

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЖУКОВ Артем Юрьевич

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D
ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ И ГИПОПАРАТИРЕОЗЕ**

3.1.19 – ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН
МОКРЫШЕВА Наталья Георгиевна

МОСКВА

2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1 Основы кальций-фосфорного гомеостаза	8
1.2 Нормальная физиология витамина D	10
1.3 Первичный гиперпаратиреоз и витамин D.....	21
1.4 Гипопаратиреоз и витамин D.....	28
1.5 Заключение по обзору литературы	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	34
2.1 Дизайн исследований	34
2.2 Условия проведения исследований.....	36
2.3 Критерии соответствия	36
2.4 Клиническое обследование и методика сбора и хранения биоматериала	38
2.5 Рутинные лабораторные методы исследования	39
2.6 Специфические лабораторные методы исследования.....	40
2.7 Статистический анализ.....	46
2.8 Этическая экспертиза	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1 Оценка метаболизма витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом	49
3.2 Обсуждение полученных результатов.....	74
3.3 Оценка метаболизма витамина D у пациентов с гипопаратиреозом...	80
3.4 Обсуждение полученных результатов.....	90
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Паратиреоидный гормон (ПТГ) и витамин D, сложно взаимодействующие друг с другом, традиционно рассматриваются как основные факторы, регулирующие кальций-фосфорный обмен. В свою очередь метаболизм витамина D представляет собой многоступенчатый процесс, нарушение которого на каждом из этапов может вести к дефектам реализации его конечных эффектов. Хроматографические методы определения концентрации метаболитов витамина D, биологическая роль многих из которых остается предметом дискуссий, позволили сложить более целостное представление о системе минерального гомеостаза.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) и гипопаратиреоз (ГипоПТ) являются известными нарушениями кальций-фосфорного обмена, в основе которых лежат абсолютные избыток и дефицит ПТГ, соответственно. Алгоритмы ведения пациентов при обоих заболеваниях включают использование препаратов витамина D, при этом подходы к терапии и цели лечения отличаются в рекомендациях профильных профессиональных сообществ. В свою очередь метаболизм витамина D при ПГПТ и ГипоПТ, основные представления о котором строятся на основании знаний о влиянии ПТГ на активность ферментов, участвующих в нем, изучен недостаточно.

Таким образом, более полное представление о метаболизме витамина D и его особенностях при ПГПТ и ГипоПТ как нарушениях минерального обмена, ключевая роль витамина D в котором неоспорима, может способствовать определению перспективных точек приложения терапии и совершенствованию текущих подходов к лечению заболеваний.

Степень разработанности темы исследования

Основные представления о метаболизме витамина D при ПГПТ и ГипоПТ строятся на основании фундаментальных знаний о влиянии ПТГ на активность ферментов, участвующих в нем. Исследований, посвященных данному вопросу, ранее на территории Российской Федерации не проводилось. Основной зоной интересов зарубежных исследований, посвященных этой проблеме, являлся

процесс активации витамина D и, соответственно, концентрация активного метаболита при обоих заболеваниях. Многие из таких исследований характеризовались использованием иммуноаналитических лабораторных методов, отсутствием контрольной группы и небольшими выборками. В целом, эта тематика представляется недостаточно изученной как в отечественном, так и в мировом масштабе.

Цель исследования

Выявление особенностей метаболизма витамина D и его регуляции у пациентов с ПГПТ и с ГипоПТ по сравнению со здоровыми лицами.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать метаболизм витамина D у пациентов с ПГПТ по сравнению со здоровыми лицами вне приема препаратов витамина D
2. Изучить динамику параметров метаболизма витамина D и других показателей кальций-фосфорного обмена у пациентов с ПГПТ на фоне приема болюсной дозы колекальциферола и сравнить с таковой у здоровых лиц
3. Охарактеризовать метаболизм витамина D у пациентов с ГипоПТ по сравнению со здоровыми лицами
4. Провести сравнительный анализ параметров метаболизма витамина D у пациентов с ГипоПТ в зависимости от статуса компенсации заболевания

Научная новизна

- Впервые в мире описаны процессы инактивации и эпитермизации витамина D при ПГПТ и ГипоПТ.
- Впервые в мире определен широкий спектр параметров метаболизма витамина D при ПГПТ, описана их связь с основными лабораторными характеристиками течения заболевания исходно и на фоне болюсного приема колекальциферола.
- Впервые в мире определен широкий спектр параметров метаболизма витамина D при ГипоПТ, описана их связь с основными лабораторными

показателями течения заболевания, зависимость от статуса компенсации заболевания.

Теоретическая и практическая значимость

- Предложена модель прогнозирования концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ при ПГПТ на основании значений фосфора и ПТГ в крови.
- Показано отсутствие стойкой клинически значимой динамики лабораторных показателей, характеризующих тяжесть ПГПТ, на фоне приема болюсной дозы колекальциферола.
- Комплексно охарактеризован метаболизм витамина D при ПГПТ и ГипоПТ, описаны его особенности и связь его параметров с ключевыми показателями течения заболеваний.
- Предположены отсутствие абсолютной реципрокности регуляции процессов активации и инактивации витамина D, а также роль прямого регуляторного влияния концентрации кальция в крови на метаболизм витамина D.

Личный вклад автора в проведенное исследование

В ходе выполнения работы автор провел анализ научной проблемы, опираясь на массив данных зарубежной и отечественной литературы, сформулировал цель и задачи работы, разработал дизайн исследований. Автор принимал активное участие в организации лабораторных исследований и работе с испытуемыми. Им была проведена существенная часть работы по сбору и анализу клинико-анамнестических данных, формированию базы пациентов, статистической обработке результатов и их интерпретации. Кроме того, автор подготовил ряд публикаций и докладов по теме исследований.

Основные положения, выносимые на защиту

- Для пациентов с ПГПТ характерны особенности метаболизма витамина D, ассоциированные с избыточной секрецией ПТГ, а именно повышенная активация, пониженная эпимеризация, но интактная инактивация.
- Для пациентов с ГипоПТ характерны преимущественно нормальные значения $25(\text{OH})\text{D}_3$, супрафизиологические концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и

повышенная продукция 24,25(OH)₂D₃, которые могут объясняться как медикаментозной терапией, так и патофизиологией заболевания.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 17 марта 2025 г. на межкафедральном заседании Института высшего и дополнительного профессионального образования ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Основные результаты диссертационной работы представлены на конгрессе Эндокринологического общества (ENDO, онлайн-формат, 2020 г.), 21-м Всемирном конгрессе по остеопорозу (World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, онлайн-формат, 2021 г.), ежегодных конгрессах Американского общества изучения костного и минерального метаболизма (American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting, г. Сан-Диего, 2021 г.; г. Остин, 2022 г.), научной конференции по биологии витамина D (Vitamin D Workshop, г. Остин, 2022 г.), VIII Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (онлайн-формат, 2022 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе статьи в рекомендуемых высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России медицинских журналах – 4; статьи в журналах, индексируемых в SCOPUS – 4; тезисы, опубликованные за рубежом – 4; тезисы, опубликованные в сборниках российских конференций – 1.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 127 страницах, состоит из введения и четырех глав (обзор литературы, описание материалов и методов проведения собственных исследований, результаты этих исследований и их обсуждение, заключение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка используемой литературы. Библиография

включает 218 источников (из них 11 отечественных и 207 зарубежных). Работа включает 14 рисунков и 10 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Основы кальций-фосфорного гомеостаза

Кальций и фосфор – основные компоненты костной ткани человека, составляющие около 65% ее массы. Небольшие внескелетные количества этих элементов выполняют важные физиологические функции, включая обеспечение нервно-мышечной передачи. Поддержание их нормального обмена тонко регулируется [1].

Основными факторами, обеспечивающими кальций-фосфорный гомеостаз, являются паратиреоидный гормон (ПТГ), фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23) и система витамина D, взаимодействие которых происходит через множество петель обратной связи, рецепторов, ионных каналов и транспортеров.

ПТГ синтезируется околощитовидными железами (ОЩЖ), основным регулятором этого процесса является концентрация кальция в крови. Кальций в этом случае выступает как эндокринный фактор, действуя на специфический кальций-чувствительный рецептор, расположенный в ОЩЖ. Гипокальциемия стимулирует синтез ПТГ, а гиперкальциемия – подавляет [2]. Основными эффектами ПТГ, в свою очередь, являются мобилизация кальция из костной ткани, уменьшение почечной экскреции кальция, стимулирование фосфатурии и увеличение концентрации активного метаболита витамина D, что в конечном счете ведет к повышению концентрации кальция в крови [3]. ФРФ-23 секретируется клетками костной ткани, основным стимулом к чему является повышение концентрации фосфора и активного метаболита витамина D в крови. ФРФ-23 индуцирует фосфатурию, ингибирует синтез ПТГ и замедляет процесс активации витамина D, в результате чего концентрация фосфора в крови уменьшается [4]. Система витамина D в свою очередь является многокомпонентной, ее важная часть – последовательный метаболизм. Основным стимулом к перестройке метаболизма витамина D в сторону образования активного метаболита является повышение концентрации ПТГ, а ФРФ-23, наоборот, ведет к уменьшению темпов его образования. Активный метаболит витамина D обеспечивает кишечную абсорбцию кальция и фосфора, подавляет продукцию ПТГ, стимулирует секрецию ФРФ-23, а

также обладает способностью к саморегулированию. Более подробно физиология витамина D отражена в подразделе «Нормальная физиология витамина D».

Взаимодействие ПТГ, ФРФ-23 и активного метаболита витамина D в регуляции кальций-фосфорного обмена, а также их непосредственные эффекты схематически изображены на Рисунке 1.

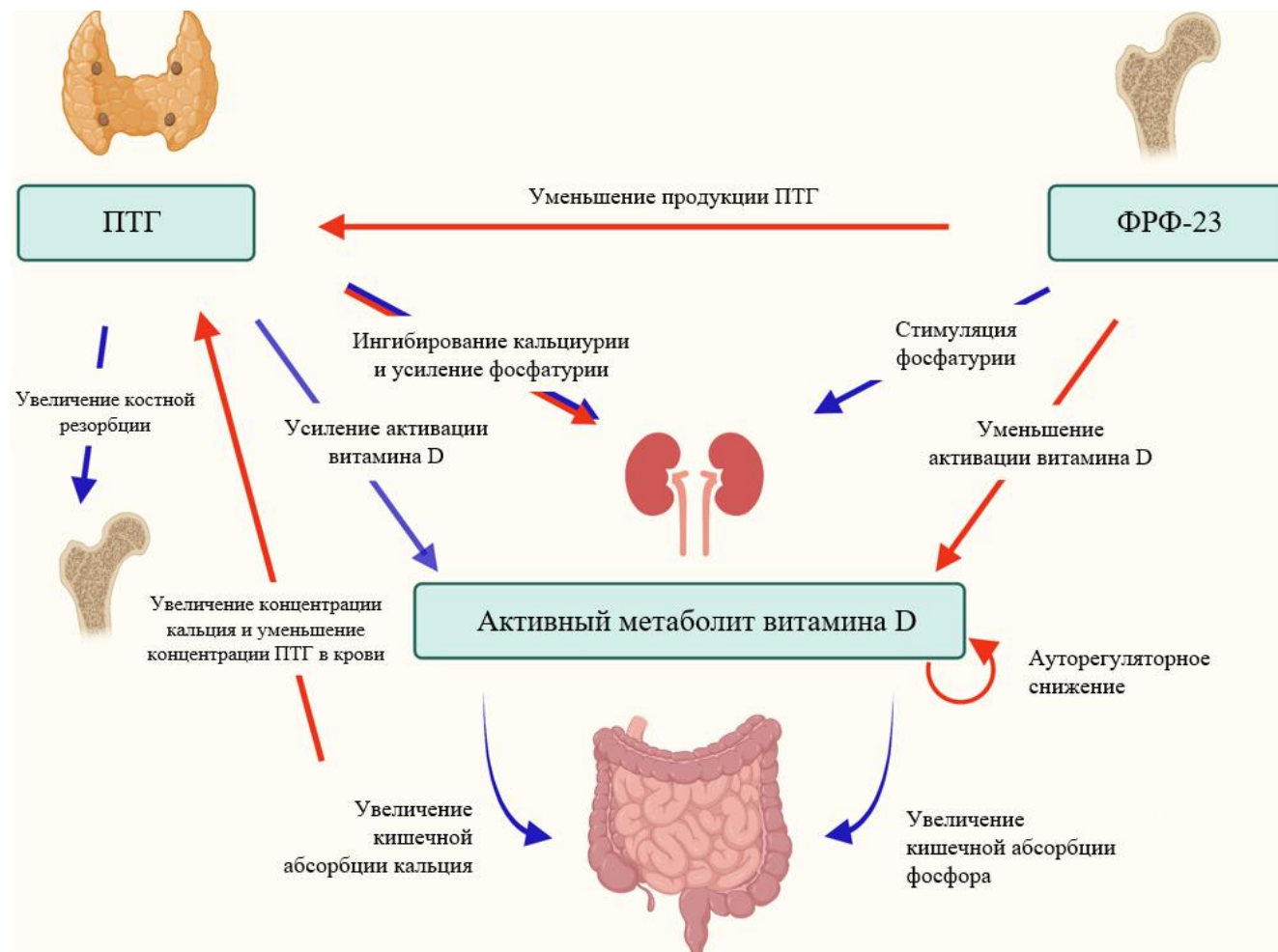


Рисунок 1. Взаимодействие ПТГ, ФРФ-23 и активного метаболита витамина D в регуляции кальций-фосфорного обмена и их непосредственные эффекты [3].

ПТГ, ФРФ-23 и активный метаболит витамина D взаимодействуют и регулируют друг друга посредством классических путей отрицательной обратной связи, которые затрагивают транспорт кальция и фосфора в почках, костях и кишечнике. Красные стрелки обозначают ингибирующее влияние, синие – активирующее. ПТГ – паратиреоидный гормон, ФРФ-23 – фактор роста фибробластов-23.

Ряд других эндокринных факторов, таких как половые стероиды, глюкокортикоиды, соматотропин и гормоны щитовидной железы, а также

изменения концентрации ионов и pH также влияют на кальций-фосфорный обмен. Однако роль этих факторов вне специфических состояний менее значима [1].

1.2 Нормальная физиология витамина D

Витамин D был открыт в начале XX века в ходе экспериментов по лечению рахита посредством инсоляции и приема масла печени трески. Его определение впервые ввел американский биохимик Эльмер Вернер Макколлум в 1922 г. В последующем Адольфом Отто Рейнгольдом Виндаусом, в 1928 г. ставшим лауреатом нобелевской премии по химии за изучение свойств и строения витамина D, совместно с рядом ученых были выделены витамины D₁, D₂ и D₃. В рамках дальнейших исследований выяснилось, что вещество, названное витамином D₁, является аддитивным соединением тахистерола и витамина D₂, а вот схожие стероидные структуры витаминов D₂ – эргокальциферола (D₂) – и витамина D₃ – колекальциферола (D₃) – были определены в том виде, в котором мы их знаем в настоящее время [5] (Рисунок 2).

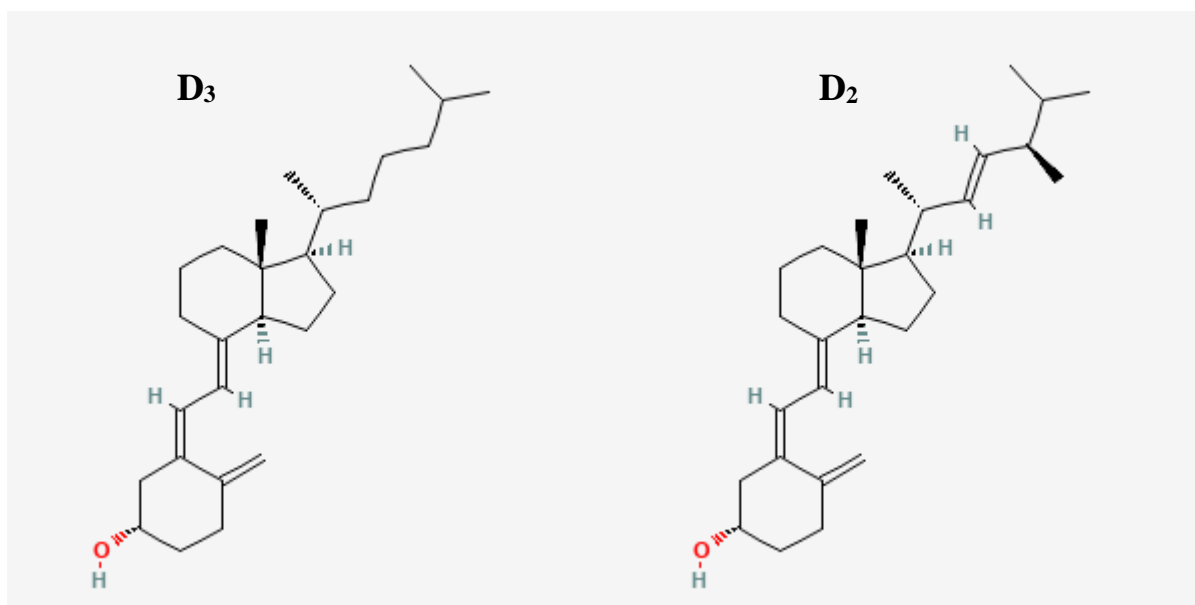


Рисунок 2. Структуры колекальциферола (D₃) (слева) и эргокальциферола (D₂) (справа) [6].

Структура D₂ отличается от структуры D₃ наличием метильной группы в C24 и двойной связи в C22-C23.

Обе формы витамина D обладают схожей биологической активностью, метаболизируются и реализуют свои функции посредством единых механизмов [1], а в большинстве научных публикаций не отделяются друг от друга. Таким образом в понятие «витамин D» общепризнано входит и D₃, и D₂, а в случаях, когда не указывается конкретная форма подразумевается сумма их концентраций. В единичных публикациях фигурирует упоминание витаминов D₄ [7] и D₅ [8], являющихся естественным и синтетическим метаболитами ранее упомянутых форм, однако данные понятия не получили широкого признания, а сами субстанции не вызвали активного интереса у исследователей. Витамин D не является истинным витамином, определяемым как питательное вещество, которое не может синтезироваться эндогенно; кроме того, он имеет специфический рецептор, схожий с рецепторами стероидных гормонов. Указанные факты привели к тому, что в отношении витамина D или его отдельных метаболитов в некоторых публикациях применяется термин «D-гормон».

На протяжении долгого времени считалось, что эффекты витамина D ограничиваются регуляцией минерального обмена и влиянием на костную ткань. Однако, на рубеже веков, с развитием молекулярно-генетических методов исследования и обнаружением элементов системы витамина D в большинстве органов и тканей организма человека, появилась теория о так называемых «неклассических» (или внескелетных) эффектах витамина D [9], на которые возлагались надежды в профилактике и лечении многих социально значимых заболеваний. Это вызвало настоящий информационный взлет темы витамина D как среди специалистов, так и в непрофессиональных кругах. В 2011 г. Endocrine Society опубликовало практическое руководство [10], в котором закрепило понятия недостаточности и дефицита витамина D по значению концентрации его основного циркулирующего метаболита – кальцидиола (25-гидроксивитамин D, 25(OH)D) – и дало рекомендации по их лечению. В соответствии с данным руководством, дефицит и недостаточность витамина D крайне широко распространены во многих странах мира [11,12], в том числе в Российской Федерации [13–15]. Это способствовало выходу аналогичных как международных [16,17], так и

национальных руководств [18,19], что привело к еще большему интересу вокруг данной тематики. Указанные факты определенно привели к значимому росту числа тестирований на статус витамина D [20] и распространенности приема соответствующих добавок [21]. В то же время, критерии статуса витамина D оставались предметом активных дискуссий, чему способствовали различия в подходах к определению отрезных точек, дискордантные результаты исследований, а также отсутствие убедительных данных об их связи с клиническими исходами [22]. В результате чего в 2024 г. Endocrine Society обновило свою позицию относительно профилактического приема препаратов витамина D, сократив до минимума роль как исходного определения уровня 25(OH)D, так и динамического лабораторного контроля, и отдав предпочтение эмпирическому лечению в общей когорте пациентов [23]. Общество отдельно заявляет, что данные рекомендации не относятся к лицам с особыми факторами риска, включающими гипокальциемию, высокий риск переломов, состояния, ассоциированные с нарушением метаболизма витамина D, и прочее. Определенно потребуется время для осмысления данного документа профессиональным сообществом и оценки его влияния на рутинную клиническую практику. Тем не менее, как в текущих клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов [19], так и в проекте их обновления [24] сохранены понятия недостаточности и дефицита витамина D, а также рекомендации по их восполнению. На настоящий момент большинство профессиональных организаций разделяет данную позицию.

Как было отмечено ранее, D_3 и D_2 в большинстве своем обладают эквивалентной биологической активностью, метаболизируются и реализуют свои функции посредством единых механизмов. D_3 синтезируется в коже человека из 7-дегидрохолестерола (про-витамина D_3 , pro- D_3) – промежуточного продукта синтеза холестерина – в два этапа без участия ферментов. Однако, уровень самого pro- D_3 зависит от активности фермента 7-дегидрохолестеролредуктазы, катализирующего обратимое превращение pro- D_3 в холестерол [25] и играющего важную роль в балансе между синтезом этих веществ [26]. Под воздействием ультрафиолета В

(UVB) в диапазоне 290–315 нм происходит электроциклическая перестройка кольца про- D_3 в положении C9–C10, в результате чего образуется пре-витамин D_3 (pre- D_3) [27]. При длительном воздействии UVB на кожу часть pre- D_3 претерпевает дальнейшие фотохимические изменения, приводящие к образованию люмистерола $_3$ (стереоизомера про- D_3) и тахистерола $_3$. Эта альтернативная фотоизомеризация предотвращает выработку избыточного количества D_3 при длительном пребывании на солнце, поскольку считается, что люмистерол $_3$ преимущественно неактивен [28]. После образования pre- D_3 , являющегося в свою очередь термолабильным веществом, в течение 48 часов происходит температурно-зависимая изомеризация со сдвигом водорода с C19 на C9 в его структуре в результате чего и образуется D_3 [29]. Интенсивность UVB и степень выраженности кожной пигментации регулируют процесс образования D_3 .

D_2 в свою очередь синтезируется только в грибах и дрожжах под воздействием UVB на эргостерол (про-витамин D_2 , pro- D_2) [30]. Небольшие количества D_2 также обнаруживаются в растениях, контаминированных грибами. Таким образом, единственным источником D_2 в организме человека являются растительные и грибные продукты питания, в то время как D_3 синтезируется эндогенно, а также поступает с продуктами питания животного происхождения. Витамин D является жирорастворимым, и исторически считалось, что он всасывается в энтероциты в результате пассивного процесса. Однако имеются свидетельства того, что он также активно транспортируется через мембраны энтероцитов с помощью переносчиков холестерина. Около 80% витамина D, поступающего перорально, абсорбируется. Из энтероцитов витамин D экспортируется в составе хиломикронов лимфатическим путем, откуда далее попадает в кровоток [31]. Исследования демонстрировали накопление витамина D во многих тканях, при этом жировая ткань и скелетные мышцы являются основными локализациями его хранения в организме человека [32–34]. Предполагается, что повышенное накопление вещества в жировой ткани является одной из причин широкой распространенности дефицита витамина D при ожирении [35].

Дальнейший метаболизм витамина D включает три основных этапа, обеспечивающихся оксидазами со смешанной функцией цитохрома P450 (CYP) – гидроксилирования в положениях C25, C1 α и C24.

В результате 25-гидроксилирования образуется кальцитриол – 25-гидроксивитамин D (25(OH)D) – являющийся основным циркулирующим метаболитом и традиционно использующийся для оценки статуса витамина D. Его период полужизни составляет около 2-3 недель [1]. 25-гидроксилирование обеспечивается рядом ферментов, основным из которых является CYP2R1. Фермент экспрессируется преимущественно в печени (микросомальная фракция CYP гепатоцитов) и семенниках [36] и гидроксилирует обе формы витамина D, имея большую аффинность к D₃ [37]. Длительное время считалось, что CYP2R1 является нерегулируемым ферментом, активность которого определяется количеством субстрата (то есть концентрацией витамина D), однако в недавних работах было продемонстрировано, что его экспрессия снижается с возрастом [38], а также при ожирении и сахарном диабете [39,40], что рассматривается как важная составляющая низких концентраций 25(OH)D при этих состояниях. Способность к 25-гидроксилированию витамина D предполагается у ряда других ферментов (например, CYP27A1 [41] в отношении D₃, а также CYP2J2, CYP3A4 [42]), однако их истинная роль в этом процессе еще требует уточнения. Описаны случаи мутаций гена *CYP2R1*, ассоциированных с витамином D-зависимым рахитом (VDDR) типа 1B [43].

В результате дальнейшего 1 α -гидроксилирования 25(OH)D образуется кальцитриол – 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D) – метаболит, в наибольшей степени реализующий биологические функции витамина D и традиционно называемый «активным витамином D». Время полужизни 1,25(OH)₂D составляет 5-10 часов [44], а его циркулирующие концентрации примерно в тысячу раз ниже концентраций 25(OH)D (порядок измерения пг/мл и нг/мл, соответственно). Единственным ферментом, который в настоящее время рассматривается как способный к 1 α -гидроксилированию 25(OH)D, является CYP27B1 [45]. Значительная часть 1,25(OH)₂D синтезируется митохондриальным CYP27B1 в

проксимальных извитых канальцах нефронов [46]. Экспрессия этого фермента тонко регулируется концентрациями ионов и рядом эндокринных факторов. Так, ПТГ увеличивает его активность, приводя к увеличению концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, а ФРФ-23 и сам $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – наоборот снижают. Предполагается, что ПТГ и ФРФ-23 оказывают прямое влияние на экспрессию гена *CYP27B1*, однако точные механизмы этих процессов остаются неизвестными [47], а регуляторные эффекты $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, концентраций кальция и фосфора преимущественно опосредованы соответствующими изменениями ПТГ и ФРФ-23, но было продемонстрировано и прямое влияние ионов на активность фермента [48]. Долгое время почечная локализация *CYP27B1* считалась единственным источником эндогенного $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [46], однако в последующих исследованиях было выяснено, что фермент широко экспрессируется в организме, в том числе в макрофагах [49], на чем следует остановиться отдельно. Макрофаги играют важную роль в патогенезе многих воспалительных и аутоиммунных заболеваний и способны синтезировать $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ за счет собственного *CYP27B1* [50]. Активность *CYP27B1* в макрофагах не зависит от ПТГ, а также, вероятно, концентрации циркулирующего $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, а контролируется паракринно воспалительными цитокинами [50,51]. Это объясняет развитие ПТГ-независимой гиперкальциемии при гранулематозных заболеваниях, например, саркоидозе. Локальная продукция *CYP27B1* была также продемонстрирована во многих других тканях; в большинстве случаев данные исследований указывают на ее аутокринную и паракринную функцию и соответствующую особую регуляцию [50]. Описаны случаи мутаций *CYP27B1*, ассоциированных с VDDR типа 1A [43].

Дальнейшему гидроксилированию в положении С24 подвергаются и $25(\text{OH})\text{D}$, и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в результате чего образуются $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ и $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$, соответственно. 24-гидроксилирование осуществляется митохондриальным *CYP24A1*, присутствие которого выявлено в большинстве тканей, в которых экспрессируются другие элементы системы витамина D [52]. Альтернативным путем является гидроксилирование обоих метаболитов в положении С23, осуществляемое этим же ферментом [53]. Дальнейшие многоступенчатые реакции

с многократным последовательным гидроксилированием осуществляются также CYP24A1. Конечными продуктами обоих путей метаболизма являются кальцитроевая кислота и 1,25(OH)₂D-26,23-лактон, выводимые с желчными кислотами [54]. Кальцитроевая кислота не обладает биологической активностью, а роль других промежуточных и конечных метаболитов остается предметом дискуссий, однако общепризнано, что она значимо ниже, чем у 1,25(OH)₂D [55]. Таким образом, основной функцией CYP24A1 является инактивация витамина D [1]. Активность фермента регулируется реципрокно CYP27B1, теми же факторами [47]. Описаны случаи мутаций *CYP24A1*, ассоциированные с идиопатической детской гиперкальциемией [43].

Альтернативным метаболическим путем витамина D является C3 эпимеризация, описанная для большинства метаболитов витамина D, в результате которой гидроксильная группа C3 кольца A переходит из ориентации α в β . Фермент, ответственный за этот процесс не был определен [47,56]. C3 эпимеризация в свою очередь не препятствует действию CYP27B1 и CYP24A1, то есть эпимеры гидроксилируются ими. Было продемонстрировано, что большинство C3 эпимерных метаболитов имеют меньшую биологическую активность по сравнению со своими аналогами [57], однако 3- ϵ -1,25(OH)₂D характеризуется даже большей метаболической стабильностью по сравнению с 1,25(OH)₂D [47] и сопоставимой способностью подавлять избыточную секрецию ПТГ [58]. C3 эпимеры вносят значимый вклад в общую концентрацию соответствующих метаболитов, особенно у новорожденных и детей раннего возраста, у которых могут превышать половину от нее [59]. Тем не менее, физиологическая роль этого резервного пути еще требует выяснения, а его регуляция остается не вполне ясной; вместе с тем было показано, что пациенты с супрессированным ПТГ при гиперкальциемии имели более высокие концентрации эпимеров [60].

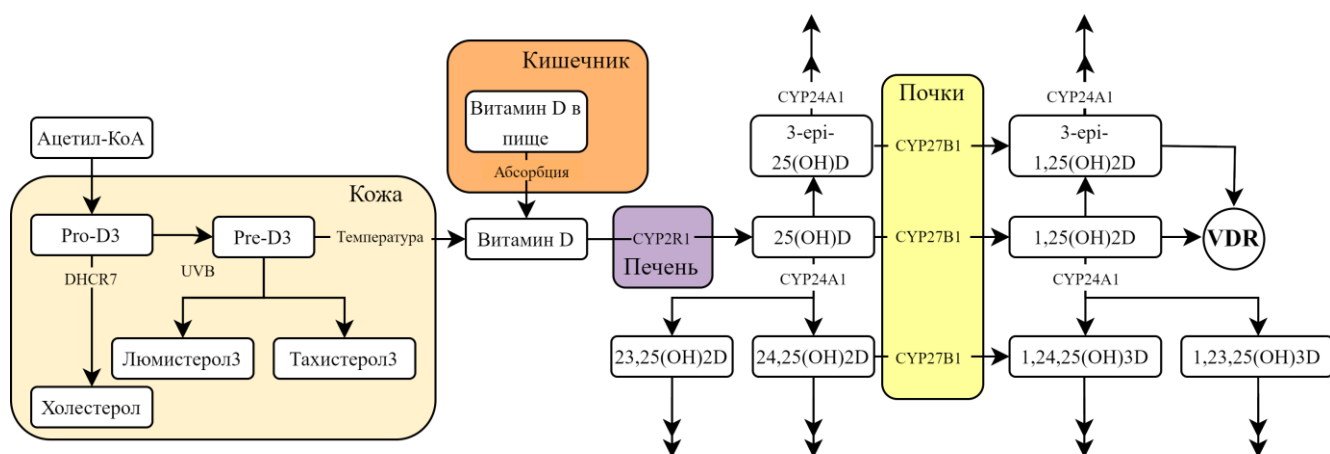


Рисунок 3. Основные этапы синтеза и метаболизма витамина D.

Двойными стрелками отображены инактивирующие пути метаболизма. *Pro-D₃* – 7-дегидрохолестерол, *DHCR7* – 7-дегидрохолестеролредуктаза, *UVB* – ультрафиолет В в диапазоне 290–315 нм, *Pre-D₃* – пре-витамин D₃, *VDR* – рецептор витамина D.

Представленные пути метаболизма (Рисунок 3) являются основными, но далеко не исчерпывающими. Например, *CYP11A1* – известный фермент стероидогенеза – способен проводить гидроксилирование витамина D в положениях C20, C22, C23 и C17 [61], а *CYP3A4* – в положениях C23 и C24 по аналогии с *CYP24A1* [62]. *CYP11A1* также способен гидроксилировать люмистерол3, некоторые из метаболитов которого обладают биологической активностью [63], а мутация в гене *CYP3A4* приводит к VDDR 3 типа [64]. Всего описано более 50 различных метаболитов витамина D, биологическая роль большинства из которых остается неизвестной. Открытие такого широкого спектра метаболитов поспособствовало разработке новых и более точных аналитических методов их определения. С 1970 года, когда были внедрены первые методы высокоэффективной жидкостной хроматографии, они постоянно совершенствовались, и сегодня наиболее современная модификация – высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) – считается «золотым стандартом». Это обусловлено высокими чувствительностью, воспроизводимостью и точностью метода, а также способностью отделять концентрации различных метаболитов друг от друга и определять их одновременно

[65]. Для ряда метаболитов витамина D описаны эталонные методы определения техникой ВЭЖХ-МС/МС [66], одновременно с этим ведут свою деятельность соответствующие системы внешнего контроля качества лабораторных исследований [67,68]. Методы ВЭЖХ-МС/МС позволили не только более точно определять такой классический параметр статуса витамина D как 25(OH)D, что важно в ряде случаев клинической практики, но и внедрить определение 24,25(OH)₂D в качестве диагностического маркера идиопатической детской гиперкальциемии [69–72]. В свою очередь соотношения метаболитов, косвенно отражающие активность ферментов, рассматриваются как альтернативные маркеры статуса витамина D [71,73], учитывая общепризнанное несовершенство определения 25(OH)D для этих целей.

Метаболиты витамина D циркулируют в кровотоке преимущественно в связанной форме. Они в основном связаны специфическим витамин D-связывающим белком (vitamin D binding protein, VDBP), синтезируемым в печени, а также альбумином. Только 0,03% 25(OH)D и 0,4% 1,25(OH)₂D циркулируют в свободном виде [65]. Теория свободных гормонов [74], гласящая о преимущественной биологической активности именно несвязанной формы, не подтвердилась в ряде экспериментов, и в последующем ее универсальность была пересмотрена. В то же время именно свободным формам метаболитов в обеспечении биологической функции витамина D в некоторых тканях отводится основная роль [75]. Полиморфизмы VDBP влияют на способность белка связываться с метаболитами и могут объяснять отсутствие различий в концентрации биодоступного 25(OH)D (то есть несвязанного с VDBP), несмотря на разницу в общем уровне 25(OH)D [76]. В свою очередь концентрации самого VDBP значительно выше суммарной концентрации всех метаболитов витамина D, таким образом, большая его часть циркулирует в несвязанной с метаболитами форме. Этот белок также может выступать в качестве острофазового [77]. В настоящее время биологическая роль VDBP представляется как депо витамина D, предотвращающее его истинный дефицит при низком поступлении, а также в качестве регулятора доступности витамина D к некоторым тканям [34,65].

Концентрации циркулирующих свободных форм метаболитов витамина D чрезвычайно низки даже для ВЭЖХ-МС/МС – их определение с помощью данной методики не было широко внедрено, однако подобные разработки ведутся [78]. Свободный 25(OH)D по-прежнему рекомендуется оценивать с помощью методов иммуноферментного анализа (ИФА) или путем расчета с использованием точного измерения общего 25(OH)D и VDBP [55].

Витамин D реализует свои биологические эффекты преимущественно за счет связывания со специфическим рецептором витамина D (vitamin D receptor (VDR)), являющимся транскрипционным фактором множества генов. VDR относится к суперсемейству ядерных рецепторов наряду с рецепторами других стероидных гормонов. Многие метаболиты витамина D в той или иной степени аффинны к VDR, однако сродство 1,25(OH)₂D₃ примерно на три порядка выше, чем у других [79]. Экспрессия VDR выявлена в большинстве органов и тканей, а ее регуляция является тканеспецифичной. Например, 1,25(OH)₂D₃ контролирует экспрессию VDR в скелете, но не в кишечнике, а кальций, вероятно, только в ОЩЖ за счет взаимодействия с кальций-чувствительным рецептором. Многие другие вещества также участвуют в этом процессе, включая ростовые факторы, инсулин, ПТГ, глюкокортикоиды, эстрогены и ретиноевую кислоту [62]. Сам VDR в свою очередь контролирует экспрессию более 11 тысяч генов [80], что повлекло за собой предположение о широком спектре биологических эффектов витамина D. Тем не менее, наиболее существенные и хорошо изученные физиологические эффекты витамина D связаны с регуляцией минерального обмена. Мутации гена VDR приводят к VDDR 2A типа [81].

К «классическим» эффектам витамина D традиционно относят влияние на всасывание кальция в кишечнике, ОЩЖ и костную ткань. Наиболее широко изученный механизм кишечной абсорбции кальция включает трансцеллюлярный путь. Считается, что этот путь включает три этапа: поступление кальция в энтероцит, транспорт через клетку и экструзия через базолатеральную мембрану; 1,25(OH)₂D в свою очередь является наиболее значимым потенцирующим фактором каждого из этапов [82]. Менее изученным путем абсорбции кальция в

кишечнике является парацеллюлярный, роль витамина D в нем спорная, но имеются существенные доказательства того, что он усиливает и этот путь [83,84]. Механизм влияния $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на обмен фосфора понятен в меньшей степени, однако известно, что витамин D способствует эффективной абсорбции фосфатов в кишечнике [85], а также индуцирует экспрессию ФРФ-23 остеocyтaми [86]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ингибирует пролиферацию диспергированных клеток ОЦЖ в культуре, однако в экспериментах *in vivo* продемонстрировано, что геномное действие не является существенным для клеточного гомеостаза ОЦЖ. В то же время $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ снижает транскрипцию гена ПТГ как *in vivo*, так и *in vitro* [1]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ является основным регулятором двух наиболее распространенных белков костного матрикса, подавляя синтез коллагена I типа и индуцируя синтез остеокальцина [1]. При этом предполагается, что влияние витамина D на костную ткань зависит от баланса кальция. При положительном балансе, то есть абсорбции достаточного количества кальция, остается неясным, влияет ли значительно $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ непосредственно на костный обмен. При отрицательном балансе кальция повышенные уровни циркулирующего ПТГ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ стимулируют выработку RANKL остеобластами, что усиливает костную резорбцию остеокластами. Более того, высокие уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ индуцируют экспрессию ингибиторов минерализации в остеобластах и остеocyтaх и снижают минерализацию костного матрикса. Повышенная резорбция кости, а также снижение ее минерализации способствуют поддержанию нормокальциемии за счет мобилизации кальция из кости и предотвращения включения кальция в кость, соответственно [87].

Некоторые из биологических эффектов $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ развиваются слишком быстро, чтобы их можно было связать с транскрипционными механизмами, в связи с чем предположен негеномный механизм действия. Так, наблюдаются быстрое увеличение концентрации внутриклеточного кальция, активация фосфолипазы C и открытие кальциевых каналов в некоторых типах клеток в течение нескольких минут воздействия $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [1]. Также негеномный механизм действия был продемонстрирован в отношении транскальтахии [88] и воздействия на

хондроциты пластинки роста и кератиноциты кожи [47]. Предполагается, что он может реализовываться за счет VDR иной конфигурации и мембрано-ассоциированного стероидсвязывающего белка быстрого ответа (membrane-associated rapid response steroid binding protein, MARRS), которые расположены на мембране клеток и являются как метаботропными, так и ионотропными [89]. Физиологическая значимость негеномного действия метаболитов витамина D остается предметом дискуссий.

Внескелетные эффекты витамина D изучены в меньшей степени, чем «классические». Тем не менее, локальный метаболизм, его специфическая регуляция, аутокринная и паракринная функция и негеномный механизм действия рассматриваются как важные составляющие этих эффектов.

Связь витамина D с клиническими исходами также является предметом широких споров. Наименьшее количество разногласий наблюдается вокруг эффективности препаратов витамина D в профилактике и лечении алиментарного рахита, а также ряда специфических нарушений минерального обмена. Остальные клинические эффекты, связанные с профилактикой и лечением метаболических заболеваний костей, а тем более внескелетные, как и режимы терапии и отрезные точки для лабораторных исследований, являются предметами активных дискуссий [23,62,90,91].

1.3 Первичный гиперпаратиреоз и витамин D

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ вследствие первичной патологии ОЦЖ. ПГПТ в большинстве случаев обусловлен солитарной аденомой ОЦЖ, реже – множественным поражением или раком ОЦЖ. В 90-95% случаев ПГПТ является спорадическим, остальные случаи составляют наследственные формы. Патогенез опухолей ОЦЖ изучен недостаточно, в качестве предполагаемого механизма запуска гиперплазии с последующей трансформацией в аденому ОЦЖ рассматриваются в том числе хронический дефицит витамина D и усиление его инактивации в печени. В общей популяции распространенность ПГПТ составляет в среднем 0,86-1% [92,93].

Диагноз ПГПТ основывается только на данных лабораторного обследования. Выделяют гиперкальциемический и нормокальциемический варианты заболевания. Последний следует особенно внимательно дифференцировать со вторичным гиперпаратиреозом – компенсаторным повышением ПТГ с целью сохранения кальций-фосфорного гомеостаза, основной причиной которого является дефицит витамина D. Нередко для этой дифференциальной диагностики применяются специфические функциональные пробы. При диагностике ПГПТ также следует исключать семейную гипокальциурическую гиперкальциемию (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH) – редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное дефектом кальций-чувствительных рецепторов в почках и ОЩЖ и проявляющееся схожими изменениями в анализах крови. Около трети пациентов с ПГПТ также характеризуется снижением концентрации фосфора в крови [92,93].

ПГПТ проявляется полиорганными нарушениями различной степени выраженности и, как следствие, может приводить к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти. К «классическим» проявлениям ПГПТ относят нарушения опорно-двигательного аппарата, патологию почек и желудочно-кишечного тракта. Помимо этого, выявляются изменения состояния сердечно-сосудистой системы, а также нейрокогнитивные расстройства. Предполагается, что ПГПТ может являться дополнительным фактором риска развития компонентов метаболического синдрома [92,93].

Хирургическое лечение – удаление измененных ОЩЖ (паратиреоидэктомия) – является единственным радикальным методом лечения ПГПТ и рекомендовано большинству пациентов. Вместе с тем, при отсутствии абсолютных показаний к нему, может быть выбрана наблюдательная тактика. Ни один из применяемых для лечения ПГПТ лекарственных препаратов не позволяет достичь равного эффекта по отношению к нормализации лабораторных показателей и улучшению минеральной плотности костей по сравнению с паратиреоидэктомией. Консервативное лечение ПГПТ с использованием медикаментозных препаратов в

первую очередь направлено на коррекцию гиперкальциемии и профилактику гиперкальциемических кризов, предупреждение низкотравматичных переломов. Долгосрочное консервативное лечение проводится коморбидным пациентам, нуждающимся в активном лечении, но имеющим противопоказания к хирургическому вмешательству [92,93].

Низкие концентрации витамина D часто встречаются среди пациентов с ПГПТ, однако их распространенность варьируется между исследованиями. В работах, выполненных в Израиле [94,95], США [96], Дании [97], Италии [98], Турции [99] значения 25(ОН)D ниже 20 нг/мл вне приема препаратов витамина D наблюдались более чем у половины пациентов с ПГПТ, в то время как в исследованиях, проведенных в Китае [100], Франции [101], а также в ином датском исследовании [102] доля таких больных превышала 80%. В наиболее крупном посвященном данному вопросу ретроспективном одноцентровом исследовании, включающем данные 10 тысяч пациентов с ПГПТ, проведенном во Флориде, концентрации 25(ОН)D ниже 20 нг/мл вне приема препаратов витамина D наблюдались у 36% пациентов до проведения хирургического вмешательства [103]. Близкие результаты были получены в южноевропейской когорте [104]. Распространенность дефицита витамина D у пациентов с ПГПТ была выше, чем в общей популяции в большинстве указанных работ (либо при прямом сравнении с контрольной группой, либо при сравнении с литературными данными). В некоторых из них была показана сезонность вариабельности значений 25(ОН)D [95,102], другие исследования этого не продемонстрировали [104]; аналогичные дискордантные данные были получены относительно связи с этнической принадлежностью [94,96], в то время как, вероятно, зависимости от пола нет [94,105]. По данным российского регистра ПГПТ, препараты колекальциферола принимают 57,8% пациентов с данным заболеванием [106], что позволяет предположить соответствующую широкую распространенность недостаточности и дефицита витамина D.

Точные патофизиологические механизмы, объясняющие связь между низкой концентрацией 25(ОН)D и ПГПТ, остаются не ясны; эксперты предполагают

участие ряда факторов [107,108]. Одним из наиболее вероятных механизмов является повышенный расход 25(OH)D в результате усиленной системной активации под действием избытка ПТГ, что подтверждается стремящимися к повышению значениями 1,25(OH)₂D [109–114] и соотношения 1,25(OH)₂D/25(OH)D [115] в большинстве исследований. Помимо системной активации предполагается и локальная с участием бурых опухолей [116], образующихся при фиброзно-кистозном остеите – достаточно редком в настоящее время скелетном осложнении ПГПТ. С другой стороны, только повышенная активация под действием ПТГ, как причина низких уровней витамина D, не подтверждается при сравнении с пациентами с FHH, имеющих сопоставимые концентрации кальция и 25(OH)D, но более низкие концентрации ПТГ и 1,25(OH)₂D [117]. Пациенты с FHH также демонстрировали отсутствие увеличения 1,25(OH)₂D на фоне приема препаратов витамина D [113], что наблюдалось при ПГПТ. Укорочение периода полужизни 25(OH)D и его усиленная инактивация в печени также были продемонстрированы у пациентов с ПГПТ [118], в патогенезе чего не исключается регуляторная роль повышенного 1,25(OH)₂D [119]. Вместе с этим, в большинстве работ [115,120–124], но не во всех [125], показаны нормальные или сопоставимые с контролем уровни свободной фракции 25(OH)D, связанные с более низкими концентрациями VDBP, что с одной стороны объясняет более низкие концентрации общего 25(OH)D, а с другой делает повышение 1,25(OH)₂D еще более значимым. Указанные наблюдения затрудняют интерпретацию статуса витамина D при ПГПТ по уровню 25(OH)D и могут способствовать ложному представлению о его дефиците при повышенных общих и свободных значениях активного метаболита [114]. Напротив, у пациентов с нормокальциемическим вариантом ПГПТ показаны более низкие уровни свободного 25(OH)D [126], но сопоставимые уровни общего [127]. В то же время, как было отмечено ранее, эксперты не исключают обратную причинно-следственную связь, при которой не ПГПТ является причиной низких концентраций 25(OH)D, а наоборот [92,93,107]. Однако, данному предположению

противоречит увеличению концентраций 25(ОН)D после паратиреоидэктомии вне приема препаратов витамина D [97,120].

В множестве работ были получены дискордантные данные о связи витамина D с косвенными показателями тяжести ПГПТ [96,109,110,112,114,128–137]. Так, ряд исследований продемонстрировал зависимость концентраций метаболитов витамина D от значений кальция в крови [114], в то время как в других работах этого показано не было, однако была выявлена связь с концентрациями фосфора [96,129,134]. Вместе с тем в большинстве публикаций была показана корреляция со значениями ПТГ. Аналогичные противоречивые данные были получены относительно взаимосвязи со скелетными и иными осложнениями заболевания. В то же время в ранее упомянутой турецкой работе статус витамина D не был связан с лабораторными параметрами активности заболевания и его классическими осложнениями, однако пациенты с более низкими концентрациями 25(ОН)D характеризовались большей частотой метаболического синдрома или его компонентов [99]. Аналогичные результаты по отсутствию связи с параметрами тяжести заболевания были получены в японской когорте пациентов [138]. По данным российского регистра ПГПТ, значения 25(ОН)D коррелируют с ПТГ и кальцием в крови, однако информация о связи концентраций с приемом препаратов витамина D в регистре отсутствует [106].

Предполагается, что использование препаратов витамина D при ПГПТ позволяет устранить вторичное повышение ПТГ на фоне дефицита витамина D [92,93], а также дальнейшую пролиферацию клеток ОЦЖ [139], тем самым замедляя прогрессирование заболевания и его осложнений. Безопасность и эффективность препаратов витамина D при ПГПТ исследовались в ряде исследований различного дизайна. В 2021 г. был опубликован систематический обзор с мета-анализом, включающий большую часть этих исследований [140], по результатам которого был сделан вывод о том, что использование препаратов витамина D (D₂, D₃, 25(ОН)D) приводит к снижению ПТГ и щелочной фосфатазы без изменения концентраций кальция в крови и моче, отдельно отмечается, что снижение ПТГ показано при применении препаратов в течение более одного

месяца. Данные результаты повторяют выводы, сделанные по итогам ранее проведенных мета-анализов [141,142], частично включающих исследования, не вошедшие в работу 2021 г.

В единственном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) [143], сравнивающем пациентов с ПГПТ, принимающих 2800 МЕ колекальциферола в сутки и плацебо, продемонстрировано, что в группе витамина D отмечались более низкие значения ПТГ и С-терминального телопептида коллагена I типа, но более высокие концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, в то время как концентрации кальция и фосфора в крови и моче между группами не отличались. Группа применения лекарственного препарата также характеризовалась увеличением минеральной плотности поясничных позвонков на фоне лечения, различий в других отделах скелета между группами выявлено не было. Показатели мышечной силы и функции, поструральной стабильности, общее самочувствие, а также качество жизни в целом между группами при дополнительном анализе не отличались [144].

Увеличение концентраций $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на фоне приема препаратов витамина D пациентами с ПГПТ также продемонстрировано и в другом исследовании, что сопровождалось повышением значения кальция и отсутствием снижения ПТГ [114]. В то же время, в недавней работе было показано парадоксальное снижение концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, сопровождающееся повышением уровня ФРФ-23 и неизменными значениями кальция в крови и моче, в результате приема 14 000 МЕ колекальциферола в неделю в течение 12 недель [145].

Применение препаратов иных метаболитов витамина D при ПГПТ также исследовалось. Так, в серии двойных слепых плацебо-контролируемых исследований применения альфакальцидола ($1(\text{OH})\text{D}$ – искусственный метаболит витамина D, требующий одного гидроксирования в положении С25 для преобразования в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) у пациентов с ПГПТ отмечалось увеличение концентрации кальция в крови без значимой динамики ПТГ [146], снижение концентрации щелочной фосфатазы [147] и небольшое снижение артериального давления без изменения потребности в гипотензивных препаратах [148]. В другой

работе было показано отсутствие влияния на ПТГ, 25(OH)D и 1,25(OH)₂D применения препарата 24,25(OH)₂D (единственное исследование, в котором определялись концентрации 24,25(OH)₂D при ПГПТ, но не сравнивались с контрольной группой) [149].

Другим важным предполагаемым эффектом витамина D при ПГПТ является профилактика вторичного повышения ПТГ и развития синдрома голодных костей после паратиреоидэктомии. Этот эффект был подтвержден в ряде исследований [103,128,150–153], но опровергался в других [154–158]. В ранее упомянутом РКИ [143] в группе приема лекарственного препарата в послеоперационном периоде отмечались более низкие концентрации ПТГ, однако разницы в частоте синдрома голодных костей, как и в значениях кальция в крови и моче, выявлено не было. В другом двойном слепом РКИ добавление препаратов витамина D к препаратам кальция в послеоперационном периоде у пациентов с ПГПТ приводило лишь к небольшой положительной разнице в минеральной плотности лучевой кости [159].

Большинство исследований [160–163], но не все [164], указывает на повышение уровня ФРФ-23 при ПГПТ. Однако, его прямая роль в развитии гипофосфатемии, а также связь с показателями витамина D остаются предметом дискуссии.

Американская ассоциация эндокринных хирургов в своем руководстве от 2016 г. рекомендует определение статуса витамина D посредством измерения 25(OH)D, а также восполнение его низких концентраций всем пациентам с ПГПТ до и после паратиреоидэктомии; однако отмечает, что до операции это следует делать с осторожностью при гиперкальциурии [165]. Международная рабочая группа, регулярно выпускающая обновления руководства по лечению ПГПТ, по результатам своего пятого съезда в 2022 г. также рекомендует восполнение низких значений витамина D пациентам с ПГПТ как имеющим показания к хирургическому лечению, так и без них, однако отмечает, что при наличии таковых парентеральные формы препаратов следует использовать с осторожностью [166,167].

Российская ассоциация эндокринологов как в утвержденной версии своих клинических рекомендаций [93], так и в проекте их обновления [92] также поддерживает определение концентрации 25(ОН)D всем пациентам с ПГПТ, но рекомендует использование препаратов колекальциферола при низком 25(ОН)D только у пациентов со значением кальция в крови менее 3,0 ммоль/л до паратиреоидэктомии, а после паратиреоидэктомии – всем пациентам при сопутствующих низких концентрациях 25(ОН)D. Помимо этого использование различных препаратов витамина D (в том числе колекальциферола в дозировке 50 000 МЕ в неделю на протяжении 4-8 недель) возможно в рамках проведения функциональных проб для дифференциальной диагностики между нормокальциемическим вариантом ПГПТ и вторичным гиперпаратиреозом, а также при лечении гипокальциемии после операции.

1.4 Гипопаратиреоз и витамин D

Гипопаратиреоз (ГипоПТ) – заболевание, характеризующееся сниженной продукцией ПТГ или резистентностью тканей к его действию. Основным проявлением ГипоПТ является гипокальциемия, к патогенетическим механизмам развития которой относятся снижение активности остеокластов с уменьшением высвобождения кальция из костей, повышение экскреции кальция с мочой, подавление синтеза 1,25(ОН)₂D и снижение кишечной абсорбции кальция. Также дефицит ПТГ как напрямую посредством увеличения почечной тубулярной реабсорбции фосфатов, так и косвенно за счет гипокальциемии приводит к гиперфосфатемии, что в свою очередь ассоциировано с повышением концентрации ФРФ-23 в крови [168,169].

Распространенность ГипоПТ составляет примерно 25 случаев на 100 000 населения. Хирургическое вмешательство на органах шеи – основной фактор развития заболевания, обуславливающий около 75% его случаев. К другим причинам относят иное, помимо хирургического, повреждение ОЦЖ; наследственные патологии развития ОЦЖ и продукции ПТГ; патологическую секрецию ПТГ. Отдельно выделяют псевдогипопаратиреоз – резистентность

органов-мишеней к ПТГ; пациенты с указанной патологией характеризуются гипокальциемией, гиперфосфатемией и повышением уровня ПТГ [168,169].

Диагноз ГипоПТ устанавливается на основании результатов лабораторных исследований, а именно сочетания гипокальциемии со снижением или неадекватно низким ПТГ. Клинические проявления и отсроченные последствия заболевания связаны с эпизодами как гипокальциемии, так и гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Осложнения ГипоПТ затрагивают в основном нервную, сердечно-сосудистую, мочевыделительную, скелетно-мышечную системы, органы зрения, кожу и ее производные [168,169].

Основной целью долгосрочной терапии ГипоПТ является поддержание концентраций кальция в крови и моче, фосфора и магния в крови в целевых диапазонах, а также предотвращение симптомов гипокальциемии. Сочетание препаратов витамина D и кальция в различных режимах является основой стандартной терапии заболевания; в ряде случаев используется рекомбинантный ПТГ [168,169]. В XX веке были синтезированы так называемые активные препараты витамина D (кальцитриол, альфакальцидол и другие) [170], что существенно изменило подход к лечению ГипоПТ, который до этого события заключался в применении очень высоких доз нативных препаратов (колекальциферол, эргокальциферол), а также синтетического метаболита тахистерола – дигидротахистерола, применение которого в настоящее время не рекомендовано из-за риска гиперкальциемии [170,171].

Распространенность низких значений витамина D при ГипоПТ неизвестна. Авторам недавно опубликованного нарративного обзора не удалось обнаружить прицельных работ, направленных как на выявление распространенности дефицита витамина D, так и связи его статуса с теми или иными исходами заболевания [172]. Однако в систематическом обзоре с мета-анализом 39 наблюдательных исследований показано, что предоперационный дефицит витамина D является значимым фактором риска развития ГипоПТ после тиреоидэктомии [173]. При анализе 16 работ концентрации 25(ОН)D у пациентов с ГипоПТ варьировались от 27 до 57 нг/мл, однако подавляющее большинство участников исследований

принимало в том или ином виде соответствующие добавки, а режимы приема существенно различались [172].

Предполагается, что при ГипоПТ снижена активация витамина D за счет гиперфосфатемии и отсутствия стимулирующего влияния ПТГ [174], что было продемонстрировано в ряде работ. Так в одном из исследований пациентам с ГипоПТ для достижения нормального уровня кальция были необходимы дозировки препарата 25(OH)D на порядок выше, чем пациентам с дефицитом витамина D, при этом потребность в дозировках препарата 1,25(OH)₂D была сопоставимой [175]. Низкие по сравнению с контрольной группой значения 1,25(OH)₂D у пациентов с ГипоПТ, не получающих лечения, также были продемонстрированы в другом исследовании; в то же время у пациентов, получающих препараты D₂, концентрации активного метаболита были лишь несколько ниже таковых у здоровых лиц, а концентрации 25(OH)D и 1,25(OH)₂D коррелировали между собой [176]. В другой работе аналогично была показана более низкая концентрация 1,25(OH)₂D у пациентов с ГипоПТ по сравнению со здоровыми лицами, а также ее быстрое увеличение на фоне введения препаратов ПТГ [177]. Вместе с тем предполагается, что сама по себе гипокальциемия может способствовать активации витамина D. Это подтверждается в клиническом случае, показывающем высокие концентрации 1,25(OH)₂D при гипокальциемии, но значимое их снижение при внутривенном введении препаратов кальция и достижении нормокальциемии [178]. В свою очередь концентрация 1,25(OH)₂D была предложена как маркер отсутствия гиперкальциурии у пациентов с ГипоПТ с отрезным значением 33,5 пг/мл, имеющим чувствительность 100% и специфичность 63,6% (площадь под кривой 0,797) [179].

Применение активных препаратов витамина D при ГипоПТ стало предметом широких исследований в 70-80х годах прошлого века и было описано в ряде клинических случаев [180–188]. Они продемонстрировали преимущество над нативными препаратами не только в лучшем достижении нормокальциемии, но и в более быстром развитии эффекта и коротком периоде полувыведения [189]. Однако в недавнем ретроспективном исследовании большие дозировки D₂ при ГипоПТ

превосходили альфакальцидол по количеству госпитализаций, связанных с электролитными нарушениями, и не отличались по другим исследуемым показателям, однако концентрации 25(OH)D в крови достигали 500 нг/мл [190]. Применение высоких доз препарата 25(OH)D с достижением концентрации метаболита в крови выше 400 нг/мл также способствовало нормализации значений кальция при ГипоПТ в одной из работ [191]. В открытом РКИ, сравнивающем эффективность препаратов кальцитриола и альфакальцидола в лечении идиопатического ГипоПТ, в обеих группах отмечались также физиологичные сравнимые с контролем концентрации 1,25(OH)₂D, а группы лекарственных препаратов не отличались по остальным ключевым показателям между собой [192]. Физиологические концентрации 1,25(OH)₂D на фоне лечения альфакальцидолом наблюдались и у других исследователей, а их значения зависели от статуса компенсации заболевания [193]. В другом РКИ использование альфакальцидола приводило к меньшей частоте, но к более долгому разрешению гипокальциемии после тиреоидэктомии [194].

Препараты ПТГ используются при ГипоПТ в случаях, когда стандартная терапия не позволяет достичь целей лечения. В настоящее время в мире для этих целей используются два препарата рекомбинантного ПТГ – препарат N-концевого фрагмента ПТГ (ПТГ 1-34, терипаратид) и препарат полной молекулы ПТГ (ПТГ 1-84) [195]. В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ пациенты в группе лекарственного препарата ПТГ 1-84 характеризовались снижением концентрации 25(OH)D в крови несмотря на неснижаемые дозы нативного витамина D и сопоставимые концентрации 1,25(OH)₂D несмотря на снижаемые дозы активного витамина D в сравнении с контрольной группой [196]. В другом исследовании схожего дизайна были получены противоположные результаты – концентрации 25(OH)D не различались между группами, а уровень 1,25(OH)₂D был выше в группе активного лечения; однако в группе ПТГ 1-84 отмечалось снижение концентраций 25(OH)D по сравнению с исходными данными [197]. В 2022 г. в систематическом обзоре с мета-анализом 25 исследований, изучающих применение рекомбинантных препаратов ПТГ при ГипоПТ показано, что эта

терапия приводит к значимому снижению концентрации 25(OH)D и отсутствию динамики концентрации 1,25(OH)₂D [198].

В последние годы активно изучается инновационный препарат для лечения ГипоПТ – палопегтерипаратид (TransCon PTH), являющийся пролекарством ПТГ 1-34 и позволяющий по данным исследования третьей фазы отказаться от стандартной терапии ГипоПТ в более, чем 93% случаев [199,200]. В этом же исследовании продемонстрировано, что концентрации как 25(OH)D, так и 1,25(OH)₂D на фоне указанной терапии остаются в физиологическом диапазоне. В другом систематическом обзоре с мета-анализом исследований, изучающих применение как рекомбинантных препаратов ПТГ, так и TransCon PTH при ГипоПТ, показано, что данная терапия в сравнении со стандартным лечением ассоциирована с более низкими концентрациями 25(OH)D в крови (в среднем на 9,2 нг/мл) при сопоставимых концентрациях 1,25(OH)₂D [201].

Рекомендации Европейского общества эндокринологов 2016 г. [202], Международной рабочей группы 2022 г. [203] и Российской ассоциации эндокринологов 2021 г. [168] по лечению ГипоПТ в целом согласуются друг с другом и указывают сочетание активных препаратов витамина D и кальция как терапию первой линии. Некоторые эксперты трактуют европейские рекомендации как отдающие предпочтение более высоким дозам препаратов витамина D наряду с более низкими дозами перорального кальция [174], в то время как другие руководства подчеркивают, что оптимальный баланс между этими группами препаратов остается неизвестным. Вместе с тем, в зарубежных рекомендациях фигурируют крайне высокие дозы препаратов нативного витамина D как возможная, но не предпочтительная опция лечения. Важность поддержания нормального статуса витамина D подчеркивается во всех документах, при этом европейское и российское руководства рекомендуют дополнительный прием 400-800 МЕ препаратов нативного витамина D при лечении активными аналогами. Однако, в проекте обновления клинических рекомендаций Российская ассоциация эндокринологов рекомендует дозы колекальциферола 500-2000 МЕ в сутки [169]. Терапия препаратами ПТГ во всех документах не рассматривается как рутинная и

рекомендована лишь при недостижении целевых значений на фоне стандартного лечения.

1.5 Заключение по обзору литературы

Витамин D – важный участник кальций-фосфорного гомеостаза, а его метаболизм является многоступенчатым процессом, нарушение которого на каждом из этапов ведет к нарушению реализации конечных эффектов. Метод ВЭЖХ-МС/МС является золотым стандартом определения стероидных структур и позволяет получить более полное представление о метаболизме витамина D.

Большинство опубликованных работ указывает на повышенную активацию витамина D при ПГПТ и пониженную – при ГипоПТ. Однако процессы инактивации, как и альтернативные пути метаболизма витамина D при этих заболеваниях практически не изучены. Вместе с тем, данные предыдущих исследований, ввиду противоречивости результатов, не позволяют сформировать однозначное понимание связи витамина D с показателями тяжести и течения обоих заболеваний. Кроме того, многие из работ были проведены до внедрения стандартов определения витамина D и с использованием менее точных методик лабораторной диагностики. Также некоторые исследования были выполнены ретроспективно, в части отсутствовала группа сравнения, а сами исследования были разрозненными по дизайну.

Более того подходы к применению препаратов витамина D и при ПГПТ, и при ГипоПТ отличаются в рекомендациях различных профессиональных сообществ.

Изучение метаболизма витамина D при ПГПТ и ГипоПТ позволит не только получить более полное представление о его роли в течении конкретных заболеваний, но и о регуляции кальций-фосфорного обмена в целом. Это также поможет оптимизировать режимы приема препаратов витамина D при данных нозологиях.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследований

Для выполнения цели и решения задач работы проведены два поисковых исследования. Первое являлось одноцентровым проспективным интервенционным сравнительным и было направлено на решение задач 1-2. В него был включен 31 пациент, имеющий на момент включения диагноз ПГПТ. В итоговый анализ были включены данные 30 пациентов в связи с опровержением диагноза в ходе участия в исследовании у одного лица. Для решения задач 3-4 было проведено одноцентровое одномоментное обсервационное исследование с ретро- и проспективным сбором данных. В него вошли 38 пациентов с ГипоПТ, из которых 15 были включены проспективно, остальные – ретроспективно. Ввиду поискового характера исследований расчет объемов выборок исследуемых групп не проводился, они были определены эмпирически.

Формирование групп сравнения для обеих частей работы выполнялось из числа участников, включенных в проводимое параллельно исследование метаболизма витамина D у условно здоровых лиц [204,205], общее количество которых составило 164 испытуемых. Условно здоровые лица включались как в обсервационном, так и в интервенционном дизайнах в зависимости от возможности выполнения условий участия в проспективной части. Группы контроля для анализа подбирались по полу, возрасту и ИМТ; количество участников определялось количеством пациентов в исследуемых группах из расчета 1 к 1.

В проспективном исследовании, после исключения пациентов с концентрацией 25(ОН)D выше 60 нг/мл по данным скрининга, испытуемые принимали однократно внутрь водный раствор колекальциферола в дозировке 150 000 МЕ (Аквдетрим®, 10 мл, Medana Pharma S.A., Польша) в присутствии врача-исследователя. Визиты с забором образцов биологического материала для проведения лабораторных исследований организовывались в день приема лекарственного препарата, а также на первый, третий и седьмой дни после; один пациент группы ПГПТ полностью пропустил визит на третий день после приема лекарственного препарата.

Потоковая диаграмма и схематическое отображение дизайна обоих исследований представлены на Рисунке 4.

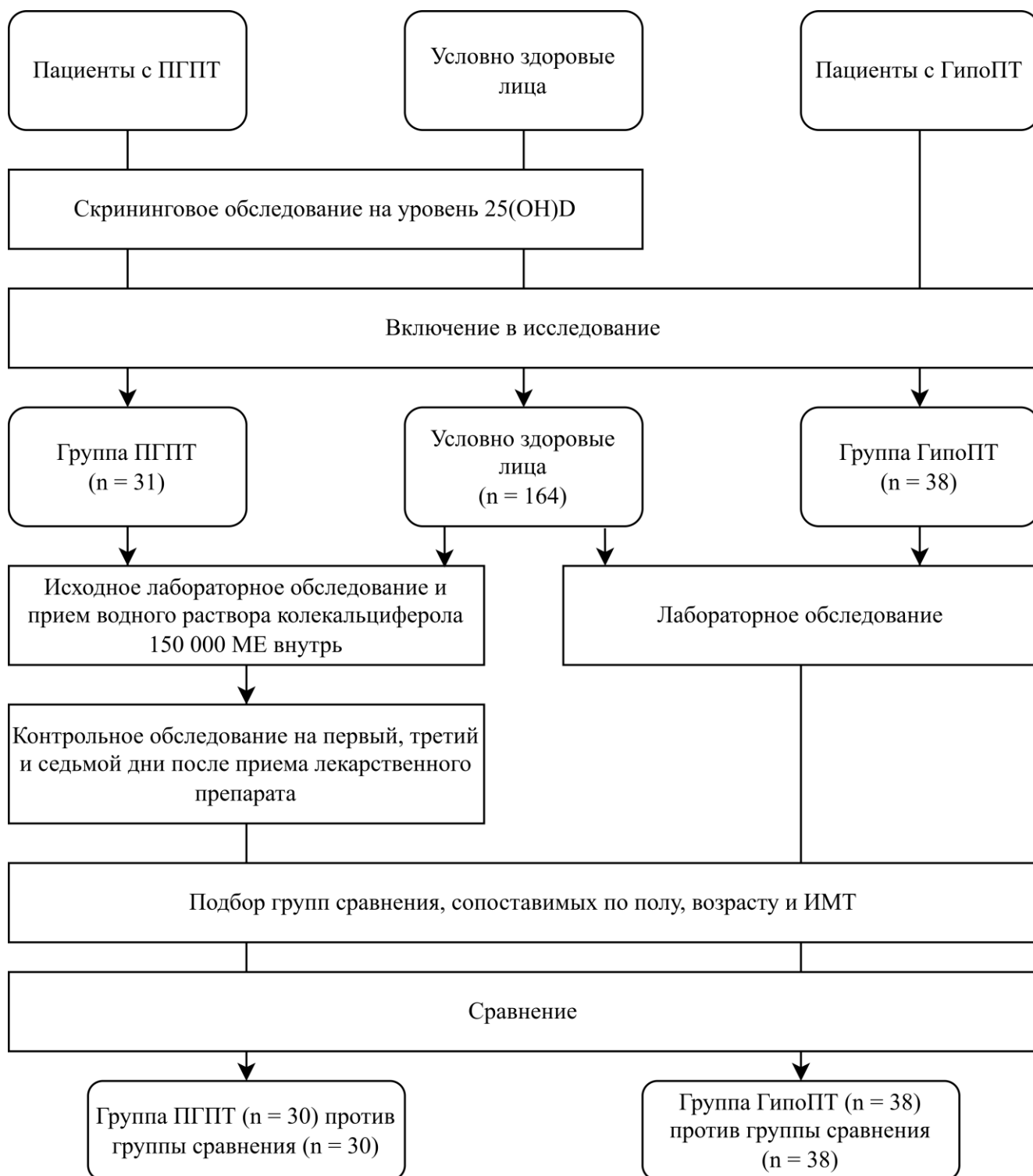


Рисунок 4. Дизайн исследований, входящих в работу.

Один пациент группы ПГПТ был исключен из исследования в связи с опровержением диагноза в ходе наблюдения. ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз, ГипоПТ – гипопаратиреоз, ИМТ – индекс массы тела

2.2 Условия проведения исследований

В исследуемые группы участники включались из числа пациентов ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, преимущественно отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена (заведующий отделением – к.м.н. А.К. Еремкина). В группу сравнения включались сотрудники и обучающиеся ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и добровольцы, обратившиеся специально для участия в данном исследовании.

Определение концентраций свободного 25(ОН)D и ФРФ-23, а также проведение биохимических и иных гормональных анализов выполнялось в клиничко-диагностической лаборатории ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий лабораторией – к.м.н. Л.В. Никанкина).

Определение концентраций метаболитов витамина D проводилось в лаборатории метаболомных и протеомных исследований ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий лабораторией – к.х.н. В.А. Иоутси).

2.3 Критерии соответствия

Критерии включения

Пациенты с ПГПТ: мужчины и женщины; возраст от 18 до 75 лет включительно; установленный в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями диагноз ПГПТ (критерии диагноза: гиперкальциемический ПГПТ – гиперкальциемия (высокий уровень альбумин-скорректированного или ионизированного кальция крови) в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ или высоконормальным уровнем ПТГ (на верхней границе референсного интервала, но не выходящий за его пределы) при исключении семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии; нормокальциемический ПГПТ – минимум двукратное в интервале 3–6 месяцев сочетание стойкой нормокальциемии (сохранение показателей альбумин-

скорректированного и ионизированного кальция в референсном диапазоне) и повышения уровня ПТГ и отсутствие нормализации уровня ПТГ в рамках проведения специфических функциональных проб) [93]. Формирование выборки участников – сплошное; период включения: май 2019 г. – август 2021 г.

Пациенты с ГипоПТ: мужчины и женщины; возраст от 18 до 75 лет включительно; установленный в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями диагноз хронического ГипоПТ (критерии диагноза: гипокальциемия (низкий уровень альбумин-скорректированного или ионизированного кальция крови) в сочетании со снижением уровня ПТГ (или выявлением неадекватно низкого уровня ПТГ), сохраняющиеся на протяжении шести и более месяцев) [168]. Формирование выборки участников – сплошное; период включения: октябрь 2017 г. – август 2022 г.

Здоровые добровольцы: мужчины и женщины; возраст от 18 до 75 лет включительно; отсутствие явных клинических проявлений нарушений кальций-фосфорного обмена и данных анамнеза, указывающих на их наличие. Формирование выборки участников – подбор сопоставимой группы по полу, возрасту и ИМТ исследуемым группам после завершения их формирования (исходно подбирались по полу, далее корректировались с целью достижения отсутствия различий по иным параметрам в ручном произвольном режиме); период включения: июль 2019 г. – май 2023 г.

Критерии невключения

Пациенты с ПГПТ и здоровые добровольцы: концентрация общего 25(ОН)D, определенного методом иммунохемилюминесцентного анализа при скрининговом обследовании, более 60 нг/мл; применение препаратов витамина D в течение двух месяцев, предшествующих включению в исследование; морбидное ожирение (ИМТ 40 кг/м² и более); беременность и период грудного вскармливания; наличие в анамнезе гранулематозного заболевания, мальабсорбции, хронической печеночной недостаточности, снижения фильтрационной функции почек (рСКФ по СКD-EPI актуальной редакции менее 60 мл/мин/1,73 м²), выраженной гиперкальциемии (концентрация общего и/или альбумин-скорректированного

кальция сыворотки крови более 3,00 ммоль/л), аллергической реакции на препараты витамина D.

Пациенты с ГипоПТ: применение препаратов ПТГ в течение двух месяцев, предшествующих включению в исследование; морбидное ожирение (ИМТ 40 кг/м² и более); беременность и период грудного вскармливания; наличие в анамнезе гранулематозного заболевания, мальабсорбции, хронической печеночной недостаточности, снижения фильтрационной функции почек (pСКФ по СКD-EPI актуальной редакции менее 60 мл/мин/1,73 м²).

Критерии исключения

Пациенты с ПГПТ: опровержение наличия ПГПТ в ходе участия в исследовании.

Здоровые добровольцы: сохраняющееся от визита к визиту отклонение от референсного интервала концентрации ПТГ или альбумин-скорректированного кальция или фосфора.

2.4 Клиническое обследование и методика сбора и хранения биоматериала

Исходно все участники, включенные проспективно, были осмотрены врачом-исследователем для оценки соответствия критериям включения и исключения, разъяснения условий участия и подписания информированного добровольного согласия.

Осмотр включал сбор жалоб, анамнеза, в том числе сопутствующего и лекарственного, измерение массы тела и роста. Измерение массы тела проводилось с помощью медицинских весов с точностью до 100 г, пациенты были одеты в комнатную одежду. Рост измерялся с помощью ростомера с точностью до сантиметра, пациенты были без обуви и головного убора. ИМТ рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{измеренная масса тела (кг)} / (\text{измеренный рост (м)})^2$.

Выполнение забора крови из периферической вены проводилось в интервале с 8 до 10 часов утра. Полученные образцы крови были центрифугированы (лабораторная центрифуга Eppendorf 5810R с комплектом роторов A-4-81, Ф-4-81-MTP/Flex, FA45-30-11 и F-45-48-PCR) при температуре 5°C со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 25-35 минут. Часть образцов сыворотки, полученных

на каждом из визитов, передавалась в лабораторию для выполнения биохимических анализов, измерения ПТГ и 25(ОН)D, часть – направлялась в биобанк для хранения при температуре -80°C с избеганием циклов повторной заморозки-разморозки для последующего определения свободного 25(ОН)D, ФРФ-23 и метаболитов витамина D.

Биохимические анализы мочи выполнялись из средней порции первой утренней мочи. После сбора биоматериал без дополнительной обработки передавался непосредственно в лабораторию для выполнения исследований.

Информация о пациентах, включенных в исследование ретроспективно, собиралась на основании записей в электронных медицинских картах, а их биологический материал для анализа заказывался из биобанка, где хранился с соблюдением вышеописанных условий; подготовка проб также соответствовала вышеприведенному алгоритму. Информированное согласие на передачу биологического материала в биобанк и его дальнейшее использование в научных целях подписывается всеми пациентами при обращении в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

В ходе исследования отдельные лабораторные показатели в части образцов биологического материала не были определены по ряду организационных причин (неявка на визит, малое количество материала, ошибки преаналитического этапа и прочее). В таких случаях истинное количество выполненных исследований указано в соответствующих разделах работы в тексте или таблицах в формате: $n = X$, где X – количество проведенных исследований.

2.5 Рутинные лабораторные методы исследования

Определение концентраций общего 25(ОН)D в рамках скрининга (РИ 30–100 нг/мл) и ПТГ (РИ 15–65 пг/мл) проводилось иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах Liaison (DiaSorin, Италия) и Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария), соответственно, с применением рекомендованных производителем реагентов.

Биохимические исследования проводились с использованием анализатора ARCHITECT c8000 (Abbott, США) и соответствующих фирменных реактивов:

концентрации в сыворотке крови общего кальция (РИ 2,15–2,55 ммоль/л), фосфора (РИ 0,74–1,52 ммоль/л), креатинина (РИ 63–110 мкмоль/л для мужчин, 50–98 мкмоль/л для женщин), альбумина (РИ 35–50 г/л), магния (РИ 0,7–1,05 ммоль/л), концентрации в моче кальция (РИ 1,7–5,3 ммоль/л), фосфора (РИ 12,9–43,9 ммоль/л) и креатинина (РИ 2470–19200 мкмоль/л).

Расчет альбумин-скорректированного кальция крови (РИ 2,15–2,55 ммоль/л) проводился по формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренный общий кальций сыворотки (ммоль/л) + $0,02 \times (40 - \text{измеренный альбумин сыворотки (г/л)})$ [206]. Расчет кальций-фосфорного произведения (РИ не разработан) проводился по формуле: кальций-фосфорное произведение (ммоль²/л²) = расчетный альбумин-скорректированный кальций сыворотки (ммоль/л) × измеренный фосфор сыворотки (ммоль/л). Расчет СКФ для итогового анализа производился в соответствии с текущими рекомендациями NKF-ASN [207] посредством онлайн-калькулятора CKD-EPI Creatinine Equation 2021 [208] с учетом измеренного уровня сывороточного креатинина без поправки на истинную площадь поверхности тела.

Для нивелирования вариабельности концентрации разовой порции мочи рассчитывались значения кальций–креатининового (РИ 0,1–0,8 ммоль/ммоль) и фосфор–креатининового (РИ 1,4–3,5 ммоль/ммоль) соотношений (ККС, ФКС) в моче по формуле: кальций(фосфор)-креатининовое соотношение (ммоль/ммоль) = измеренный кальций(фосфор) мочи (ммоль/л) / (измеренный креатинин мочи (мкмоль/л) × 1000).

2.6 Специфические лабораторные методы исследования

Сывороточные концентрации ФРФ-23 (РИ не разработан) и свободного 25(ОН)D (РИ 2,4–35 пг/мл) измерены методом ИФА с использованием коммерческих наборов не для клинического использования по алгоритму, рекомендованному производителем. Для набора, использованного при оценке уровня свободного 25(ОН)D (DIAsource, ImmunoAssays S.A., Бельгия), производителем заявлены предел холостой пробы равный 1,5 пг/мл, предел обнаружения равный 2,4 пг/мл, коэффициент вариабельности <6,2% при

концентрациях физиологического порядка (менее 18,4 пг/мл). Характеристики набора для определения концентраций фактора роста фибробластов-23 (Biomedica Medizinprodukte GmbH, Австрия), указанные производителем, включают нижний предел количественного определения в 0,1 пмоль/л, коэффициент вариабельности внутри серии измерений $\leq 12\%$, между сериями – $\leq 10\%$.

Содержание метаболитов витамина D ($25(\text{OH})\text{D}_2$, $25(\text{OH})\text{D}_3$, $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 3-*epi*- $25(\text{OH})\text{D}_3$,) в сыворотке крови определялось методом ВЭЖХ-МС/МС; отдельные РИ для $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $25(\text{OH})\text{D}_2$ не разработаны, РИ для суммы показателей ($25(\text{OH})\text{D}$) ≥ 30 нг/мл определен на основе клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов [19]; РИ для 3-*epi*- $25(\text{OH})\text{D}_3$ не разработан; РИ для $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ равен 25-66 пг/мл, РИ для $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ равен 0,5–5,6 нг/мл, которые были определены по данным литературы [209,210]. Значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ в отдельных частях работы классифицировались на основании указанных клинических рекомендаций следующим образом: ≥ 30 нг/мл – достаточные уровни витамина D; ≥ 20 и < 30 нг/мл – недостаточность витамина D, < 20 нг/мл – дефицит витамина D, < 10 нг/мл – выраженный дефицит витамина D.

Для оценки активности ферментов, осуществляющих метаболизм витамина D, рассчитаны соответствующие соотношения. $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (РИ 7–23) [210], косвенно отражающий активность 24-гидроксилирования, рассчитывался по формуле: $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3 = \text{измеренный } 25(\text{OH})\text{D}_3 \text{ (нг/мл)} / \text{измеренный } 24,25(\text{OH})_2\text{D}_3 \text{ (нг/мл)}$. $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (РИ не разработан), косвенно отражающий активность 1 α -гидроксилирования, рассчитывался по формуле: $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 = \text{измеренный } 25(\text{OH})\text{D}_3 \text{ (нг/мл)} / \text{измеренный } 1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 \text{ (пг/мл)}$.

Разработка на основе более ранних публикаций других исследовательских групп [209,210] и валидация [211] метода определения содержания метаболитов витамина D проводились в лаборатории метаболомных и протеомных исследований ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Детальное описание метода и экспериментальная часть представлены далее [из отчетов о реализации научных проектов, поддержанных Российским научным фондом, в

рамках которых разрабатывались методы – 19-15-00243 и 19-15-00243-П (непубличные данные), руководитель проектов – д.м.н., профессор Л.Я. Рожинская].

В аликвоту сыворотки в количестве 300 мкл добавляли 50 мкл раствора внутренних стандартов ($25(\text{OH})\text{D}_3\text{-d}_6$, $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3\text{-d}_6$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3\text{-d}_6$ и $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3\text{-d}_3$) в метаноле, перемешивали в течение 5 минут на шейкере, 1400 оборотов в мин. Затем проводили экстракцию этилацетатом (900 мкл, 15 мин, 2000 оборотов в мин) и центрифугировали (14800 оборотов в мин, 6 мин, 25°C). Надосадочный раствор переносили в чистую пробирку и упаривали досуха в вакуумном ротационном испарителе при 40°C и 1350 оборотов в минуту под вакуумом 5 мбар. Сухой остаток перерастворяли в 1 мл смеси метанол-вода в соотношении 40:60, полученные растворы наносили на картриджи для твердофазной экстракции (Agilent Bond Elut C18, 50 мг, 1 мл), предварительно активированные последовательным пропусканием 0,5 мл метанола и 1 мл деионизированной воды. Картриджи с нанесенным образцом последовательно промывали 1 мл воды и 1 мл смеси метанол-вода в соотношении 30:70, после чего проводили двукратное элюирование с помощью 600 мкл метанола. Элюаты упаривали в вакуумном ротационном испарителе при 40°C и 1350 оборотов в минуту под вакуумом 5 мбар, затем сухой остаток перерастворяли в 115 мкл смеси метанол-вода в соотношении 50:50 (10 минут на шейкере, далее центрифугирование при 14800 оборотов в мин, 10 мин, 5°C) и переносили в 96-луночные планшеты.

Был использован хроматограф Agilent 1290 Infinity II (Agilent Technologies, США), укомплектованный четырехканальным насосом со смесителем низкого давления, автосемплером и термостатом колонок. Хроматографическое разделение проводили на колонке Waters Acquity UPLC HSS PFP (2,1 x 50 мм, размер частиц 1,8 мкм) в градиентном режиме с применением трехкомпонентного градиента на основе метанола, ацетонитрила и водного 0,1% раствора муравьиной кислоты (Таблица 1). Скорость потока составляла 0,4 мл/мин, температура колонки 40°C , объем вкола 80 мкл.

Таблица 1. Градиентная программа хроматографического разделения для определения метаболитов витамина D.

Время, мин	Ацетонитрил, %	Метанол, %	0,1% водный раствор HCOOH, %
0	0	50	50
1,0	0	50	50
1,5	0	60	40
2,0	0	60	40
3,2	0	70	30
4,4	3	68	29
4,8	5	70	25
5,0	5	70	25
6,0	5	75	20
6,5	0	85	15
8,0	0	85	15
8,5	0	50	50
12	0	50	50

Для детектирования хроматографического потока использовали трехквадрупольный масс-спектрометр AB Sciex QTrap 5500 (AB Sciex, Сингапур), укомплектованного системой приращенной ионной подвижности SelexIon, а также источником ионизации электрораспылением. Ионизацию компонентов проводили в режиме положительных ионов, напряжение на капилляре устанавливали на значение 5500 В, давление газа в области распыления составляло 50 psi (фунт/дюйм²), давление турбо-газа 60 psi, газа-завесы 28 psi, температура турбо-газа 650°C. Параметры системы приращенной ионной подвижности были заданы постоянными для всех компонентов: разделительное напряжение 3800 В, компенсирующее напряжение 6,8 В, напряжение оффсета -20 В, температура интерфейса 150°C, газ-носитель – азот. Модификатор газа-носителя и режим повышения разрешения в работе не использовались. Регистрация компонентов осуществлялась в режиме мониторинга множественных реакций (ММР), работающим в заданных временных интервалах. Временной интервал для каждого компонента составлял 70 сек, время сканирования одного ММР-перехода – 0,7 сек. Параметры были подобраны для каждого компонента индивидуально, и представлены в Таблице 2. Управление и сбор данных осуществляли при помощи программного обеспечения Analyst 1.6.3 (Sciex).

Таблица 2. Параметры режима мониторинга множественных реакций при анализе метаболитов витамина D (основная модификация метода).

Компонент	Тип перехода	Q1	Q3	t _R , мин	CE, В	DP, В	CXP, В
1,25(OH) ₂ D ₃	количественный	399,3	135,1	5,0	28	89	16
	подтверждающий	399,3	381,3		19	89	14
24,25(OH) ₂ D ₃	количественный	417,3	399,3	4,8	13	66	15
	подтверждающий	417,3	381,3		15	66	14
25(OH)D ₃	количественный	401,3	383,3	6,1	13	59	15
	подтверждающий	401,3	365,4		17	59	13
3-epi-25(OH)D ₃	количественный	401,3	383,2	6,3	14	110	9
	подтверждающий	401,3	365,3		17	110	9
25(OH)D ₂	количественный	413,3	355,3	6,3	15	110	7
	подтверждающий	413,3	395,3		13	110	7
1,25(OH) ₂ D ₃ -d ₆	вн.станд.	405,3	135,0	5	30	170	12
24,25(OH) ₂ D ₃ -d ₆	вн.станд.	423,3	387,5	4,8	16	150	7
25(OH)D ₃ -d ₆	вн.станд.	407,4	389,3	6,1	12	120	11
3-epi-25(OH)D ₃ -d ₃	вн.станд.	404,4	368,3	6,3	18	150	6

Примечания: Q1 и Q3 – массы, установленные на соответствующих квадруполях, t_R – ожидаемое время удерживания компонентов, CE – энергия соударений, DP – потенциал декластеризации, CXP – потенциал выхода из ячейки соударений.

До 2022 г. метод определения содержания метаболитов витамина D включал стадию дериватизации [212], приводящую к загрязнению оборудования и сильному матричному эффекту. В связи с чем он был модернизирован путем внедрения спектрометрии приращения ионной подвижности, как представлено выше. Описание метода, включавшего стадию дериватизации, приводится далее.

После высушивания элюат с помощью вакуумной центрифуги сухой остаток был дериватизирован с помощью 30 микролитров раствора PTAD (4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона) концентрации 0,5 мг/мл в ацетонитриле. Реакция дериватизации была остановлена через 30 минут добавлением 90 микролитров смеси метанола и воды в соотношении 1:2 по объему. 40 микролитров полученного раствора были введены в хромато-масс-спектрометр (Agilent 1290 Infinity II + AB Sciex Triple Quad 5500), и подвержены хроматографическому разделению на

колонке Waters Acquity UPLC HSS T3 column (2,1 x 100 мм, размер частиц 1,8 мкм) с дальнейшим детектированием в режиме регистрации множественных реакций. Начальные условия хроматографического разделения: 37% ацетонитрил (растворитель А), 13% метанол (растворитель В) и 50% 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде (растворитель С). Градиентная программа: 0 – 13 мин 37% А, 13% В, 50% С; 16 – 18 мин 20% А, 20% В, 60% С; 18 – 20 мин 100% В; 20 – 23 мин 37% А, 13% В, 50% С. Мониторируемые реакции фрагментации для данной модификации метода указаны в Таблице 3.

Таблица 3. Параметры режима мониторинга множественных реакций при анализе метаболитов витамина D (модификация метода, включающая дериватизацию).

Соединение	Q1, Да	Q3, Да	DP, В	CE, В	CXP, В
24,25(OH) ₂ D ₃	592,3	298,2	145	27	33
	592,3	161,2	145	54	16
24,25(OH) ₂ D ₃ -d ₆	598,5	298,2	155	27	31
1,25(OH) ₂ D ₃	592,3	314,2	130	26	36
	574,3	314,2	240	24	39
1,25(OH) ₂ D ₃ -d ₆	598,5	314,2	145	25	38
25(OH)D ₃	558,4	161,1	225	65	18
3-epi-25(OH)D ₃	558,4	298,3	225	40	36
25(OH)D ₃ -d ₆	564,4	298,2	230	30	34
3-epi-25(OH)D ₃ -d ₃	561,4	301,1	235	40	35
25(OH)D ₂	605,4	298,2	108	50	32
	605,4	161,1	108	42	19

Примечания: Q1 и Q3 – массы, установленные на соответствующих квадрупольях, DP – потенциал декластеризации, CE – энергия соударений, CXP – потенциал выхода из ячейки соударений.

Лаборатория метаболомных и протеомных исследований с августа 2020 г. успешно участвовала в системе внешнего контроля качества The Vitamin D External Quality Assessment Scheme (DEQAS), организованной на базе Charing Cross Hospital (Лондон, Великобритания) [68], для метаболитов 25(OH)D ($\pm 25\%$ от целевого значения) и 1,25(OH)₂D ($\pm 30\%$ от целевого значения) в сыворотке крови человека (номер лаборатории в рамках участия в системе – 2388). Все измерения в рамках текущей работы были выполнены после первого успешного прохождения контроля

(5/5 образцов в пределах целевого диапазона) для обоих аналитов одновременно каждой из модификаций метода. При этом измерения для группы ГипоПТ и большинства участников группы сравнения были проведены после модернизации метода, а для группы ПГПТ и части здоровых добровольцев – до.

2.7 Статистический анализ

Материалы работы были подвергнуты статистической обработке преимущественно с использованием методов непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах Office Excel 2016 (Microsoft, США), имеющиеся пропуски в данных не заполнялись. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation, США).

Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы и нижнего и верхнего квартилей – Me [Q1; Q3]. В ряде случаев, отдельно обозначенных в тексте, количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались в виде средних арифметических величин и границ 95% доверительного интервала – M (95% ДИ). Предварительно такие совокупности оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка.

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и относительных частот – n (%). В отдельных случаях для процентных долей указывались границы 95% доверительного интервала, определенные методом Клоппера-Пирсона.

Для сравнения двух независимых совокупностей по количественным показателям использовался U-критерий Манна-Уитни, более двух – критерий Краскела-Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами по результатам применения критерия Краскела-Уоллиса дополнительно проводилось попарное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна. Для проверки различий между двумя зависимыми совокупностями по количественным переменным применялся W-критерий

Уилкоксона, более двух – критерий Фридмана. Также W-критерий Уилкоксона использовался для апостериорного сравнения при выявлении различий в результате применения критерия Фридмана.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона; в тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырех- или многопольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался двусторонний точный критерий Фишера. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами при сравнении трех и более групп по номинальным переменным проводилось парное сравнение также при помощи критерия χ^2 Пирсона.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, использовался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока: менее 0,10 – связь отсутствует, 0,10-0,29 – слабая, 0,30-0,49 – умеренная, 0,50-0,67 – заметная, 0,70-0,89 – высокая, 0,90-0,99 – весьма высокая.

Прогностические модели, характеризующие зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывались с помощью методов парной или множественной линейной регрессии. Полученные регрессионные модели позволяют по заданным значениям фактора находить теоретические значения результативного признака. Переменные, включаемые в модели, предварительно оценивались на симметричность распределения путем определения коэффициента асимметрии A_s , при значении $|A_s|$ менее 0,25 распределение трактовалось как симметричное; однако обратный результат не препятствовал построению модели, но рассматривался как ограничение. В качестве показателя тесноты связи использовался линейный коэффициент корреляции r_{xy} . Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался квадрат линейного коэффициента корреляции r^2 , называемый коэффициентом детерминации. Коэффициент детерминации соответствует доле учтенной в модели дисперсии результирующего фактора.

С целью контроля групповой вероятности ошибки первого рода различия считались значимыми при значениях $p \leq 0,001$, при этом значения $p > 0,001$, но $\leq 0,05$ трактовались как статистическая тенденция. Парные апостериорные сравнения проводились при значении $p \leq 0,05$ для множественных сравнений.

Графические изображения строились с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26, в некоторых случаях дополнительно корректировались в программах пакета Microsoft Office 2016.

2.8 Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России планируемые исследования признаны соответствующими этическим стандартам добросовестной клинической практики и возможными к проведению на базе ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протоколы заседания № 6 от 10.04.2019 г. и № 12 от 29.06.2022 г.), утверждены соответствующие формы добровольных информированных согласий.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка метаболизма витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Итоговый анализ в данной части работы включил данные 30 пациентов с ПГПТ и 30 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту, ИМТ и значению 25(ОН)D, определенному на скрининговом визите ($p > 0,05$). Стоит отметить, что контрольная группа не подбиралась специально по концентрации 25(ОН)D. Основные характеристики участников исследования представлены в Таблице 4. Группы включали преимущественно лиц женского пола среднего возраста с сохранной фильтрационной функцией почек, более половины из них характеризовались избытком массы тела или ожирением.

Таблица 4. Основные характеристики и значения 25(ОН)D при скрининговом определении пациентов с ПГПТ и группы сравнения.

Параметр	Группа		P
	ПГПТ (n = 30)	Контроль (n = 30)	
Мужской пол	4 (13,3%)	8 (26,7%)	0,333
Возраст, лет	54,8 [48,2; 60,0]	41,6 [29,1; 63,0]	0,152
ИМТ, кг/м ²	29,7 [25,5; 33,1]	27,0 [22,6; 29,4]	0,062
25(ОН)D, нг/мл	18,4 [13,8; 25,8]	17,6 [12,7; 23,3]	0,877

Примечания: количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3] (сравнивались с использованием U-критерия Манна-Уитни), качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот (сравнивались с использованием критерия χ^2 Пирсона). ИМТ – индекс массы тела, ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз.

На момент включения в исследование у 27 (90,0%) пациентов ПГПТ рассматривался как спорадический; у 1 (3,3%) пациента с рецидивом заболевания после паратиреоидэктомии и нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы был подтвержден синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (мутация в гене *MEN1*: NM_001370259.2:c.923C>A (p.Ser308Ter) S313*); у 1 (3,3%) пациента, также имевшего болезнь Иценко-Кушинга, была выявлена мутация в гене *CDKN1A* (NM_001291549:exon3:c.452G>A:p.C151Y); у 1 (3,3%) пациента с

гормонально-неактивным образованием надпочечника и отягощенным по образованиям поджелудочной железы семейным анамнезом подозревался наследственный характер заболевания, но молекулярно-генетическое исследование не было проведено. Среди лекарственной терапии в исследуемой группе стоит отметить прием цинакальцета одним (3,3%) пациентом, на фоне чего сохранялось умеренное повышение ПТГ и кальция, 1 (3,3%) пациент также с сохраняющейся гиперкальциемией выполнил единственную инфузию золедроновой кислоты за 4 месяца до включения в исследование, 1 (3,3%) пациент получал терапию метотрексатом по поводу ревматоидного артрита.

В исследуемую группу вошли 24 (80,0%) пациента с гиперкальциемической формой ПГПТ и 6 (20,0%) – с нормокальциемической. Подгруппы были сравнены друг с другом по исходным показателям, в результате чего статистически значимые различия ни по половозрастным характеристикам и ИМТ, ни по исходным лабораторным параметрам, за исключением уровня кальция (альбумин-скорректированный кальций в группе гиперкальциемической формы 2,63 [2,58; 2,72] против 2,43 [2,38; 2,48] ммоль/л в нормокальциемической, $p < 0,001$), выявлены не были ($p > 0,05$), в связи с чем далее обе формы были исследованы в составе одной группы.

Результаты исследуемых лабораторных и расчетных показателей пациентов с ПГПТ и группы сравнения исходно и на фоне однократного приема водного раствора колекальциферола в дозе 150 000 МЕ (в день 0 после забора биоматериала на анализ) представлены в Таблицах 5 и 6.

При исходном сравнении ожидаемо выявлены статистически значимые различия в показателях крови: группа ПГПТ характеризовалась более высокими значениями ПТГ, общего кальция и альбумин-скорректированного кальция, но более низкими значениями фосфора ($p < 0,001$). Уровень магния в изучаемой группе был выше на уровне статистической тенденции ($p = 0,006$). Значения фосфора ниже референсного интервала определялись у 5 (16,7%) пациентов с ПГПТ, магния – у 2 (6,7%), у остальных участников исследуемой группы данные показатели определялись в референсном диапазоне. Группы не отличались по значениям

альбумина и креатинина в крови ($p > 0,05$), а также рСКФ (рСКФ в группе ПГПТ 92 [85; 103] против 98 [86; 112] мл/мин/1,73 м² в контрольной группе, $p = 0,183$). Значения рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² среди всех участников исследования были выявлены только у одного (3,3%) человека в контрольной группе (57 мл/мин/1,73 м²). Разница в исходных концентрациях ФРФ-23 между группами также не достигла статистической значимости ($p = 0,088$). Двое (6,7%) испытуемых контрольной группы исходно имели повышенные значения ПТГ (максимально до 72,3 пг/мл). Значения альбумин-скорректированного кальция были ниже референсного диапазона у двух участников (6,7%; минимальное значения составило 2,11 ммоль/л), оба они характеризовались концентрацией ПТГ в референтном интервале. Остальные участники группы имели нормальную концентрацию альбумин-скорректированного кальция. Также среди здоровых добровольцев один (3,3%) характеризовался повышенной концентрацией фосфора (1,57 ммоль/л), у остальных лиц показатель, как и уровень магния у всех участников группы, определялся в референсном диапазоне.

Значения ККС в моче были исходно повышены у 12 (41,4%) пациентов группы ПГПТ (максимальное значение составило 1,78 ммоль/ммоль), ни один из участников не характеризовался значением этого параметра ниже нижней границы референсного интервала. ФКС в моче исходно было повышено у 6 (20,0%) пациентов с ПГПТ (максимальное значение составило 4,87 ммоль/ммоль), только один из которых характеризовался гипофосфатемией; у остальных участников группы концентрация параметра оставалась в границе референсного диапазона.

Все участники обеих групп характеризовались уровнями 25(ОН)D₂ ниже 1 нг/мл. Пациенты с ПГПТ (29 исходных наблюдений) имели более высокие значения 1,25(ОН)₂D₃ по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$), статистически значимой разницы в концентрациях других метаболитов витамина D и их соотношениях, уровнях свободного 25(ОН)D выявлено не было ($p > 0,05$). Среди пациентов с ПГПТ значения 25(ОН)D₃ соответствовали недостаточности витамина D у 10 (34,5%) человек, дефициту – у 12 (41,4%) человек, из них у 4 участников был выраженный дефицит витамина D. Таким образом, низкие

значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ отмечались у 75,9% (95% ДИ 56,5-89,7%). Исследуемая и контрольная группы по статусу витамина D в зависимости от исходного уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ (подгруппы <10 нг/мл, ≥ 10 и <20 нг/мл, ≥ 20 и <30 нг/мл, ≥ 30 нг/мл) не отличались ($p = 0,120$).

У 11 (37,9%) пациентов исследуемой группы отмечались значения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ выше верхней границы референсного интервала (максимальное значение составило 173 пг/мл), у остальных пациентов группы концентрация данного метаболита была в границах референтного диапазона. Шесть (20,1%) пациентов группы ПГПТ имели значения $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ниже референсного интервала (все они соответствовали дефициту витамина D по уровню $25(\text{OH})\text{D}_3$, четверо из них – выраженному дефициту), у остальных пациентов данный показатель был в референсном диапазоне. Значения $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ были выше референтного интервала у 11 (37,9%) пациентов с ПГПТ (максимальное значение – 273,4), при этом 10 (90,9%) из них имели концентрацию $25(\text{OH})\text{D}_3$ ниже 30 нг/мл; 1 (3,4%) пациент исследуемой группы характеризовался значением $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ниже референсного диапазона (значение составило 6,6), уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ у него был 30,5 нг/мл. Значения свободного $25(\text{OH})\text{D}$ были ниже референсного интервала у 2 (6,7%) пациентов с ПГПТ, оба относились к выраженному дефициту витамина D по значению $25(\text{OH})\text{D}_3$, а также характеризовались гипофосфатемией. Концентрации свободного $25(\text{OH})\text{D}$ у остальных участников обеих групп укладывались в референсный интервал.

Таблица 5. Концентрации биохимических показателей крови и мочи, ПТГ и ФРФ-23 в крови у пациентов с ПГПТ (n = 30) и группы сравнения (n = 30) исходно и в динамике после болюсного приема колекальциферола.

Параметр	Группа	День 0	День 1	День 3 (n _{ПГПТ} = 29)	День 7	P _{ме}
Креатинин, мкмоль/л (РИ муж. 63,0-110,0; жен. 50,0-98,0)	ПГПТ	68,0 [64,9; 76,2]	70,1 [64,8; 75,4] (n = 29)	70,8 [65,6; 76,2]	68,4 [62,3; 73,0]	0,106
	Контроль	68,6 [63,3; 83,8]	-	-	66,9 [63,6; 83,7]	0,405
	P _{ме}	0,848	-	-	0,620	
Альбумин, г/л (РИ 35,0-50,0)	ПГПТ	45,0 [44,0; 46,0]	45,0 [44,0; 46,0] (n = 29)	45,0 [44,0; 47,0]	45,0 [43,0; 46,0]	0,171
	Контроль	46,0 [44,1; 48,0]	-	-	45,4 [43,8; 47,0]	0,330
	P _{ме}	0,224	-	-	0,231	
Кальций общий, ммоль/л (РИ 2,15-2,55)	ПГПТ	2,71 [2,63; 2,80]	2,73 [2,60; 2,77] (n = 29)	2,76 [2,64; 2,84]	2,74 [2,63; 2,83]	0,115
	Контроль	2,38 [2,35; 2,45]	-	-	2,39 [2,36; 2,45]	0,895
	P _{ме}	<0,001*	-	-	<0,001*	
Кальций альбумин- скорректированный, ммоль/л (РИ 2,15-2,55)	ПГПТ	2,61 [2,51; 2,68]	2,59 [2,52; 2,69] (n = 29)	2,65 [2,55; 2,73]	2,64 [2,55; 2,73]	0,040 P ₀₋₁ = 0,959, P ₀₋₃ = 0,044, P ₀₋₇ = 0,038, P ₁₋₃ = 0,049, P ₁₋₇ = 0,044, P ₃₋₇ = 0,959
	Контроль	2,29 [2,24; 2,31]	-	-	2,30 [2,23; 2,35]	0,648
	P _{ме}	<0,001*	-	-	<0,001*	
ПТГ, пг/мл (РИ 15,0-65,0)	ПГПТ	116,5 [94,5; 149,6]	107,6 [88,8; 152,8]	116,9 [75,8; 138,2]	110,0 [84,9; 140,0]	0,405
	Контроль	41,0 [35,7; 51,3]	-	-	34,3 [26,2; 45,2]	0,010
	P _{ме}	<0,001*	-	-	<0,001*	
Фосфор, ммоль/л (РИ 0,74-1,52)	ПГПТ	0,89 [0,81; 1,00]	0,96 [0,86; 1,08] (n = 29)	0,99 [0,90; 1,07]	0,91 [0,82; 1,02]	0,025* P ₀₋₁ = 0,178, P ₀₋₃ = 0,007, P ₀₋₇ = 0,756, P ₁₋₃ = 0,178, P ₁₋₇ = 0,301, P ₃₋₇ = 0,017
	Контроль	1,21 [1,02; 1,30]	-	-	1,21 [1,07; 1,28]	0,918
	P _{ме}	<0,001*	-	-	<0,001*	

ФРФ-23, пмоль/л (РИ не определен)	ПГПТ	0,94 [0,63; 1,72] (n = 27)	-	-	1,05 [0,75; 1,61] (n = 29)	0,839
	Контроль	0,73 [0,40; 1,07] (n = 25)	-	-	0,49 [0,30; 1,20] (n = 25)	0,154
	$P_{мг}$	0,088	-	-	0,004	
Магний, ммоль/л (РИ 0,70-1,05)	ПГПТ	0,86 [0,81; 0,90]	0,86 [0,81; 0,89] (n = 29)	0,85 [0,81; 0,90]	0,84 [0,78; 0,87]	0,005 $P_{0-1} = 0,641, P_{0-3} = 0,501, P_{0-7} = 0,001*,$ $P_{1-3} = 0,836, P_{1-7} = 0,006, P_{3-7} = 0,011$
	Контроль	0,81 [0,78; 0,85]	-	-	0,78 [0,74; 0,81]	<0,001*
	$P_{мг}$	0,006	-	-	0,001*	
ККС в моче, ммоль/ммоль (РИ 0,1–0,8)	ПГПТ	0,76 [0,43; 1,05]	0,64 [0,45; 0,95] (n = 29)	0,80 [0,51; 1,01]	0,81 [0,55; 1,08] (n = 29)	0,316
ФКС в моче, ммоль/ммоль (РИ 1,4–3,5)	ПГПТ	2,72 [2,27; 3,21]	2,50 [2,16; 3,10] (n = 29)	2,59 [2,11; 3,18]	2,87 [2,09; 3,63] (n = 29)	0,601

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. * Статистически значимые различия. $P_{мг}$ – уровень значимости для сравнения между группами в рамках одного визита (с использованием U-критерия Манна-Уитни). $P_{мв}$ – уровень значимости для сравнения между визитами в рамках одной группы (для двух этапов с использованием W-критерия Уилкоксона, более двух – критерия Фридмана); подстрочный индекс в этих значениях для группы ПГПТ указывает дни лабораторных исследований, между которыми проводилось попарное сравнение (с использованием критерия W-критерия Уилкоксона) при значениях $p < 0,05$ для сравнения более чем двух визитов. ппгпт – количество обследованных лиц с ПГПТ на данном визите. ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз, ПТГ – паратиреоидный гормон, ФРФ-23 – фактор роста фибробластов-23, ККС – кальций-креатининовое соотношение, ФКС – фосфор-креатининовое соотношение, РИ – референсный интервал, муж. – мужчины, жен. – женщины.

Таблица 6. Концентрации свободного 25(OH)D, метаболитов витамина D и значения их соотношений у пациентов с ПГПТ (n = 30) и группы сравнения (n = 30) исходно и в динамике после болюсного приема колекальциферола.

Параметр	Группа	День 0	День 1	День 3 (n _{ПГПТ} = 29)	День 7	<i>P_{ме}</i>
25(OH)D ₃ , нг/мл (РИ >30,0)	ПГПТ	23,5 [15,1; 29,8] (n = 29)	35,7 [25,7; 42,7]	41,2 [32,7; 45,7]	38,6 [30,5; 46,3]	<0,001* P ₀₋₁ = 0,001*, P ₀₋₃ <0,001*, P ₀₋₇ <0,001*, P ₁₋₃ <0,001*, P ₁₋₇ = 0,004, P ₃₋₇ = 0,214
	Контроль	18,2 [11,7; 23,4]	-	-	34,4 [29,7; 38,8]	<0,001*
	<i>P_{ме}</i>	0,056	-	-	0,093	
24,25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл (РИ 0,50-5,60)	ПГПТ	1,33 [0,55; 2,34] (n = 29)	1,69 [0,77; 2,81]	2,26 [1,39; 3,19]	2,58 [1,91; 3,74]	<0,001* P ₀₋₁ = 0,004, P ₀₋₃ <0,001*, P ₀₋₇ <0,001*, P ₁₋₃ = 0,011, P ₁₋₇ <0,001*, P ₃₋₇ = 0,003
	Контроль	1,19 [0,56; 1,80]	-	-	2,26 [1,70; 3,25]	<0,001*
	<i>P_{ме}</i>	0,649	-	-	0,506	
25(OH)D ₃ / 24,25(OH) ₂ D ₃ (РИ 7,0-23,0)	ПГПТ	16,8 [12,7; 27,5] (n = 29)	23,2 [16,5; 37,4]	16,2 [13,9; 23,5]	14,5 [12,0; 18,9]	<0,001* P ₀₋₁ = 0,017, P ₀₋₃ = 0,535, P ₀₋₇ <0,001*, P ₁₋₃ = 0,003, P ₁₋₇ <0,001*, P ₃₋₇ <0,001*
	Контроль	15,4 [11,7; 22,8]	-	-	14,9 [11,4; 18,1]	0,041
	<i>P_{ме}</i>	0,231	-	-	0,584	
1,25(OH) ₂ D ₃ , пг/мл (РИ 25,0-66,0)	ПГПТ	58,7 [48,8; 70,7] (n = 29)	63,8 [51,9; 84,4]	70,4 [57,1; 88,5]	70,0 [54,8; 88,0]	0,002 P ₀₋₁ = 0,002, P ₀₋₃ <0,001*, P ₀₋₇ = 0,044, P ₁₋₃ = 0,641, P ₁₋₇ = 0,277, P ₃₋₇ = 0,121
	Контроль	41,4 [32,7; 56,0]	-	-	46,6 [41,1; 61,1]	0,221
	<i>P_{ме}</i>	<0,001*	-	-	<0,001*	
25(OH)D ₃ / 1,25(OH) ₂ D ₃ (РИ не определен)	ПГПТ	0,37 [0,21; 0,47] (n = 29)	0,48 [0,34; 0,60]	0,57 [0,43; 0,70]	0,59 [0,39; 0,69]	<0,001* P ₀₋₁ <0,001*, P ₀₋₃ <0,001*, P ₀₋₇ <0,001*, P ₁₋₃ = 0,078, P ₁₋₇ = 0,010, P ₃₋₇ = 0,408
	Контроль	0,37 [0,27; 0,54]	-	-	0,75 [0,54; 0,92]	<0,001*
	<i>P_{ме}</i>	0,448	-	-	0,003	

3-epi-25(OH)D ₃ , нг/мл (РИ не определен)	ПГПТ	0,97 [0,68; 1,63] (n = 29)	2,66 [1,66; 3,43]	3,72 [2,90; 4,51]	3,34 [2,49; 3,97]	<0,001* P ₀₋₁ = 0,003, P ₀₋₃ <0,001*, P ₀₋₇ <0,001*, P ₁₋₃ <0,001*, P ₁₋₇ = 0,004, P ₃₋₇ = 0,030
	Контроль	1,42 [0,90; 1,80]	-	-	4,19 [3,48; 5,20]	<0,001*
	<i>P_{ме}</i>	0,255	-	-	0,003	
Свободный 25(OH)D, пг/мл (РИ 2,40–35,00)	ПГПТ	5,09 [4,28; 6,16]	7,47 [5,80; 11,28] (n = 26)	9,19 [7,29; 13,09]	8,90 [6,81; 12,51]	<0,001* P ₀₋₁ = 0,002, P ₀₋₃ <0,001*, P ₀₋₇ <0,001*, P ₁₋₃ = 0,001*, P ₁₋₇ = 0,002, P ₃₋₇ = 0,827
	Контроль	5,61 [3,99; 6,84]	-	-	9,76 [6,56; 15,20]	<0,001*
	<i>P_{ме}</i>	0,668	-	-	0,813	

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. * Статистически значимые различия. *P_{ме}* – уровень значимости для сравнения между группами в рамках одного визита (с использованием U-критерия Манна-Уитни). *P_{ме}* – уровень значимости для сравнения между визитами в рамках одной группы (для двух этапов с использованием W-критерия Уилкоксона, более двух – критерия Фридмана); подстрочный индекс в этих значениях для группы ПГПТ указывает дни лабораторных исследований, между которыми проводилось попарное сравнение (с использованием критерия W-критерия Уилкоксона) при значениях $p < 0,05$ для сравнения более чем двух визитов. ПГПТ – количество обследованных лиц с ПГПТ на данном визите. ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз, РИ – референсный интервал.

Исходно у пациентов исследуемой группы уровни общего и альбумин-скорректированного кальция, помимо корреляции друг с другом, были связаны лишь с концентрациями ФРФ-23 на уровне статистической тенденции ($r = 0,464$, $p = 0,015$ и $r = 0,392$, $p = 0,043$, соответственно), корреляции ни с одним из других измеренных лабораторных и расчетных параметров не было ($p > 0,05$); ПТГ коррелировал с $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = -0,654$, $p < 0,001$), $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,652$, $p < 0,001$), $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = -0,747$, $p < 0,001$), свободным $25(\text{OH})\text{D}$ ($r = 0,661$, $p < 0,001$) и фосфором ($r = -0,634$, $p < 0,001$), а также был связан с $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = -0,542$, $p = 0,002$) и $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = -0,545$, $p = 0,002$) на уровне статистической тенденции, но не с $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($p = 0,125$). Отмечалась связь концентрации фосфора с $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = 0,429$, $p = 0,020$), $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,478$, $p = 0,009$), $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = -0,509$, $p = 0,005$), $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,445$, $p = 0,016$), свободным $25(\text{OH})\text{D}$ ($r = 0,394$, $p = 0,031$), $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = 0,471$, $p = 0,010$) на уровне статистической тенденции, но не с $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($p = 0,907$). Концентрация магния была связана с $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = -0,370$, $p = 0,048$), $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,445$, $p = 0,015$), $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = -0,475$, $p = 0,009$) на уровне статистической тенденции, но не с другими метаболитами витамина D ($p > 0,05$). ФРФ-23, помимо связи с показателями кальция в крови, был связан с $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,403$, $p = 0,037$) на уровне статистической тенденции, но не с показателями фосфора в крови и моче ($p > 0,05$). ФКС и ККС в моче, помимо связи друг с другом ($r = 0,454$, $p = 0,012$), не коррелировали ни с одним другим показателем минерального обмена. Между значениями метаболитов витамина D в исследуемой группе также выявлены статистически значимые корреляции, так уровни $25(\text{OH})\text{D}_3$ были связаны с уровнями $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,885$, $p < 0,001$) и $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = 0,956$, $p < 0,001$), значения $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$ также коррелировали друг с другом ($r = 0,914$, $p < 0,001$). Примечательно, что уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не были связаны ни с одним из других метаболитов витамина D ($p > 0,05$). Значения свободного $25(\text{OH})\text{D}$ коррелировали с концентрациями $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = 0,772$, $p < 0,001$), $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,841$, $p < 0,001$), $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = -0,783$, $p < 0,001$), $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,844$,

$p < 0,001$), 3-epi-25(OH) D_3 ($r = 0,74$, $p < 0,001$). pСКФ была связана с 24,25(OH) $_2D_3$ ($r = -0,478$, $p = 0,009$), 3-epi-25(OH) D_3 ($r = -0,373$, $p = 0,047$), свободным 25(OH) D ($r = -0,374$, $p = 0,041$). Графическое отображение линейных зависимостей ПТГ и показателей витамина D у пациентов с ПГПТ представлены на Рисунке 5.

В контрольной группе значения альбумин-скорректированного кальция были связаны лишь с концентрацией ПТГ на уровне статистической тенденции ($r = 0,367$, $p = 0,046$), корреляции ни с одним иным измеренным или рассчитанным показателем не наблюдалось ($p > 0,05$). Значения фосфора не были связаны ни с одним из исследуемых показателей ($p > 0,05$). Примечательно, что в группе сравнения не было отмечено корреляций концентраций ПТГ ни с метаболитами витамина D, что было характерно для изучаемой группы, ни с другими, помимо альбумин-скорректированного кальция, измеренными или рассчитанными показателями ($p > 0,05$). Концентрация 1,25(OH) $_2D_3$, как и в изучаемой группе, не коррелировала со значениями других метаболитов витамина D ($p > 0,05$), связи между иными метаболитами и их соотношениями были в целом аналогичны исследуемой группе. Концентрация ФРФ-23 была связана со значениями возраста ($r = -0,460$, $p = 0,021$) и pСКФ ($r = 0,480$, $p = 0,015$) на уровне статистической тенденции.

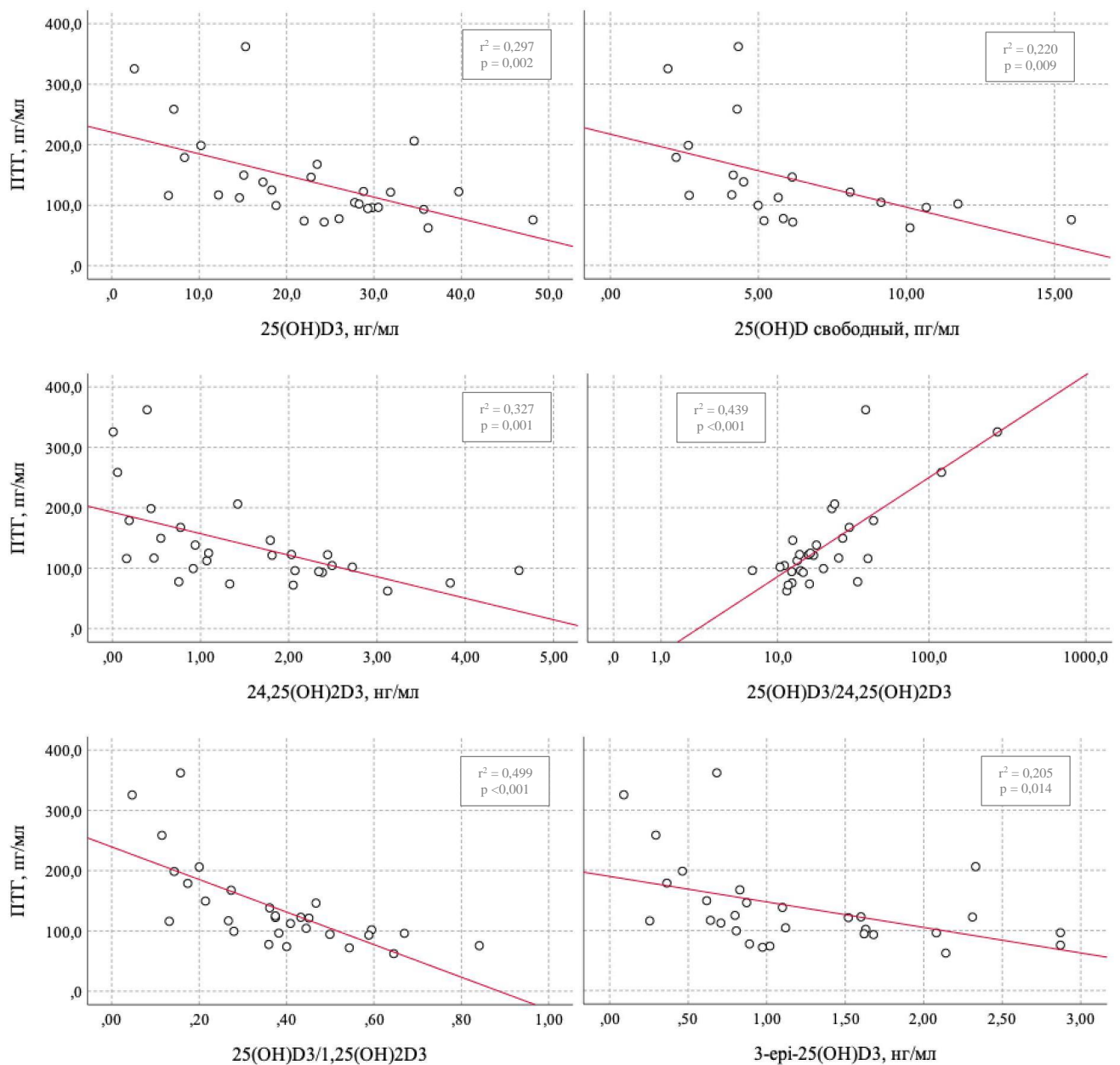


Рисунок 5. Парные линейные зависимости параметров витамина D и значений ПТГ в группе ПГПТ ($n = 30$) исходно.

Для метаболитов витамина D и их соотношений количество наблюдений составило 29. Для $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ значения представлены на логарифмической шкале. $|A_s|$ для концентраций $25(\text{OH})\text{D}_3$ составил 0,107, для остальных переменных – более 0,25. На графиках указаны значения r^2 и p для каждой из функций парной линейной регрессии. ПТГ – паратиреоидный гормон, ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз.

В группе ПГПТ при сравнении в зависимости от исходного значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ (подгруппы: <10 нг/мл, ≥ 10 и <20 нг/мл, ≥ 20 и <30 нг/мл, ≥ 30 нг/мл) по возрасту, ИМТ, ПТГ, ФРФ-23 и биохимическим показателям крови и мочи и

рассчитанным на их основании параметрам наблюдалась разница в концентрациях ПТГ ($p = 0,027$), фосфора в крови ($p = 0,015$) и ККС ($p = 0,035$) на уровне статистической тенденции. При апостериорном сравнении выявлено, что уровень фосфора был ниже у пациентов с уровнем $25(\text{ОН})\text{D}_3$ менее 10 нг/мл по сравнению с остальными подгруппами на уровне статистической тенденции ($p < 0,05$); различий при попарном сравнении между другими подгруппами выявлено не было ($p = 1,000$). Четверо из пяти (80,0%) пациентов с исходной гипофосфатемией характеризовались тяжелым дефицитом витамина D, один – достаточным значением $25(\text{ОН})\text{D}_3$. При сравнении по концентрациям ПТГ разницы между подгруппами выявлено не было ($p > 0,05$), однако отмечалась статистическая тенденция к более высоким значениям показателя у пациентов с уровнем $25(\text{ОН})\text{D}_3$ менее 10 нг/мл по сравнению с подгруппами ≥ 20 и < 30 нг/мл, ≥ 30 нг/мл ($p = 0,015$ и $0,025$, соответственно), а также между подгруппами ≥ 10 и < 20 нг/мл, ≥ 20 и < 30 нг/мл ($p = 0,044$). В контрольной группе при аналогичном сравнении различий ни в одном показателе выявлено не было ($p > 0,05$).

Для описания зависимости концентрации $25(\text{ОН})\text{D}_3$ от значений ПТГ и фосфора в крови у пациентов с ПГПТ построена прогностическая модель методом множественной линейной регрессии: концентрации $25(\text{ОН})\text{D}_3$ и фосфора имели симметричное распределение ($|A_s| = 0,107$ и $0,029$, соответственно), ПТГ – асимметричное ($|A_s| = 1,850$); метод отбора переменных – ввод. Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением:

$$Y_D = 4,52 + 29,0 \times X_P - 0,06 \times X_{\text{ПТГ}},$$

где Y_D – концентрация $25(\text{ОН})\text{D}_3$ в нг/мл, X_P – концентрация фосфора в ммоль/л, $X_{\text{ПТГ}}$ – концентрация ПТГ в пг/мл.

Исходя из уравнения, в условиях неизменного значения другого фактора при снижении концентрации фосфора на 0,10 ммоль/л следует ожидать снижения $25(\text{ОН})\text{D}_3$ на 2,9 нг/мл, а при увеличении концентрации ПТГ на 10,0 пг/мл – снижения на 0,6 нг/мл. Полученная регрессионная модель характеризовалась заметной теснотой связи ($r = 0,627$), значимостью на уровне статистической тенденции ($p = 0,002$) и определяла 34,6% дисперсии концентраций $25(\text{ОН})\text{D}_3$ в

настоящем исследовании (скорректированный $r^2 = 0,346$). Парные линейные зависимости концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ в группе ПГПТ от значений ПТГ и фосфора представлены на Рисунке 6.

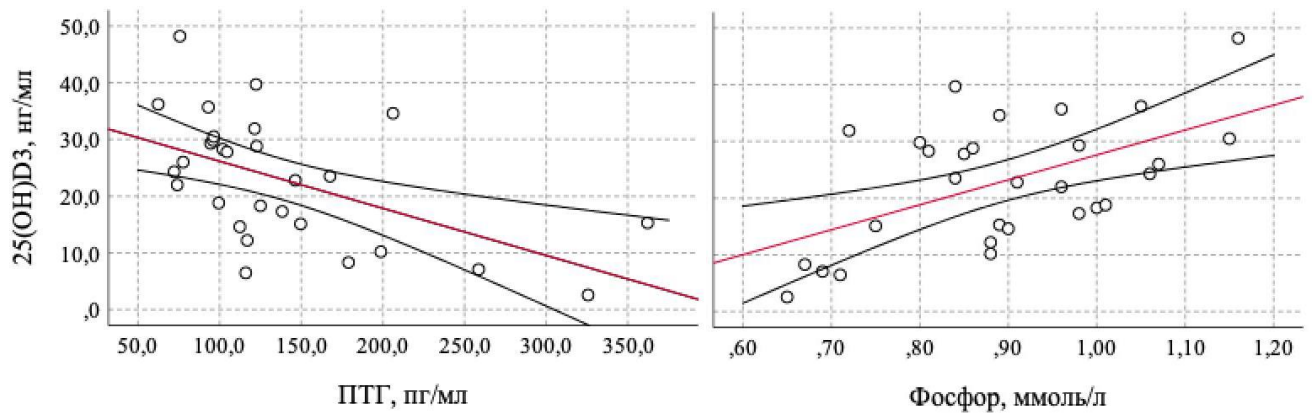


Рисунок 6. Парные линейные зависимости концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ от значений ПТГ и фосфора в группе ПГПТ ($n = 29$) исходно.

Зависимость концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ (нг/мл) от ПТГ описывалась следующей формулой: $34,5 - \text{концентрация ПТГ (нг/мл)} \times 0,08$ ($r = 0,545$, $p = 0,002$, скорректированный $r^2 = 0,271$), при значении ПТГ 56,3 нг/мл и выше следует ожидать значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ ниже 30 нг/мл; от фосфора – следующей формулой: $43,9 \times \text{концентрация фосфора (ммоль/л)} - 16,3$ ($r = 0,548$, $p = 0,002$, скорректированный $r^2 = 0,274$), при значении фосфора ниже 1,05 ммоль/л следует ожидать значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ ниже 30 нг/мл, а при значениях фосфора ниже референсного интервала (нижняя граница 0,74 ммоль/л) – значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ менее 16,2 нг/мл. Черные изогнутые линии отображают значения 95% доверительного интервала для каждой функции. ПТГ – паратиреоидный гормон, ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз.

После однократного приема болюсной дозы колекальциферола в группе ПГПТ отмечена тенденция к увеличению концентрации альбумин-скорректированного кальция на третий и седьмой дни по сравнению с исходным значением ($p = 0,049$ и $p = 0,038$, соответственно), не достигшая уровня статистической значимости; разницы в показателе между третьим и седьмым днями не было ($p = 0,959$), концентрация общего кальция при этом оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения ($p = 0,115$). На седьмой день медиана изменения уровня альбумин-скорректированного кальция по сравнению с исходным обследованием составила 0,05 [-0,02; 0,07] ммоль/л, ни у кого из

участников концентрация данного показателя в течение всего исследования не превысила значения в 3,00 ммоль/л.

Также в исследуемой группе отмечалась тенденция к увеличению значения фосфора на третий день после приема колекальциферола ($p = 0,007$) и его разрешению на седьмой день ($p = 0,017$). Медиана прироста концентрации фосфора к третьему дню по сравнению с исходными значениями составила 0,05 [0,00; 0,16] ммоль/л. Истинная гиперфосфатемия наблюдалась у трех (10,3%) пациентов (максимальное значение концентрации фосфора в крови составило 3,87 ммоль/л), но во всех трех случаях разрешилась на седьмой день. Концентрации фосфора на седьмой день не отличались от наблюдаемых исходно ($p = 0,756$). Значения фосфора в крови ниже референсного диапазона на седьмой день наблюдались лишь у одного (3,3%) пациента, характеризовавшегося также исходно низким значением данного показателя; таким образом у четырех из пяти (80,0%) пациентов с исходной гипофосфатемией она разрешилась к седьмому дню исследования.

Группа ПГПТ также характеризовалась снижением концентрации магния на седьмой день после приема препарата по сравнению с исходной ($p = 0,001$), однако ни у кого из участников значения данного показателя на последнем визите не были за пределами референсного интервала.

Статистически значимых изменений в значениях ПТГ, ФРФ-23, креатинина и альбумина в крови, а также ККС и ФКС в моче в исследуемой группе после приема лекарственного препарата отмечено не было ($p > 0,05$).

Группа сравнения характеризовалась снижением значения магния ($p < 0,001$) и тенденцией к снижению концентрации ПТГ ($p = 0,010$) на седьмой день после приема болюсной дозы колекальциферола. Из двух лиц с исходным повышенным уровнем ПТГ один достиг референсного интервала на последнем визите (оставшийся характеризовался сохраняющимся повышением до 66,6 пг/мл на седьмой день, а также значением, укладывающимся в референсный интервал на промежуточных визитах, не вошедших в настоящую работу); концентрация магния в крови ниже нижней границы референсного интервала в конце наблюдения была зафиксирована у 5 (16,7%) участников группы сравнения (минимальное значение

составило 0,67 ммоль/л). Статистически значимой динамики в других изучаемых биохимических показателях у здоровых добровольцев не наблюдалось ($p > 0,05$). К седьмому дню между исследуемой и контрольной группами сохранялись наблюдаемые исходно различия, а именно: в группе ПГПТ были более высокие значения ПТГ, кальция общего, альбумин-скорректированного кальция и магния, но более низкие концентрации фосфора ($p < 0,001$); помимо этого, разница в концентрации магния достигла статистической значимости ($p = 0,001$), а различий в уровнях креатинина и альбумина, как и при изначальном сравнении, выявлено не было ($p > 0,05$). Значения ФРФ-23 в контрольной группе, так же и в исследуемой, не изменились по сравнению с исходными, однако к седьмому дню разница между группами достигла уровня статистической тенденции ($p = 0,004$).

С целью выявления факторов, предрасполагающих к повышению уровня фосфора в ответ на болюсный прием колекальциферола у участников с ПГПТ, была выделена группа пациентов, характеризовавшаяся значимым повышением этого показателя с учетом его биологической и аналитической вариаций. Выделение происходило путем попарного сравнения концентраций фосфора в крови в дни 0 и 3 у каждого пациента с использованием интерактивного инструмента [213] со следующими предустановленными параметрами: аналитическая вариация – 1,6%, биологическая вариация – 8,2%, доверительная вероятность – 95%. В результате выявлено, что 6 из 29 (26,7% (95% ДИ 8,0-39,7%)) доступных для попарного сравнения пациентов с ПГПТ характеризовались значимым повышением данного показателя. Проведено сравнение групп, разделенных по наличию такого повышения, по исходным показателям. Статистически значимой разницы в возрасте, ИМТ и всем исследуемым лабораторным и расчетным показателям, кроме альбумина (значения которого были выше в группе, характеризовавшейся повышением фосфора, на уровне статистической тенденции ($p = 0,041$)), выявлено не было ($p > 0,05$).

При сравнении исходных и достигнутых на седьмой день значений альбумин-скорректированного кальция и магния в исследуемой группе с помощью этого же инструмента с предустановленными параметрами выявлено, что значимое

повышение уровня кальция наблюдалось лишь у одного (3,3%) пациента (с 2,45 до 2,86 ммоль/л), а изменение уровня магния – у двух (6,7%), причем у одного пациента отмечалось повышение, а у другого – снижение.

Графическое отображение концентраций ПТГ, альбумин-скорректированного кальция, фосфора и магния в крови в динамике представлено на Рисунках 7 и 8.

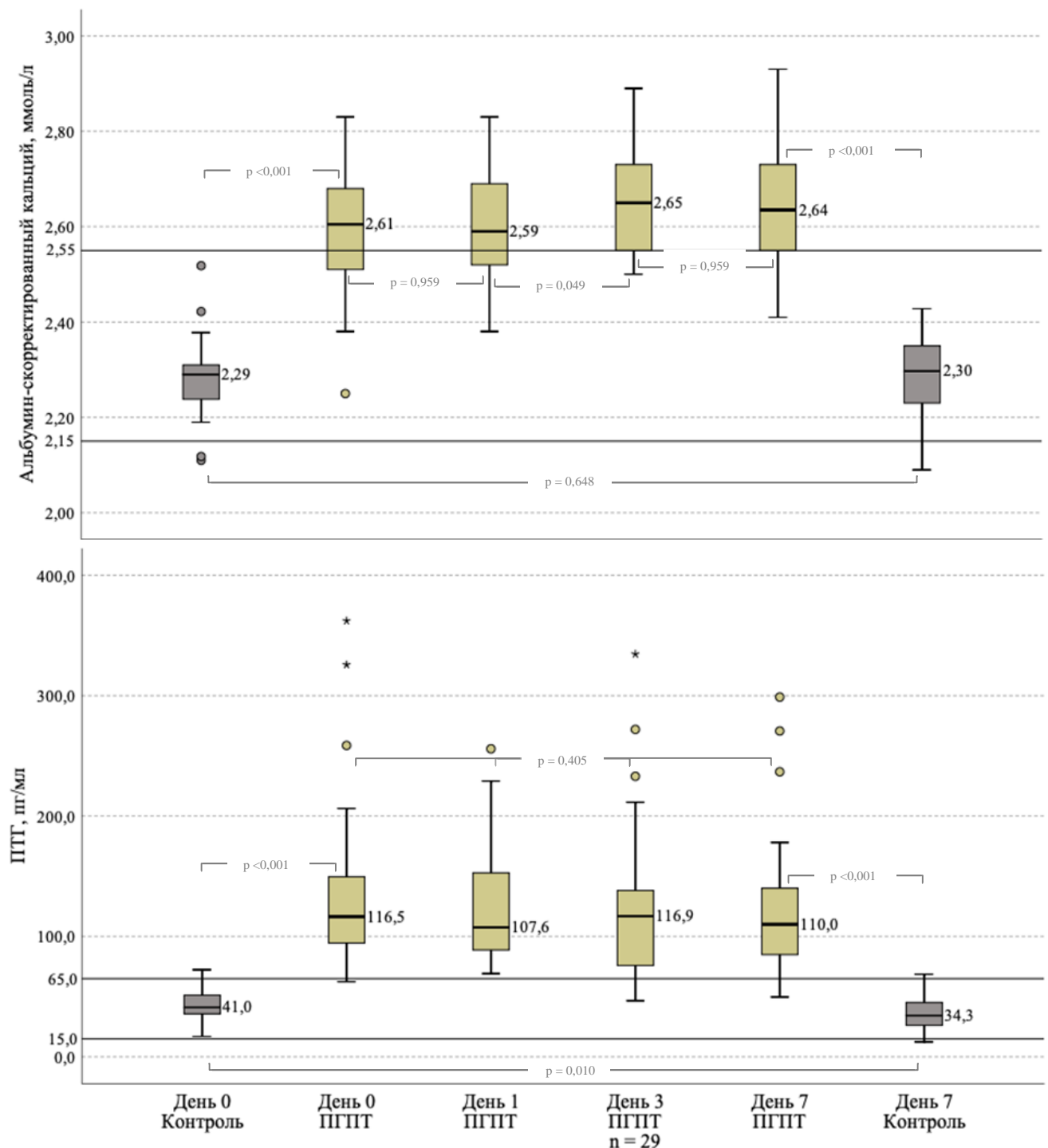


Рисунок 7. Концентрации альбумин-скорректированного кальция и ПТГ в крови, наблюдаемые у групп ПГПТ (n = 30) и контроля (n = 30) в течение исследования. Количество наблюдений для альбумин-скорректированного кальция в день 1 составило 29. Непрерывными линиями на графиках представлены значения референсных интервалов. Верхняя и нижняя границы ящиков соответствуют интерквартильному размаху, а поперечная полоса в них – медиане; усы отражают минимальное и максимальное значения без учета выбросов; кружками обозначены значения, отличающиеся от значения ближайшего квартиля на величину от полутора до трех интерквартильных размахов, звездочками – более трех. Приведены значения p для сравнения, на которые указывают концы квадратных скобок. ПТГ – паратиреоидный гормон, ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз.

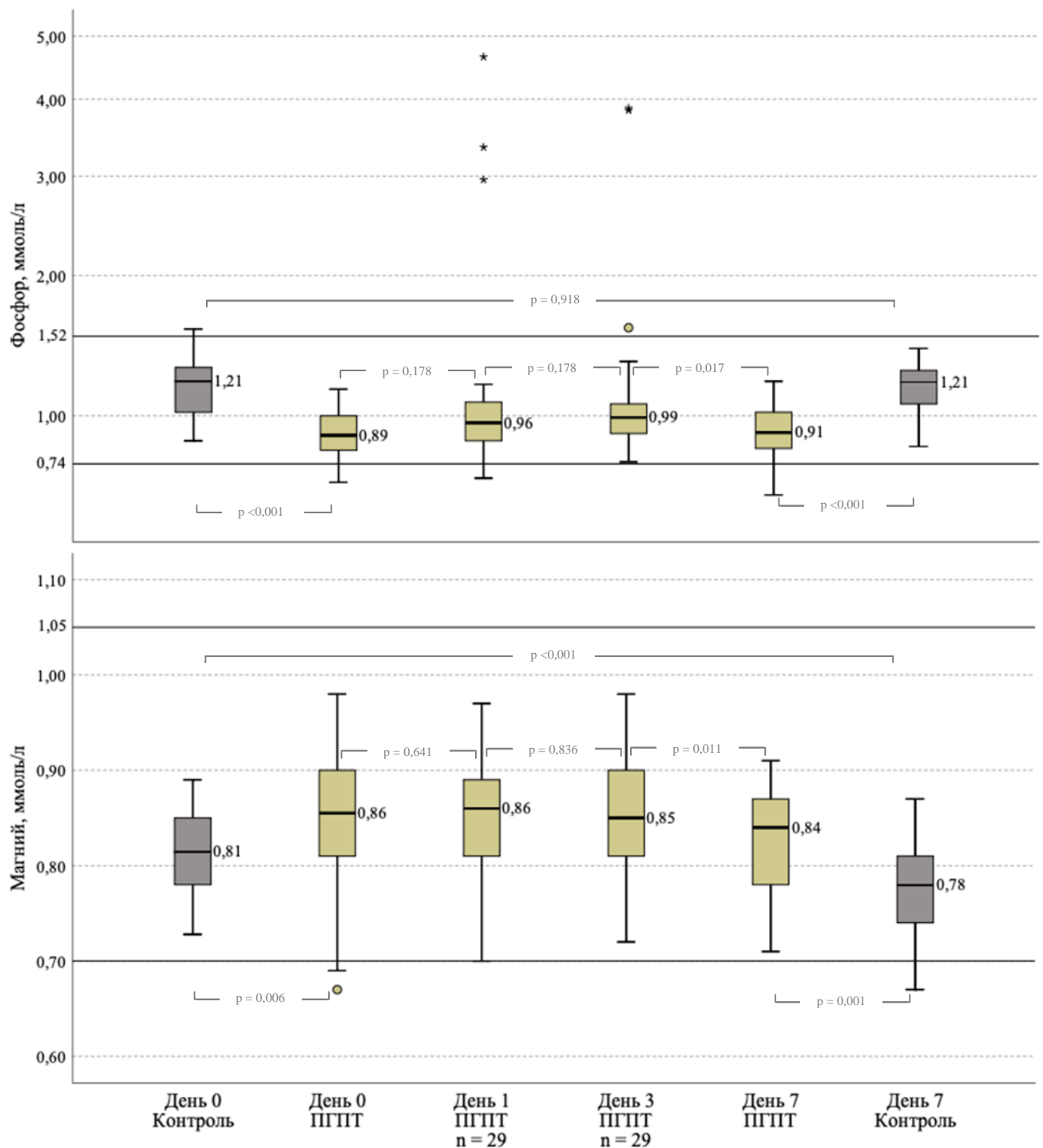


Рисунок 8. Концентрации фосфора и магния в крови, наблюдаемые у групп ПГПТ (n = 30) и контроля (n = 30) в течение исследования.

Значения фосфора представлены на логарифмической шкале. Непрерывными линиями на графиках представлены значения референсных интервалов. Верхняя и нижняя границы ящиков соответствуют интерквартильному размаху, а поперечная полоса в них – медиане; усы отражают минимальное и максимальное значения без учета выбросов; кружками обозначены значения, отличающиеся от значения ближайшего квартиля на величину от полутора до трех интерквартильных размахов, звездочками – более трех. Приведены значения p для сравнений, на которые указывают концы квадратных скобок. ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз.

Концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ в группе ПГПТ увеличивались на первый и третий дни после приема колекальциферола по сравнению с предыдущим визитом ($p = 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно), но затем стабилизировались ($p = 0,214$ для сравнения значений на третий и седьмой дни). Значения $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ увеличивались от визита к визиту на протяжении всего периода наблюдения на уровне статистической тенденции ($p = 0,004$, $p = 0,011$, $p = 0,003$, соответственно). Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при этом не менялся значимо до третьего дня наблюдения включительно (и даже имел статистическую тенденцию к повышению на первый день – $p = 0,017$), однако к седьмому дню существенно снизился ($p < 0,001$ при сравнении со всеми остальными днями наблюдения). Концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в группе ПГПТ имела тенденцию к повышению на первый день после приема лекарственного препарата ($p = 0,002$), а к третьему дню это повышение стало более явным ($p < 0,001$, для сравнения между исходными значениями и достигнутыми к третьему дню), при этом разницы между первым и третьим днями не наблюдалось ($p = 0,641$); значения показателя на седьмой день не отличались от таковых на первый и третий дни ($p = 0,277$ и $p = 0,121$, соответственно), уровень значимости для сравнения с исходной концентрацией соответствовал статистической тенденции ($p = 0,044$). Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при этом увеличился к первому дню после приема препарата по сравнению с исходным значением ($p < 0,001$), а затем оставался стабильным до конца наблюдения ($p = 0,078$ для сравнения первого и третьего дней и $p = 0,408$ для сравнения третьего и седьмого дней); изменение показателя при сравнении значений на первый и седьмой дни соответствовало статистической тенденции ($p = 0,010$). Значения $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$ значимо увеличились к третьему дню наблюдения ($p < 0,001$ для сравнения исходного уровня и третьего дней), а затем имели тенденцию к снижению ($p = 0,030$ для сравнения третьего и седьмого дней). Концентрации свободного $25(\text{OH})\text{D}$ также значимо увеличились к третьему дню наблюдения ($p < 0,001$ для сравнения исходного уровня и третьего дней), затем стабилизировались ($p = 0,827$ для сравнения между третьим и седьмым днями).

Все пациенты с ПГПТ к концу наблюдения имели значения $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в референсном интервале, при этом четверо характеризовались повышением $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (максимально до 36,1), трое из них не достигли нормальных концентраций $25(\text{OH})\text{D}_3$. Семнадцать (56,7%) участников группы ПГПТ на седьмой день имели повышенные концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (максимально до 167 пг/мл), 9 из которых исходно имели высокие значения данного показателя. Концентрации свободного $25(\text{OH})\text{D}$ укладывались в референсный диапазон у всех участников исследования.

Контрольная группа так же, как и исследуемая, к седьмому дню характеризовалась статистически значимым повышением $25(\text{OH})\text{D}_3$, $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$, свободного $25(\text{OH})\text{D}$ ($p < 0,001$), однако динамика $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ отмечалась на уровне статистической тенденции ($p = 0,041$) в отличие от группы ПГПТ. Разница в исходных и достигнутых к концу наблюдения концентрациях $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в контрольной группе также не достигла уровня статистической значимости ($p = 0,221$), в то время как исследуемая группа при аналогичном сравнении характеризовалась тенденцией к повышению. В то же время величина $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в контрольной группе повысилась значимо ($p < 0,001$), что также было характерно для изучаемой группы.

При сравнении изучаемых показателей на седьмой день между группами сохранилась исходно наблюдаемая разница в концентрациях $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($p < 0,001$). Помимо этого, группа ПГПТ после приема колекальциферола характеризовалась более низкими значениями $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($p = 0,003$) и $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$ ($p = 0,003$) на уровне статистической тенденции, чего не наблюдалось исходно. Графическое отображение значений свободного $25(\text{OH})\text{D}$, метаболитов витамина D, их соотношений в динамике представлено на Рисунках 9-12.

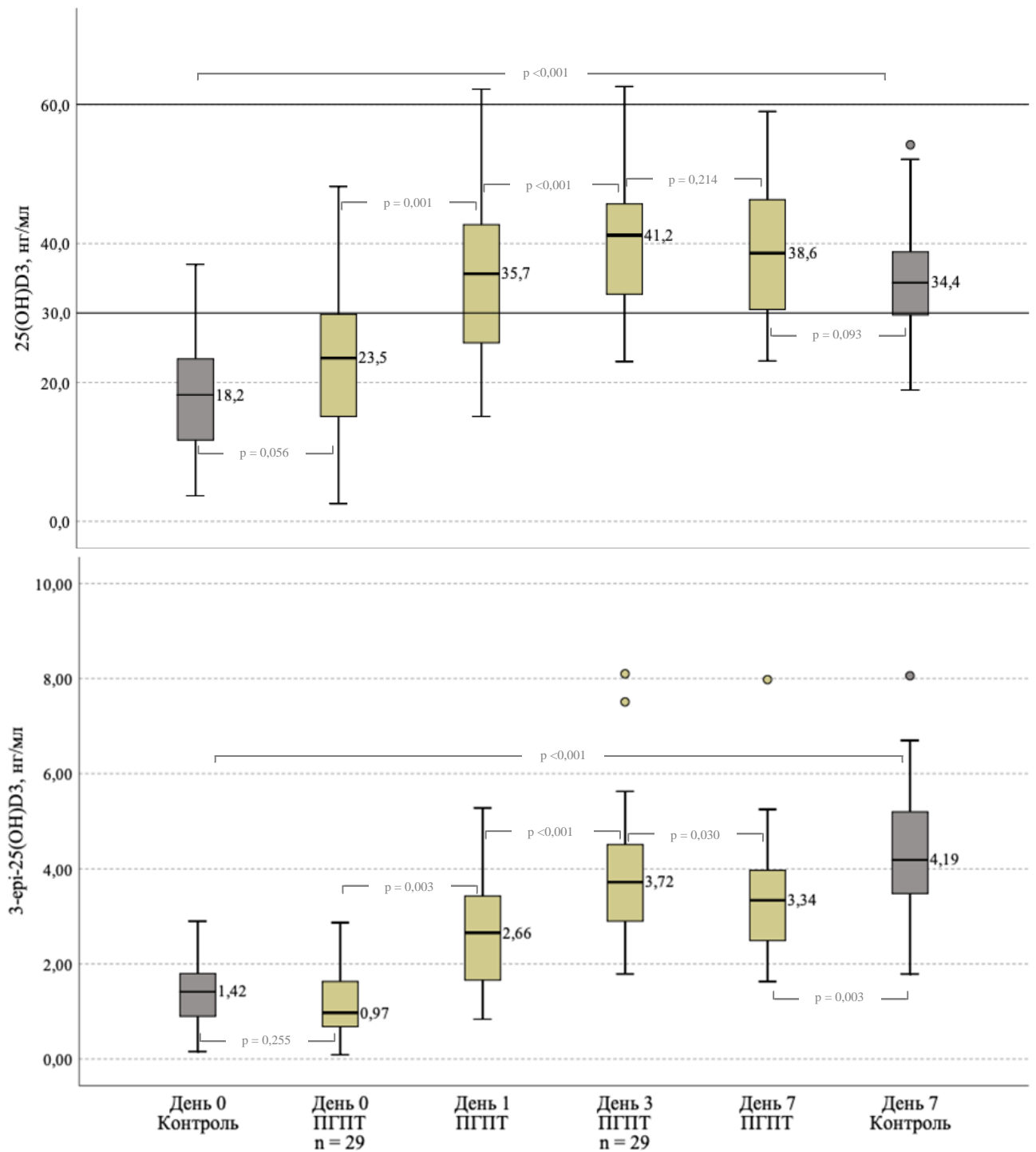


Рисунок 9. Концентрации 25(OH)D₃ и 3-epi-25(OH)D₃, наблюдаемые у групп ПГПТ (n = 30) и контроля (n = 30) в течение исследования.

Непрерывными линиями на графике представлены значения референсного интервала для 25(OH)D. Верхняя и нижняя границы ящиков соответствуют интерквартильному размаху, а поперечная полоса в них – медиане; усы отражают минимальное и максимальное значения без учета выбросов; кружками обозначены значения, отличающиеся от значения ближайшего квартиля на величину от полутора до трех интерквартильных размахов, звездочками – более трех. Приведены значения p для сравнения между визитами, на которые указывают концы квадратных скобок. ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз.

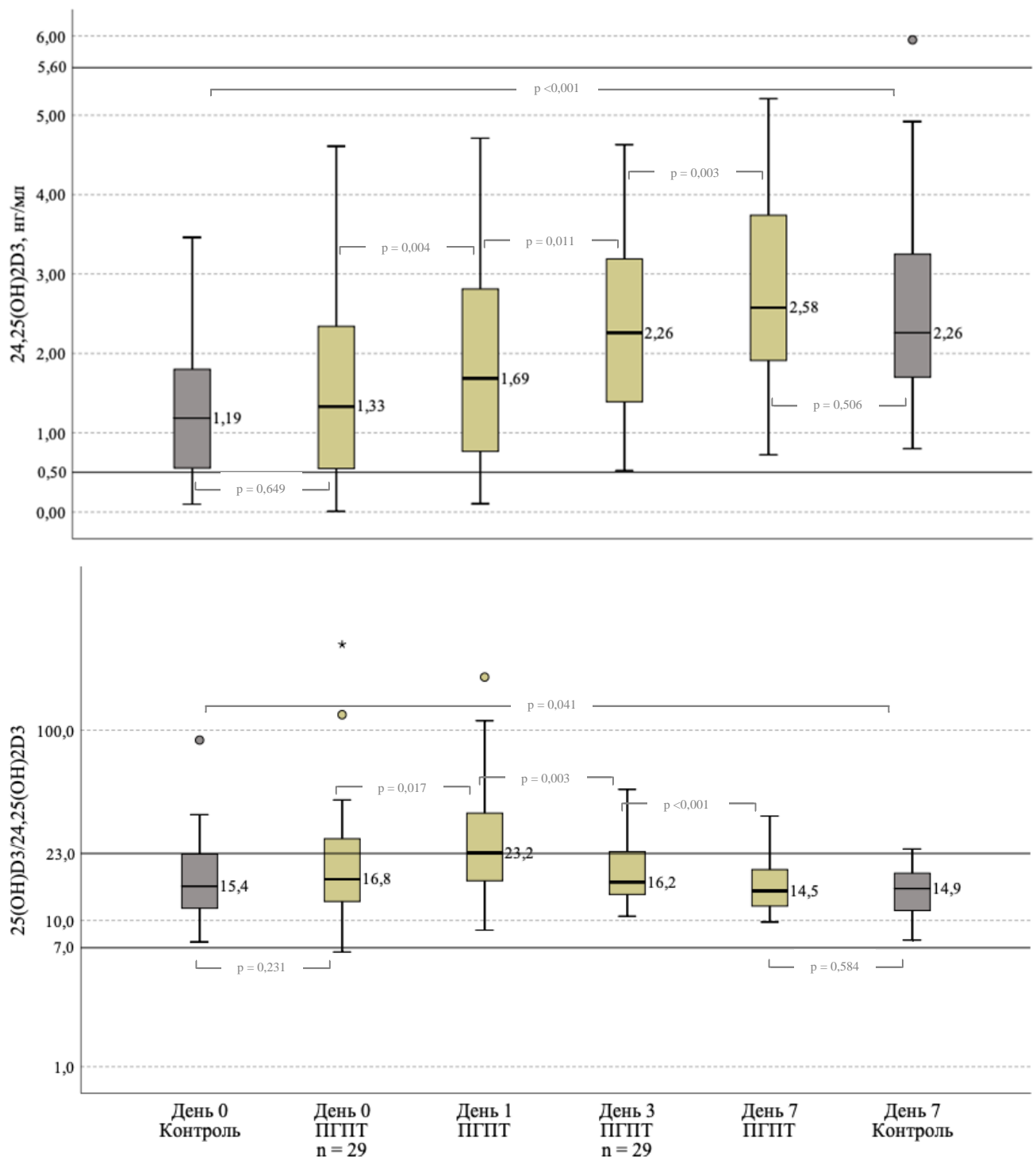


Рисунок 10. Значения $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, наблюдаемые у групп ПГПТ ($n = 30$) и контроля ($n = 30$) в течение исследования.

Значения $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ представлены на логарифмической шкале. Непрерывными линиями на графиках представлены границы референсных интервалов. Верхняя и нижняя границы ящиков соответствуют интерквартильному размаху, а поперечная полоса в них – медиане; усы отражают минимальное и максимальное значения без учета выбросов; кружками обозначены значения, отличающиеся от значения ближайшего квартиля на величину от полутора до трех интерквартильных размахов, звездочками – более трех. Приведены значения p для сравнения между визитами, на которые указывают концы квадратных скобок. ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз.

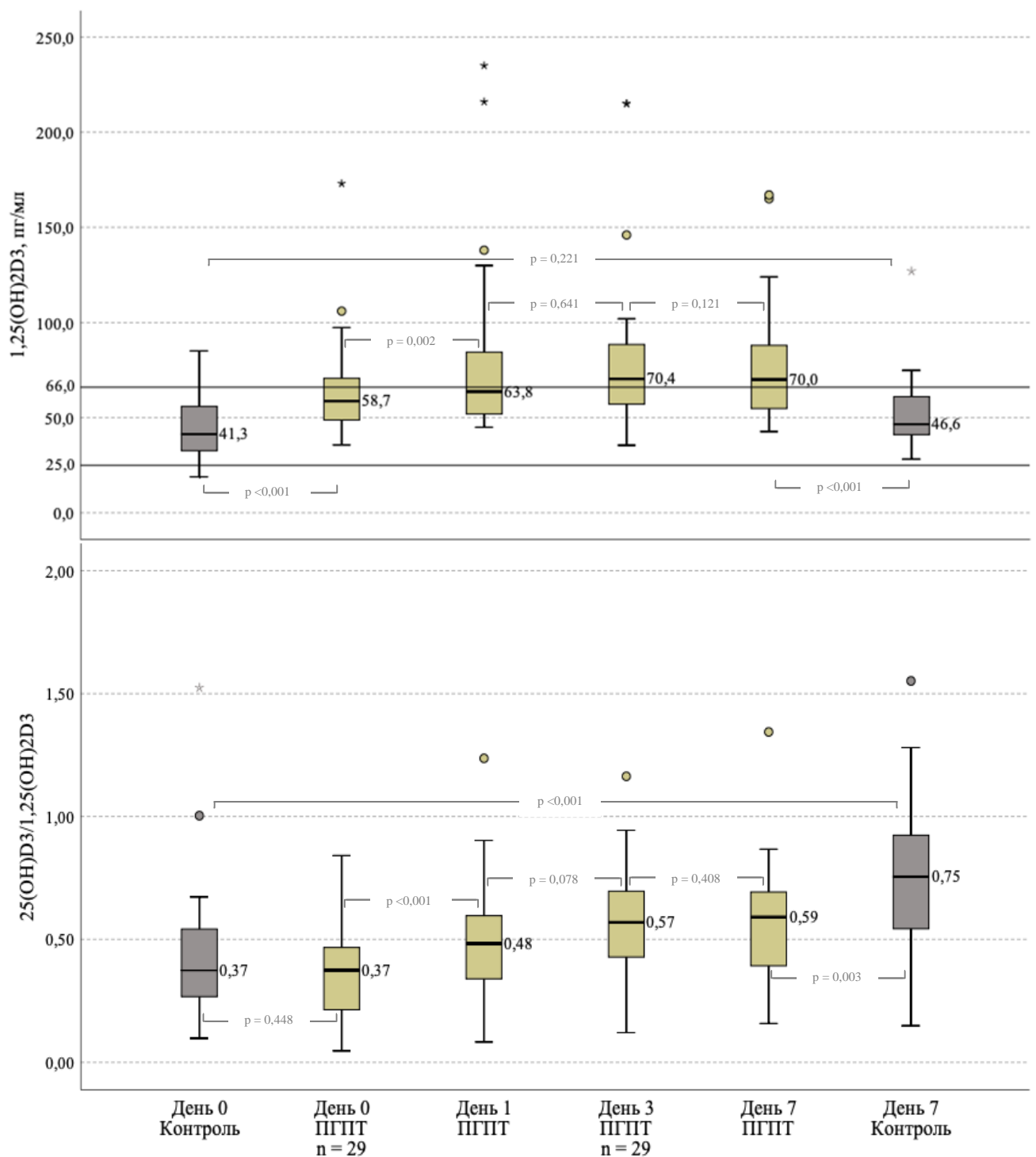


Рисунок 11. Значения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, наблюдаемые у групп ПГПТ ($n = 30$) и контроля ($n = 30$) в течение исследования.

Непрерывными линиями на графике представлены границы референсного интервала для $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Верхняя и нижняя границы ящиков соответствуют интерквартильному размаху, а поперечная полоса в них – медиане; усы отражают минимальное и максимальное значения без учета выбросов; кружками обозначены значения, отличающиеся от значения ближайшего квартиля на величину от полутора до трех интерквартильных размахов, звездочками – более трех. Приведены значения p для сравнения между визитами, на которые указывают концы квадратных скобок. ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз.

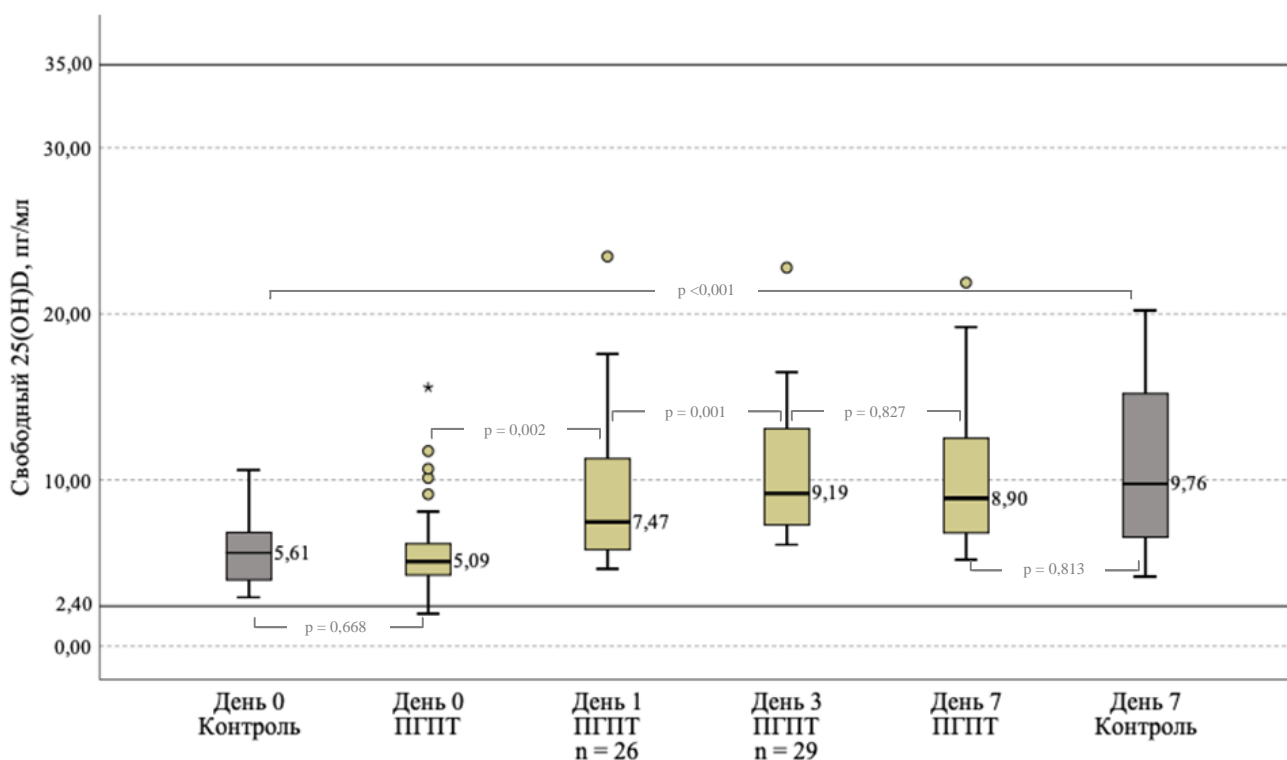


Рисунок 12. Концентрации свободного 25(OH)D, наблюдаемые у групп ПГПТ (n = 30) и контроля (n = 30) в течение исследования.

Непрерывными линиями на графике представлены границы референсного интервала. Верхняя и нижняя границы ящиков соответствуют интерквартильному размаху, а поперечная полоса в них – медиане; усы отражают минимальное и максимальное значения без учета выбросов; кружками обозначены значения, отличающиеся от значения ближайшего квартиля на величину от полутора до трех интерквартильных размахов, звездочками – более трех. Приведены значения p для сравнения между визитами, на которые указывают концы квадратных скобок. ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз.

Ни у одного из участников обеих групп на седьмой день концентрация 25(OH)D₃ не превысила значения в 60 нг/мл. Средний прирост концентрации 25(OH)D₃ в группе ПГПТ к седьмому дню составил 16,5 (95% ДИ 14,5-18,5) нг/мл ($p = 0,518$ для критерия Шапиро-Уилка). Достигли значений 25(OH)D₃ более 30 нг/мл все пациенты изучаемой группы с исходной недостаточностью витамина D и только 5 из 12 (41,7%) пациентов с исходным дефицитом витамина D (с исходным выраженным дефицитом – только 1 из 4 (25,0%)). Исследуемая и контрольная группы по изменению концентраций к концу наблюдения 25(OH)D₃ (16,0 [12,7; 20,0] против 17,2 [13,8; 19,9] нг/мл, соответственно), 24,25(OH)₂D₃ (1,23 [0,91; 1,59] против 1,29 [0,97; 1,60] нг/мл, соответственно), 1,25(OH)₂D₃ (8,2 [-0,1; 18,9] против 2,9 [-5,5; 16,0] пг/мл, соответственно) и свободного 25(OH)D (4,38 [2,54; 6,67] против 4,88 [2,27; 7,90] пг/мл, соответственно) не отличались ($p > 0,05$), однако прирост концентрации 3-epi-25(OH)D₃ был ниже у пациентов с ПГПТ при сравнении с участниками контрольной группы (2,01 [1,69; 2,63] против 2,90 [2,03; 3,80] нг/мл, соответственно, $p = 0,004$) на уровне статистической тенденции. При сравнении увеличения концентрации 25(OH)D₃ к концу наблюдения в группе ПГПТ в зависимости от исходного значения показателя (подгруппы: <10 нг/мл, ≥ 10 и <20 нг/мл, ≥ 20 и <30 нг/мл, ≥ 30 нг/мл) статистически значимой разницы не выявлено ($p = 0,090$), однако отмечалась статистическая тенденция к более значимому приросту в подгруппе с исходным выраженным дефицитом по сравнению с недостаточностью и нормальным уровнем витамина D ($p = 0,018$ и $p = 0,024$, соответственно).

Абсолютные значения изменения концентрации 25(OH)D₃ в группе ПГПТ коррелировали с ИМТ ($r = -0,401$, $p = 0,028$), исходными концентрациями альбумин-скорректированного кальция ($r = -0,379$, $p = 0,039$), магния ($r = 0,460$, $p = 0,010$) на уровне статистической тенденции, но не с ПТГ ($p = 0,941$). Также прослеживалась тенденция к линейной связи с большинством исходных показателей витамина D, наиболее сильной из которых была с 25(OH)D₃/1,25(OH)₂D₃ ($r = -0,547$, $p = 0,002$). Исходные значения ПТГ в свою очередь коррелировали с изменением уровней 25(OH)D₃/24,25(OH)₂D₃ ($r = -0,666$,

$p < 0,001$), а также $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = -0,484$, $p = 0,007$) и свободного $25(\text{OH})\text{D}$ ($r = -0,413$, $p = 0,023$) на уровне статистической тенденции. В контрольной группе абсолютные значения изменения концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ кроме ИМТ ($r = -0,565$, $p = 0,001$) не были связаны ни с одним исходным параметром ($p > 0,05$), а исходные значения ПТГ не были связаны с изменением концентрации показателей витамина D ($p > 0,05$).

Что касается корреляционной связи между параметрами, наблюдаемыми в конце исследования, то изучаемая группа характеризовалась связью ПТГ с $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,596$, $p = 0,001$), не наблюдаемой исходно, а также с $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = -0,613$, $p < 0,001$) и $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,557$, $p = 0,001$); также связь с $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = -0,463$, $p = 0,010$), свободным $25(\text{OH})\text{D}$ ($r = -0,430$, $p = 0,018$), фосфором ($r = -0,465$, $p = 0,010$) прослеживалась на уровне статистической тенденции. Альбумин-скорректированный кальций, помимо связи с общим кальцием, был связан лишь с $3\text{-ері-}25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = -0,361$, $p = 0,050$) на уровне статистической тенденции, ФРФ-23 не коррелировал ни с одним из параметров ($p > 0,05$).

Несмотря на то, что систематический сбор информации о нежелательных явлениях не входил в задачи исследования, стоит отметить, что ни один из испытуемых не сообщил активно о наличии таковых.

3.2 Обсуждение полученных результатов

Настоящее исследование было нацелено на пациентов с активным ПГПТ. Возраст участников изучаемой группы был несколько ниже аналогичного показателя в российском регистре, который в том числе включает пациентов с ремиссией и рецидивом заболевания. Соотношение мужчин к женщинам в нашей работе также отличалось от регистра, однако значимое преобладание женского пола согласовывалось, как и доля наследственных форм заболевания. Наша выборка характеризовалась большей долей нормокальциемической формы ПГПТ, а для гиперкальциемической было характерно в целом меньшее отклонение от референса основных показателей активности заболевания по сравнению с данными регистра [106]. Вероятнее всего это связано с невключением в исследование

пациентов с серьезным повышением уровня кальция, что в свою очередь было обусловлено потенциальным риском усугубления гиперкальциемии на фоне болюсной терапии витамином D. Также существенная доля пациентов с нормокальциемической формой может быть связана в принципе со сложностью дифференциальной диагностики этого состояния и более частым направлением таких больных в высокоспециализированные центры, на базе одного из которых и выполнялась настоящая работа. В целом мы трактуем нашу выборку как репрезентативную когорте пациентов с ПГПТ без выраженной гиперкальциемии в Российской Федерации, что является преимуществом. Объем изучаемой группы, учитывая поисковый характер и проспективный дизайн исследования, оценивается нами как в целом достаточный.

В настоящей работе низкие концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ у пациентов с ПГПТ наблюдались практически в 80% случаев. Это согласуется с той частью исследований, которая демонстрирует наибольшую распространенность дефицита витамина D при данном заболевании. Более детально этот вопрос обсуждался в обзорной части. Интересно, что в нашей работе концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ были сопоставимы с контрольной группой и даже стремились к более высоким значениям при ПГПТ ($p = 0,056$). Вместе с тем значения свободного $25(\text{OH})\text{D}$ между группами не различались, что согласуется с большинством предыдущих работ, а также, в совокупности со стремлением к более высоким общим концентрациям метаболита, не исключает предположение о повышенной продукции VDBP при ПГПТ.

Мы ожидаемо наблюдали более высокие концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в исследуемой выборке. Вместе с тем, значения $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не отличались между группами, что вероятнее всего связано с тенденцией к более высоким уровням $25(\text{OH})\text{D}_3$ в изучаемой группе, упомянутой ранее. Эти наблюдения подтверждают теорию об усиленной активации витамина D при ПГПТ. В то же время показатели инактивации витамина D ($24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) не различались между группами, что в совокупности с

интерпретацией данных параметров через уровни $25(\text{OH})\text{D}_3$ опровергает предположение о повышенной активности этого процесса при ПГПТ [118].

Примечательно, что в изучаемой группе параметры метаболизма витамина D не были связаны с уровнями кальция. В то же время отмечалась корреляция концентрации ПТГ от заметной до высокой с большинством показателей витамина D, что косвенно указывает на существенную роль гормона в регуляции метаболизма. Несмотря на наличие ожидаемых различий между группами в уровне фосфора в крови, значения ФРФ-23 были сопоставимыми. Вместе с тем, концентрация фосфора была фактором, продемонстрировавшим наиболее сильную связь с концентрациями $25(\text{OH})\text{D}_3$ при различных вариантах сравнения. Нами была предложена модель, основанная на методе линейной регрессии, позволяющая прогнозировать значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ на основании концентрации фосфора. Согласно модели, при значении фосфора ниже 1,05 ммоль/л следует ожидать значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ ниже 30,0 нг/мл, а при значениях ниже референсного интервала (менее 0,74 ммоль/л) – значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ менее 16,2 нг/мл. Обсуждаемая модель определяла 27,4% дисперсий концентраций $25(\text{OH})\text{D}_3$ в нашем исследовании. Добавление значений ПТГ в нее улучшало прогностическую ценность и определяло 34,6% дисперсии показателя (описание многофакторной модели представлено в тексте).

В результате приема 150 000 МЕ водного раствора колекальциферола в группе ПГПТ целевых значений $25(\text{OH})\text{D}_3$ к концу наблюдения достигли все пациенты с исходной недостаточностью, но меньше половины пациентов с исходным дефицитом витамина D. Достигнутая концентрация, как и ее динамика, не отличались между группами. Большинство показателей витамина D изменялось в течение первых трех дней после приема лекарственного препарата, а затем стабилизировалось, при этом динамика маркеров инактивации указывала на отсроченное усиление этого процесса (после первого дня) и сохранение активности до окончания исследования. К концу наблюдения между группами сохранилось наблюдаемое исходно различие в концентрациях $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, при этом значения $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ были сопоставимы. Любопытной находкой является то, что к концу

исследования у пациентов с ПГПТ отмечалась тенденция к более низким значениям 3-epi-25(OH)D₃. Это косвенно указывает на супрессию процесса эпимеризации витамина D при данном заболевании. В целом о регуляции данного пути метаболизма известно мало. В одном из исследований наблюдались более высокие концентрации 3-эпимеров при супрессированном ПТГ [60], что в совокупности с нашими результатами позволяет предположить влияние ПТГ и на этот путь.

Обобщенно наши наблюдения укладываются в теорию о повышенной активации витамина D при ПГПТ. При этом процесс инактивации витамина D не представляется нарушенным, что опровергает предположение об абсолютной реципрокности регуляции процессов C1α и C24 гидроксилирования. Корреляционная связь ПТГ с большинством показателей витамина D как до, так и после приема колекальциферола скорее подтверждает его существенное влияние на процесс метаболизма витамина D. Насколько нам известно, наша работа является первой, прицельно направленной на описание процессов инактивации и эпимеризации витамина D при ПГПТ.

Нами не были обнаружены стойкие клинически значимые изменения в биохимических показателях крови и мочи на фоне болюсной терапии колекальциферолом у пациентов с ПГПТ. Учитывая стабилизацию значений 25(OH)D₃ и 1,25(OH)₂D₃ к седьмому дню наблюдения, мы не ожидаем их развития и на более поздних сроках. Вместе с тем, наблюдалась статистическая тенденция к увеличению концентрации альбумин-скорректированного кальция в крови к третьему дню наблюдения без прогрессии до конца исследования. В совокупности с динамикой уровня 1,25(OH)₂D₃ это позволяет предположить, что в ряде случаев заболевания на фоне данной терапии может наблюдаться усугубление гиперкальциемии. Также нами было выявлено транзиторное значимое увеличение концентрации фосфора в крови у ряда пациентов, предикторов которого в настоящей работе выявить не удалось. Уровень ПТГ на фоне приема лекарственного препарата не изменялся, хотя его снижение было ожидаемо. Систематический обзор большинства исследований применения препаратов витамина D при ПГПТ указывает на отсроченное снижение ПТГ и отсутствие

динамики уровня кальция на фоне данного лечения [140], наши результаты в целом не противоречат ему. В настоящей работе в обеих группах не наблюдалась динамика ФРФ-23 на фоне лечения витамином D, продемонстрированная в других работах как при ПГПТ [145], так и у здоровых лиц [214,215]. Возможно, для данного эффекта также требуются большие период наблюдения или объемы выборок. Вместе с тем, в нашем исследовании различия в концентрациях ФРФ-23 между группами стала более явной только на фоне приема лекарственного препарата.

В рамках данной работы впервые проведена комплексная оценка метаболизма витамина D при ПГПТ. Сниженные значения 25(OH)D₃ широко распространены при этом заболевании, а их наиболее сильным предиктором является концентрация фосфора в крови. Мы трактуем наши результаты, как свидетельствующие о повышенной активации, пониженной эпитермизации и интактной инактивации витамина D при ПГПТ. Болюсная терапия колекальциферолом в дозе 150 000 МЕ приводит к увеличению 25(OH)D₃ на 14,5-18,5 нг/мл и не сопровождается стойким клинически значимым изменением биохимических показателей крови и мочи в течение недели после приема у данной когорты больных, а биохимические предпосылки к их развитию на более поздних сроках отсутствуют. Однако в более тяжелых случаях заболевания, судя по нашим наблюдениям, может наблюдаться усугубление гиперкальциемии, о чем свидетельствуют тенденция к увеличению концентрации альбумин-скорректированного кальция и связь значений ПТГ с большинством показателей витамина D. Оценка связи параметров метаболизма витамина D с осложнениями и исходами заболевания позволит определить истинную роль витамина D в течении и лечении ПГПТ. Наши результаты требуют подтверждения в крупных проспективных РКИ.

Ограничения исследования

Проведенное исследование имело ряд ограничений. Несколько смещенная выборка, как и дизайн исследования в целом, не позволяют трактовать наши результаты на всю когорту пациентов с ПГПТ. Нами не исследовались некоторые

существенные составляющие кальций-фосфорного обмена (например, концентрации VDBP). Ограниченный объем выборки и его эмпирическое определение могли оказать определенное влияние на полученные результаты. Короткий период наблюдения также мог повлиять на выявление ряда отличий в проспективном наблюдении. Отбор участников без повышенных значений ПТГ мог способствовать несоответствию группы сравнения общей популяции. Также асимметричное распределение переменных ограничивает использование моделей, построенных методом линейной регрессии.

3.3 Оценка метаболизма витамина D у пациентов с гипопаратиреозом

В данное исследование вошли 38 пациентов с ГипоПТ и 38 условного здоровых лиц в группе сравнения, сопоставимых по полу, возрасту и ИМТ ($p > 0,05$). Группы включали преимущественно женщин среднего возраста с сохранной фильтрационной функцией почек, более половины из которых характеризовались избытком массы тела или ожирением. Основные характеристики участников представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Половозрастные характеристики и ИМТ пациентов с ГипоПТ и группы сравнения.

Параметр	Группа		<i>P</i>
	ГипоПТ (n = 38)	Контроль (n = 38)	
Мужской пол	3 (7,9%)	6 (15,8%)	0,316
Возраст, лет	51,8 [39,1; 60,8]	49,8 [37,4; 60,0]	0,755
ИМТ, кг/м ²	28,6 [24,3; 32,0]	26,4 [23,9; 29,3]	0,184

Примечания: количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3] (сравнивались с использованием U-критерия Манна-Уитни), качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот (сравнивались с использованием двустороннего точного критерия Фишера). ГипоПТ – гипопаратиреоз, ИМТ – индекс массы тела.

Большинство пациентов (36 (94,7%)) исследуемой группы имели послеоперационный ГипоПТ, при этом у 35 пациентов заболевание развилось сразу после тиреоидэктомии, у одного пациента – после паратиреоидэктомии, выполненной по поводу рецидива ПГПТ через год после комбинированной паратиреоидэктомии и субтотальной тиреоидэктомии. Один (2,6%) пациент имел ГипоПТ в рамках синдрома Ди Джорджи (гетерозиготная мутация – делеция 22q11 и дупликация региона X, включающая часть последовательности гена *SOX3*), один (2,6%) – в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа (компаунд-гетерозиготная мутация в гене *AIRE*: с.769C>T и с.821delG). Длительность ГипоПТ в группе составила 63,3 [20,1; 128,3] месяцев.

На момент включения в исследование пациенты изучаемой группы получали следующую терапию основного заболевания: 36 (94,7%) принимали препараты кальция (суточная доза в пересчете на элементарный кальций 2000 [1500; 3000] мг), 33 (86,8%) – альфакальцидол (суточная доза 1,5 [1,0; 2,0] мкг), 30 (78,9%) – препараты колекальциферола (суточная доза 2000 [600; 2542] МЕ), 6 (15,8%) – препараты магния, 6 (15,8%) – тиазидные или тиазидоподобные диуретики. Один (2,6%) пациент в дополнение к лечению альфакальцидолом (1,0 мкг в сутки) принимал кальцитриол (1,0 мкг в сутки), также один (2,6%) пациент с уровнем фосфора на верхней границе референсного интервала принимал севеламер. Все пациенты с послеоперационным ГипоПТ также принимали препараты левотироксина натрия. Среди сопутствующей патологии 13 (34,2%) пациентов имели артериальную гипертензию, 2 (5,3%) пациента – сахарный диабет; 5 (13,2%) пациентов принимали статины, двое (5,3%) – противоэпилептические препараты, две (5,3%) пациентки принимали эстроген-гестагенные препараты, по одному пациенту (2,6%) принимали кортизон, аллопуринол и противоастматические ингаляционные препараты.

Результаты исследуемых лабораторных и расчетных показателей пациентов с ГипоПТ и группы сравнения представлены в Таблице 8. При сравнении групп по исследуемым биохимическим и рассчитанным на их основании показателям выявлены ожидаемые статистически значимые различия: у пациентов с ГипоПТ отмечены более низкие значения ПТГ, кальция общего, альбумин-скорректированного кальция, магния, рСКФ и более высокие значения фосфора, кальций-фосфорного произведения по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,001$), соответствующее различие в значениях креатинина имело тенденцию к статистической значимости ($p = 0,002$).

Значения кальций-фосфорного произведения не превышали рекомендованный некоторыми руководствами [202,216] порог в $4,4 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$ у всех испытуемых, при этом значения фосфора превышали верхнюю границу референсного диапазона у 20 (52,6%) пациентов с ГипоПТ, у остальных участников исследуемой группы значения данного показателя укладывались в референсный

интервал. Концентрация магния была ниже референтного интервала у 8 (21,1%) пациентов с ГипоПТ, у остальных – определялась в границах интервала.

Таблица 8. Результаты исследуемых лабораторных и расчетных показателей пациентов с ГипоПТ и группы сравнения.

Параметр	Группа		P	РИ
	ГипоПТ (n=38)	Контроль (n=38)		
Креатинин, мкмоль/л	79,9 [72,5; 87,5]	68,0 [64,9; 76,5]	0,002	63,0-110,0 (мужчины) 50,0-98,0 (женщины)
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	82 [66; 98]	96 [84; 105]	0,001*	-
Альбумин, г/л	44,8 [42,6; 45,8]	45,0 [44,0; 46,7]	0,268	35,0-50,0
Кальций общий, ммоль/л	2,11 [1,92; 2,25]	2,38 [2,34; 2,43]	<0,001*	2,15-2,55
Кальций альбумин- скорректированный, ммоль/л	2,01 [1,84; 2,15]	2,29 [2,23; 2,34]	<0,001*	2,15-2,55
ПТГ, пг/мл	5,7 [4,3; 8,9] (n=29)	39,6 [34,2; 47,0]	<0,001*	15,0-65,0
Фосфор, ммоль/л	1,54 [1,41; 1,76]	1,21 [1,05; 1,30]	<0,001*	0,74-1,52
Кальций-фосфорное произведение, ммоль ² /л ²	3,10 [2,83; 3,49]	2,68 [2,49; 2,98]	<0,001*	-
Магний, ммоль/л	0,74 [0,71; 0,80]	0,82 [0,78; 0,86]	<0,001*	0,70-1,05
25(ОН)D ₃ , нг/мл	34,6 [29,5; 42,1]	23,9 [16,8; 29,7]	<0,001*	≥30,0
24,25(ОН) ₂ D ₃ , нг/мл	3,78 [2,93; 5,12]	1,70 [0,70; 2,55]	<0,001*	0,50-5,60
25(ОН)D ₃ /24,25(ОН) ₂ D ₃	8,9 [7,5; 11,3]	15,8 [10,9; 19,7]	<0,001*	7,0-23,0
1,25(ОН) ₂ D ₃ , пг/мл	66,6 [46,2; 95,7]	47,6 [36,4; 64,6]	0,001*	25,0-66,0
25(ОН)D ₃ /1,25(ОН) ₂ D ₃	0,51 [0,44; 0,72]	0,47 [0,30; 0,63]	0,100	-
3-epi-25(ОН)D ₃ , нг/мл	3,30 [2,44; 4,60]	1,65 [1,18; 2,66]	<0,001*	-

Примечания: количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. * Значимые различия при сравнении между группами (U-критерий Манна-Уитни). ГипоПТ – гипопаратиреоз, РИ – референсный интервал, ПТГ – паратиреоидный гормон, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Из всех участников исследования рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² выявлена у трех пациентов с ГипоПТ (минимальное значение составило 55 мл/мин/1,73 м²).

Участники группы сравнения не характеризовались отклонениями от референсных значений концентраций ПТГ, альбумин-скорректированного кальция, фосфора и магния в соответствии с критериями исключения.

Все участники обеих групп характеризовались уровнями $25(\text{OH})\text{D}_3$ ниже 1 нг/мл. При сравнении групп по значениям метаболитов витамина D и их соотношениям выявлены следующие статистически значимые различия: группа ГипоПТ характеризовалась более высокими концентрациями $25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$ ($p \leq 0,001$) и более низким значением $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($p < 0,001$). При этом различий в значениях $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ между группами выявлено не было ($p = 0,100$).

Среди пациентов исследуемой группы у 27 (71,1%) уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ был выше 30 нг/мл (у одного пациента значение данного показателя превышало 60 нг/мл, а именно составило 61,6 нг/мл), у 10 (26,3%) – отмечалась недостаточность витамина D, у 1 (2,6%) – дефицит витамина D. Пять из восьми (62,5%) пациентов, не принимающих колекальциферол, имели значение $25(\text{OH})\text{D}_3$ выше 30 нг/мл. Также среди пациентов с ГипоПТ 20 (52,6%) характеризовались концентрацией $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ выше верхней границы референсного диапазона, остальные имели данный показатель в пределах диапазона. Помимо этого, 32 (84,2%) участника исследуемой группы имели значение $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в референсном интервале, 6 (15,8%) – выше его (все они характеризовались уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ выше 45 нг/мл); 31 (81,6%) имели значение соотношения $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в референсном диапазоне и 7 (18,4%) – ниже его, четверо из последних характеризовались недостаточностью витамина D, трое – достаточными уровнями $25(\text{OH})\text{D}_3$.

Среди участников группы сравнения 13 (34,2%) характеризовались недостаточностью витамина D, 16 (42,1%) – дефицитом витамина D (четверо из которых – тяжелым дефицитом). Значения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ выше референсного интервала отмечались у восьмерых (21,1%) участников, ниже – у двоих (5,3%). Концентрации $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ниже референсного диапазона определялись у 6 (15,8%) испытуемых группы сравнения, все из которых характеризовались

недостаточностью или дефицитом витамина D, у остальных участников группы концентрация $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ оставалась в референсном диапазоне.

У пациентов с ГипоПТ выявлена статистически значимая корреляционная связь концентрации альбумин-скорректированного кальция со значениями рСКФ и креатинина ($r = -0,553$ и $r = 0,618$, соответственно, $p < 0,001$); также отмечалась статистическая тенденция к связи показателя с ИМТ ($r = 0,416$, $p = 0,009$) и концентрацией фосфора ($r = -0,433$, $p = 0,007$). Значения кальция, фосфора, их произведения и магния не коррелировали с метаболитами витамина D, их соотношениями, ПТГ и дозами принимаемых лекарственных препаратов ($p > 0,05$). Отмечена значимая корреляционная связь значений $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,564$, $p < 0,001$), $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,681$, $p < 0,001$) и тенденция к связи со значениями 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = 0,466$, $p = 0,003$) и ПТГ ($r = 0,387$, $p = 0,038$). Значения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ помимо указанной корреляции с $25(\text{OH})\text{D}_3$ имели тенденцию к связи с 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = 0,475$, $p = 0,003$), ПТГ ($r = 0,401$, $p = 0,031$) и длительностью заболевания ($r = -0,344$, $p = 0,035$). Концентрация $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ также имела тенденцию к связи с принимаемой дозой колекальциферола ($r = 0,401$, $p = 0,013$). В остальном дозы принимаемых лекарственных препаратов, как и значения рСКФ и креатинина, не коррелировали ни с одним из показателей метаболизма витамина D ($p > 0,05$). Соотношения метаболитов витамина D не были связаны ни с одним из иных показателей ($p > 0,05$), кроме концентраций метаболитов, участвующих в их расчете.

Среди участников группы сравнения отмечалась лишь тенденция к связи концентрации магния и ИМТ ($r = -0,368$, $p = 0,023$), статистически значимой корреляционной связи концентраций альбумин-скорректированного кальция, фосфора, магния и ПТГ не было выявлено ни с одним из иных исследуемых показателей ($p > 0,001$). В данной группе концентрация $25(\text{OH})\text{D}_3$ коррелировала с $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = 0,761$ и $r = 0,832$, соответственно, $p < 0,001$), когда со значениями $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ была отмечена только тенденция к связи ($r = 0,394$, $p = 0,014$), как и с креатинином ($r = 0,367$, $p = 0,023$) и рСКФ ($r = -0,394$, $p = 0,014$). Значения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не имели статистически значимой связи ни с

одним из исследуемых показателей ($p > 0,05$), помимо тенденции к связи с $25(\text{OH})\text{D}_3$, аналогичные результаты отмечались относительно возраста ($r = 0,341$, $p = 0,036$) и $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = 0,362$, $p = 0,026$). Концентрация $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ была связана с концентрацией $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = 0,721$, $p < 0,001$) и концентрацией креатинина ($r = 0,541$, $p = 0,001$). Значения креатинина также имели тенденцию к связи с $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,466$, $p = 0,003$) и $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = -0,416$, $p = 0,009$).

Графическое отображение линейных зависимостей концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ от концентраций ПТГ и $25(\text{OH})\text{D}_3$ в обеих группах представлено на Рисунке 13.

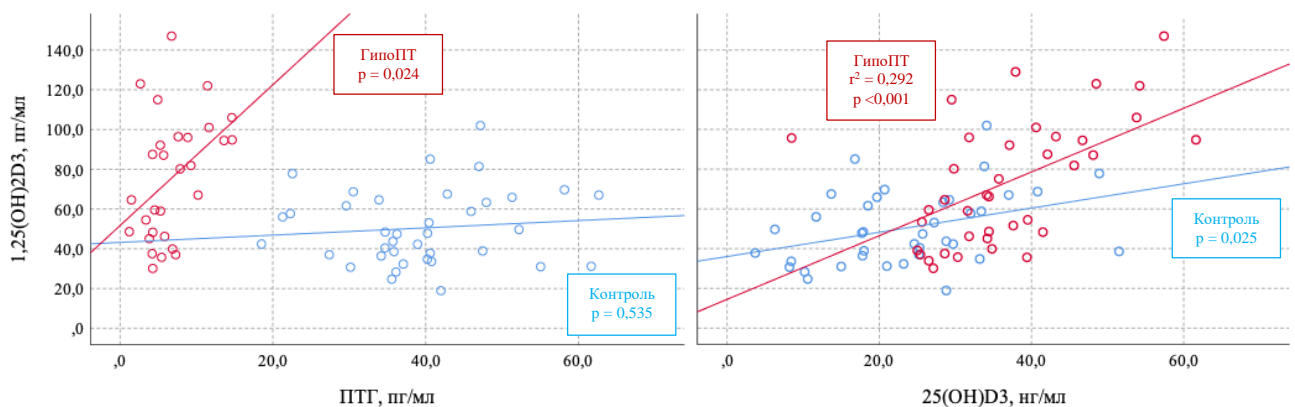


Рисунок 13. Парные линейные зависимости концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ от значений ПТГ и $25(\text{OH})\text{D}_3$ в группах ГипоПТ ($n = 38$) и сравнения ($n = 38$).

Красными элементами представлены результаты для группы ГипоПТ, синими – для группы сравнения. Для зависимости $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ от ПТГ в исследуемой группе количество наблюдений составило 29. $|A_s|$ для концентраций $25(\text{OH})\text{D}_3$ в группе ГипоПТ и концентраций ПТГ в группе сравнения составил менее 0,25, для остальных показателей в обеих группах – более 0,25. На графиках указаны значения p для каждой из функций парной линейной регрессии, при p менее 0,001 также указан r^2 . В группе ГипоПТ зависимость $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ от $25(\text{OH})\text{D}_3$ описывалась следующей формулой: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 (\text{нг/мл}) = 14,2 + 1,6 \times \text{концентрация } 25(\text{OH})\text{D}_3 (\text{нг/мл})$, таким образом значения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ выше верхней границы референсного интервала стоит ожидать при значениях $25(\text{OH})\text{D}_3$ выше 32,4 нг/мл. ГипоПТ – гипопаратиреоз, ПТГ – паратиреоидный гормон.

Дополнительно проведено сравнение пациентов с ГипоПТ в зависимости от значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ (подгруппы: <30 нг/мл ($n = 11$), ≥ 30 нг/мл ($n = 27$)). Подгруппы

не отличались ни по биохимическим показателям и ПТГ, ни по характеристикам основного заболевания и принимаемой терапии, ни по половозрастным характеристикам и ИМТ ($p > 0,05$). При этом значения 3-epi-25(OH)D₃ были выше в подгруппе пациентов со значениями 25(OH)D₃ выше 30 нг/мл на уровне статистической тенденции ($p = 0,016$); отличия в концентрациях 1,25(OH)₂D₃ и 24,25(OH)₂D₃ не достигли статистической значимости ($p = 0,057$ для обоих сравнений). Разницы в соотношениях метаболитов витамина D получено не было ($p > 0,05$). При аналогичном сравнении пациентов исследуемой группы по уровню 1,25(OH)₂D₃ (подгруппы: $\leq 66,0$ пг/мл ($n = 18$), $> 66,0$ пг/мл ($n = 20$)) отмечались более высокие концентрации ПТГ, 25(OH)D₃ и 3-epi-25(OH)D₃ ($p = 0,001$ для всех показателей) и более низкие значения 25(OH)D₃/1,25(OH)₂D₃ ($p < 0,001$) у пациентов с концентрацией 1,25(OH)₂D₃ выше референсного интервала. Группа также характеризовалась тенденцией к меньшей продолжительности заболевания и к более высоким концентрациям альбумина ($p = 0,016$ для обоих сравнений); различия в других как лабораторных, так и иных показателях выявлено не было ($p > 0,05$).

Для оценки зависимости изучаемых показателей от статуса компенсации ГипоПТ пациенты основной группы были разделены на компенсированных (к-ГипоПТ) и некомпенсированных (нк-ГипоПТ) на основании значения альбумин-скорректированного кальция (точка деления 2,10 ммоль/л) в соответствии с клиническими рекомендациями [168]. Характеристики пациентов с ГипоПТ в зависимости от статуса компенсации отражены в Таблице 9.

В группу к-ГипоПТ вошли 14 (36,8%) пациентов, в группу нк-ГипоПТ – 24 (63,2%) пациента. Группа к-ГипоПТ на уровне статистической тенденции характеризовалась более высокой принимаемой дозировкой колекальциферола ($p = 0,023$), в остальном группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, этиологии и продолжительности ГипоПТ и получаемой терапии по поводу основного заболевания ($p > 0,05$). Пациент с синдромом Ди Джорджи был отнесен к к-ГипоПТ, а с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа – к нк-ГипоПТ. Пациент, принимающий кальцитриол, был отнесен к нк-ГипоПТ. Из

троих пациентов с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² двое относились к к-ГипоПТ, один – к нк-ГипоПТ.

Таблица 9. Основные характеристики пациентов с ГипоПТ (n = 38) в зависимости от статуса компенсации.

Параметр	к-ГипоПТ (n=14)	нк-ГипоПТ (n=24)	P
Мужской пол	1 (7,1%)	2 (8,3%)	1,000
Возраст, лет	53,6 [45,6; 60,8]	47,7 [38,3; 61,6]	0,560
ИМТ, кг/м ²	30,8 [23,6; 35,7]	27,2 [24,4; 31,5]	0,247
Послеоперационная этиология ГипоПТ	13 (92,9%)	23 (95,8%)	1,000
Продолжительность ГипоПТ, месяцы	59,1 [25,0; 128,3]	67,0 [18,7; 116,8]	0,917
Принимаемая дозировка препаратов кальция в сутки в пересчете на элементарный, мг	2000 [1500; 3000]	2000 [1250; 3000]	0,361
Принимаемая дозировка альфакальцидола в сутки, мкг	2,0 [1,0; 2,3]	1,4 [1,0; 2,0]	0,180
Принимаемая дозировка колекальциферола в сутки, МЕ	2250 [2000; 3200]	1315 [0; 2321]	0,023
Прием препаратов магния	1 (7,1%)	5 (20,8%)	0,383
Прием тиазидных или тиазидоподобных диуретиков	2 (14,3%)	4 (16,7%)	1,000

Примечания: количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Ме [Q1; Q3] (сравнивались с использованием U-критерия Манна-Уитни), качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот (сравнивались с использованием двустороннего точного критерия Фишера). ИМТ – индекс массы тела, ГипоПТ – гипопаратиреоз, к-ГипоПТ – группа компенсированного гипопаратиреоза, нк-ГипоПТ – группа некомпенсированного гипопаратиреоза.

Результаты исследуемых лабораторных и расчетных показателей пациентов с ГипоПТ в зависимости от статуса компенсации представлены в Таблице 10. Группы ожидаемо различались по концентрациям общего и альбумин-скорректированного кальция (p < 0,001). Значения креатинина оказались статистически значимо выше у пациентов к-ГипоПТ (p < 0,001), а рСКФ соответственно различалась на уровне статистической тенденции (p = 0,002).

Различий в уровнях метаболитов витамина D и их соотношений, концентрациях альбумина, фосфора, ПТГ и значениях кальций-фосфорного произведения не было выявлено ($p > 0,05$); более высокие концентрации магния в к-ГипоПТ отмечались на уровне статистической тенденции ($p = 0,050$).

Таблица 10. Результаты исследуемых лабораторных и расчетных показателей пациентов с ГипоПТ ($n = 38$) в зависимости от статуса компенсации.

Параметр	к-ГипоПТ (n=14)	нк-ГипоПТ (n=24)	P	РИ
Креатинин, мкмоль/л	88,9 [83,9; 97,3]	74,1 [68,3; 80,3]	<0,001*	63,0-110,0 (мужчины) 50,0-98,0 (женщины)
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	66 [62; 74]	91 [78; 99]	0,002	-
Альбумин, г/л	45,0 [43,7; 46,7]	43,9 [42,1; 45,3]	0,100	35,0-50,0
Кальций общий, ммоль/л	2,26 [2,25; 2,43]	2,00 [1,84; 2,10]	<0,001*	2,15-2,55
Кальций альбумин- скорректированный, ммоль/л	2,17 [2,14; 2,26]	1,93 [1,74; 2,00]	<0,001*	2,15-2,55
ПТГ, пг/мл	7,3 [5,6; 8,6] (n=11)	4,9 [3,8; 8,9] (n=18)	0,102	15,0-65,0
Фосфор, ммоль/л	1,53 [1,31; 1,64]	1,59 [1,43; 1,91]	0,144	0,74-1,52
Кальций-фосфорное произведение, ммоль ² /л ²	3,27 [3,09; 3,51]	2,99 [2,76; 3,45]	0,120	-
Магний, ммоль/л	0,77 [0,73; 0,84]	0,74 [0,68; 0,78]	0,050	0,7-1,05
25(ОН)D ₃ , нг/мл	33,1 [29,5; 45,6]	35,3 [29,5; 41,1]	0,988	≥30,0
24,25(ОН) ₂ D ₃ , нг/мл	4,35 [2,93; 5,19]	3,71 [2,99; 4,85]	0,709	0,50-5,60
25(ОН)D ₃ /24,25(ОН) ₂ D ₃	8,9 [6,9; 11,5]	9,1 [7,7; 11,1]	0,823	7,0-23,0
1,25(ОН) ₂ D ₃ , пг/мл	81,1 [46,2; 95,7]	62,1 [46,7; 94,1]	0,601	25,0-66,0
25(ОН)D ₃ /1,25(ОН) ₂ D ₃	0,53 [0,39; 0,69]	0,51 [0,44; 0,74]	0,622	-
3-epi-25(ОН)D ₃ , нг/мл	3,61 [2,60; 5,26]	3,11 [2,29; 4,05]	0,152	-

Примечания: количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. * Значимые различия при сравнении между группами (U-критерий Манна-Уитни). ГипоПТ – гипопаратиреоз, к-ГипоПТ – группа компенсированного гипопаратиреоза, нк-ГипоПТ – группа некомпенсированного гипопаратиреоза, РИ – референсный интервал, ПТГ – паратиреоидный гормон, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

В к-ГипоПТ выявлена связь концентраций фосфора и 3-ери-25(ОН)D₃ на уровне статистической тенденции ($r = 0,556$, $p = 0,039$). В остальном в обеих группах не было выявлено значимой корреляции показателей кальция, фосфора, кальций-фосфорного произведения и магния ни с одним из исследуемых метаболитов витамина D, их соотношениями и дозировками принимаемых лекарственных препаратов ($p > 0,05$). В к-ГипоПТ альбумин-скорректированный кальций и магний не коррелировали ни с одним из измеренных лабораторных параметров ($p > 0,05$), а кальций-фосфорное произведение было связано лишь с концентрацией креатинина на уровне тенденции ($r = 0,547$, $p = 0,043$). В нк-ГипоПТ среди связей альбумин-скорректированного кальция, кальций-фосфорного произведения и магния со всеми лабораторными параметрами была выявлена только одна значимая на уровне статистической тенденции: уровней альбумин-скорректированного кальция с фосфором ($r = -0,552$, $p = 0,005$).

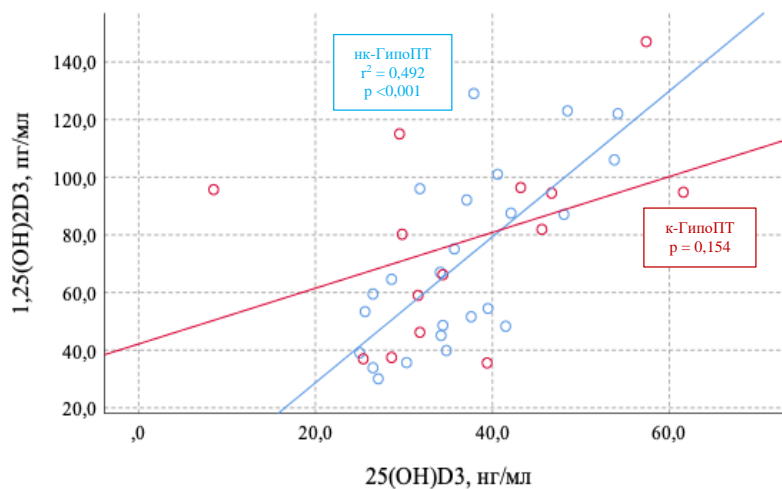


Рисунок 14. Парные линейные зависимости концентрации 1,25(ОН)₂D₃ от 25(ОН)D₃ в группах к-ГипоПТ ($n = 14$) и нк-ГипоПТ ($n = 24$).

Красными элементами представлены результаты для группы к-ГипоПТ, синими – для нк-ГипоПТ. $|A_s|$ для концентраций 25(ОН)D₃ в к-ГипоПТ составил 0,037, для остальных переменных в обеих группах – более 0,25. На графиках указаны значения p для каждой из функций парной линейной регрессии, при p менее 0,001 также указан r^2 . к-ГипоПТ – группа компенсированного гипопаратиреоза, нк-ГипоПТ – группа некомпенсированного гипопаратиреоза.

Группа нк-ГипоПТ характеризовалась линейной связью $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,654$, $p = 0,001$), чего не наблюдалось в группе к-ГипоПТ ($p = 0,240$). нк-ГипоПТ характеризовалась корреляцией $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,656$, $p = 0,001$), в то время как в к-ГипоПТ у данных параметров связь отмечалась на уровне тенденции ($r = 0,670$, $p = 0,009$). Парные линейные зависимости концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ от $25(\text{OH})\text{D}_3$ в группах представлены на Рисунке 14.

3.4 Обсуждение полученных результатов

Половозрастные характеристики исследуемой группы, этиология ГипоПТ, а также доли компенсированных по уровню кальция пациентов и пациентов с гиперфосфатемией в целом согласуются с данными российского регистра. Абсолютные значения кальция, фосфора и магния в крови, а также терапия основного заболевания изучаемой выборки также были близки к таковым в регистре [217]. Эти данные в целом указывают на репрезентативность нашего исследования когорте пациентов с ГипоПТ в Российской Федерации, что является существенным преимуществом. Объем изучаемой группы, учитывая относительную редкость заболевания и поисковый характер исследования и сравнивая с работами других исследуемых групп, оценивается нами как достаточный.

Целевые значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ в настоящей работе были обнаружены больше чем у 70% испытуемых, что несколько выше соответствующего показателя в регистре. Однако эти данные в целом согласуются с литературными, указывающими на достаточные концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ у основной массы пациентов с ГипоПТ на фоне различной терапии [172]. Наиболее очевидным объяснением этого безусловно является прием колекальциферола большинством участников исследования, с другой стороны его дозировки были относительно низкими. Учитывая имеющийся избыток массы тела, обычно требующий больших доз, у подавляющей части пациентов и достаточно низкие уровни витамина D у основной массы участников группы сравнения с аналогичными половозрастными характеристиками и ИМТ, можно предположить, что для ГипоПТ в целом характерны более высокие значения $25(\text{OH})\text{D}$. Это также подтверждается тем, что

большинство пациентов, не принимающих колекальциферол, характеризовалось достаточными значениями витамина D в текущем исследовании. Данная особенность может быть связана со сниженной активацией витамина D и, соответственно, его пониженным расходом. Вместе с тем, наши результаты позволяют предположить, что рекомендуемые в настоящее время дозировки колекальциферола (400-800 МЕ в сутки) в дополнение к активным препаратам витамина D при ГипоПТ [168,202] могут быть недостаточными, и их повышение в проекте обновления клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов [169] выглядит обоснованным. Более высокие дозы колекальциферола могут быть особенно актуальны для пациентов, получающих лечение препаратами ПТГ, так как это лечение в целом ассоциировано с низкими концентрациями 25(OH)D, что обсуждалось в обзорной части.

Наиболее любопытным наблюдением в нашем исследовании стали повышенные значения 1,25(OH)₂D₃ более чем у половины пациентов с ГипоПТ. С одной стороны, очевидным объяснением данного наблюдения является прием активных препаратов витамина D, в том числе альфакальцидола, который конвертируется в кальцитриол после прохождения 25-гидроксирования. С другой, эти результаты противоречат предыдущим исследованиям, демонстрирующим физиологические значения данного показателя на фоне аналогичной терапии [192,193]. Неоспоримым преимуществом нашей работы является использование техники ВЭЖХ-МС/МС и успешное участие лаборатории, проводившей измерения, в системе внешнего контроля качества DEQAS. Отсутствие линейной связи концентрации 1,25(OH)₂D₃ с дозировкой альфакальцидола, указывает на опровержение прямой зависимости показателя только лишь от приема активных препаратов витамина D; у других исследовательских групп были получены противоречивые результаты по данному вопросу [176,179]. В нашей работе участники изучаемой группы характеризовались прямой корреляцией заметной силы концентраций 1,25(OH)₂D₃ с 25(OH)D₃ и тенденцией к связи умеренной силы с ПТГ. Это позволяет предположить сохранную способность к активации витамина D при ГипоПТ даже

при физиологических концентрациях $25(\text{OH})\text{D}_3$, вероятно, зависящую от остаточной секреции ПТГ. Это же подтверждается более низкими значениями $25(\text{OH})\text{D}_3$, ПТГ и более высоким значением $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в группе пациентов с более низкой концентрацией $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, а также отсутствием различий в соотношении $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ по сравнению с контрольной группой. Нами была построена модель, основанная на методе линейной регрессии, позволяющая прогнозировать значения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при ГипоПТ.

Пациенты с ГипоПТ характеризовались более высокими концентрациями $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и соответствующими более низкими значениями $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. С одной стороны, это может указывать на нормальный процесс инактивации витамина D, что подтверждается при интерпретации этих показателей относительно значений $25(\text{OH})\text{D}_3$ и наличием корреляционной связи заметной силы с ним. С другой стороны, при супрафизиологических уровнях активного метаболита стоит ожидать усиления активности 24-гидроксилирования [47], однако разницы в концентрации $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при разделении групп по уровню $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ нами выявлено не было. Различия в 3-эпи- $25(\text{OH})\text{D}_3$ между исследуемыми группами соответствовали наблюдаемым различиям в уровнях $25(\text{OH})\text{D}_3$, доли 3-эпимера в общей концентрации метаболита также были сопоставимы. Насколько нам известно, настоящее исследование является первым, описывающим процессы инактивации и эпитеризации витамина D при ГипоПТ.

Несмотря на прием лекарственной терапии в целом в указанных в клинических рекомендациях дозах большая часть пациентов не достигла компенсации заболевания по уровню кальция. Более половины пациентов также характеризовались гиперфосфатемией, которая в сочетании с супрафизиологическими уровнями $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ может указывать на избыточность используемых дозировок препаратов витамина D. Данное наблюдение подчеркивает важность персонализированного подхода к терапии ГипоПТ и необходимость смещения баланса в сторону препаратов кальция в ряде случаев. Тенденция к статистически значимому различию в концентрации магния и в принимаемой дозе колекальциферола между группами нк-ГипоПТ и к-ГипоПТ

подчеркивает важность этих составляющих ведения пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями.

Мы не обнаружили различий в абсолютных значениях метаболитов витамина D у пациентов с ГипоПТ в зависимости от статуса компенсации. Группа некомпенсированных пациентов также не характеризовалась особыми корреляционными связями, позволяющими предположить существенные нарушения метаболизма витамина D у данной когорты пациентов. Вместе с тем, обращает на себя внимание то, что в нк-ГипоПТ наблюдалась заметная корреляционная связь $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, чего не было у компенсированных пациентов. Это позволяет предположить прямое влияние гипокальциемии без участия ПТГ на процесс активации витамина D, что было продемонстрировано ранее как при ГипоПТ [178], так и в целом в фундаментальных исследованиях по изучению метаболизма витамина D [48]. В целом же, мы предполагаем, что особенности метаболизма витамина D не являются распространенным препятствием к достижению компенсации заболевания.

Важно подчеркнуть, что нами не были обнаружены значимые связи показателей витамина D с маркерами компенсации заболевания в принципе. В ходе настоящего исследования нам не были доступны значения кальциурии, в связи с чем мы не имели возможности оценить диагностическую ценность концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ как маркера отсутствия гиперкальциурии, предложенную другой исследовательской группой и упомянутую в обзоре [179]. Вместе с тем, считается, что гиперкальциемия является существенным фактором риска гиперкальциурии [218]. В нашем исследовании значения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ выше 33 пг/мл наблюдались даже при достаточно низких уровнях кальция в крови, в связи с чем можно предположить, что диагностическая ценность $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в отношении гиперкальциурии не подтвердилась бы.

В рамках данной работы проведена первая комплексная оценка метаболизма витамина D при ГипоПТ. Мы трактуем наши результаты, как не показавшие целесообразность определения широкого спектра метаболитов витамина D при ведении пациентов с ГипоПТ в клинической практике. Вместе с тем такие

наблюдения как преимущественно нормальные значения $25(\text{OH})\text{D}_3$, супрафизиологические концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, повышенная продукция $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у больных ГипоПТ по сравнению с условно здоровыми лицами, которые могут быть следствием как проводимой терапии, так и патофизиологии заболевания, требуют подтверждения и однозначно дальнейшего изучения в крупных проспективных контролируемых исследованиях. Оценка связи параметров метаболизма витамина D с осложнениями и исходами заболевания позволит определить истинную роль витамина D в течении и лечении ГипоПТ.

Ограничения исследования

Наше исследование имело ряд существенных ограничений. В первую очередь стоит отменить ретроспективный сбор части информации, в том числе о принимаемой терапии на момент сдачи биоматериала. Другим ограничением, относящимся к многим исследованиям в области ГипоПТ, является содержание колекальциферола в большинстве препаратов карбоната кальция – наиболее распространенном виде данных препаратов, что затрудняет оценку истинного потребления препаратов витамина D; однако, стоит отметить, что нами это учитывалось в настоящем исследовании. Разнородность лекарственной терапии, принимаемой исследуемой группой, также ограничивает однозначную трактовку полученных результатов. Отсутствие приема препаратов витамина D контрольной группой затрудняет разграничение выявленных различий, связанных с лекарственной терапией, от истинных особенностей, обусловленных заболеванием. Различия в уровнях рСКФ между группами хоть и в рамках нормального диапазона также могли повлиять на полученные результаты. В данной части работы нами не исследовались некоторые существенные показатели как кальций-фосфорного обмена в принципе (например, ФРФ-23, ККС и ФКС), так и системы витамина D в частности (VDBP, свободный витамин D и прочие), что связано с особенностью сбора биоматериала. Ограниченная выборка и эмпирическое определение ее объема могли оказать влияние на выявляемость истинных различий. Динамическая оценка изучаемых показателей в контексте изменения принимаемой терапии также может дать дополнительную информацию

в понимании метаболизма витамина D при ГипоПТ. Отбор участников для группы сравнения без отклонений в значениях ПТГ, кальция и фосфора мог способствовать не репрезентативности контрольной группы общей популяции с аналогичными половозрастными характеристиками. Также асимметричное распределение переменных ограничивает использование моделей, построенных методом линейной регрессии.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кальций и фосфор выполняют важнейшие функции в организме человека. Их обмен регулируется комплексом взаимодействующих между собой факторов. Система витамина D, важной составляющей которой является последовательный многоэтапный метаболизм, представляется ключевым участником кальций-фосфорного гомеостаза наряду с ПТГ и ФРФ-23. Метод ВЖЭХ-МС/МС позволяет наиболее точно определять спектр метаболитов витамина D, что расширяет возможности изучения кальций-фосфорного гомеостаза в целом и метаболизма витамина D в частности. ПГПТ и ГипоПТ – известные нарушения кальций-фосфорного обмена, обусловленные абсолютным избытком и недостатком ПТГ, соответственно. В лечении обоих заболеваний используются препараты витамина D, однако данные относительно его метаболизма при данных патологиях ограничены.

В настоящей работе впервые проведена комплексная оценка метаболизма витамина D при ПГПТ и ГипоПТ. При ПГПТ наблюдаются повышенная активация, пониженная элиминация и интактная инактивация витамина D. Нами было выявлено, что болюсная терапия колекальциферолом приводит к значимому увеличению основного маркера статуса витамина D и не сопровождается стойким клинически значимым изменением биохимических показателей крови и мочи у пациентов с этим заболеванием. В когорте больных ГипоПТ в свою очередь мы наблюдали преимущественно нормальные значения основного циркулирующего метаболита, повышенные концентрации активного метаболита и повышенную продукцию неактивного метаболита на фоне стандартной терапии заболевания по сравнению с условно здоровыми лицами.

Наши результаты требуют подтверждения и, однозначно, дальнейшего изучения в крупных проспективных контролируемых исследованиях. Оценка связи параметров метаболизма витамина D с осложнениями и исходами заболеваний позволит определить истинную роль витамина D в течении и лечении обеих нозологий. В результате это будет способствовать улучшению терапевтических подходов к ПГПТ и ГипоПТ. Вместе с тем на текущем этапе понимания

метаболизма витамина D и его роли в течении обоих заболеваний мы не обнаружили целесообразности определения широкого спектра метаболитов витамина D при рутинном ведении пациентов с ПГПТ и ГипоПТ.

Кроме того, наши наблюдения позволяют предположить отсутствие абсолютной реципрокности регуляции процессов активации и инактивации витамина D, а также роль прямого регуляторного влияния концентрации кальция в крови на метаболизм витамина D, что несколько меняет представление о кальций-фосфорном гомеостазе в целом.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ПГПТ без выраженной гиперкальциемии по сравнению с условно здоровыми лицами вне приема препаратов витамина D характеризуются более высокими значениями $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и сопоставимыми уровнями других метаболитов витамина D и их соотношений, косвенно отражающих активность основных ферментов метаболизма витамина D. Сниженные концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ широко распространены (56,5-89,7%) среди данной когорты пациентов.
2. Однократный прием 150 000 МЕ колекальциферола пациентами с ПГПТ без выраженной гиперкальциемии не приводит к усугублению гиперкальциемии также, как и к другим стойким клинически значимым изменениям в биохимических показателях крови и мочи и уровнях ПТГ и ФРФ-23 в крови в течение недели после приема; явные биохимические предпосылки к их развитию на более поздних сроках отсутствуют. В ряде случаев (8,0-39,7%) может наблюдаться клинически значимое транзиторное повышение содержания фосфора в крови, предикторов которого в данной работе выявить не удалось.
3. На фоне однократного приема 150 000 МЕ колекальциферола пациенты с ПГПТ без выраженной гиперкальциемии характеризуются большей активацией, меньшей эимеризацией и схожей инактивацией витамина D по сравнению с условно здоровыми лицами. Данная терапия к седьмому дню после приема приводит к увеличению концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ на 14,5-18,5 нг/мл у указанных пациентов.
4. Пациенты с ГипоПТ, получающие стандартную лекарственную терапию, в большинстве своем характеризуются целевыми концентрациями $25(\text{OH})\text{D}_3$, супрафизиологическими значениями $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и повышенной продукцией $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ по сравнению с условно здоровыми лицами, что может быть обусловлено как проводимой терапией, так и патофизиологией заболевания.
5. Особенности метаболизма витамина D не являются распространенным препятствием к достижению компенсации ГипоПТ. Некомпенсированная

гипокальциемия при ГипоПТ ассоциирована со взаимосвязью концентраций $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, вероятно, за счет прямого влияния концентрации кальция в крови на процесс активации витамина D.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае недоступности определения концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ у пациентов с ПГПТ значения фосфора и ПТГ в крови могут использоваться в качестве предикторов данного показателя.
2. Рутинное определение спектра метаболитов витамина D при ведении пациентов с ПГПТ и ГипоПТ не рекомендовано.
3. Пациентам с ПГПТ и выраженной гиперкальциемией ($\geq 3,00$ ммоль/л) болюсный прием колекальциферола в дозе 150 000 МЕ и выше не рекомендован в связи с наличием биохимических предпосылок к возможному усугублению гиперкальциемии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

1(OH)D – 1-гидроксивитамин D, альфакальцидол

1,25(OH)₂D – 1,25-дигидроксивитамин D, кальцитриол

1,24,25(OH)₃D – 1,24,25-тригидроксивитамин D

25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, кальцидиол

24,25(OH)₂D – 24,25-дигидроксивитамин D

3-epi-25(OH)D – 3-эпи-25-гидроксивитамин D

3-epi-1,25(OH)₂D – 3-эпи-1,25-дигидроксивитамин D

95% ДИ – 95% доверительный интервал

ВЭЖХ-МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с тандемным масс-спектрометрическим детектированием

ГипоПТ – гипопаратиреоз

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

к-ГипоПТ – группа компенсированного гипопаратиреоза

ККС – кальций-креатининовое соотношение

МЕ – международных единиц

ММР – мониторинг множественных реакций

нк-ГипоПТ – группа некомпенсированного гипопаратиреоза.

ОЩЖ – околощитовидная(-ые) железа(-ы)

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон

РИ – референсный интервал

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФКС – фосфор-креатининовое соотношение

ФРФ-23 – фактор роста фибробластов 23

СЕ – collision energy, энергия соударений

СХР – collision energy exit potential, потенциал выхода из ячейки соударений

CYP – цитохром P450

DP – declustering potential, потенциал декластеризации

D₂ – эргокальциферол (витамин D₂)

D₃ – колекальциферол (витамин D₃)

FHH – familial hypocalciuric hypercalcemia, семейная гипокальциурическая гиперкальциемия

M – среднее арифметическое значение

MARRS – membrane-associated rapid response steroid binding protein, мембрано-ассоциированный стероидсвязывающий белок быстрого ответа

Max – максимальное значение

Me – медиана

Min – минимальное значение

pre-D₃ – пре-витамин D₃

pro-D₂ – эргостерол, про-витамин D₂

pro-D₃ – 7-дегидрохолестерол, про-витамин D₃

Q1 – первый квартиль

Q3 – третий квартиль

RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B

t_R – retention time, ожидаемое время удерживания компонентов

TransCon PTH – палопегтерипаратид

UVB – ultraviolet B, ультрафиолет B

VDBP – vitamin D-binding protein, витамин D-связывающий белок

VDDR – vitamin D-dependent rickets, витамин D-зависимый рахит

VDR – vitamin D receptor, рецептор витамина D

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bilezikian, J. et al. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism // Williams Textbook of Endocrinology. — 15th ed. — Philadelphia: Elsevier, 2024. — P. 1171–1226.
2. Raue, F. et al. The Role of the Extracellular Calcium-Sensing Receptor in Health and Disease // Exp Clin Endocrinol Diabetes. — 2006. — Vol. 114, № 8. — P. 397–405.
3. Murray, S.L., Wolf, M. Calcium and Phosphate Disorders: Core Curriculum 2024 // American Journal of Kidney Diseases. — 2024. — Vol. 83, № 2. — P. 241–256.
4. Agoro, R., White, K.E. Regulation of FGF23 Production and Phosphate Metabolism by Bone-Kidney Interactions // Nat Rev Nephrol. — 2023. — Vol. 19, № 3. — P. 185–193.
5. DeLuca, H.F. Vitamin D: Historical Overview // Vitam Horm. — Academic Press, 2016. — Vol. 100. — P. 1–20.
6. PubChem [Электронный ресурс]. — URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения: 07.06.2024).
7. Phillips, K.M. et al. Vitamin D4 in Mushrooms // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, № 8. — P. e40702.
8. Napoli, J.L. et al. Synthesis of Vitamin D5: Its Biological Activity Relative to Vitamins D3 and D2 // Arch Biochem Biophys. — 1979. — Vol. 197, № 1. — P. 119–125.
9. Holick, M.F. Vitamin D // Totowa, NJ: Humana Press. — 1999.
10. Holick, M.F. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol Metab. — 2011. — Vol. 96, № 7. — P. 1911–1930.

11. Cui, A. et al. Global and Regional Prevalence of Vitamin D Deficiency in Population-Based Studies from 2000 to 2022: A Pooled Analysis of 7.9 Million Participants // *Front Nutr.* — 2023. — Vol. 10. — P. 1070808.
12. Lips, P. Worldwide Status of Vitamin D Nutrition // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* — 2010. — Vol. 121, № 1–2. — P. 297–300.
13. Smirnova, D.V. et al. Vitamin D Status of the Russian Adult Population from 2013 to 2018 // *Sci Rep.* — 2022. — Vol. 12, № 1. — P. 16604.
14. Суплотова, Л.А. и соавт. 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.
15. Суплотова, Л.А. и соавт. 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.
16. Pludowski, P. et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement // *Nutrients.* — 2022. — Vol. 14, № 7. — P. 1483.
17. Rizzoli, R. 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. — Vol. 29, № 4. — P. 305–313.
18. Cesareo, R. 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. — Vol. 10, № 5. — P. 546.

19. Пигарова, Е.А. и соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы Эндокринологии. — 2016. — Т. 62, № 4. — С. 60–84.
20. Caillet, P. et al. Increase of Vitamin D Assays Prescriptions and Associated Factors: A Population-Based Cohort Study // Scientific Reports. — 2017. — Vol. 7, № 1. — P. 1–7.
21. Rooney, M.R. et al. Trends in Use of High-Dose Vitamin D Supplements Exceeding 1000 or 4000 International Units Daily, 1999–2014 // JAMA. — 2017. — Vol. 317, № 23. — P. 2448–2450.
22. Giustina, A. et al. Controversies in Vitamin D: A Statement from the Third International Conference // JBMR Plus. — 2020. — Vol. 4, № 12. — P. e10417.
23. Demay, M.B. et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol Metab. — 2024. — Vol. 109, № 8. — P. 1907–1947.
24. Дедов, И. и соавт. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D // Остеопороз и остеопатии. — 2022. — Т. 24, № 4. — С. 4–26.
25. Prabhu, A.V. et al. DHCR7: A Vital Enzyme Switch Between Cholesterol and Vitamin D Production // Prog Lipid Res. — 2016. — Vol. 64. — P. 138–151.
26. Prabhu, A.V. et al. Cholesterol-Mediated Degradation of 7-Dehydrocholesterol Reductase Switches the Balance from Cholesterol to Vitamin D Synthesis // J Biol Chem. — 2016. — Vol. 291, № 16. — P. 8363.
27. Holick, M.F. et al. Photosynthesis of Previtamin D3 in Human Skin and the Physiologic Consequences // Science. — 1980. — Vol. 210, № 4466. — P. 203–205.

28. Wacker, M., Holick, M.F. Sunlight and Vitamin D: A Global Perspective for Health // *Dermatoendocrinol.* — 2013. — Vol. 5, № 1. — P. 51–108.
29. Tian, X.Q., Holick, M.F. Catalyzed Thermal Isomerization Between Previtamin D₃ and Vitamin D₃ via β -Cyclodextrin Complexation // *Journal of Biological Chemistry.* — 1995. — Vol. 270, № 15. — P. 8706–8711.
30. Jäpelt, R.B., Jakobsen, J. Vitamin D in Plants: A Review of Occurrence, Analysis, and Biosynthesis // *Front Plant Sci.* — 2013. — Vol. 4, № MAY. — P. 50324.
31. Borel, P., Caillaud, D., Cano, N.J. Vitamin D Bioavailability: State of the Art // *Crit Rev Food Sci Nutr.* — 2015. — Vol. 55, № 9. — P. 1193–1205.
32. Mawer, E.B. et al. The Distribution and Storage of Vitamin D and Its Metabolites in Human Tissues // *Clin Sci.* — 1972. — Vol. 43, № 3. — P. 413–431.
33. Rosenstreich, S.J., Rich, C., Volwiler, W. Deposition in and Release of Vitamin D₃ from Body Fat: Evidence for a Storage Site in the Rat // *J Clin Invest.* — 1971. — Vol. 50, № 3. — P. 679–687.
34. Abboud, M. et al. Evidence for a Specific Uptake and Retention Mechanism for 25-Hydroxyvitamin D (25OHD) in Skeletal Muscle Cells // *Endocrinology.* — 2013. — Vol. 154, № 9. — P. 3022–3030.
35. Wortsman, J. et al. Decreased Bioavailability of Vitamin D in Obesity // *American Journal of Clinical Nutrition.* — 2000. — Vol. 72, № 3. — P. 690–693.
36. Cheng, J.B. et al. De-Orphanization of Cytochrome P450 2R1: a Microsomal Vitamin D 25-Hydroxylase // *Journal of Biological Chemistry.* — 2003. — Vol. 278, № 39. — P. 38084–38093.
37. Strushkevich, N. et al. Structural Analysis of CYP2R1 in Complex with Vitamin D₃ // *J Mol Biol.* — 2008. — Vol. 380, № 1. — P. 95–108.

38. Roizen, J.D. et al. Decreased Serum 25-Hydroxyvitamin D in Aging Male Mice Is Associated With Reduced Hepatic Cyp2r1 Abundance // *Endocrinology*. — 2018. — Vol. 159, № 8. — P. 3083–3089.
39. Roizen, J.D. et al. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D // *Journal of Bone and Mineral Research*. — 2019. — Vol. 34, № 6. — P. 1068–1073.
40. Aatsinki, S.M. et al. Fasting-Induced Transcription Factors Repress Vitamin D Bioactivation, a Mechanism for Vitamin D Deficiency in Diabetes // *Diabetes*. — 2019. — Vol. 68, № 5. — P. 918–931.
41. Sawada, N. et al. Metabolism of Vitamin D(3) by Human CYP27A1 // *Biochem Biophys Res Commun*. — 2000. — Vol. 273, № 3. — P. 977–984.
42. Jones, G., Prosser, D.E., Kaufmann, M. Cytochrome P450-Mediated Metabolism of Vitamin D // *J Lipid Res*. — 2014. — Vol. 55, № 1. — P. 13–31.
43. Jones, G., Kottler, M.L., Schlingmann, K.P. Genetic Diseases of Vitamin D Metabolizing Enzymes // *Endocrinol Metab Clin North Am*. — 2017. — Vol. 46, № 4. — P. 1095–1117.
44. Bailie, G.R., Johnson, C.A. Comparative Review of the Pharmacokinetics of Vitamin D Analogues // *Semin Dial*. — 2002. — Vol. 15, № 5. — P. 352–357.
45. Takeyama, K.I. et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1 α -Hydroxylase and Vitamin D Synthesis // *Science*. — 1997. — Vol. 277, № 5333. — P. 1827–1830.
46. Fraser, D.R., Kodicek, E. Unique Biosynthesis by Kidney of a Biologically Active Vitamin D Metabolite // *Nature*. — 1970. — Vol. 228, № 5273. — P. 764–766.
47. Bikle, D.D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications // *Chem Biol*. — 2014. — Vol. 21, № 3. — P. 319–329.
48. Bikle, D.D., Murphy, E.W., Rasmussen, H. The Ionic Control of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Synthesis in Isolated Chick Renal Mitochondria. The Role

- of Calcium as Influenced by Inorganic Phosphate and Hydrogen-Ion // *J Clin Invest.* — 1975. — Vol. 55, № 2. — P. 299–304.
49. Adams, J.S. et al. Metabolism of 25-Hydroxyvitamin D₃ by Cultured Pulmonary Alveolar Macrophages in Sarcoidosis // *J Clin Invest.* — 1983. — Vol. 72, № 5. — P. 1856–1860.
 50. Bikle, D.D., Patzek, S., Wang, Y. Physiologic and Pathophysiologic Roles of Extra Renal CYP27b1: Case Report and Review // *Bone Rep.* — 2018. — Vol. 8. — P. 255–267.
 51. Overbergh, L. et al. Identification and Immune Regulation of 25-Hydroxyvitamin D-1- α -Hydroxylase in Murine Macrophages // *Clin Exp Immunol.* — 2000. — Vol. 120, № 1. — P. 139–146.
 52. Jones, G., Prosser, D.E., Kaufmann, M. 25-Hydroxyvitamin D-24-Hydroxylase (CYP24A1): Its Important Role in the Degradation of Vitamin D // *Arch Biochem Biophys.* — 2012. — Vol. 523, № 1. — P. 9–18.
 53. Prosser, D.E. et al. Single A326G Mutation Converts Human CYP24A1 from 25-OH-D₃-24-Hydroxylase into -23-Hydroxylase, Generating 1 α ,25-(OH)₂D₃-26,23-Lactone // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 2007. — Vol. 104, № 31. — P. 12673–12678.
 54. Cappellani, D. et al. Hereditary Hypercalcemia Caused by a Homozygous Pathogenic Variant in the CYP24A1 Gene: A Case Report and Review of the Literature // *Case Rep Endocrinol.* — 2019. — Vol. 2019. — P. 4982621.
 55. Jones, G., Kaufmann, M. Diagnostic Aspects of Vitamin D: Clinical Utility of Vitamin D Metabolite Profiling // *JBM R Plus.* — 2021. — Vol. 5, № 12. — P. e10581.
 56. Molnár, F. et al. 1 α ,25(OH)₂-3-epi-Vitamin D₃, a Natural Physiological Metabolite of Vitamin D₃: Its Synthesis, Biological Activity and Crystal Structure with Its Receptor // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, № 3. — P. e18124.

57. Kamao, M. et al. C-3 Epimerization of Vitamin D3 Metabolites and Further Metabolism of C-3 Epimers: 25-Hydroxyvitamin D3 Is Metabolized to 3-epi-25-Hydroxyvitamin D3 and Subsequently Metabolized Through C-1 α or C-24 Hydroxylation // *J Biol Chem.* — 2004. — Vol. 279, № 16. — P. 15897–15907.
58. Astecker, N. et al. 1 α ,25-Dihydroxy-3-epi-Vitamin D3 a Physiological Metabolite of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3: Its Production and Metabolism in Primary Human Keratinocytes // *Mol Cell Endocrinol.* — 2000. — Vol. 170, № 1–2. — P. 91–101.
59. Singh, R.J. et al. C-3 Epimers Can Account for a Significant Proportion of Total Circulating 25-Hydroxyvitamin D in Infants, Complicating Accurate Measurement and Interpretation of Vitamin D Status // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2006. — Vol. 91, № 8. — P. 3055–3061.
60. Granado Lorenzo, F. et al. Serum Levels of 3-epi-25-OH-D3 During Hypervitaminosis D in Clinical Practice // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* — 2012. — Vol. 97, № 12. — P. E2266-2270.
61. Slominski, A.T. et al. The Role of CYP11A1 in the Production of Vitamin D Metabolites and Their Role in the Regulation of Epidermal Functions // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2014. — Vol. 144 Pt A. — P. 28–39.
62. Giustina, A. et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows // *Endocr Rev.* — 2024. — Vol. 45, № 5. — P. 625-654.
63. Tuckey, R.C. et al. Lumisterol Is Metabolized by CYP11A1: Discovery of a New Pathway // *Int J Biochem Cell Biol.* — 2014. — Vol. 55. — P. 24–34.
64. Roizen, J.D. et al. CYP3A4 Mutation Causes Vitamin D-Dependent Rickets Type 3 // *J Clin Invest.* — 2018. — Vol. 128, № 5. — P. 1913–1918.
65. Saponaro, F., Saba, A., Zucchi, R. An Update on Vitamin D Metabolism // *International Journal of Molecular Sciences.* — 2020. — Vol. 21, № 18. — P. 6573.

66. JCTLM Database [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.jctlmdb.org/#/app/home> (дата обращения: 19.06.2024).
67. Vitamin D Standardization-Certification Program | CSP | CDC [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.cdc.gov/clinical-standardization-programs/php/vitamin-d/> (дата обращения: 20.06.2024).
68. DEQAS - Participant Portal [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.deqas.org/> (дата обращения: 23.05.2024).
69. Lenherr-Taube, N. et al. Mild Idiopathic Infantile Hypercalcemia—Part 1: Biochemical and Genetic Findings // J Clin Endocrinol Metab. — 2021. — Vol. 106, № 10. — P. 2915–2937.
70. Lenherr-Taube, N. et al. Mild Idiopathic Infantile Hypercalcemia—Part 2: A Longitudinal Observational Study // J Clin Endocrinol Metab. — 2021. — Vol. 106, № 10. — P. 2938–2948.
71. Cavalier, E. et al. Simultaneous Measurement of 25(OH)-Vitamin D and 24,25(OH)₂-Vitamin D to Define Cut-Offs for CYP24A1 Mutation and Vitamin D Deficiency in a Population of 1200 Young Subjects // Clin Chem Lab Med. — 2020. — Vol. 58, № 2. — P. 197–201.
72. Tebben, P.J., Singh, R.J., Kumar, R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment // Endocr Rev. — 2016. — Vol. 37, № 5. — P. 521–547.
73. Kaufmann, 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. — Vol. 99, № 7. — P. 2567–2574.
74. Mendel, C.M. The Free Hormone Hypothesis: A Physiologically Based Mathematical Model // Endocr Rev. — 1989. — Vol. 10, № 3. — P. 232–274.

75. Chun, R.F. et al. Vitamin D and DBP: The Free Hormone Hypothesis Revisited // J Steroid Biochem Mol Biol. — 2014. — Vol. 144 Pt A, № PART A. — P. 132–137.
76. Powe, C.E. et al. Vitamin D–Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans // New England Journal of Medicine. — 2013. — Vol. 369, № 21. — P. 1991–2000.
77. Bouillon, R. et al. Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview // Front Endocrinol (Lausanne). — 2020. — Vol. 10. — P. 484325.
78. Ishimine, N. et al. Development of Free 25-Hydroxyvitamin D3 Assay Method Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry // Biosci Rep. — 2022. — Vol. 42, № 10. — P. BSR20221326.
79. Procsal, D., Okamura, W., Norman, A. Structural Requirements for the Interaction of 1 alpha, 25-(OH)₂-Vitamin D₃ with Its Chick Intestinal Receptor System // Journal of Biological Chemistry. — 1975. — Vol. 250, № 21. — P. 8382–8388.
80. Ding, N. et al. A Vitamin D Receptor/SMAD Genomic Circuit Gates Hepatic Fibrotic Response // Cell. — 2013. — Vol. 153, № 3. — P. 601–613.
81. Malloy, P.J., Pike, J.W., Feldman, D. The Vitamin D Receptor and the Syndrome of Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin D-Resistant Rickets // Endocr Rev. — 1999. — Vol. 20, № 2. — P. 156–188.
82. Christakos, S. Recent Advances in Our Understanding of 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) Regulation of Intestinal Calcium Absorption // Archives of Biochemistry and Biophysics. — 2012. — Vol. 523, № 1. — P. 73–76.
83. Fujita, H. et al. Tight Junction Proteins Claudin-2 and -12 Are Critical for Vitamin D-Dependent Ca²⁺ Absorption Between Enterocytes // Mol Biol Cell. — 2008. — Vol. 19, № 5. — P. 1912–1921.

84. Karbach, U. Paracellular Calcium Transport Across the Small Intestine // *Journal of Nutrition*. — 1992. — Vol. 122, № 3 SUPPL. — P. 672–677.
85. Hernando, N. et al. 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ Stimulates Active Phosphate Transport but Not Paracellular Phosphate Absorption in Mouse Intestine // *J Physiol*. — 2021. — Vol. 599, № 4. — P. 1131–1150.
86. Saito, H. et al. Circulating FGF-23 Is Regulated by 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ and Phosphorus in Vivo // *J Biol Chem*. — 2005. — Vol. 280, № 4. — P. 2543–2549.
87. Verlinden, L., Carmeliet, G. Integrated View on the Role of Vitamin D Actions on Bone and Growth Plate Homeostasis // *JBMR Plus*. — 2021. — Vol. 5, № 12. — P. e10577.
88. Nemere, I. et al. Identification of a Specific Binding Protein for 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ in Basal-Lateral Membranes of Chick Intestinal Epithelium and Relationship to Transcaltachia // *J Biol Chem*. — 1994. — Vol. 269, № 38. — P. 23750–23756.
89. Buitrago, C., Pardo, V.G., Boland, R. Role of VDR in 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃-Dependent Non-Genomic Activation of MAPKs, Src and Akt in Skeletal Muscle Cells // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. — 2013. — Vol. 136. — P. 125–130.
90. Bouillon, R. et al. The Health Effects of Vitamin D Supplementation: Evidence from Human Studies // *Nature Reviews Endocrinology*. — 2022. — Vol. 18, № 2. — P. 96–110.
91. Bouillon, R. et al. Skeletal and Extraskkeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions // *Endocrine Reviews*. — 2019. — Vol. 40, № 4. — P. 1109–1151.

92. Дедов, И.И. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза у взрослых пациентов // Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 16, № 4. — С. 5–54.
93. Клинические рекомендации “Первичный гиперпаратиреоз” [Электронный ресурс]. — 2021. — URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/88> (дата обращения: 23.05.2024).
94. Saliba, W. et al. Vitamin D Status in Primary Hyperparathyroidism // Eur J Intern Med. — 2012. — Vol. 23, № 1. — P. 88–92.
95. Nevo-Shor, A. et al. Seasonal Changes in Serum Calcium, PTH and Vitamin D Levels in Patients with Primary Hyperparathyroidism // Bone. — 2016. — Vol. 89. — P. 59–63.
96. Silverberg, S.J. et al. The Effects of Vitamin D Insufficiency in Patients with Primary Hyperparathyroidism // Am J Med. — 1999. — Vol. 107, № 6. — P. 561–567.
97. Farahnak, P. et al. Mild Primary Hyperparathyroidism: Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Risk Markers // J Clin Endocrinol Metab. — 2011. — Vol. 96, № 7. — P. 2112–2118.
98. Viccica, G. et al. Impact of Vitamin D Deficiency on the Clinical and Biochemical Phenotype in Women with Sporadic Primary Hyperparathyroidism // Endocrine. — 2017. — Vol. 55, № 1. — P. 256–265.
99. Şengül Ayçiçek, G. et al. The Impact of Vitamin D Deficiency on Clinical, Biochemical and Metabolic Parameters in Primary Hyperparathyroidism // Endocrinol Diabetes Nutr. — 2022. — Vol. 70, № 1. — P. 56–62.
100. Lin, X. et al. Clinical Characteristics of Primary Hyperparathyroidism: 15-Year Experience of 457 Patients in a Single Center in China // Front Endocrinol (Lausanne). — 2021. — Vol. 12. — P. 602221.

101. Boudou, P., et al. A very high incidence of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism // J Endocrinol Invest. — 2006. — Vol. 29, № 6. — P. 511–515.
102. Moosgaard, B., et al. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism // Clin Endocrinol (Oxf). — 2005. — Vol. 63, № 5. — P. 506–513.
103. Norman, J., Goodman, A., Politz, D. Calcium, Parathyroid Hormone, and Vitamin D in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Normograms Developed from 10000 Cases // Endocrine Practice. — 2011. — Vol. 17, № 3. — P. 384–394.
104. Tassone, F., et al. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism: a Southern European perspective // Clin Endocrinol (Oxf). — 2013. — Vol. 79, № 6. — P. 784–790.
105. Castellano, E., et al. Sex difference in the clinical presentation of primary hyperparathyroidism: Influence of menopausal status // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2017. — Vol. 102, № 11. — P. 4148–4152.
106. Mokrysheva, N.G., et al. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update // Front Endocrinol (Lausanne). — 2023. — Vol. 14. — P. 1203437.
107. Walker, M.D., Bilezikian, J.P. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship // Endocrine. — 2017. — Vol. 55, № 1. — P. 3–5.
108. Суплотова, Л.А., и соавт. Гиперпаратиреоз и витамин D: сложности взаимоотношений // Остеопороз и остеопатии. — 2022. — Т. 25, № 1. — С. 23–28.
109. Moosgaard, B., et al. Vitamin D metabolites and skeletal consequences in primary hyperparathyroidism // Clin Endocrinol (Oxf). — 2008. — Vol. 68, № 5. — P. 707–715.

110. Christensen, M.H.E., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D and the Vitamin D Receptor Gene Polymorphism Apa1 Influence Bone Mineral Density in Primary Hyperparathyroidism // PLoS One. — 2013. — Vol. 8, № 2. — P. e56019.
111. Silverberg, S.J., et al. A 10-Year Prospective Study of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery // New England Journal of Medicine. — 1999. — Vol. 341, № 17. — P. 1249–1255.
112. Moosgaard, B., et al. Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels in primary hyperparathyroidism depend on sex, body mass index, plasma phosphate and renal function // Clin Endocrinol (Oxf). — 2007. — Vol. 66, № 1. — P. 35–42.
113. Bevilacqua, M., et al. Different vitamin D substrate-product relationship after oral vitamin D supplementation in familial benign hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and healthy controls // Eur J Endocrinol. — 2011. — Vol. 164, № 5. — P. 833–838.
114. Kabadi, U.M. Low 25-Hydroxyvitamin D in Primary Hyperparathyroidism: Enhanced Conversion Into 1,25-Hydroxyvitamin D May Not Be “True” Deficiency // JBMR Plus. — 2020. — Vol. 4, № 11. — P. e10415.
115. Meng, L., et al. Total and free vitamin D metabolites in patients with primary hyperparathyroidism // J Endocrinol Invest. — 2022. — Vol. 45, № 2. — P. 301–307.
116. Sum, M., et al. Brown tumors of primary hyperparathyroidism may be a source of extrarenal 1,25-dihydroxyvitamin D production // Endocrine. — 2018. — Vol. 60, № 3. — P. 524–527.
117. Christensen, S.E., et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in familial hypocalciuric hypercalcemia and primary hyperparathyroidism // Eur J Endocrinol. — 2008. — Vol. 159, № 6. — P. 719–727.

118. Clements, M.R., et al. Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism // Clin Sci. — 1987. — Vol. 73, № 6. — P. 659–664.
119. Clements, M.R., et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency // Clin Endocrinol (Oxf). — 1992. — Vol. 37, № 1. — P. 17–27.
120. Wang, X., et al. 25-hydroxyvitamin D and Vitamin D binding protein levels in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy // Front Endocrinol (Lausanne). — 2019. — Vol. 10. — P. 171.
121. Santos, L.M., et al. Concentrations of total, bioavailable, and free 25OHD in individuals with and without primary hyperparathyroidism and their correlations to DXA and trabecular bone score // Arch Endocrinol Metab. — 2023. — Vol. 67, № 2. — P. 242–250.
122. Wang, X., et al. Vitamin D-binding protein levels in female patients with primary hyperparathyroidism // Endocrine Practice. — 2013. — Vol. 19, № 4. — P. 609–613.
123. Wang, X., Shapses, S.A., Al-Hraishawi, H. Free and bioavailable 25-hydroxyvitamin D levels in patients with primary hyperparathyroidism // Endocrine Practice. — 2017. — Vol. 23, № 1. — P. 66–71.
124. Meng, L., et al. Lower total 25-hydroxyvitamin D but no difference in calculated or measured free 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with primary hyperparathyroidism // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. — 2020. — Vol. 199. — P. 105616.
125. Battista, C., et al. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism: effect of genetic background // Endocrine. — 2017. — Vol. 55, № 1. — P. 266–272.
126. Wang, X., et al. Low free (but not total) 25-hydroxyvitamin D levels in subjects with normocalcemic hyperparathyroidism // Endocrine Practice. — 2020. — Vol. 26, № 2. — P. 174–178.

127. Hoong, C.W.S., et al. Natural history and complications of normocalcemic hyperparathyroidism: a retrospective cohort study // *JBMR Plus*. — 2024. — Vol. 8, № 7. — P. ziae074.
128. Özbey, N., et al. Correlations between vitamin D status and biochemical/clinical and pathological parameters in primary hyperparathyroidism // *World J Surg*. — 2006. — Vol. 30, № 3. — P. 321–326.
129. Walker, M.D., et al. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: Effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2015. — Vol. 100, № 9. — P. 3443–3451.
130. Palermo, A., et al. Clinical, biochemical, and radiological profile of normocalcemic primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2020. — Vol. 105, № 7. — P. dgaa174.
131. Kaderli, R.M., et al. Factors influencing pre-operative urinary calcium excretion in primary hyperparathyroidism // *Clin Endocrinol (Oxf)*. — 2017. — Vol. 87, № 1. — P. 97–102.
132. Lee, J.H., et al. Skeletal effects of vitamin D deficiency among patients with primary hyperparathyroidism // *Osteoporosis International*. — 2017. — Vol. 28, № 5. — P. 1667–1674.
133. Walker, M.D., et al. Effect of concomitant vitamin D deficiency or insufficiency on lumbar spine volumetric bone mineral density and trabecular bone score in primary hyperparathyroidism // *Osteoporosis International*. — 2016. — Vol. 27, № 10. — P. 3063–3071.
134. Jayasena, C.N., et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D with circulating PTH, phosphate and calcium in patients with primary hyperparathyroidism // *Clin Endocrinol (Oxf)*. — 2013. — Vol. 78, № 6. — P. 838–843.

135. Stein, E.M., et al. Vitamin D deficiency influences histomorphometric features of bone in primary hyperparathyroidism // *Bone*. — 2011. — Vol. 48, № 3. — P. 557–561.
136. Carnevale, V., et al. Vitamin D status in female patients with primary hyperparathyroidism: Does it play a role in skeletal damage? // *Clin Endocrinol (Oxf)*. — 2004. — Vol. 60, № 1. — P. 81–86.
137. Bandeira, F., et al. Relationship between serum vitamin D status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism // *Endocrine Practice*. — 2002. — Vol. 8, № 4. — P. 266–270.
138. Yamashita, H., et al. Vitamin D status in Japanese patients with hyperparathyroidism: Seasonal changes and effect on clinical presentation // *World Journal of Surgery*. — 2002. — Vol. 26, № 8. — P. 937–941.
139. Sudhaker Rao, D., et al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: Pathogenetic and clinical implications // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2000. — Vol. 85, № 3. — P. 1054–1058.
140. Song, A., et al. Safety and efficacy of common vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D deficiency and insufficiency: a systematic review and meta-analysis // *J Endocrinol Invest*. — 2021. — Vol. 44, № 8. — P. 1667–1677.
141. Loh, H.H., et al. Effect of vitamin D replacement in primary hyperparathyroidism with concurrent vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis // *Minerva Endocrinologica*. — 2019. — Vol. 44, № 2. — P. 221–231.
142. Shah, V.N., et al. Effect of 25(OH)D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH)D, calcium and PTH levels: A meta-analysis and review of literature // *Clin Endocrinol (Oxf)*. — 2014. — Vol. 80, № 6. — P. 797–803.

143. Rolighed, L., et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: A randomized placebo-controlled trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2014. — Vol. 99, № 3. — P. 1072–1080.
144. Rolighed, L., et al. No beneficial effects of vitamin D supplementation on muscle function or quality of life in primary hyperparathyroidism: Results from a randomized controlled trial // *Eur J Endocrinol*. — 2015. — Vol. 172, № 5. — P. 609–617.
145. Pallone, S.G., et al. Vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism: effects on 1,25(OH)₂ vitamin D and FGF23 levels // *Journal of Endocrinological Investigation*. — 2024. — P. 1–8.
146. Lind, L., et al. Treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in patients with mild primary hyperparathyroidism // *Acta Endocrinol (Copenh)*. — 1989. — Vol. 120, № 2. — P. 250–256.
147. Lind, L., et al. Reduction in serum alkaline phosphatase levels by treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in primary and secondary hyperparathyroidism and in euparathyroid individuals // *Scand J Urol Nephrol*. — 1991. — Vol. 25, № 3. — P. 233–236.
148. Lind, L., et al. Hypertension in primary hyperparathyroidism — reduction of blood pressure by long-term treatment with vitamin D (alphacalcidol): a double-blind, placebo-controlled study // *Am J Hypertens*. — 1988. — Vol. 1, № 4. — P. 397–402.
149. Netelenbos, J.C., et al. Absence of effect of 24,25-Dihydroxyvitamin D₃ in primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 1986. — Vol. 63, № 1. — P. 246–248.
150. Unsal, I.O., et al. Preoperative vitamin D levels as a predictor of transient hypocalcemia and hypoparathyroidism after parathyroidectomy // *Sci Rep*. — 2020. — Vol. 10, № 1. — P. 9895.

151. Acharya, R. et al. Vitamin D repletion in primary hyperparathyroid patients undergoing parathyroidectomy leads to reduced symptomatic hypocalcaemia and reduced length of stay: a retrospective cohort study // *Ann R Coll Surg Engl.* — 2022. — Vol. 104, № 1. — P. 41–47.
152. Untch, B.R. et al. Impact of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency on Perioperative Parathyroid Hormone Kinetics and Results in Patients with Primary Hyperparathyroidism // *Surgery.* — 2007. — Vol. 142, № 6. — P. 1022–1026.
153. Redman, C., Bodenner, D., Stack, B. Role of vitamin D deficiency in continued hyperparathyroidism following parathyroidectomy // *Head Neck.* — 2009. — Vol. 31, № 9. — P. 1164–1167.
154. Press, D. et al. The effect of vitamin D levels on postoperative calcium requirements, symptomatic hypocalcemia, and parathormone levels following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism // *Surgery.* — 2011. — Vol. 150, № 6. — P. 1061–1068.
155. Agarwal, G. et al. The impact of vitamin D status and tumor size on the intraoperative parathyroid hormone dynamics in patients with symptomatic primary hyperparathyroidism // *Surg Today.* — 2012. — Vol. 42, № 12. — P. 1183–1188.
156. Kaderli, R.M. et al. The impact of Vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism // *Eur J Endocrinol.* — 2018. — Vol. 178, № 1. — P. 1–9.
157. Graves, C.E. et al. Vitamin D Does Not Affect Intraoperative Parathyroid Hormone Kinetics: A Mixed Linear Model Analysis // *J Surg Res.* — 2019. — Vol. 241. — P. 199–204.
158. Liu, C. et al. A Practical Mathematic Method to Predict and Manage Hypocalcemia After Parathyroidectomy and Thyroidectomy // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* — 2020. — Vol. 129, № 1. — P. 70–77.

159. Norenstedt, S. et al. Vitamin D supplementation after parathyroidectomy: Effect on bone mineral density - A randomized double-blind study // *J Bone Miner Res.* — 2014. — Vol. 29, № 4. — P. 960–967.
160. Kobayashi, K. et al. Regulation of plasma fibroblast growth factor 23 by calcium in primary hyperparathyroidism // *Eur J Endocrinol.* — 2006. — Vol. 154, № 1. — P. 93–99.
161. Nilsson, I.L. et al. FGF23, metabolic risk factors, and blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism undergoing parathyroid adenomectomy // *Surgery.* — 2016. — Vol. 159, № 1. — P. 211–217.
162. Yamashita, H. et al. Fibroblast growth factor (FGF)-23 in patients with primary hyperparathyroidism // *Eur J Endocrinol.* — 2004. — Vol. 151, № 1. — P. 55–60.
163. Witteveen, J.E. et al. Increased circulating levels of FGF23: An adaptive response in primary hyperparathyroidism? // *Eur J Endocrinol.* — 2012. — Vol. 166, № 1. — P. 55–60.
164. Tebben, P.J. et al. Fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, and 1alpha,25-dihydroxyvitamin D in surgically treated primary hyperparathyroidism // *Mayo Clin Proc.* — 2004. — Vol. 79, № 12. — P. 1508–1513.
165. Wilhelm, S.M. et al. The American association of endocrine surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism // *JAMA Surg.* — 2016. — Vol. 151, № 10. — P. 959–968.
166. Bilezikian, J.P. et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop // *J Bone Miner Res.* — 2022. — Vol. 37, № 11. — P. 2293–2314.
167. Bilezikian, J.P. et al. Management of Primary Hyperparathyroidism // *J Bone Miner Res.* — 2022. — Vol. 37, № 11. — P. 2391–2403.

168. Клинические рекомендации «Гипопаратиреоз у взрослых» // [Электронный ресурс]. — 2021. — URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/627> (дата обращения: 23.05.2024).
169. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации // [Электронный ресурс]. — 2024. — URL: <https://rae-org.ru/library/recommendations> (дата обращения: 07.06.2024).
170. Albright, F. et al. A Comparison of the Effects of A.T. 10 (Dihydrotachysterol) and Vitamin D on Calcium and Phosphorus Metabolism in Hypoparathyroidism // J Clin Invest. — 1938. — Vol. 17, № 3. — P. 317–329.
171. Авсиевич, Е.С. и соавт. Дигидротахистерол: неоправданный выбор в терапии хронического гипопаратиреоза // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19, № 2. — С. 198–205.
172. Cipriani, C., Cianferotti, L. Vitamin D in Hypoparathyroidism: Insight into Pathophysiology and Perspectives in Clinical Practice // Endocrine. — 2023. — Vol. 81, № 2. — P. 216–222.
173. Vaitsi, K.D. et al. Preoperative Vitamin D Deficiency is a Risk Factor for Postthyroidectomy Hypoparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies // J Clin Endocrinol Metab. — 2021. — Vol. 106, № 4. — P. 1209–1224.
174. Bandeira, L.C. et al. Vitamin D and Hypoparathyroidism // Front Horm Res. — 2018. — Vol. 50. — P. 114–124.
175. Kooh, S.W. et al. Treatment of Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism with Metabolites of Vitamin D: Evidence for Impaired Conversion of 25-Hydroxyvitamin D to 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D // New England Journal of Medicine. — 1975. — Vol. 293, № 17. — P. 840–844.
176. Lund, B.J. et al. Vitamin D metabolism in hypoparathyroidism // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 1980. — Vol. 51, № 3. — P. 606–610.

177. Miura, R. et al. Response of plasma 1,25-dihydroxyvitamin D in the human PTH(1-34) infusion test: An improved index for the diagnosis of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism // *Calcif Tissue Int.* — 1990. — Vol. 46, № 5. — P. 309–313.
178. Carpenter, T.O. et al. Vitamin D metabolism in chronic childhood hypoparathyroidism: Evidence for a direct regulatory effect of calcium // *J Pediatr.* — 1990. — Vol. 116, № 2. — P. 252–257.
179. García-Pascual, L. et al. Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D as a Biomarker of the Absence of Hypercalciuria in Postsurgical Hypoparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2017. — Vol. 102, № 1. — P. 259–266.
180. Okano, K. et al. Comparative Efficacy of Various Vitamin D Metabolites in the Treatment of Various Types of Hypoparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1982. — Vol. 55, № 2. — P. 238–243.
181. Hill, L.F. et al. Treatment of Hypoparathyroidism with 1,25-Dihydroxycholecalciferol // *Clin Endocrinol (Oxf).* — 1976. — Vol. 5. — P. s167–s173.
182. Salle, B.L. et al. Hypoparathyroidism during Pregnancy: Treatment with Calcitriol // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1981. — Vol. 52, № 4. — P. 810–813.
183. Sadeghi Nejad, A., Wolfsdorf, J.I., Senior, B. Hypoparathyroidism and Pregnancy Treatment with Calcitriol // *JAMA.* — 1980. — Vol. 243, № 3. — P. 254–255.
184. Markowitz, M.E. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-Treated Hypoparathyroidism: 35 Patient Years in 10 Children // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1982. — Vol. 55, № 4. — P. 727–733.
185. Davies, M. et al. 1,25-Dihydroxycholecalciferol in Hypoparathyroidism // *The Lancet.* — 1977. — Vol. 309, № 8002. — P. 55–59.

186. Mawer, B. et al. Metabolic Fate of Administered 1,25-Dihydroxycholecalciferol in Controls and in Patients with Hypoparathyroidism // *The Lancet*. — 1976. — Vol. 307, № 7971. — P. 1203–1206.
187. Chesney, R.W. et al. Failure of Conventional Doses of 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol to Correct Hypocalcemia in a Girl with Idiopathic Hypoparathyroidism // *New England Journal of Medicine*. — 1977. — Vol. 297, № 23. — P. 1272–1275.
188. Rosen, J.F. et al. 1,25-Dihydroxycholecalciferol: Its Use in the Long-Term Management of Idiopathic Hypoparathyroidism in Children // *J Clin Endocrinol Metab*. — 1977. — Vol. 45, № 3. — P. 457–468.
189. Heyburn, P.J., Peacock, M. The Management of Hypoparathyroidism with 1alpha-Hydroxyvitamin D3 // *Clin Endocrinol (Oxf)*. — 1977. — Vol. 7 Suppl. — P. 209s–214s.
190. Streeten, E.A. et al. Hypoparathyroidism: Less Severe Hypocalcemia with Treatment with Vitamin D2 Compared with Calcitriol // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2017. — Vol. 102, № 5. — P. 1505–1510.
191. Offermann, G., Kraft, D. Comparison Between the 5,6-Cis and 5,6-Trans Isomers of 25-Hydroxyvitamin D3 in Chronic Hypoparathyroidism // *Acta Endocrinol (Copenh)*. — 1977. — Vol. 86, № 4. — P. 784–793.
192. Saha, S., Sreenivas, V., Goswami, R. Alfacalcidol vs Calcitriol in the Management of Patient with Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2021. — Vol. 106, № 7. — P. 2092–2102.
193. Saha, S., Goswami, R. Auditing the Efficacy and Safety of Alfacalcidol and Calcium Therapy in Idiopathic Hypoparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2019. — Vol. 104, № 4. — P. 1325–1335.

194. Genser, L. et al. Randomized Controlled Trial of Alfacalcidol Supplementation for the Reduction of Hypocalcemia After Total Thyroidectomy // *Am J Surg.* — 2014. — Vol. 207, № 1. — P. 39–45.
195. Khan, A.A. et al. Management of Hypoparathyroidism // *Journal of Bone and Mineral Research.* — 2022. — Vol. 37, № 12. — P. 2663–2677.
196. Clarke, B.L. et al. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1–84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study // *Endocrine.* — 2017. — Vol. 55, № 1. — P. 273–282.
197. Sikjaer, T. et al. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: A randomized, placebo-controlled study // *Journal of Bone and Mineral Research.* — 2011. — Vol. 26, № 10. — P. 2358–2370.
198. Puliani, G. et al. Safety and Efficacy of PTH 1-34 and 1-84 Therapy in Chronic Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis of Prospective Trials // *Journal of Bone and Mineral Research.* — 2022. — Vol. 37, № 7. — P. 1233–1250.
199. Khan, A.A. et al. Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial // *Journal of Bone and Mineral Research.* — 2023. — Vol. 38, № 1. — P. 14–25.
200. Clarke, B.L. et al. Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2025. — Vol. 110, № 4. — P. 951–960.
201. Yao, L. et al. Parathyroid Hormone Therapy for Managing Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of Bone and Mineral Research.* — 2022. — Vol. 37, № 12. — P. 2654–2662.
202. Bollerslev, J. et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults // *Eur J Endocrinol.* — 2015. — Vol. 173, № 2. — P. G1–G20.

203. Khan, A.A. et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop // *Journal of Bone and Mineral Research*. — 2022. — Vol. 37, № 12. — P. 2568–2585.
204. Поваляева А.А. Особенности метаболизма витамина D при болезни Иценко-Кушинга и акромегалии: дис. канд. мед. наук: 3.1.19. — Москва, 2022. — 139 с.
205. Povaliaeva, A. et al. Evaluation of the age-specific relationship between PTH and vitamin D metabolites // *Bone Rep*. — 2024. — Vol. 22. — P. 101800.
206. Thode, J. 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. — Vol. 49, № 3. — P. 217–223.
207. Delgado, C. et al. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease // *Am J Kidney Dis*. — 2022. — Vol. 79, № 2. — P. 268–288.e1.
208. eGFR Calculator | National Kidney Foundation [Электронный ресурс]. URL: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator (дата обращения: 23.05.2024).
209. Dirks, N.F. et al. Determination of human reference values for serum total 1,25-dihydroxyvitamin D using an extensively validated 2D ID-UPLC-MS/MS method // *J Steroid Biochem Mol Biol*. — 2016. — Vol. 164. — P. 127–133.
210. Tang, J.C.Y. et al. Reference intervals for serum 24,25-dihydroxyvitamin D and the ratio with 25-hydroxyvitamin D established using a newly developed LC-MS/MS method // *J Nutr Biochem*. — 2017. — Vol. 46. — P. 21–29.
211. Usoltseva, L. et al. Serum Vitamin D Metabolites by HPLC-MS/MS Combined with Differential Ion Mobility Spectrometry: Aspects of Sample Preparation without Derivatization // *Int J Mol Sci*. — 2023. — Vol. 24, № 9. — P. 8111.

212. Povaliaeva, A. et al. Evaluation of Vitamin D Metabolism in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus in the Setting of Cholecalciferol Treatment // *Nutrients*. — 2020. — Vol. 12, № 12. — P. 3873.
213. McCormack, J.P., Holmes, D.T. Your results may vary: the imprecision of medical measurements // *BMJ*. — 2020. — Vol. 368. — P. m149.
214. Charoenngam, N. et al. Oral vitamin D3 supplementation increases serum fibroblast growth factor 23 concentration in vitamin D-deficient patients: a systematic review and meta-analysis // *Osteoporosis International*. — 2019. — Vol. 30, № 11. — P. 2183–2193.
215. Zittermann, A., Berthold, H.K., Pilz, S. The effect of vitamin D on fibroblast growth factor 23: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur J Clin Nutr*. — 2021. — Vol. 75, № 6. — P. 980.
216. Brandi, M.L. et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2016. — Vol. 101, № 6. — P. 2273–2283.
217. Kovaleva, E.V. et al. The Russian Registry of Chronic Hypoparathyroidism // *Front Endocrinol (Lausanne)*. — 2022. — Vol. 13. — P. 800119.
218. Gosmanova, E.O. et al. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review: Renal disease in chronic hypoparathyroidism // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. — 2021. — Vol. 22, № 2. — P. 297–316.