 2020;12(6):1-12. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061553>
100. De Niet S, Coffiner M, Da Silva S, et al. A randomized study to compare a monthly to a daily administration of vitamin D₃ supplementation. *Nutrients.* 2018;10(6):1-9. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10060659>
101. Рожинская Л.Я., Пигарова Е.А., Багретова А.А., и др. Применение высокодозных препаратов колекальциферола для лечения дефицита витамина D: результаты открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 23. — №3. — С. 4-16. [Rozhinskaya LY, Pigarova EA, Bagretsova AA, et al. High-doses of cholecalciferol for vitamin D deficiency treatment: results of an open-label, multicenter, comparative, randomized trial. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;23(3):4-16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12697>
102. AlAteeq MA, AlShail A, AlZahrani A, et al. Effect of Monthly and Bi-Monthly 50,000 International Units (IU) Maintenance Therapy With Vitamin D₃ on Serum Level of 25-Hydroxyvitamin D in Adults: A Randomized Controlled Trial. *Cureus.* 2021;25(3). doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.13929>
103. Pietras SM. Vitamin D₂ Treatment for Vitamin D Deficiency and Insufficiency for Up to 6 Years. *Arch Intern Med.* 2009;169(19):1806. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.361>
104. Sadat-Ali M, Al-Anii FM, Al-Turki HA, et al. Maintenance Dose of Vitamin D: How Much Is Enough? *J Bone Metab.* 2018;25(3):161. doi: <https://doi.org/10.11005/jbm.2018.25.3.161>
105. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204-210. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.1.204>
106. Venugopal Y, Wan Muhamad SF, Musa N, et al. Maintenance vitamin D₃ dosage requirements in Chinese women with post menopausal osteoporosis living in the tropics. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017;26(3):412-420. doi: <https://doi.org/10.6133/apjcn.042016.10>
107. de Oliveira LF, de Azevedo LG, da Mota Santana J, et al. Obesity and overweight decreases the effect of vitamin D supplementation in adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):67-76. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09527-7>
108. Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LAG. 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D₃ supplementation among obese adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4845-4851. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4103>
109. Dhaliwal R, Mikhail M, Feuerman M, Aloia JF. The vitamin D dose response in obesity. *Endocr Pract.* 2014;20(12):1258-1264. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13518.OR>
110. Sayadi Shahraki M, Khalili N, Yousefvand S, et al. Severe obesity and vitamin D deficiency treatment options before bariatric surgery: a randomized clinical trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(9):1604-1611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.05.033>
111. Mahlay NF, Verka LG, Thomsen K, et al. Vitamin D status before roux-en-Y and efficacy of prophylactic and therapeutic doses of vitamin D in patients after roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2009;19(5):590-594. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9698-1>
112. Krishnamoorthy G, Nair R, Sundar U, et al. Early predisposition to osteomalacia in Indian adults on phenytoin or valproate monotherapy and effective prophylaxis by simultaneous supplementation with calcium and 25-hydroxy vitamin D at recommended daily allowance dosage: A prospective study. *Neurol India.* 2010;58(2):213-219. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.63796>
113. Zhou C, Assem M, Tay JC, et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest.* 2006;116(6):1703-1712. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI27793>
114. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, et al. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(4):444-449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.08.004>
115. Goldner WS, Stoner JA, Lyden E, et al. Finding the optimal dose of vitamin d following roux-en-y gastric bypass: A prospective, randomized pilot clinical trial. *Obes Surg.* 2009;19(2):173-179. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9680-y>

116. Collins N, Maher J, Cole M, et al. A prospective study to evaluate the dose of vitamin d required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiepileptic drug-induced osteomalacia. *Qjm*. 1991;78(2):113-122. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068530>
117. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: A meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(3):374-382. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.020>
118. Zhang Y, Darssan D, Pascoe EM, et al. Vitamin D status and mortality risk among patients on dialysis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(10):1742-1751. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy016>
119. Jayedi A, Soltani S, Shab-Bidar S. Vitamin D status and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: A systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2136-2145. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00105>
120. Alvarez JA, Wasse H, Tangpricha V. Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):118-127. doi: <https://doi.org/10.4161/derm.20014>
121. Kandula P, Dobre M, Schold JD, et al. 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. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03940510>
122. Xu C, Li YC, Zhao SM, Li ZX. Evaluation of responses to vitamin D3 (cholecalciferol) in patients on dialysis: A systematic review and meta-analysis. *J Investig Med*. 2016;64(5):1050-1059. doi: <https://doi.org/10.1136/jim-2015-000032>
123. Lu RJ, Zhu SM, Tang FL, et al. Effects of Vitamin D or its analogues on the mortality of patients with chronic kidney disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(6):683-693. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.59>
124. Lishmanov A, Dorairajan S, Pak Y, et al. Treatment of 25-OH vitamin D deficiency in older men with chronic kidney disease stages 3 and 4 is associated with reduction in cardiovascular events. *Am J Ther*. 2013;20(5):480-486. doi: <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3182211b3b>
125. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update. *Ann Intern Med*. 2018;168(6):422-430. doi: <https://doi.org/10.7326/M17-2640>
126. Feng R, Li Y, Li G, Li Z. Lower serum 25 (OH) D concentrations in type 1 diabetes : A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108(3):e71-e71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.12.008>
127. Shen L, Zhuang Q-S, Ji H-F. Assessment of vitamin D levels in type 1 and type 2 diabetes patients: Results from metaanalysis. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(5):1059-1067. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500937>
128. Liu C, Lu M, Xia X, et al. Correlation of serum vitamin D level with type 1 diabetes mellitus in children : a meta-analysis. *Nutr Hosp*. 2015;32(4):1591-1594. doi: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.4.9198>
129. Hou Y, Song A, Jin Y, Xia Q, Song G, Xing X. A dose-response meta-analysis between serum concentration of 25-hydroxy vitamin D and risk of type 1 diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75(7):1010-1023. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00813-1>
130. Guan SY, Cai HY, Wang P, et al. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(10):1803-1813. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13676>
131. Bae S-C, Lee YH. Association between Vitamin D level and/or deficiency, and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018;64(1):7-13. doi: <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.1.2>
132. Islam MA, Khandker SS, Alam SS, et al. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(11):102392. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102392>
133. Wang J, Lv S, Chen G, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*. 2015;7(4):2485-2498. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7042485>
134. Taheriniya S, Arab A, Hadi A, et al. Vitamin D and thyroid disorders: a systematic review and Meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr Disord*. 2021;21:171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.12.085>
135. Xu MY, Cao B, Yin J, et al. Vitamin D and graves' disease: A meta-analysis update. *Nutrients*. 2015;7(5):3813-3827. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7053813>
136. Upala S, Sanguankeo A. Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016;32(4):181-190. doi: <https://doi.org/10.1111/phpp.12241>
137. Martínez-Lapiscina EH, Mahatana R, Lee CH, et al. Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2020;411(5):116668. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116668>
138. Ismailova K, Poudel P, Parlesak A, et al. Vitamin D in early life and later risk of multiple sclerosis — A systematic review, meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):1-18. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221645>
139. Lee YH, Bae S-C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:827-833.
140. Hiraki LT, Arkema EV, Cui J, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D level and risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(12):2243-2248. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu276>
141. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: Review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(1):1-17. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146351>
142. Li L, Chen J, Jiang Y. The association between vitamin D level and Sjögren's syndrome: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(3):532-533. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13474>
143. Kuo CY, Huang YC, Lin KJ, Tsai TY. Vitamin D deficiency is associated with severity of dry eye symptoms and primary sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2020;66(4):386-388. doi: <https://doi.org/10.3177/jnsv.66.386>
144. Gregoriou E, Mamais I, Tzanetakou I, et al. The effects of vitamin D supplementation in newly diagnosed type 1 diabetes patients: Systematic review of randomized controlled trials. *Rev Diabet Stud*. 2017;14(2-3):260-268. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2017.14.260>
145. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, et al. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol*. 2018;265(12):2893-2905. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9074-6>
146. Berezowska M, Coe S, Dawes H. Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061301>
147. Sousa JR, Rosa ÉPC, Nunes IF de OC, Carvalho CMRG de. Effect of vitamin D supplementation on patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Rev Bras Reumatol (English Ed)*. 2017;57(5):466-471. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.08.001>
148. Wang S, Wu Y, Zuo Z, et al. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine*. 2018;59(3):499-505. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1532-5>
149. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(9). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008422.pub3>
150. Yuan X, Guo L, Jiang C, et al. The Effect of Different Administration Time and Dosage of Vitamin D Supplementation in Patients with Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Neuroimmunomodulation*. 2021;28(3):118-128. doi: <https://doi.org/10.1159/000515131>
151. Zheng R, Gonzalez A, Yue J, et al. Efficacy and Safety of Vitamin D Supplementation in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med Sci*. 2019;358(2):104-114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.04.020>
152. Cianferotti L, Bertoldo F, Bischoff-Ferrari HA, et al. Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis. *Endocrine*. 2017;56:245-261. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1290-9>

153. Autier P, Mullie P, Macacu A, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):986-1004. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30357-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30357-1)
154. Hahn J, Cook N, Alexander E, et al. Vitamin D and Marine n-3 Fatty Acid Supplementation and Prevention of Autoimmune Disease in the VITAL Randomized Controlled Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(S.10)
155. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2341-2357. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.463>
156. Yu CKH, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):685-690. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03403.x>
157. Karamali M, Beihaghi E, Mohammadi AA, Asemi Z. Effects of high-dose Vitamin D supplementation on metabolic status and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *Horm Metab Res.* 2015;47(12):867-872. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548835>
158. Rostami M, Tehrani FR, Simbar M, et al. Effectiveness of prenatal Vitamin D deficiency screening and treatment program: A stratified randomized field trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2936-2948. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-00109>
159. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, et al. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014;37(7):1837-1844. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0155>
160. Palacios C, Trak-Fellermeier MA, Martinez RX, et al. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013446>
161. Amiri Z, Nosrati M, Sharifan P, et al. Factors determining the serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation: Data mining approach. *BioFactors.* 2021;47(5):828-836. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.1770>
162. Tepper S, Shahar DR, Geva D, Ish-Shalom S. Predictors of serum 25(OH)D increase following bimonthly supplementation with 100,000 IU vitamin D in healthy, men aged 25-65 years. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144(PART A):163-166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.12.005>
163. Davies M, Mawer EB, Klass HJ, et al. Vitamin D deficiency, osteomalacia, and primary biliary cirrhosis — Response to orally administered vitamin D3. *Dig Dis Sci.* 1983;28(2):145-153. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01315144>
164. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int.* 2012;23(10):2479-2487. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1868-7>
165. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, et al. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2012;51(1):54-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.03.026>
166. Heaney RP, Weaver CM. Oxalate: effect on calcium absorbability. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(4):830-832. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/50.4.830>
167. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of Two Diets for the Prevention of Recurrent Stones in Idiopathic Hypercalciuria. *N Engl J Med.* 2002;346(2):77-84. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010369>
168. Nuzzo V, de Milita AM, Ferraro T, et al. Analysis of Skeletal Status by Quantitative Ultrasonometry in a Cohort of Postmenopausal Women with High Blood Cholesterol Without Documented Osteoporosis. *Ultrasound Med Biol.* 2009;35(5):717-722. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2008.11.003>
169. Corgneau M, Scher J, Ritte-Pertusa L, et al. Recent advances on lactose intolerance: Tolerance thresholds and currently available answers. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(15):3344-3356. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1123671>
170. Dupont C, Chouraqui JP, Linglart A, et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Arch Pediatr.* 2018;25(3):236-243. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.01.007>
171. Calcium calculator [Internet]. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium/list-of-calcium-content-of-common-foods> [cited: 28.07.2021].
172. Naghshi S, Naemi M, Sadeghi O, et al. Total, dietary, and supplemental calcium intake and risk of all-cause cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;346(2):1-12. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1890690>
173. Asemi Z, Saneei P, Sabihi SS, et al. Total, dietary, and supplemental calcium intake and mortality from all-causes, cardiovascular disease, and cancer: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(7):623-634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.03.008>
174. Wood RJ, Serfaty-Lacrosniere C. Gastric Acidity, Atrophic Gastritis, and Calcium Absorption. *Nutr Rev.* 2009;50(2):33-40. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1992.tb02510.x>
175. Ziemińska M, Sieklucka B, Pawlak K. Vitamin k and d supplementation and bone health in chronic kidney disease—apart or together? *Nutrients.* 2021;13(3):1-34. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13030809>
176. Kuang X, Liu C, Guo X, et al. The combination effect of vitamin K and vitamin D on human bone quality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020;11(4):3280-3297. doi: <https://doi.org/10.1039/c9fo03063h>
177. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1121-1127. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13573>
178. Spiller HA, Good TF, Spiller NE, Aleguas A. Vitamin D exposures reported to US poison centers 2000-2014. *Hum Exp Toxicol.* 2016;35(5):457-461. doi: <https://doi.org/10.1177/0960327115595685>
179. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev.* 2016;37(5):521-547. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>
180. Rooney M, Harnack L, Michos E, et al. Trends in Use of High Dose Vitamin D Supplements Exceeding 1,000 or 4,000 International Units Daily, 1999-2014. *JAMA.* 2017;317(23):2448-2450. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4392>
181. Gallagher JC, Smith LM, Yalamanchili V. Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women. *Menopause.* 2014;21(11):1173-1180. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000270>
182. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. 2014;55:13-31. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R031534>
183. O'Donnell S, Moher D, Thomas K, et al. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(6):531-542. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-008-0868-y>
184. Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: A comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2008;82(2):102-107. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9102-0>
185. Demetriou ETW, Travison TG, Holick MF. Treatment with 50 000 IU vitamin D2 every other week and effect on serum 25-hydroxyvitamin D2, 25-hydroxyvitamin D3, and total 25-hydroxyvitamin D in a clinical setting. *Endocr Pract.* 2012;18(3):399-402. doi: <https://doi.org/10.4158/EP11268.0R>
186. Logan VF, Gray AR, Peddie MC, et al. Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months. *Br J Nutr.* 2013;109(6):1082-1088. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114512002851>
187. Oliveri B, Mastaglia SR, Brito GM, et al. Vitamin D3 seems more appropriate than D2 to sustain adequate levels of 25OHD: A pharmacokinetic approach. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(6):697-702. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.16>
188. German Nutrition Society. New reference values for Vitamin D. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(4):241-246. doi: <https://doi.org/10.1159/000337547>
189. Pludowski P, Karzcmarewicz E, Bayer M, Al E. Practical Guidelines for the Supplementation of Vitamin D and the Treatment of Deficits in Central Europe. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319-327. doi: <https://doi.org/10.5603/EP>
190. Cashman K, Ritz C, Kiely M. Improved Dietary Guidelines for Vitamin D: Application of Individual Participant Data (IPD)-Level Meta-Regression Analyses. *Nutrients.* 2017;9(5):469. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9050469>

191. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or Vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(24):2466-2482. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19344>
192. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):367-376. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3386-5>
193. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):847-858. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30265-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1)
194. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Vitamin D, calcium, OR combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults us Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319(15):1592-1599. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3185>
195. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Abderhalden L, et al. Vitamin D supplementation and musculoskeletal health. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(2):85. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30347-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30347-4)
196. Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, et al. 25-Hydroxyvitamin D Threshold for the Effects of Vitamin D Supplements on Bone Density: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res*. 2018;33(8):1464-1469. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3442>
197. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D on bone density in community-dwelling older adults substudy of a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2017;282(5):452-460. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12651>
198. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(18):1815-1822. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.594>
199. Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women — A population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology*. 2007;46(12):1852-1857. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem240>
200. Kahwati LC, Leblanc E, Weber RP, et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325(14):1443-1463. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26498>
201. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(PART A):138-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003>
202. Cristina P, Lia K K, Juan Pablo P-R. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD008873. doi: <https://doi.org/10.1016/j.explore.2019.10.002>
203. Yu CKH, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(1):197-198. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03403.x>
204. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, et al. Vitamin D During Pregnancy and Infant Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration. *Pediatrics*. 2014;133(1):e143-e153. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2602>
205. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients*. 2018;10(8):953. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10080953>
206. Dashant K, John DB, Dhanwada R, et al. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis. *Respir Med*. 2010;104(4):564-570. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.12.004>
207. Bolanowski M, Bednarczyk T, Bobek-Billewicz B, et al. 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. *Endokrynol Pol*. 2013;64(6):480-493. doi: <https://doi.org/10.5603/EP>
208. Billington EO, Burt LA, Rose MS, et al. Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):1261-1273. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz212>

ПРИЛОЖЕНИЕ А. МЕТОДОЛОГИЯ

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами. Проект клинических рекомендаций был также представлен на обсуждение широкому кругу специалистов, обсуждался среди специалистов профессорско-преподавательского состава, организаторов здравоохранения в области эндокринологии и практических врачей.

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики, лечения и профилактики и шкала оценки уровне убедительности рекомендаций (УРР) для методов профилактики, лечения и диагностики представлены в Таблицах 1–3, соответственно.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнимые исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

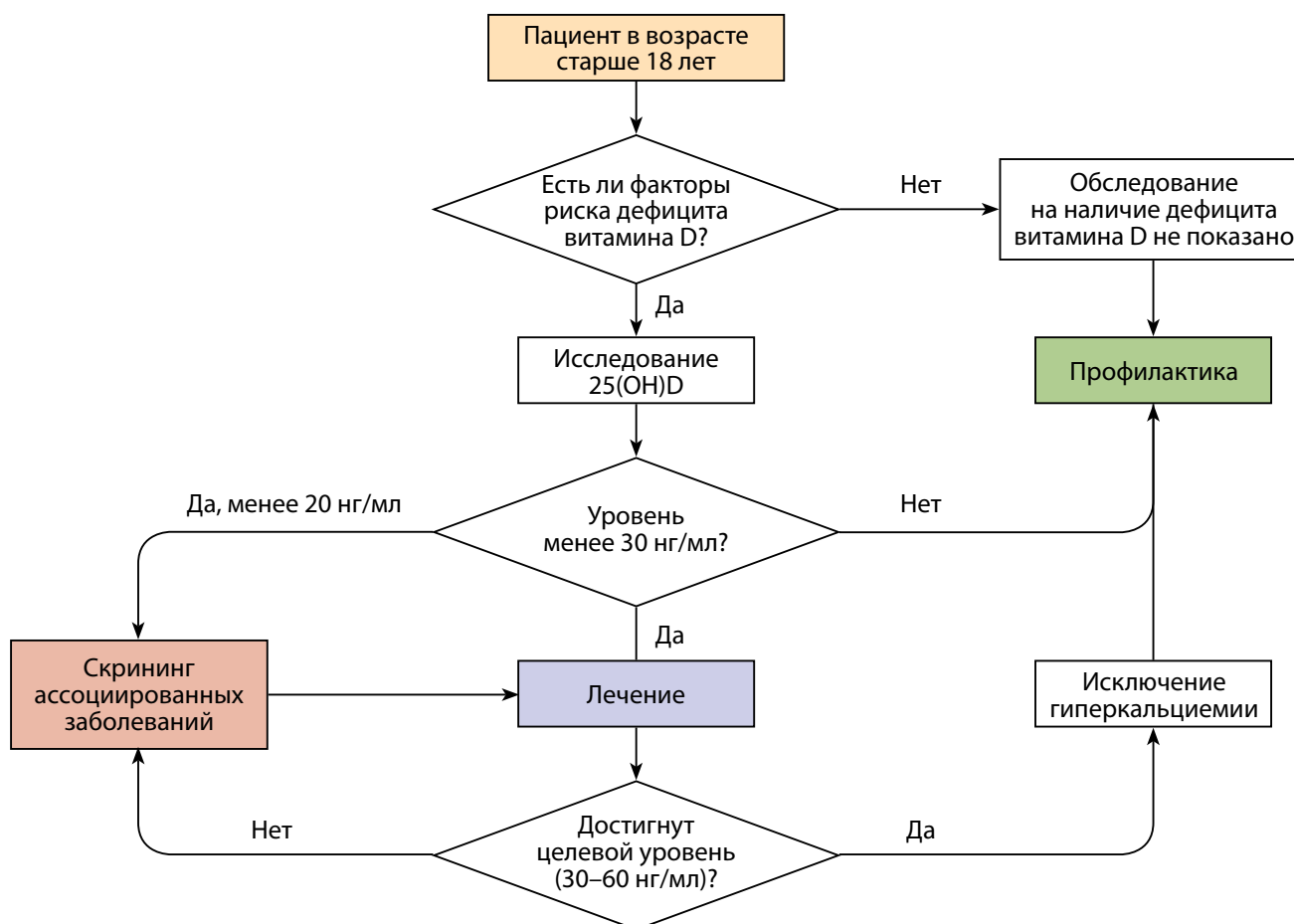
Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА



ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рожинская Людмила Яковлевна**, д.м.н., профессор [Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriya Ul'yanova St, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; Researcher ID: B-6618-2017; Scopus Author ID: 55121221200; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Поваляева Александра Александровна [Alexandra A. Povaliaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-5457>; eLibrary SPIN: 1970-2811; e-mail: a.petrushkina@yandex.ru

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Liudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotoval@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 21.11.2021. Одобрена к публикации: 27.12.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Суплотова Л.А., Трошина Е.А. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 4-26. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12937>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dedov II, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Povalyaeva AA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, Dzeranova LK, Karonova TL, Suplotova LA, Troshina EA. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and bone diseases*. 2021;24(4):4-26. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12937>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА И ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ 4 ТИПА НА ПАРАМЕТРЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Н.В. Тимкина^{1,2}, А.В. Симаненкова^{1,2*}, Т.Л. Каронова^{1,2}, Т.Д. Власов², Н.Ю. Семенова¹, А.А. Байрамов¹, В.А. Тимофеева¹, А.А. Шимшилашвили¹, Е.В. Шляхто^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Сахарный диабет (СД) 2 типа сопровождается повышением риска остеопоротических переломов. Данные о влиянии ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) на риск перелома неоднозначны. Одновременное сравнение эффектов высоко- и низкоселективных иНГЛТ-2 с влиянием других классов на параметры костного метаболизма ранее не проводилось.

Цель. Изучить и сопоставить влияние эмпаглифлозина (ЭМПА), канаглифлозина (КАНА) и ситаглиптина (СИТА) на параметры костного ремоделирования у крыс с СД 2 типа.

Материалы и методы. У самцов крыс Wistar моделировали СД 2 типа при помощи высокожировой диеты и введения стрептозотоцина+никотинамида. Через 4 нед были сформированы группы: «СД» без лечения, а также 8-недельная терапия СИТА 50 мг/кг («СД+СИТА»), КАНА 25 мг/кг («СД+КАНА»), ЭМПА 2 мг/кг («СД+ЭМПА»). В группе «Контроль» не осуществлялось вмешательств. После лечения измеряли концентрацию кальция, фосфора, фактора роста фибробластов-23 (FGF23), остеокальцина (ОС), остеопротегерина (OPG), RANKL, исследовали гистоархитектуру кости.

Результаты. В группе «СД+ЭМПА» уровень кальция (2,79 (2,69; 2,83) ммоль/л) был выше, чем в группе «Контроль» (2,65 (2,53; 3,15)), фосфора (4,71 (4,33; 4,80) ммоль/л) — выше, чем в остальных группах. FGF23 был снижен в группе «СД» (0,24 (0,11; 0,31) пмоль/л), терапия ЭМПА была ассоциирована с более высоким уровнем FGF23 (1,1 (0,62; 1,1)). В группе «СД» уровень ОС (10,69 (9,97; 11,03) нг/мл) был ниже, чем в группе «Контроль» (49,1 (47,98; 54,57)); применение СИТА и ЭМПА было ассоциировано с более высоким уровнем ОС (19,57 (18,85; 24,44) и 16,00 (15,72; 17,00) соответственно), причем в группе «СД+СИТА» уровень ОС был выше, чем в группе «СД+ЭМПА». Различий в OPG и RANKL между «СД» и «Контроль» не было, при этом OPG был ниже в группах «СД+КАНА» (1,85 (1,19; 1,90) пмоль/л) и «СД+ЭМПА» (1,26 (0,76; 1,88)), чем в группе «СД+СИТА» (6,28 (3,05; 3,99)). Соотношение RANKL/OPG было наиболее высоким в группах «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА», без различий между группами. В группах «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА» наблюдалось уменьшение площади костных трабекул в эпифизарной части (56,70 (53,80; 58,05)% и 52,30 (50,50; 54,85)%) по сравнению с группой «Контроль» (62,30 (61,30; 64,20)%). Уровень гликемии был удовлетворительным на фоне всех вариантов терапии.

Заключение. СИТА оказывает нейтральное влияние на параметры костного ремоделирования, терапия ЭМПА и КАНА приводит к повышению костной резорбции. Влияние препаратов на костный метаболизм не связано со степенью контроля гликемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; костное ремоделирование; ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2; эмпаглифлозин; канаглифлозин; ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ситаглиптин.

COMPARATIVE EVALUATION OF SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER-2 INHIBITORS AND DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS INFLUENCE ON BONE TURNOVER MARKERS IN RATS WITH EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Natalya V. Timkina^{1,2}, Anna V. Simanenkova^{1,2*}, Tatiana L. Karonova^{1,2}, Timur D. Vlasov², Natalya Yu. Semenova¹, Alekber A. Bairamov¹, Valeria A. Timofeeva¹, Anzhelika A. Shimshilashvili¹, Evgeny V. Shlyakhto^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Background: Type 2 diabetes mellitus (DM) is accompanied by increased risk of osteoporotic fractures. Data on type 2 sodium-glucose co-transporter inhibitors (SGLT-2i) in fracture risk are contradictory. A simultaneous comparison of high- and low-selective SGLT-2i effects on bone turnover parameters with the effects of other drug classes has not been performed previously.

Aim: To evaluate and to compare the influence of empagliflozin (EMPA), canagliflozin (CANA) and sitagliptin (SITA) on bone remodeling parameters in type 2 diabetic rats.



Materials and methods: Type 2 DM was modelled in male Wistar rats by high-fat diet and streptozotocin+nicotinamide injection. Four weeks after the following groups were formed: "DM" without treatment, as well as 8-week treatment with SITA 50 mg/kg ("DM+SITA"), CANA 25 mg/kg ("DM+CANA"), EMPA 2 mg/kg ("DM+EMPA"). Animals in "Control" group were not subjected to any interventions. Calcium, phosphorus, fibroblast growth factor-23 (FGF23), osteocalcin (OC), osteoprotegerin (OPG), RANKL concentrations were measured in the blood sampled at the end of the treatment, as well as bone histomorphometrics was evaluated.

Results: Calcium concentration was higher in "DM+EMPA" group (2.79 (2.69; 2.83 mmol/L) comparing with "Control" (2.65 (2.53; 3.15)), phosphorus level in "DM+EMPA" was higher than in all other groups. FGF23 was decreased in "DM" group (0.24 (0.11; 0.31) pmol/L), while EMPA treatment was associated with higher FGF23 level (1.1 (0.62; 1.1). OC was lower in "DM" (10.69 (9.97; 11.03) ng/mL) than in "Control" group (49.1 (47.98; 54.57), treatment with SITA and EMPA was associated with increase in OC level (19.57 (18.85; 24.44) и 16.00 (15.72; 17.00), respectively), with OC concentration being higher in "DM+SITA" group. There were no differences in OPG and RANKL levels between "DM" and "Control" groups, whereas OPG was lower in "DM+CANA" (1.85 (1.19; 1.90) pmol/L) and "DM+EMPA" (1.26 (0.76; 1.88) than in "DM+SITA" (6.28 (3.05; 3.99). RANKL/OPG ratio was the highest in "DM+EMPA" and "DM+CANA" groups, with no significant between-group difference. In «DM+EMPA» and «DM+CANA» groups there was a decrease in the area of bone trabeculae in the epiphyseal part (56.70 (53.80; 58.05)% и 52.30 (50.50; 54.85)%) in comparison with "Control" group (62.30 (61.30; 64.20)%). All study drugs administration led to similarly satisfactory glycemic control.

Conclusion: SITA influence on bone remodeling is neutral, while EMPA and CANA administration leads to increase of bone resorption. Drugs' influence on bone metabolism is not due to their effect on glycemic profile.

KEYWORDS: Diabetes mellitus; bone remodeling; sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors; empagliflozin; canagliflozin; dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; sitagliptin.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2 типа остается одной из ведущих проблем современного здравоохранения. По данным Атласа IDF 2019 г., установлено, что этим заболеванием страдают около 463 млн человек, то есть каждый одиннадцатый в возрасте от 20 до 79 лет [1].

В настоящее время на фармакологическом рынке не только увеличивается количество сахароснижающих лекарственных средств известных классов, но и появляются новые классы. И если ранее предпочтение отдавалось тем препаратам, применение которых способствовало лучшему контролю гликемии, то теперь исключительно глюкоцентрическая парадигма сменилась. Современные алгоритмы лечения пациентов с СД 2 типа [2, 3] рекомендуют отдавать предпочтение тем классам препаратов, которые не увеличивают, а, возможно, даже уменьшают сердечно-сосудистые риски и обладают потенциальным нефропротективным действием. Ведущие позиции среди таких классов сахароснижающих лекарственных средств занимают агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), в то время как другие классы, включая ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), по своим свойствам оказывают нейтральный эффект в отношении сердечно-сосудистых и почечных факторов риска [2, 3]. При этом современные алгоритмы сахароснижающей терапии, делая фокус на кардиоваскулярной и ренальной безопасности и эффективности, пока не учитывают потенциальное положительное или отрицательное влияние препаратов на костный метаболизм. В то же время хорошо известно, что СД 2 типа является независимым фактором риска изменения архитектоники костной ткани, что может приводить к возникновению низкотравматичных переломов [4]. Последнее приобретает особую актуальность в связи с тем, что большая часть больных

СД 2 типа — это люди среднего и пожилого возраста, имеющие повышенный риск остеопоротических переломов в силу возраста и наличия хронических осложнений диабета. Развитие переломов, как известно, помимо резкого ухудшения качества жизни и работоспособности, может явиться и причиной стойкой имобилизации, инвалидности и даже смерти этих больных [5]. Учитывая тот факт, что больные СД 2 типа могут иметь повышенный риск остеопоротических переломов при нормальной или даже высокой минеральной плотности костной ткани [6], представляется актуальным изучение влияния как самого СД, так и различных вариантов сахароснижающей терапии на суррогатные маркеры метаболизма костной ткани и костного ремоделирования.

Известно, что использование тиазолидиндионов у женщин в менопаузе ассоциировано с увеличением риска остеопоротических переломов [7]. В то же время сведения о потенциальном влиянии новых и передовых классов сахароснижающих лекарственных средств, таких как иНГЛТ-2, на параметры костного метаболизма и риск патологических переломов довольно противоречивы. Имеются единичные данные, свидетельствующие о негативном влиянии низкоселективного канаглифлозина на частоту возникновения переломов [8], в то время как в отношении других представителей этого класса препаратов такие сведения практически отсутствуют. Кроме того, прямое сравнение «костных» эффектов различных представителей класса иНГЛТ-2 между собой, а также с препаратами из других классов в рамках одного исследования ранее не проводилось.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить и сопоставить влияние эмпаглифлозина (ЭМПА), канаглифлозина (КАНА) и ситаглиптина (СИТА) на параметры костного ремоделирования у крыс с СД 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование выполнялось на крысах-самцах стока Вистар, полученных из питомника лабораторных животных «Пушино», на базе Центра доклинических и трансляционных исследований Института экспериментальной медицины НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Время исследования. Октябрь 2020 — январь 2021 гг.

Исследуемые популяции

Исследование выполнялось на крысах-самцах стока Вистар массой 150–250 г, полученных из питомника лабораторных животных «Пушино».

Крысы содержались не более чем по 5 голов в одной клетке, на неограниченном потреблении корма и воды, при установленном световом режиме 12.00:12.00 ч (свет-темнота). Температура поддерживалась в диапазоне 22–25°C, относительная влажность — 50–70%.

Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней. Во время карантина проводился ежедневный осмотр животных. Оценивались окраска кожи и видимых слизистых, поведение, характер двигательной активности, изменение характера дыхательных движений, положение хвоста. Взвешивание производилось при поступлении животных и в период карантина — не реже 1 раза в неделю. Животные, имевшие отклонения по весу, общему состоянию или поведению, не были включены в исследование.

Дизайн исследования

Первоначально крысы общей экспериментальной группы находились на диете с повышенным содержанием жиров («Про Корм», «БиоПро», г. Новосибирск, Россия; обменная энергия 2690 ккал/кг, сырой протеин 20%, сырой жир 22%) в течение 4 нед (и далее на протяжении эксперимента).

Через 4 нед от начала опыта осуществлялось введение раствора никотинамида (Nicotinamide, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) 230 мг/кг внутривентрально, через 15 мин — раствора стрептозоцина (Streptozocin, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) 60 мг/кг внутривентрально для индукции СД 2 типа. Данная методика моделирования СД 2 типа при помощи содержания животных на диете, богатой насыщенными жирами, с последующим применением никотинамида и стрептозоцина применяется в экспериментальных исследованиях и была апробирована нами ранее [9].

На 2 и 3-и сутки после введения никотинамида и стрептозоцина производилось определение гликемии в хвостовой вене. Нормальными считались значения гликемии от 3,3 до 7,8 ммоль/л, поскольку измерение производилось не натощак. При выявлении в 2 измерениях, выполненных в разные дни, гликемии больше 11,1 ммоль/л диагностировался СД. При обнаружении меньших показателей гликемии хотя бы в одном из измерений выполнялся пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Определение гликемии осуществлялось натощак и через 15, 30 и 60 мин после зондового введения 40% раствора глюкозы 3 г/кг массы тела крысы. При выявлении во время ПГТТ в любой из точек глике-

мии больше 11,1 ммоль/л диагностировался СД. В случае обнаружения меньших значений гликемии животные исключались из дальнейшего эксперимента.

Через 4 нед после индукции СД при помощи никотинамида и стрептозоцина производилось повторное определение гликемии, после чего животные были разделены на группы «СД», «СД+СИТА», «СД+ЭМПА», «СД+КАНА».

Наблюдение за крысами и введение исследуемых препаратов продолжалось в течение 8 нед.

Одновременно была создана группа «Контроль» — животные без СД, содержащиеся на стандартном корме («Комбикорм ЛБК-120_10 6002», ЗАО «Тосненский комбикормовый завод») в течение 16 нед.

Через 16 нед от начала опыта во всех группах осуществлялся забор крови из нижней поллой (каудальной) вены для определения показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного ремоделирования. Анестезию проводили зоветилом (тилетамин гидрохлорид 30 мг/кг и золазепам гидрохлорид 30 мг/кг) внутримышечно и ксилазина гидрохлоридом 6 мг/кг внутримышечно. После достижения хирургической стадии наркоза производилась широкая лапаротомия, выделялась нижняя полая (каудальная) вена, осуществлялся забор венозной крови.

После центрифугирования в сыворотке крови исследовались следующие показатели: кальций общий, фосфор неорганический, с последующим вычислением кальций-фосфорного произведения, фактор роста фибробластов-23 (FGF23), остеокальцин (OC), остеопротегерин (OPG), лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа-бета (RANKL), с вычислением соотношения RANKL/OPG.

После эвтаназии осуществлялся забор биоматериала бедренных костей для гистологического исследования.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

В ходе исследования были сформированы следующие группы животных.

1. «СД» (n=4) — крысы с экспериментальным СД 2 типа, не получавшие сахароснижающей терапии в течение 12 нед с момента индукции СД.
2. «СД+СИТА» (n=4) — через 4 нед после индукции СД была начата 8-недельная терапия ситаглиптином (Янвудия, Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды) 50 мг/кг per os 1 раз в день.
3. «СД+ЭМПА» (n=4) — через 4 нед после индукции СД была начата 8-недельная терапия эмпаглифлозином (Джардинс, Boehringer Ingelheim, Германия) 2 мг/кг per os 1 раз в день.
4. «СД+КАНА» (n=4) — через 4 нед после индукции СД была начата 8-недельная терапия канаглифлозином (Инвокана, Janssen-Cilag S.p.A, Италия) 25 мг/кг per os 1 раз в день.
5. «Контроль» (n=6) — крысы содержались на стандартном корме в течение 16 нед.

Дозы сахароснижающих препаратов были выбраны на основании имеющихся литературных данных об их применении в эксперименте на крысах [10], а также с помощью перерасчета дозировок, применяемых у человека (в мг/кг), с учетом метаболизма крысы.

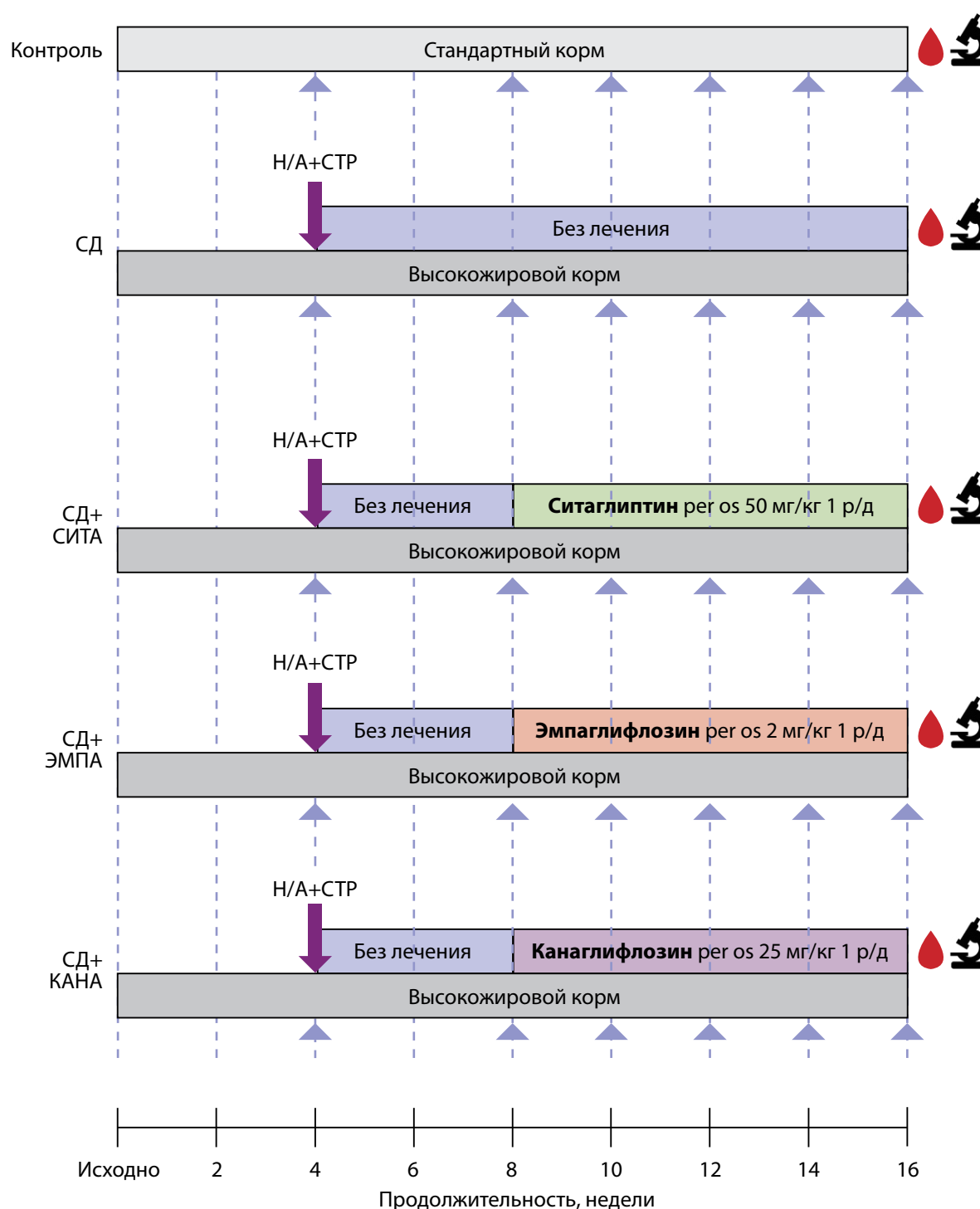


Рис. 1. Дизайн исследования.

Н/А — никотинамид; СТР — стрептозотоцин; ▲ — определение гликемии; ● — взятие крови из нижней полой (каудальной) вены; 🔬 — гистологическое исследование бедренных костей.

Методы

Определение гликемии

Производилась пункция хвостовой вены, после чего содержание глюкозы в полученной капле венозной крови измерялось при помощи прибора определения гликемии и кетонемии StatStrip (Nova Biomedical, США).

В контрольной группе измерение гликемии осуществлялось в конце 4, 8, 10, 12, 14 и 16-й недели эксперимента (постпрандиальные измерения). В группе «СД»

определение гликемии производилось через 4 нед эксперимента (на 2 и 3-й день после введения стрептозотоцина), в конце 8, 10, 12, 14 и 16-й недели эксперимента (постпрандиальные измерения). В группах «СД+СІТА», «СД+ЭМПА», «СД+КАНА» оценку гликемии проводили через 4 нед эксперимента (на 2-й и 3-й день после введения стрептозотоцина), в конце 8-й недели, затем каждый 3-й день в течение 8 нед лечения в одно и то же время дня (постпрандиальная гликемия), через 5 ч после лечения.

Определение показателей фосфорно-кальцевого обмена и маркеров костного ремоделирования

Для анализа использовалась сыворотка крови. Концентрации кальция общего и фосфора неорганического определялись при помощи набора реагентов для биохимических анализаторов серии AU (набор реагентов Beckman Coulter, США). Уровень FGF23 (набор для количественного определения фактора роста фибробластов 23, Biomedica, Австрия), OC (набор реагентов для количественного определения остеокальцина крысы, Immunodiagnostic Systems, Великобритания), OPG (набор реагентов для количественного определения остеопротегерина, Biomedica, Австрия), RANKL (ProcartaPlex Rat RANKL Simplex, Thermo Fisher Scientific, США) оценивались при помощи метода ИФА.

Гистологическое исследование бедренной кости

Образцы бедренных костей фиксировали в 10% забуференном формалине (pH 7,4) в течение 72 ч. Декальцинацию проводили в декальцинирующем растворе с Трилоном Б в течение 14 дней. Готовность образцов определяли с помощью теста с острой иглой — если игла входила в костную ткань без хруста, декальцинацию считали завершённой. Обезвоживание и пропитывание парафином проводили в автоматическом гистопроцессоре Exelsior (Thermo Fischer Scientific, США) в коммерческой среде IsoPREP (Biovitrum, Россия). Затем образцы заливали в парафин HISTOMIX (Biovitrum, Россия), изготавливали срезы толщиной 3 мкм на ротационном микротоме HM325 (Thermo Fisher Scientific, США). Подготовленные срезы окрашивали гематоксилином-эозином по протоколу производителя (Biovitrum, Россия) и анализировали с использованием микроскопа Nikon Ni-E (Nikon, Япония) с программным обеспечением NIS-Elements для анализа изображений.

Для верификации гистологических изменений оценивали гистоархитектонику ткани. Морфологическая характеристика исследуемых образцов включала следующие параметры: процент костной ткани в диафизе и площадь костных трабекул в эпифизарной части.

Анализ проводился в 5 полях зрения при увеличении $\times 100$. Были рассчитаны среднее значение параметра для каждой выборки, а затем — среднее значение параметра для группы.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics-22 (IBM, США) и Statistica-10 (Statsoft, США).

Статистический анализ производился при помощи непараметрических методов.

Значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Крускала–Уоллиса и Манна–Уитни для независимых выборок с применением непараметрического дисперсионного анализа (апостериорное попарное сравнение групп при помощи критерия Данна) с введением поправки Бонферрони с false discovery rate. Все показатели представлены в виде «медиана (25%; 75%)». Значения $P < 0,05$ рассматривались как значимые.

Этическая экспертиза

Проведение настоящего исследования одобрено Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, протокол № 19-1ПЗ#V1 от 14.01.2019. Резюме Комиссии по контролю содержания и использования лабораторных животных: «Протокол утвержден».

РЕЗУЛЬТАТЫ

За время акклиматизационного периода у животных не были обнаружены симптомы, которые бы не позволили включить их в дальнейшее исследование. В опыт были включены 28 крыс Вистар массой 221,00 (201,75; 222,25) г. У 4 крыс по результатам повторного определения гликемии в разные дни и последующего проведения ПГТТ не удалось достичь показателей гликемии, позволяющих диагностировать СД, в связи с чем животные были исключены из дальнейшего эксперимента, и в итоговый анализ включены данные по 24 крысам.

При анализе сахароснижающего эффекта различных препаратов нами было установлено, что уровень гликемии в группе «СД» на протяжении всего исследования был выше, чем в группе «Контроль». Применение всех трех изучаемых препаратов привело к снижению гликемии сходной степени выраженности, в то время как исходный гликемический профиль в группах «СИТА», «ЭМПА» и «КАНА» не отличался от такового в контрольной группе (рис. 2).

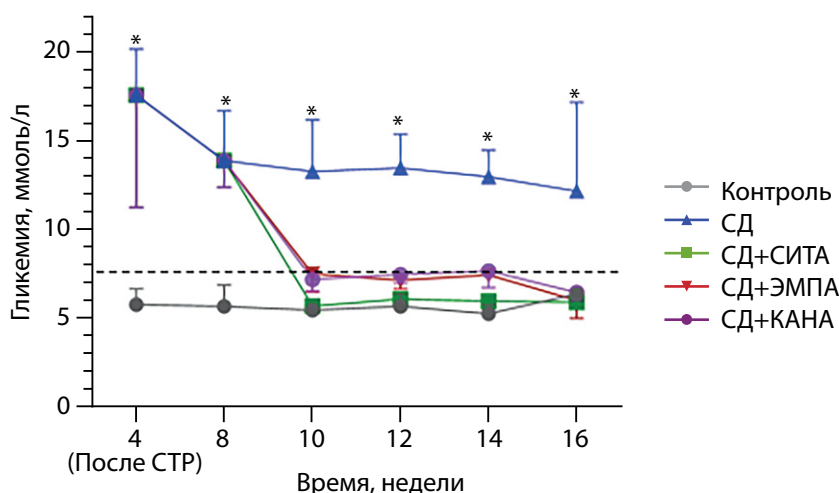


Рис. 2. Динамика постпрандиальных значений гликемии в ходе эксперимента. Результаты представлены в виде медианы (25; 75)%.

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль». СТР — стрептозотоцин; ---- постпрандиальный уровень гликемии в норме.

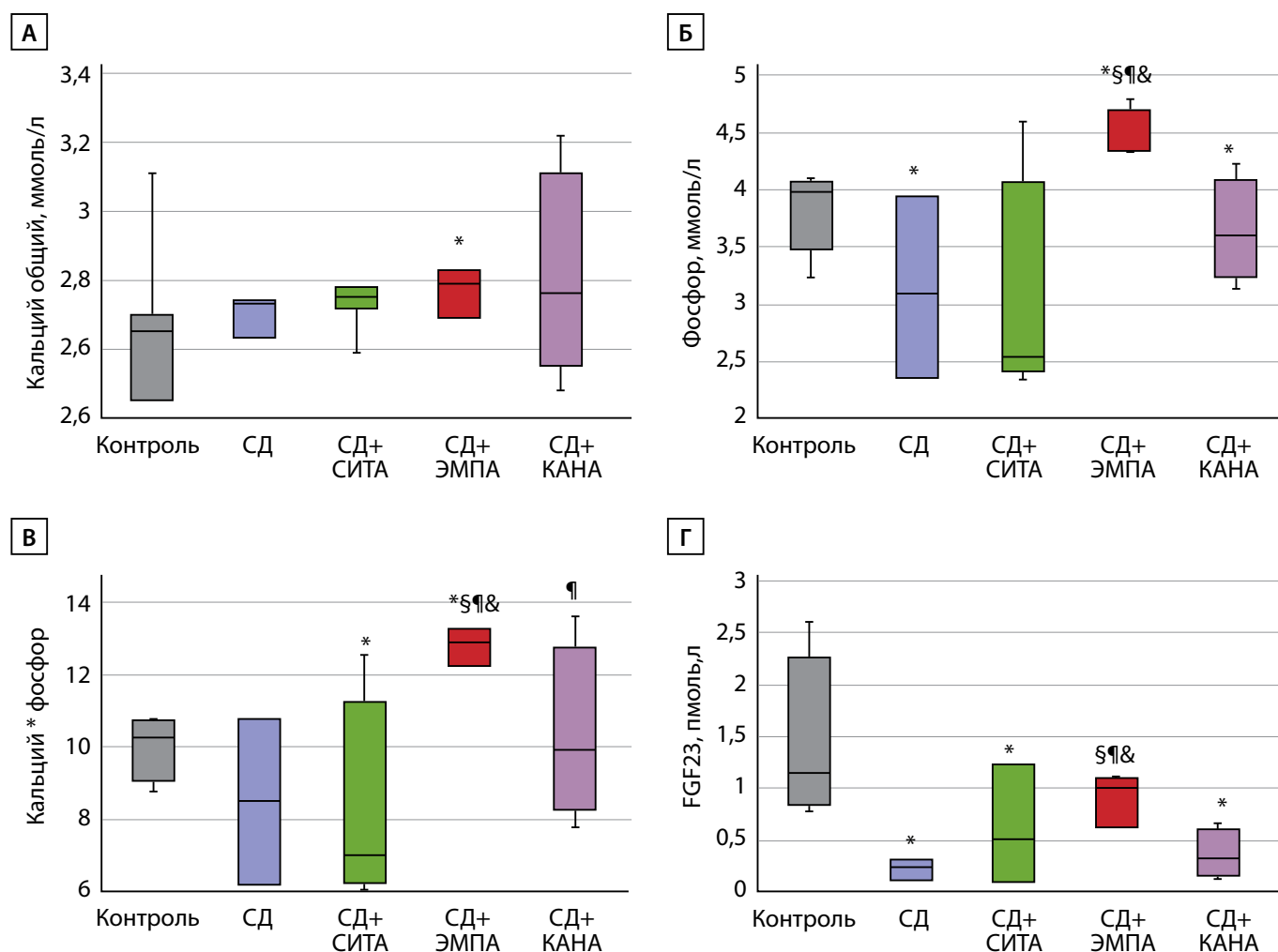


Рис. 3. Показатели фосфорно-кальциевого обмена на фоне различных вариантов сахароснижающей терапии. А — концентрация общего кальция; Б — концентрация фосфора; В — кальций-фосфорное произведение; Г — концентрация фактора роста фибробластов-23. Результаты представлены в виде коробчатых графиков (box-plot), средняя линия соответствует медиане, центральная часть графика — нижнему (25%) и верхнему (75%) квантилям распределения, линии погрешностей — минимальному и максимальному значению в группе. FGF23 — фактор роста фибробластов-23. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; § — $p < 0,05$ по сравнению с группой «СД»; ¶ — $p < 0,05$ по сравнению с группой «СД+СИТА», & — $p < 0,05$ между группами «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА».

При анализе показателей фосфорно-кальциевого обмена в зависимости от приема сахароснижающих препаратов было установлено, что в группе «СД+ЭМПА» уровень общего кальция был выше по сравнению с группой контроля (рис. 3А), а фосфора — по сравнению как с контрольной группой, так и с группой «СД» без лечения и с другими вариантами сахароснижающей терапии. При этом в группе «СД» фосфатемия была ниже, чем в группе «Контроль» (рис. 3Б). Наиболее ярко указанные изменения в группах видны при расчете кальций-фосфорного произведения (рис. 3В).

Примечательно, что уровень FGF23 был достоверно ниже как в группе «СД», так и в группах «СД+СИТА» и «СД+КАНА» по сравнению с данным показателем в группе «Контроль». Вместе с этим на фоне терапии ЭМПА концентрация FGF23 была наибольшей по сравнению с данным показателем в других группах животных с СД 2 типа (рис. 3Г).

Нами было выявлено, что концентрация ОС достоверно ниже в группе «СД» по сравнению с контрольной группой, что совпадает с имеющимися литературными данными о снижении скорости костного обмена при СД 2 типа. На фоне терапии как СИТА, так и ЭМПА концентрации ОС

была несколько выше, однако уровень последнего не достигал значений, характерных для здоровых животных без СД. В то же время уровень ОС в группе «СД+СИТА» был достоверно выше, чем в группе «СД+ЭМПА». Применение КАНА не было ассоциировано с повышением уровня исследуемого маркера, ОС был достоверно ниже в этой группе, чем в группах «СД+ЭМПА» и «СД+СИТА», и не отличался от такового в группе «СД» без лечения (рис. 4А).

Уровни OPG и RANKL достоверно не различались в группах «Контроль» и «СД», однако имели тенденцию к повышению у животных с СД 2 типа. Все варианты исследуемой сахароснижающей терапии были ассоциированы с более низким уровнем OPG по сравнению с группой «Контроль». В то же время нами выявлены более низкие показатели OPG на фоне применения обоих представителей ингибиторов ИГЛТ-2, чем на фоне применения СИТА, достоверных различий между группами «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА» получено не было (рис. 4Б). Уровень RANKL в группах «СД+СИТА» и «СД+ЭМПА» не отличался от такового у здоровых животных. При этом на фоне применения КАНА значение RANKL было выше как по сравнению с другими вариантами терапии, так и по сравнению с группой «СД» без

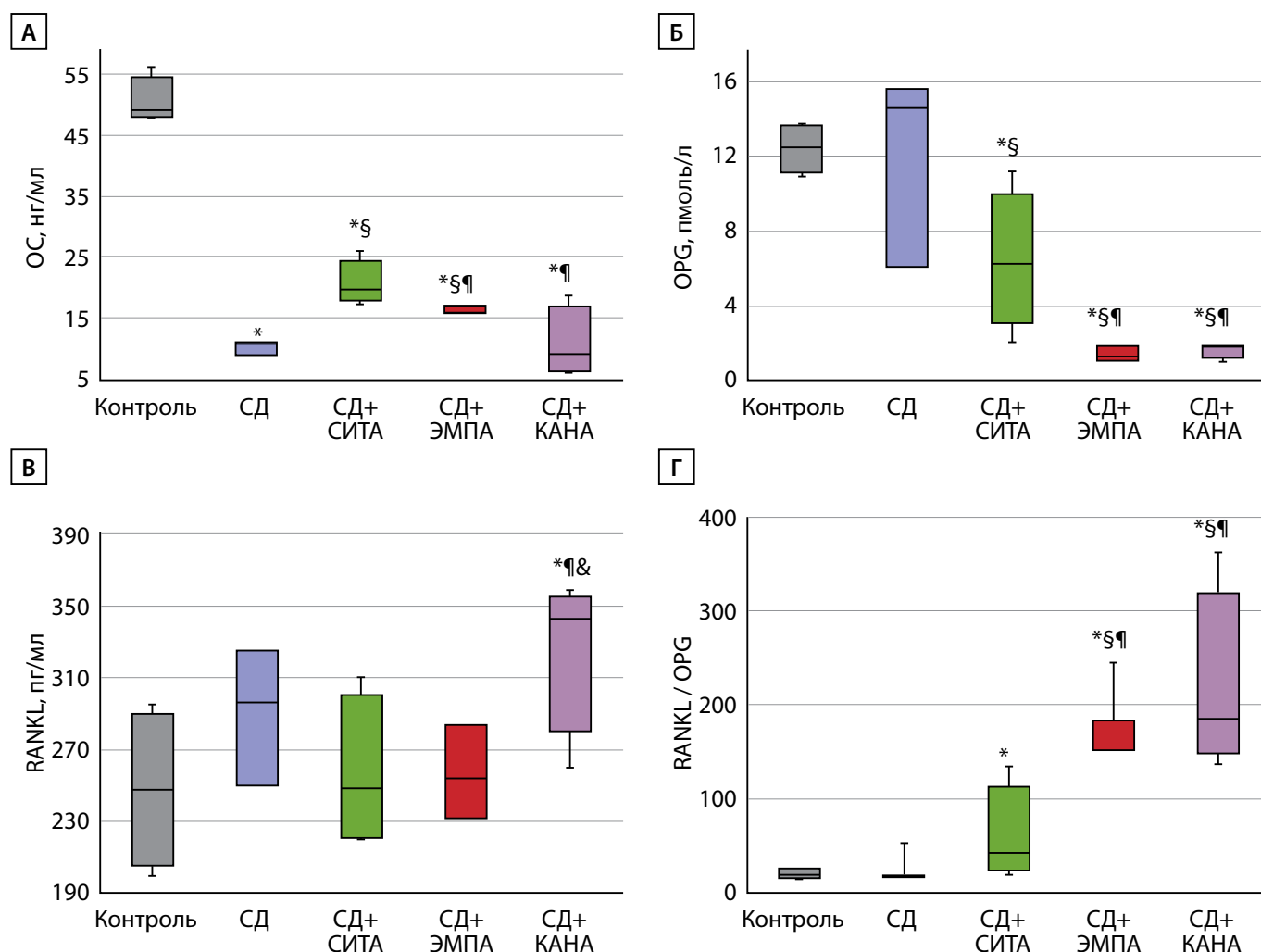


Рис. 4. Параметры костного обмена на фоне различных вариантов сахароснижающей терапии. А — концентрация остеокальцина; Б — концентрация остеопротегерина; В — концентрация лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-бета (RANKL); Г — соотношение RANKL/остеопротегерин. Результаты представлены в виде коробчатых графиков (box-plot), средняя линия соответствует медиане, центральная часть графика — нижнему (25%) и верхнему (75%) квартилям распределения, линии погрешностей — минимальному и максимальному значению в группе. ОС — остеокальцин; OPG — остеопротегерин; RANKL — лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа-бета. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; § — $p < 0,05$ по сравнению с группой «СД»; ¶ — $p < 0,05$ по сравнению с группой «СД+СИТА»; & — $p < 0,05$ между группами «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА».

лечения и здоровым контролем (рис. 4В). Примечательно, что соотношение RANKL/OPG достоверно не различалось между группами «Контроль» и «СД», а максимальное значение соотношения RANKL/OPG было выявлено в группах животных, получавших оба ингибитора, «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА», при этом различий между данными группами выявлено не было (рис. 4Г). Полученные результаты могут указывать на активацию резорбции костной ткани при приеме любых ингибиторов.

Результаты гистологического исследования бедренных костей показали, что у здоровых животных контрольной группы компактная костная ткань диафиза не имеет особенностей, остециты равномерно распределены, каналы остеонов овальной формы. Костная ткань в диафизе занимает 42,40 (41,35; 43,75)% толщины диафиза, в эпифизарной части 62,30 (61,30; 64,20)% площади поля зрения занято костными трабекулами (табл. 1), которые формируют крупнопетлистую сеть.

Таблица 1. Процент и площадь костной ткани в диафизарной и эпифизарной части бедренной кости в исследуемых группах

Параметр	Контроль	СД	СД+СИТА	СД+ЭМПА	СД+КАНА
Костная ткань в диафизе, % толщины диафиза	42,40 (41,35; 43,75)	41,20 (38,70; 44,95)	43,50 (38,70; 47,15)	42,30 (40,85; 43,90)	39,50 (37,85; 42,90)
Площадь костных трабекул в эпифизарной части, %	62,30 (61,30; 64,20)	60,30 (59,85; 61,15) *	57,80 (56,20; 61,25)	56,70 (53,80; 58,05) *§	52,30 (50,50; 54,85) *§¶

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; § — $p < 0,05$ по сравнению с группой «СД»; ¶ — $p < 0,05$ по сравнению с группой «СД+СИТА».

Костные трабекулы с ровными краями, выраженными линиями цементации (рис. 5А).

В группе «СД» без лечения не было выявлено значимых различий в гистоархитектонике костной ткани зоны диафиза по сравнению с группой «Контроль», однако отмечалось меньшее количество остеоцитов и визуально определялись расширенные каналы остеонов в диафизарной части. В то же время у животных с СД площадь костных трабекул в эпифизарной зоне была меньше

таковой в группе здорового контроля (табл. 1), а также отмечалась потеря связи части трабекул друг с другом (рис. 5Б), что может свидетельствовать о первичных перестройках костной ткани при СД 2 типа.

В группе «СД+СИТА» отмечено незначительное сокращение площади костных трабекул в эпифизарной части до 57,80 (56,20; 61,25)% ($p>0,05$ по сравнению с «Контролем») (рис. 5В, табл. 1). В группах «СД+ЭМПА» (рис. 5Г) и «СД+КАНА» (рис. 5Д) уменьшение площади костных

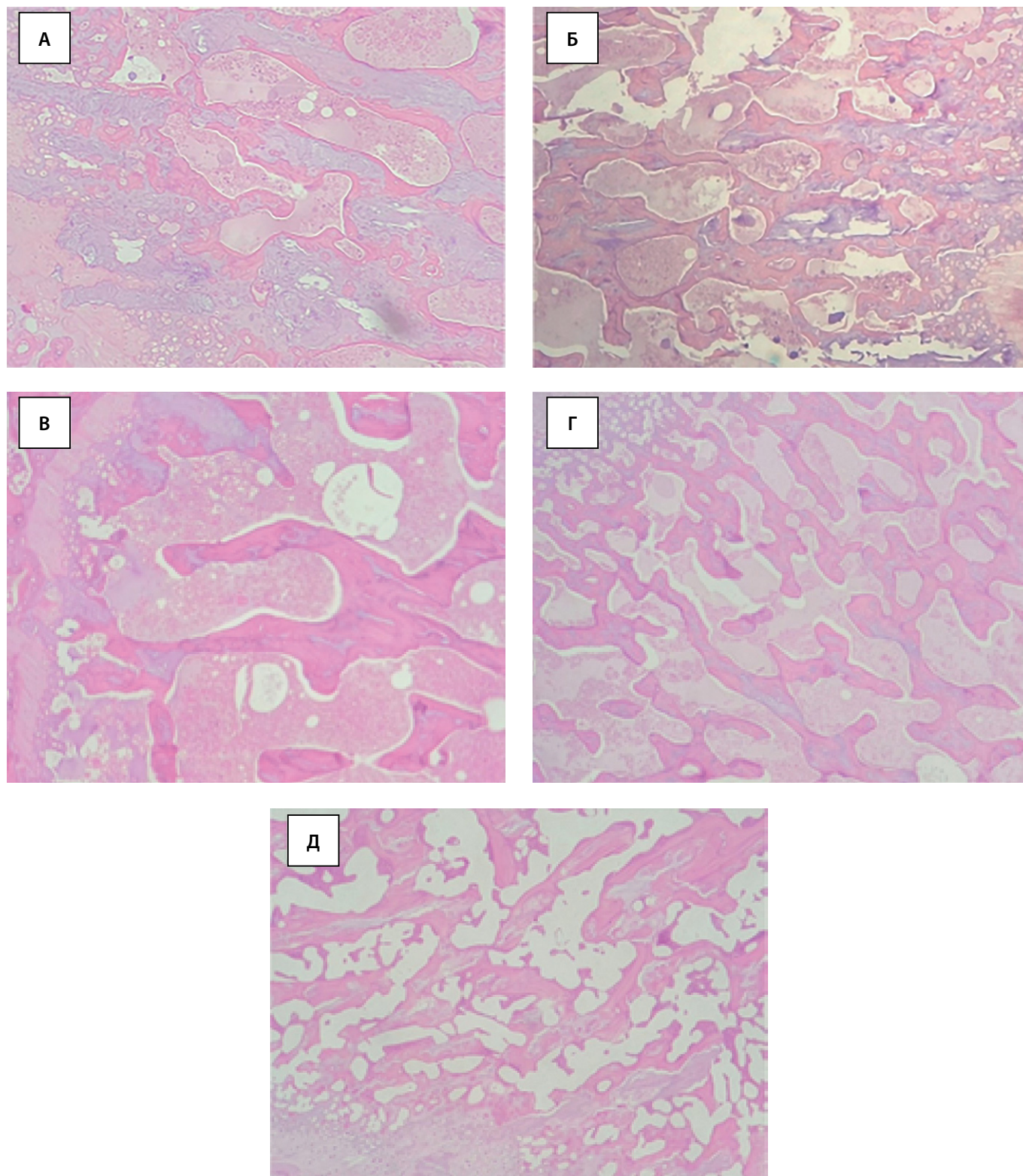


Рис. 5. Эпифизарная область кости с костными балками. А — «Контроль»; Б — «СД»; В — «СД+СИТА»; Г — «СД+ЭМПА»; Д — «СД+КАНА». Окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$.

трабекул в эпифизарной части было более выражено: 56,70 (53,80; 58,05)% и 52,30 (50,50; 54,85)% соответственно ($p < 0,05$) как по сравнению с группой «Контроль», так и по сравнению с группой «СД» без лечения (табл. 1). Указанные изменения были более выражены в группе «СД+КАНА», чем «СД+ЭМПА» (статистическая тенденция, $p = 0,056$). Также у животных, получавших оба ИНГЛТ-2, отмечались изрезанность поверхности костных трабекул, неровные края. Эти гистологические особенности могут свидетельствовать об усилении процессов, связанных с костной резорбцией.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление с другими публикациями

Оценивая показатели концентрации кальция и фосфора в крови у животных СД 2 типа, получавших различную сахароснижающую терапию, мы обнаружили, что ЭМПА оказывает наиболее выраженное влияние на параметры фосфорно-кальциевого обмена. Так, в группе «СД+ЭМПА» концентрация фосфора и показатель кальций-фосфорного произведения были выше, чем в других группах. Это сочеталось с более высоким уровнем FGF23, концентрация которого, однако, не превышала таковую у здоровых животных. Вероятно, индуцированная ЭМПА гиперфосфатемия стимулирует выработку FGF23 остеocytes. Эта гипотеза активно изучается в настоящее время, однако не нашла убедительного подтверждения в нашем исследовании в ходе проведения корреляционного анализа — мы не выявили достоверной положительной корреляционной связи между уровнем фосфора крови и FGF23, но отметили статистическую тенденцию при проведении математического анализа. Предположительно, отсутствие достоверных различий в полученных результатах может быть связано с малым объемом выборки. Имеются данные о том, что при СД 2 типа нарушается процесс фосфат-индуцированной стимуляции выработки паратгормона (ПТГ) и активации остеocytes, приводящей в физиологических условиях к повышению концентрации FGF23. Так, в исследовании K. Yoda было показано, что у пациентов с СД 2 типа наблюдается снижение амплитуды реакции FGF23 и ПТГ на пероральное введение 2 г препарата фосфора, а также быстрое возвращение концентрации указанных маркеров к исходному уровню, что отражает нарушение физиологического ответа FGF23 и ПТГ на транзиторную гиперфосфатемию [11]. Возможно, именно такой характер нарушений лежит в основе низкого уровня FGF23 у животных с СД в нашей работе.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что результирующее влияние ИДПП-4, а именно СИТА, на костный метаболизм может считаться нейтральным или даже позитивным, так как в группе «СД+СИТА» значение ОС было максимальным, а уровень RANKL — минимальным среди трех групп животных, получавших различные сахароснижающие препараты. Литературные сведения о влиянии терапии ИДПП-4 на параметры костного метаболизма и риск остеопоротических переломов остаются весьма противоречивыми. Так,

метаанализ 28 рандомизированных клинических исследований показал, что применение ИДПП-4 снижает риск низкотравматичных переломов, по сравнению с плацебо или другими видами терапии у пациентов с СД [12]. Также исследование, проведенное в Германии, продемонстрировало, что добавление ИДПП-4 к терапии метформином у пациентов с СД 2 типа позволяет снизить риск переломов по сравнению с монотерапией метформином [13]. В то же время другой метаанализ не выявил достоверных различий в риске низкотравматичных переломов между пациентами, получавшими ИДПП-4, и контрольной группой [14]. Исследование, проведенное в Китае у 744 женщин в постменопаузе, показало, что наименьшая МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости ассоциирована с наибольшей активностью дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) [15]. Аналогично было показано, что у женщин с ожирением имеется отрицательная корреляционная связь между активностью ДПП-4 и МПК в позвоночнике, что дает основание полагать, что ингибирование указанного фермента может оказать положительное влияние на МПК [16]. Однако, учитывая тот факт, что СД 2 типа может не сопровождаться достоверным снижением МПК на ранних этапах своего развития, проведенная нами оценка динамики суррогатных маркеров костного метаболизма на фоне применения ИДПП-4 — СИТА, показавшая в целом нейтральное влияние препарата на костный метаболизм, представляется актуальной.

Анализ уровня костных маркеров при использовании препаратов из группы ИНГЛТ-2 продемонстрировал, что применение как высокоселективного ИНГЛТ-2 ЭМПА, так и низкоселективного ИНГЛТ-2 КАНА вызывает усиление процессов костной резорбции. Мы не можем исключить, что негативное влияние КАНА на костный метаболизм при СД может быть несколько более выражено, так как именно животные, получавшие КАНА, имели самый низкий уровень ОС, что отражает максимальное ингибирование костеобразования, и наивысшие показатели RANKL, свидетельствующие об активации костной резорбции. В то же время мы наблюдали одинаково высокое соотношение RANKL/OPG, которое принято считать наиболее достоверным интегральным показателем активности костной резорбции, в группах «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА». Кроме того, на фоне применения обоих ИНГЛТ-2, вне зависимости от степени селективности их действия, мы обнаружили уменьшение площади костных трабекул в эпифизарной части, а также признаки усиления костной резорбции, такие как изрезанность поверхности костных трабекул и неровные края.

Говоря о степени селективности действия ИНГЛТ-2, необходимо вспомнить, что натрий-глюкозный ко-транспортёр (НГЛТ) 2 типа экспрессируется преимущественно в проксимальных канальцах почек и ответственен за реабсорбцию около 90% глюкозы, попадающей в первичную мочу. НГЛТ 1 типа представлен в слизистой оболочке тонкой кишки, в проксимальных канальцах почек, в миокарде, в капиллярах различных органов и тканей, а также некоторых регионах головного мозга: в гиппокампе, гипоталамусе, клетках Пуркинье мозжечка, коре головного мозга [17]. Примечательно, что ни НГЛТ 1 типа, ни НГЛТ 2 типа не обнаружены на поверхности остеобластов или остеокластов, в связи с чем, наиболее вероятно,

препараты класса иНГЛТ оказывают свой эффект в отношении костной ткани опосредованно, через влияние на фосфорно-кальцевый обмен, на массу тела. Именно в связи с отсутствием непосредственной точки приложения для действия как высоко-, так и низкоселективных в отношении НГЛТ 2 типа препаратов на уровне костной ткани представляется столь актуальным сравнительное изучение их остеотропных эффектов. Выявленное нами отсутствие достоверных различий в выраженности активации костной резорбции под действием ЭМПА и КАНА, на наш взгляд, может быть объяснено отсутствием прямого воздействия препаратов на костную ткань.

В то же время литературные данные об эффекте различных представителей иНГЛТ-2 в отношении костного метаболизма и риска низкотравматичных переломов остаются противоречивыми. Метаанализ 38 рандомизированных контролируемых исследований показал, что применение иНГЛТ-2 не ассоциировано с повышением риска перелома. По сравнению с плацебо КАНА и ЭМПА не увеличивали частоту остеопоротических переломов [18]. Аналогично этому метаанализ 20 исследований, включивший данные 8286 пациентов, показал, что применение указанного класса не увеличивает риск переломов у больных СД 2 типа [19]. В то же время в исследовании CANVAS частота переломов верхних и нижних конечностей была достоверно больше в группе КАНА по сравнению с группой плацебо, независимо от дозы препарата, что также может быть обусловлено большей частотой падений среди этих пациентов. Однако после проведения дополнительного анализа, в который были включены только низкотравматичные переломы, статистической достоверности в исследуемом параметре не выявлялось. Необходимо отметить, что в других проведенных исследованиях частота переломов при применении КАНА не отличалась от таковой в контрольной группе [8]. Результаты единичных исследований демонстрируют, что КАНА и эртуглифозин усиливают резорбцию кости, в то время как дапаглифозин и ЭМПА не оказывают достоверного влияния на показатели костного ремоделирования [20, 21].

Таким образом, по результатам анализа литературных данных достоверно утверждать, что для всех иНГЛТ-2 характерны нарушение костного ремоделирования и увеличение риска переломов, до сегодняшнего дня нельзя. Вместе с тем в прямом сравнительном исследовании нами выявлено негативное влияние как высокоселективного ЭМПА, так и низкоселективного КАНА на параметры костной резорбции, что позволяет предполагать, что данное действие все же целесообразно рассматривать как класс-эффект. Проведенное исследование является первым в своем роде, позволившем одновременно изучить и сопоставить влияние двух представителей класса иНГЛТ-2 с разной степенью селективности в отношении НГЛТ-2 на параметры костного ремоделирования.

Важно отметить, что применение всех трех исследуемых нами препаратов привело к нормализации гликемического профиля, причем значимых различий между сахароснижающим эффектом СИТА, ЭМПА и КАНА выявлено не было. Следовательно, мы можем предположить, что выявленное нами усиление костной резорбции под действием ЭМПА и КАНА является самостоятельным эффектом данных препаратов, не связанным с параметрами углеводного обмена.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило впервые непосредственно и одновременно сравнить влияние высоко- и низкоселективных иНГЛТ-2 и иДПП-4 на параметры костного ремоделирования и сопоставить полученные данные с единичными литературными сведениями о негативном влиянии отдельных представителей класса иНГЛТ-2 на показатели костеобразования и костной резорбции.

Мы можем заключить, что влияние СИТА на костный метаболизм является нейтральным или даже незначительно положительным, что характеризуется более высоким уровнем остеокальцина в группе животных с СД, получавших СИТА. Терапия ЭМПА и КАНА, напротив, приводит к активации костной резорбции. Вероятно, негативное влияние иНГЛТ-2 на костный метаболизм является класс-эффектом, в то же время степень его выраженности может быть различна у различных представителей класса.

Клиническая значимость результатов и направления дальнейших исследований

Проведенное нами исследование создает предпосылки для дальнейшего изучения влияния имеющихся классов сахароснижающих препаратов на кость, что может способствовать оптимизации алгоритмов назначения сахароснижающей терапии с учетом рисков остеопоротических переломов у больного СД 2 типа или наличием низкотравматичных переломов в анамнезе, тем самым представляя собой основу развития персонализированной медицины.

Ограничения исследования

Ограничения проведенного нами исследования могут быть связаны с малым объемом выборок, а также с возможным наличием гендерных различий в степени выраженности изменений костного метаболизма. Данный эксперимент, в соответствии с классическими принципами, был выполнен на самках, в то время как нельзя исключить, что у самок крыс, особенно при моделировании менопаузы, изменения костного метаболизма могут быть отличны от таковых у самцов, и требуется проведение дальнейших исследований, в том числе одномоментного сопоставления изучаемых параметров у самцов и самок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование позволило впервые одномоментно сопоставить влияние высоко- и низкоселективных иНГЛТ-2 между собой и с эффектами иДПП-4 на параметры костного ремоделирования.

Результирующее влияние СИТА на костное ремоделирование является нейтральным. Терапия как КАНА, так и ЭМПА ассоциирована с усилением костной резорбции. Несмотря на более высокие значения RANKL на фоне терапии КАНА, влияние обоих исследованных иНГЛТ-2 на костную резорбцию сходно по степени выраженности, что проявляется в высоком соотношении RANKL/OPG, а также в обнаруженных изменениях гистоархитектоники костной ткани. Указанные эффекты исследуемых препаратов являются самостоятельными, не обусловленными выраженностью сахароснижающего эффекта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проводилось в НМИЦ им. В.А. Алмазова в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121031100296-0 «Персонализированный подход в выборе сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа, основанный на нейропротективных и остеопротективных свойствах препаратов».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Тимкина Н.В. — получение и анализ данных, написание статьи; Симаненкова А.В. — получение и анализ данных,

интерпретация результатов, написание статьи; Каронова Т.Л. — создание концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись правки; Власов Т.Д. — создание концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись правки; Семенова Н.Ю. — получение и анализ данных, написание статьи; Байрамов А.А. — получение данных, написание статьи; Тимофеева В.А. — получение данных, написание статьи; Шимшилашвили А.А. — получение данных, написание статьи; Шляхто Е.В. — создание концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись правки.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas [Internet]. Available from: <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — № 51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-2498. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>
4. Poiana C, Capatina C. Osteoporosis and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019;15(2):231-236. doi: <https://doi.org/10.4183/aeb.2019.231>
5. Valderrábano RJ, Linares MI. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018;4:9. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-018-0060-9>
6. Ahmad OS, Leong A, Miller JA, et al. A Mendelian Randomization Study of the Effect of Type-2 Diabetes and Glycemic Traits on Bone Mineral Density. *J Bone Miner Res*. 2017;32(5):1072-1081. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3063>
7. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone*. 2014;68:115-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.08.010>
8. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):157-166. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3167>
9. Simanenkova A, Minasian S, Karonova T, et al. Comparative evaluation of metformin and liraglutide cardioprotective effect in rats with impaired glucose tolerance. *Sci Rep*. 2021;11(1):6700. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86132-2>
10. Al-Awar A, Almási N, Szabó R, et al. Novel potentials of the DPP-4 inhibitor sitagliptin against ischemia-reperfusion (I/R) injury in rat ex-vivo heart model. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3226. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19103226>
11. Yoda K, Imanishi Y, Yoda M, et al. Impaired response of FGF-23 to oral phosphate in patients with type 2 diabetes: a possible mechanism of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):E2036-2043. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2024>
12. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2474-2476. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1099>
13. Dombrowski S, Kostev K, Jacob L. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes in Germany—a retrospective analysis of real-world data. *Osteoporos Int*. 2017;28(8):2421-2428. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4051-y>
14. Fu J, Zhu J, Hao Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and fracture risk: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2016;6:29104. doi: <https://doi.org/10.1038/srep29104>
15. Zheng T, Yang L, Liu Y, et al. Plasma DPP4 activities are associated with osteoporosis in postmenopausal women with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3862-3870. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2233>
16. Kim SW, Cho EH. High levels of serum DPP-4 activity are associated with low bone mineral density in obese postmenopausal women. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(1):93-99. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.1.93>
17. Yu AS, Hirayama BA, Timbol G, et al. Functional expression of SGLTs in rat brain. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299(6):C1277-84. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00296.2010>
18. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(12):1199-1206. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12742>
19. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtani J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(6):e2903. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2903>
20. Thrall KM, Clay Bunn R, Nyman JS, et al. SGLT2 inhibitor therapy improves blood glucose but does not prevent diabetic bone disease in diabetic DBA/2J male mice. *Bone*. 2016;82:101-107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.07.025>
21. Thrall KM, Nyman JS, Bunn RC, et al. The impact of SGLT2 inhibitors, compared with insulin, on diabetic bone disease in a mouse model of type 1 diabetes. *Bone*. 2017;94:141-151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.026>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Симаненкова Анна Владимировна, к.м.н. [Anna V. Simanenkova, MD, PhD]; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2, Akkuratova street, 197341 St. Petersburg, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3300-1280>; eLibrary SPIN: 3675-9216; e-mail: annasimanenkova@mail.ru

Тимкина Наталья Владимировна [Natalya V. Timkina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>; eLibrary SPIN: 6259-7745; e-mail: n.timkina2014@yandex.ru

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Власов Тимур Дмитриевич, д.м.н., профессор [Timur D. Vlasov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6951-7599>; eLibrary SPIN: 8367-1246; e-mail: tvlasov@yandex.ru

Семенова Наталья Юрьевна, к.б.н. [Natalya Yu. Semenova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4069-0678>;

eLibrary SPIN: 3566-4723; e-mail: natyciel87@gmail.com

Байрамов Алекбер Азизович, д.м.н. [Alekber A. Bairamov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0673-8722>;

eLibrary SPIN: 9802-9988; e-mail: alekber@mail.ru

Тимофеева Валерия Александровна [Valeria A. Timofeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1534>;

eLibrary SPIN: 5204-4164; e-mail: timoshka.lera@gmail.com

Шимшилашвили Анжелика Анзоровна [Anzhelika A. Shimshilashvili]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0654-2711>;

eLibrary SPIN: 1645-0680; e-mail: angelahaha@mail.ru

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, Professor,

Academician of Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>; eLibrary SPIN: 6679-7621;

e-mail: shlyakhto_ev@almazovcentre.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 05.07.2021. Одобрена к публикации: 05.10.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Тимкина Н.В., Симаненкова А.В., Каронова Т.Л., Власов Т.Д., Семенова Н.Ю., Байрамов А.А., Тимофеева В.А., Шимшилашвили А.А., Шляхто Е.В. Сравнительная оценка влияния ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа на параметры костного ремоделирования у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 27-38. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12926>

TO CITE THIS ARTICLE:

Timkina NV, Simanenkova AV, Karonova TL, Vlasov TD, Semenova NYu, Bairamov AA, Timofeeva VA, Shimshilashvili AA, Shlyakhto EV. Comparative evaluation of SGLT-2i and DPP-4i influence on bone turnover markers in rats with experimental type 2 diabetes mellitus. *Osteoporosis and bone diseases*. 2021; 24 (3):27-38. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12926>

ПРЕСС-РЕЛИЗ С КОНГРЕССА АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА ИЗУЧЕНИЯ КОСТНОГО И МИНЕРАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ASBMR 2021 ANNUAL MEETING



© А.Ю. Жуков, А.А. Поваляева

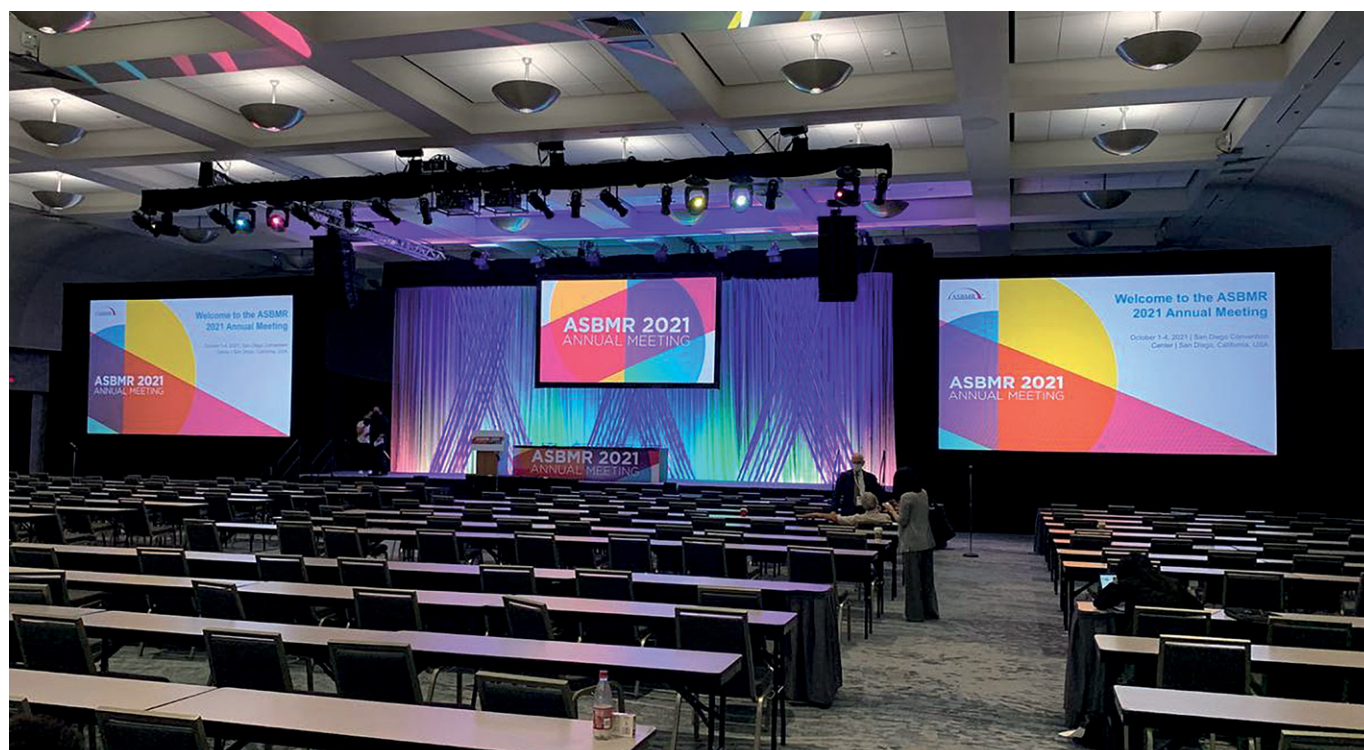
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия



Американское общество изучения костного и минерального метаболизма (англ. American Society for Bone and Mineral Research, ASBMR) — одно из самых крупных и авторитетных мировых профессиональных сообществ, деятельность которого посвящена проблемам метаболических заболеваний скелета и патологии минерального обмена. Ежегодно проходит конгресс общества ASBMR Annual Meeting, в котором участвуют тысячи специалистов со всего мира. В 2021 г. мероприятие прошло в городе Сан-Диего, штат Калифорния, США, с 1 по 4 октября в гибридном формате: очно и онлайн. Конгресс освещал как фундаментальные, так и клинические вопросы метаболических заболеваний скелета и минерального обмена. Далее мы представим краткий обзор основных новостей клинической части мероприятия.

Традиционно большое количество докладов было посвящено совершенствованию методов оценки риска переломов. Представлены результаты сравнения количественной компьютерной томографии (англ. High resolution peripheral quantitative computed tomography, HR-QCT) и инструментов, используемых в настоящее время рутинно в клинической практике, — FRAX и измерение минеральной плотности костей методом рентгеновской денситометрии. HR-QCT продемонстрировал более высокую предсказательную способность в отношении переломов [1]. Также доложены результаты исследования, свидетельствующие об улучшении качества прогноза риска переломов у мужчин с помощью инструментов FRAX и Garvan посредством учета оценки мышечной силы и физической формы в целом [2]. Продемонстрированы данные по успешному использованию моделей искусственного интеллекта, анализирующих рентгеновские снимки костей таза с целью оценки риска переломов [3].

Среди докладов, посвященных лечению остеопороза, в наибольшей степени заслуживают упоминания представленные результаты второй фазы исследований перорального препарата паратиреоидного гормона (ПТГ). По сравнению с плацебо препарат приводил



к значимому повышению маркеров костеобразования, а также, в отличие от инъекционных препаратов ПТГ, к снижению уровня маркера костной резорбции [4]. При этом увеличение минеральной плотности костей через 6 мес применения было сравнимо с таковым при использовании инъекционного препарата ПТГ [5]. Нужно также отметить, что целый ряд докладов был посвящен эффективности немедикаментозных методов при лечении остеопороза [6, 7].

Отдельная секция была посвящена представлению новых клинических рекомендаций по гипопаратиреозу и первичному гиперпаратиреозу (предыдущие версии были опубликованы в 2016 г. и 2014 г. соответственно). В руководстве по гипопаратиреозу актуализирована информация об осложнениях заболевания, предикторах развития, генетических причинах, заместительной терапии препаратами ПТГ (в том числе преимущества различных молекул ПТГ), а также особенностях диагностики и лечения гипопаратиреоза во время беременности и лактации. Рекомендации по первичному гиперпаратиреозу освещают как классические биохимические, скелетные и почечные проявления заболевания, так и неклассические (например, нейрокогнитивные), а также современные хирургические, фармакологические и немедикаментозные подходы к лечению. Оба документа будут опубликованы в течение 2022 г. в виде 17 статей в журнале Общества *Journal of Bone and Mineral Research*.

Особое внимание было уделено первым результатам проекта FINH-ASBMR SABRE project [8]. Целью данного проекта является разработка суррогатных конечных точек для применения в клинических исследованиях антиостеопоротических препаратов взамен текущей конечной точки частоты произошедших переломов. По аналогии с уровнями липопротеидов низкой плот-

ности, артериального давления и других показателей, которые используются в клинических исследованиях препаратов, направленных на снижение сердечно-сосудистого риска, разрабатываемые суррогатные конечные точки должны ускорить процесс разработки и изучения лекарственных препаратов. По результатам были предложены отрезные точки изменения минеральной плотности костей различных отделов скелета, стратифицированные по степени снижения риска переломов. Эти данные должны быть подтверждены в будущих клинических исследованиях.

В программе конгресса также обращали на себя внимание совместная секция ASBMR и Международного фонда остеопороза (англ. International Osteoporosis Foundation, IOF), где эксперты обменялись мнением относительно проблемы профилактики повторных переломов и опытом внедрения соответствующих служб; дебаты экспертов ASBMR и Европейского общества по изучению кальцификации тканей (англ. European Calcified Tissue Society, ECTS), посвященные необходимости «бисфосфонатных каникул»; а также многочисленные авторские сессии (англ. Meet The Professor), в которых эксперты поделились собственным клиническим опытом в нестандартных клинических ситуациях, в частности, применением анаболической терапии у пациентов с минерально-костными нарушениями при хронической болезни почек, трудностью перехода от терапии препаратами ПТГ к классической терапии аналогами витамина D и кальция у пациентов с гипопаратиреозом.

В 2022 г. ASBMR Annual Meeting пройдет в городе Остин, штат Техас, США, с 9 по 12 сентября, запланирована также возможность участия в формате онлайн.

Финансирование. Участие авторов в конгрессе поддержано Российским научным фондом (проект 19-15-00243).

ССЫЛКИ НА СБОРНИК ТЕЗИСОВ КОНГРЕССА, ОПУБЛИКОВАННЫЙ НА САЙТЕ ОБЩЕСТВА

- Whittier D, Samelson E, Hannan M, et al. A fracture risk assessment tool for high resolution peripheral quantitative computed tomography: The Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC).
- Alajlouni D, Tran T, Bliuc D, et al. Muscle Strength and Physical Performance Improve Fracture Risk Prediction in Men beyond Garvan and FRAX: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study.
- Damm T, Schmarje L, Koser N, et al. Artificial intelligence-driven hip fracture prediction based on pelvic radiographs exceeds performance of DXA: the "Study of Osteoporotic Fractures" (SOF).
- Tripto-Shkolnik L, Szalat A, Tsvetov G, et al. A Six-month Phase 2 Study of Oral PTH in Postmenopausal Women with Low Bone Mass. An Interim Three-Month Analysis.
- Galitzer H, Santora A, Tripto-Shkolnik L, et al. A Six-month Phase 2 Study of Oral PTH in Postmenopausal Women with Low Bone Mass 6 Month Bone Mineral Density (BMD) results.
- Kistler-Fischbacher M, Yong JS, Weeks BK, Beck BR. Targeted high-intensity exercise with and without antiresorptive medication to increase bone strength and reduce fracture risk in postmenopausal women: the MEDEX-OP trial.
- Bilek L, Flores L, Kupzyk K, et al. Bone Loading Exercises Versus Risedronate for the Prevention of Osteoporosis in Postmenopausal Women with Low Bone Mass.
- Eastell R, Vittinghoff E, Lui L-Y, et al. Validation of the Surrogate Threshold Effect as a Method to Implement Change in BMD as a Surrogate Endpoint for Fracture Outcomes: the FINH-ASBMR SABRE Project.