

Дифференцированная терапия витамином D: современный подход к лечению коморбидной патологии

М.Н.Кирпикова✉

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. 153000, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; Лечебно-диагностический центр остеопороза и артроза. 153002, Россия, Иваново, ул. Демидова, д. 9

✉mkirp@yandex.ru

В статье изложены современные представления о роли кальция и витамина D в метаболических процессах костной ткани в норме и патологии. Рассмотрены современные данные о метаболизме витамина D, его многочисленные внескелетные эффекты и значение при коморбидной патологии. Отражены принципы лечения остеопороза с точки зрения дифференцированного применения нативной формы и активных метаболитов витамина D, в частности, наиболее распространенной на практике и изученной формы – альфакальцидола (Альфа D₃-Тева®).

Ключевые слова: витамин D, остеопороз, кальций, альфакальцидол, нативный витамин D, кальций-фосфорный обмен, снижение риска падений и переломов.

Для цитирования: Кирпикова М.Н. Дифференцированная терапия витамином D: современный подход к лечению коморбидной патологии. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 136–140. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.136-140

Review

Differentiation therapy with vitamin D: modern treatment approach to comorbid pathology management

М.Н.Кирпикова✉

Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153000, Russian Federation, Ivanovo, Sheremetevskii pr-t, d. 8; Therapeutic and diagnostic center of osteoporosis and arthrosis. 153002, Russian Federation, Ivanovo, ul. Demidova, d. 9

✉mkirp@yandex.ru

Abstract

The article provides a contemporary view on calcium and vitamin D role in bone tissue metabolic processes in health and pathology. Current data on vitamin D metabolism, its numerous extraskeletal effects and significance in comorbid pathology are considered. The principles of osteoporosis treatment in terms of differentiated application of native form and active vitamin D metabolites, in particular the most common and studied form – alfacalcidol (Alpha D₃-Teva®), are presented.

Key words: vitamin D, osteoporosis, calcium, alfacalcidol, native vitamin D, calcium and phosphate metabolism, fall and fractures risk reduction.

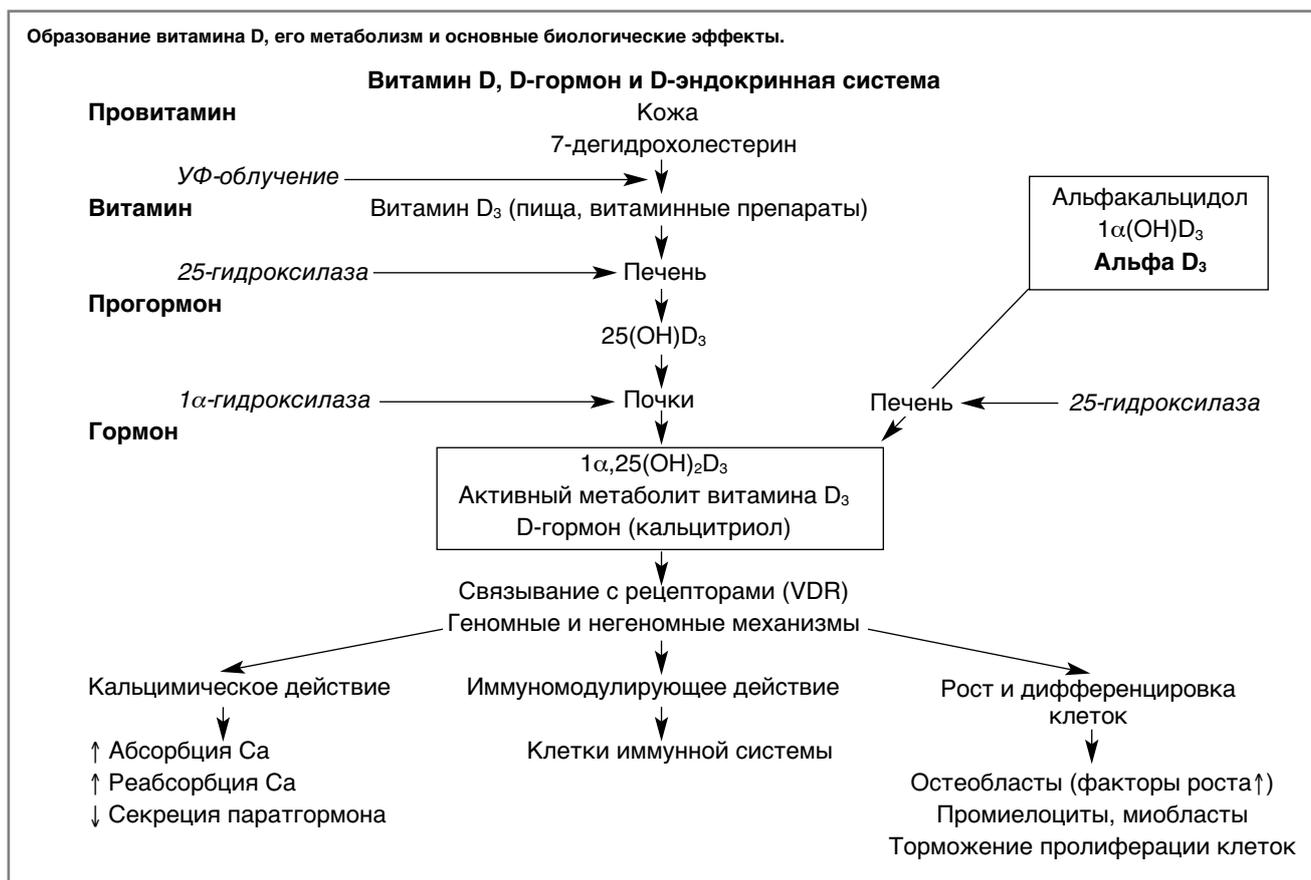
For citation: Kirpikova M.N. Differentiation therapy with vitamin D: modern treatment approach to comorbid pathology management. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 136–140. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.136-140

Последние десятилетия показывают устойчивое увеличение продолжительности жизни населения, приоритетную потребность в улучшении качества жизни, которое у пожилых пациентов во многом зависит от состояния костно-мышечной системы. Остеопороз (ОП) – наиболее часто встречающееся заболевание скелета, которое характеризуется уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники кости, снижением ее прочности и повышением риска возникновения переломов, представляющих значимую социально-экономическую и медицинскую проблему. В настоящее время благодаря огромной работе, проводимой Российской ассоциацией по остеопорозу, научно обоснованы и разработаны принципы диагностики, лечения и профилактики, активно внедряющиеся в практическое здравоохранение. Таким образом, созданы условия для привлечения врачей различных специальностей в решение данной проблемы.

В настоящее время для лечения ОП применяются различные группы препаратов, в том числе новые патогенетические средства, назначение которых проводится в сочетании с препаратами кальция и витамина D. Роль последних активно пересматривается в последнее время. Под витамином D рассматривается группа химических соединений, отличающихся по строению и биологической активности, но обладающих общим антирахитическим свойством. В медицинской практике используют преимущественно витамин D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол). Витамин D₂ имеет природный провитамин – эргостерин, относящийся

к стеринам растительного происхождения; для человека его источником служат продукты питания. Предшественником витамина D₃ является 7-гидроксихолестерин, содержащийся в животных жирах, в частности в клетках кожи человека. Под влиянием небольших доз ультрафиолетовых лучей типа В 7-гидроксихолестерин превращается в провитамин D, являющийся биологически инертным и медленно изомеризующимся в витамин D₃. Дальнейшая биотрансформация витамина D₃ осуществляется в печени, где происходит его гидроксилирование при помощи фермента 25-гидроксилазы до 25(ОН)D₃ (25-оксихолекальциферол). Эта форма витамина является транспортной, так как она переносится в крови витамин-D-связывающим белком к почкам, где при их нормальном функционировании 25(ОН)D₃ при помощи 1 α -гидроксилазы трансформируется в 1,25(ОН)₂D₃ (1,25-диоксихолекальциферол, или кальцитриол) – активную, или гормональную, форму витамина, связывающуюся с клеточными рецепторами [1].

Таким образом, 25-оксихолекальциферол – это основной циркулирующий в крови метаболит, отражающий суммарное количество витамина D, произведенного кожей и полученного из продуктов питания. Поскольку данный метаболит характеризуется длительным периодом полужизни, то именно он используется в качестве маркера уровня витамина D в организме. Биологическое действие витамина D осуществляется посредством связывания его активной формы с рецепторами, имеющимися в клетках многих органов и тканей (см. рисунок): в кишечнике, поч-



ках, костях, головном мозге, сердце, поджелудочной железе и паращитовидной железе, коже, клетках иммунной системы, органах репродуктивной системы и др. [1]. В исследованиях был расшифрован механизм действия витамина D посредством его участия в регуляции процессов экспрессии генов, транскрипции ДНК и РНК, сопровождающегося синтезом специфических протеидов [2]. Итак, витамин D объединяет группу сходных по химическому строению форм нативного витамина – D₂ и D₃, обладающих мощным регулирующим влиянием на кальций-фосфорный обмен и другими важными биологическими эффектами [3]. Витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм с пищей и содержится преимущественно в жирных сортах рыбы (сельдь, скумбрия, лосось), рыбьем жире, сливочном масле, молоке, яичном желтке. Витамин D₃ (холекальциферол) синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения β-диапазона. На его синтез влияют такие факторы, как широта расположения региона проживания, продолжительность дня, время года, погодные условия, пигментация и площадь кожи человека, не прикрытого одеждой. При этом следует учитывать, что эндогенное образование витамина D в организме является преобладающим – примерно 80%, и только около 20% поступает из экзогенных источников. Зимой в странах, расположенных в северных широтах, ультрафиолетовая активность приближается к нулевой отметке, и в период с октября по март синтез витамина D практически отсутствует, что определяет выраженный дефицит витамина D у населения этих широт [4].

Кроме того, с возрастом способность кожи производить витамин D₃ уменьшается, а после 65 лет она может снижаться более чем в 4 раза [5], что также вызывает дефицитные состояния. Далее витамин D гидроксилируется в печени до неактивного метаболита – 25-гидроксиовитамина D [25(OH)D], уровень этого вещества используется в лабораторной диагностике как маркер содержания витамина D. Дефицит витамина D определяется по уровню 25(OH)D в сыворотке крови при значениях менее 20 нг/мл; уровень

25(OH)D более 20 нг/мл, но менее 30 нг/мл расценивается как «недостаточность» витамина D, а уровень более 30 нг/мл – как целевой уровень витамина D [4]. Для проявления физиологической активности 25(OH)D гидроксилируется в почках до активной формы 1,25-дигидроксиовитамина D [1,25(OH)₂D], называемой также D-гормоном, или кальцитриолом. На регуляцию синтеза 1,25(OH)₂D в почках оказывает непосредственное влияние циркулирующий в крови паратгормон, регулируемый по принципу обратной связи как уровнем самого D-гормона, так и концентрацией кальция в плазме крови. Следует учитывать, что концентрация 1,25(OH)₂D в сыворотке крови снижается только тогда, когда дефицит витамина D не достигнет критических значений [6].

В кишечнике витамин D₃ регулирует активное всасывание поступающего с пищей кальция. Таким образом, усвоение кальция почти полностью зависит от действия этого гормона, а в почках он наряду с другими гормонами регулирует реабсорбцию кальция. D-гормон способствует заживлению микропереломов, повышает активность остеобластов и способствует минерализации костного матрикса, что приводит к повышению прочности минеральной плотности кости и снижению риска переломов. Уменьшение содержания 1,25(OH)₂D и уровня кальция в плазме крови, в свою очередь, может вызывать пролиферацию клеток паращитовидной железы и увеличение секреции паратгормона. Вторичный гиперпаратиреоз вызывает опосредованную остеокластами резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани и как результат – снижение ее плотности и изменение костной архитектуры.

В функционировании нервно-мышечной системы также доказана важнейшая роль D-гормона. Кальций-зависимыми процессами считаются проведение импульсов с двигательных нервов на поперечнополосатую мускулатуру и сократимость последней. Рецепторы к 1,25(OH)₂D присутствуют в мышечных клетках, где и регулируют транспорт кальция и фосфата, а также в ядре клеток, где участвуют в

производстве энергии для сокращения мышцы. Мышечные клетки обладают способностью локально превращать $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Таким образом, недостаточность D-гормона, безусловно, имеет значение при нарушении двигательной активности, координации движений и в итоге приводит к повышению риска падений, что особенно значимо в пожилом возрасте. В этой связи особого внимания заслуживают результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований – значительное снижение риска падений пациентов при приеме препаратов витамина D по сравнению с пациентами группы контроля [7]. По мнению многих ученых, дефицит витамина D ассоциируется с нарушением не только кальций-фосфорного обмена и нервно-мышечной проводимости, но и функции иммунной системы с прогрессированием системного воспаления и онкологических заболеваний, повышением смертности. Подтверждением служат факты, что многие клетки имеют рецепторы к витамину D, а в некоторых тканях присутствует собственная 1α -гидроксилаза для образования активной формы D-гормона, и они могут локально генерировать высокие внутриклеточные концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ для собственных регуляторных целей. Белки, участвующие в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток, кодируются множеством генов, экспрессия которых регулируется также витамином D [8]. На сегодняшний день обнаружено, что распространенность аутоиммунных заболеваний растет по мере удаления региона от экватора, и жители стран с низким уровнем ежегодной инсоляции занимают лидирующие места в мире по распространенности аутоиммунных заболеваний: Финляндия имеет первое место по числу больных сахарным диабетом, Шотландия – по числу лиц с рассеянным склерозом [9]. Обнаружение в 1983 г. рецепторов к витамину D на поверхности мононуклеарных клеток периферической крови стимулировало изучение потенциальной роли витамина D в регуляции активности иммунной системы и попытки использовать его для коррекции имеющихся аутоиммунных нарушений [8]. Заболеваниями, в терапии которых с успехом применялся витамин D, явились рассеянный склероз и экспериментальные модели аутоиммунного энцефаломиелимита у животных моделей, где исследователями было достигнуто значительное улучшение клинического течения заболевания, но эксперимент осложнился развитием гиперкальциемии [10]; сахарный диабет типа 1, при котором высокие дозы витамина D обеспечили подавление аутоагрессии и остановили деструкцию клеток поджелудочной железы [11]. Похожие результаты описаны для моделей системной красной волчанки [12], воспалительных заболеваний кишечника [13], ревматоидного артрита [14]. Множественные функции витамина D в нервной системе включают нейропротекцию, антиэпилептические эффекты, иммуномодуляцию, возможное взаимодействие с нейротрансмиттерами и гормонами, участие в регуляции поведения человека [15]. В исследованиях показана высокая распространенность депрессии среди молодых соматически здоровых лиц, дефицитных по витамину D [16]. Согласно имеющимся данным рецепторы к витамину D обнаружены в ядре нейронов, тогда как фермент 1α -гидроксилаза распределен по всему объему клеточной цитоплазмы. Наибольшее скопление рецепторов к витамину и наивысшая концентрация гидроксилазы регистрировались в клетках гипоталамуса и черной субстанции, что подтверждает предположение об эффектах витамина D, схожих с таковыми нейростероидов, и их участии в аутокринной регуляции [17]. Вопрос возможности применения добавок витамина D для профилактики онкологических заболеваний задается исследователями всего мира на протяжении длительного времени. В 1937 г. была обоснована протективная роль солнечного света в отношении развития злокачественных новообразо-

ваний на основании обнаруженной зависимости смертности в результате онкологических заболеваний от широты проживания: чем ближе к экватору, тем ниже смертность от данных болезней. В 1980 г. в журнале «International Journal of Epidemiology» были опубликованы результаты исследований, подтвердивших, что достаточное количество витамина D в организме существенно снижает риск заболеть раком толстой кишки.

С конца 1990-х годов число публикаций по этой теме растет лавинообразно. Многие работы подтвердили, что достаточное количество витамина D (не менее 75 нмоль/л) в сыворотке крови снижает риск злокачественных заболеваний молочной железы, яичников, простаты и кишечника. Было показано влияние сывороточной концентрации витамина D на улучшение прогноза выживаемости больных такими онкологическими заболеваниями, как колоректальный рак, рак молочной железы [7]. Систематический обзор, посвященный оценке канцеропреventивной функции витамина D, не продемонстрировал доказательств влияния данного витамина на вероятность возникновения рака, однако нормальное содержание витамина D в сыворотке крови действительно ассоциировалось с уменьшением смертности от онкологических и иных заболеваний [18]. В последние годы ведется активный поиск оптимальной сывороточной концентрации витамина D для обеспечения максимально эффективной профилактики основных неинфекционных заболеваний и снижения риска смерти. Результаты метаанализа продемонстрировали нелинейное снижение риска смерти при возрастании сывороточной концентрации витамина D с оптимальной концентрацией последнего в пределах 75–87,5 нмоль/л. Так, по сравнению с концентрацией витамина D, равной 27,5 нмоль/л, концентрация 50 нмоль/л или выше ассоциирована со снижением риска смерти на 31%. Данные также демонстрируют, что концентрация выше 87,5 нмоль/л не приводит к достоверному снижению смертности, а содержание витамина D выше 112 нмоль/л, вероятно, может быть ассоциировано. Таким образом, кумуляция различных факторов, таких как географическое проживание в северных широтах, низкое содержание витамина D в продуктах и дефицит их потребления, возраст старше 65 лет, нарушение функции почек, эндокринная патология, ожирение и другие коморбидные состояния, служат причиной гиповитаминоза D. В свою очередь, общепризнанно, что дефицит витамина D рассматривается как фактор развития ОП, повышения риска падений и переломов. В настоящее время для лечения ОП с позиций доказательной медицины могут использоваться препараты, клиническая эффективность которых доказана в отношении прежде всего снижения риска возникновения переломов, подтверждением чего являются длительные проспективные исследования. Продолжительность лечения, как правило, составляет не менее 3–5 лет, поэтому очень важно терапевтическое обучение пациента с точки зрения понимания роли и значимости длительной терапии, что повышает приверженность лечению ОП. При денситометрической оценке результатов лечения достоверное увеличение или стабилизация минеральной плотности кости рассматривается как хороший результат терапии, тогда как возникновение нового перелома или снижение минеральной плотности костной ткани может свидетельствовать о недостаточной приверженности пациента рекомендованной терапии.

При выборе патогенетической терапии ОП требуется разъяснение, что препараты кальция и витамина D должны быть строго обязательным компонентом любой схемы лечения, иначе эффективность последнего сводится к минимуму. Суточное поступление кальция должно быть в количестве 1000–1500 мг, а потребление витамина D колеблется от 800 до 2000 МЕ/сут в зависимости от тяжести ОП,

сопутствующих заболеваний и ожирения. Для лечения ОП широко используется как нативный витамин D, так и химически синтезированные лекарства, являющиеся аналогами витамина D. Эта группа препаратов имеет благоприятный профиль безопасности и используется для лечения состояний, связанных с нарушением кальций-фосфорного обмена и заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как первичный и вторичный ОП, рахит, остеопороз. При индивидуальном подборе доз препаратов витамина D на основе оценки уровня кальция в плазме крови риск развития побочных эффектов минимален. Тем не менее при применении активных метаболитов витамина D возможно развитие побочных эффектов, например гиперкальциемии, что связано с одним из основных механизмов их действия – усилением кишечной абсорбции кальция и фосфора. При индивидуально подобранной дозе указанные эффекты наблюдаются редко [11, 12]. Тем не менее при назначении активных метаболитов пациентам, страдающим хронической почечной недостаточностью, необходимо регулярно контролировать содержание кальция и фосфатов в плазме крови (сначала 1 раз в неделю, затем 1 раз в 3–5 нед), а также активность щелочной фосфатазы [12, 15]. При возникновении побочных эффектов или увеличении уровня кальция выше 2,75 ммоль/л необходимо отменить лечение до нормализации уровня кальция (обычно на 7–10 дней), затем возобновить его с использованием уменьшенной на 50% дозы препарата, контролируя общее состояние пациента и уровень кальция в крови [14]. Одним из значимых отличий активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) от его нативной формы является отсутствие II этапа активации витамина D₃ – 1 α -гидроксилирования в почках.

Известно, что после 40 лет скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается на 1% ежегодно, следовательно, отсутствие почечного метаболизма особенно важно для терапии пациентов старше 45 лет, а также для тех, кто страдает различными хроническими заболеваниями почек [14]. Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) широко используются как в моно-, так и в комбинированной терапии ОП в сочетании с другими антирезорбтивными препаратами, поскольку не только тормозят потерю костной массы, но и снижают интенсивность боли в костях, риск развития переломов. Так, людям старше 65 лет при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин, а также при сенильном ОП вместо нативного витамина D рекомендуются активные метаболиты или аналоги витамина D. Помимо этого областями для применения активных метаболитов витамина D являются выраженная гипокальциемия при ОП, псевдо- и гипопаратиреоз, остеодистрофия при хронической почечной недостаточности, в том числе ее терминальная форма, а также при хронической болезни почек со СКФ < 60 мл/мин, высоком риске падений пожилых пациентов с ОП [15].

Следует отметить, что в ряде исследований активные метаболиты витамина D продемонстрировали лучшую эффективность по сравнению с нативным витамином D для снижения риска падений пациентов с ОП, особенно при сниженной СКФ [16], компенсации дефицита 25(OH)D у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [4] и диабетической нефропатией [19]. Назначая препараты нативного витамина D в возрасте 45 лет и старше, а также на фоне коморбидных состояний или сопутствующей терапии лекарственными средствами, влияющими на эффективность витамина D, следует учитывать, что возможны нарушения всасывания витамина D в кишечнике, его метаболизма в печени или почках. При этом активные метаболиты витамина D, такие как альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева®), имеют преимущества по сравнению с нативными формами, так как для превращения в активную форму (D-гормон) нуждаются только в одном этапе гидроксилирования в

печени и не зависят от снижения СКФ [7, 14]. Кальцитриол, являясь эффективным даже при тяжелых поражениях печени, из-за особенностей фармакокинетики должен применяться 2–3 раза в сутки для поддержания терапевтической концентрации. Кроме того, он имеет достаточно узкое терапевтическое окно и нередко вызывает побочные эффекты [18]. Альфакальцидол рассматривают как пролекарство, с чем связывают меньшее число побочных эффектов в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии. В отличие от кальцитриола после поступления в организм его действие осуществляется после этапа гидроксилирования в печени, т.е. не оказывается немедленное действие на всасывание кальция в кишечнике. Средняя терапевтическая доза альфакальцидола для пациентов с ОП и нормальными показателями фосфорно-кальциевого обмена составляет 0,5–1,0 мкг/сут, препарат может быть назначен однократно. Таким образом, дифференцированный подход к выбору препаратов витамина D для лечения ОП предполагает учитывать возраст пациента, анализ сопутствующих заболеваний, в том числе ожирения, проводимое лечение, а также функцию печени и почек. Препараты активных метаболитов витамина D оказывают лечебный эффект при различных формах ОП, могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоротическими средствами (с бисфосфонатами, деносуабом, терипаратидом, средствами менопаузальной гормональной терапии и др.) и солями кальция. Назначение активных метаболитов предусматривает целенаправленное снижение риска падений. Альфакальцидол в виде монотерапии входит в клинические рекомендации по лечению ОП, в то время как препараты нативного витамина D рассматриваются прежде всего как средства профилактики и лечения дефицитных состояний, а в комбинации с препаратами кальция – как обязательный компонент любой схемы лечения ОП для восполнения суточной потребности организма в этих веществах. Благодаря отсутствию гидроксилирования в почках альфакальцидол проявляет более высокую клиническую эффективность по сравнению с нативным витамином D.

Немаловажной на практике является возможность дифференцированного подбора доз препарата Альфа D₃-Тева® (альфакальцидол) индивидуально для каждого пациента с ОП с учетом эффективности и переносимости. Препаратом выбора он становится тогда, когда реализует возможность предупредить возникновение новых переломов [20], устранить болевой синдром и снизить риск падений [16], что в целом сохраняет и повышает качество жизни пациента. Кроме того, роль витамина D в возникновении, течении и профилактике различных коморбидных заболеваний представляет несомненный интерес для клинической практики и требует дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Glenville J, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiological Rev* 1998; 78 (4): 1193–231.
2. Kimmel-Jehan C, Darwish HM, Strugnell SA et al. DNA binding is induced by binding of vitamin D receptor/retinoid X receptor heterodimers to vitamin D response elements. *J Cell Biochem* 1999; 74: 220–8.
3. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. *Клин. рекомендации. М., 2005; с. 146–63.* / Benevolenskaja L.I., Lesniak O.M. Os-

- teoporoz. *Diagnostika, profilaktika i lechenie. Klin. rekomendatsii. М., 2005; с. 146–63.* [in Russian]
4. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии. 2016; 62 (4): 60–84.* / Pigarova E.A., Rozhinskaja L.Ia., Belaia Zh.E. i dr. *Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj asotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh. Problemy endokrinologii. 2016; 62 (4): 60–84.* [in Russian]
 5. Бахтиярова С.А., Лесняк О.М. Дефицит витамина D среди пожилых людей. *Общая врачебная практика. 2004; 1: 26–32.* / Bakhtiarova S.A., Lesniak O.M. *Defitsit vitamina D sredi pozhylykh liudei. Obshchaja vrachebnaia praktika. 2004; 1: 26–32.* [in Russian]
 6. Henderson L, Irving K, Gregori J et al. The National Diet and Nutrition Survey: Adults aged 19–64 years. Volume 3: Vitamin and mineral intake and urinary analysis. The Stationery Office. London, 2003. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 582–6.
 7. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
 8. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21 (7): 1151–4.
 9. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. *Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432–38.* / Normy fiziologicheskikh potrebnostej v jenergii i pishhevnykh veshhestvakh dlja razlichnykh grupp naselenija Rossijskoj Federacii. *Metodicheskie rekomendacii. МР 2.3.1.2432–38.* [in Russian]
 10. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011; 3 (1): 53–64.
 11. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа D₃-Тева. ЛСР-007813/10. / *Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Alfa D3®-Teva. LSR-007813/10.* [in Russian]
 12. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson Hughes B et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21 (7): 1121–32.
 13. Лесняк О.М. Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных. *Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2014; 1 (10).* / Lesniak O.M. *Effektivnost i bezopasnost alfa-kaltsidola v lechenii osteoporoza i preduprezhdenii perelomov: obzor sovremennykh dannyx. Effektivnaia farmakoterapiia. Revmatologija, travmatologija i ortopedija. 2014; 1 (10).* [in Russian]
 14. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *РМЖ. 2009; 17 (7): 477–86.* / Shvarts G.Ia. *Defitsit vitamina D i ego farmakologicheskaja korrektsiia. RMZh. 2009; 17 (7): 477–86.* [in Russian]
 15. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. *Эффективная фармакотерапия. 2013; 2: 14–29.* / Belaia Zh.E., Rozhinskaja L.Ia. *Vitamin D v terapii osteoporoza: ego rol v kombinatsii s preparatami dlja lechenia osteoporoza, vneskeletnye efekty. Effektivnaia farmakoterapiia. 2013; 2: 14–29.* [in Russian]
 16. Richey F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2008; 82 (2): 102–7.
 17. Del Valle E, Negri AL, Fradinger E et al. Weekly high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency/insufficiency in hemodialysis patients: A pilot trial. *Hemodial Int* 2014.
 18. Ершова О.Б., Белова К.Ю. Остеопороз. Возможности профилактики системного остеопороза. *Consilium Medicum. 2005; 7 (8): 659–64.* / Ershova O.B., Belova K.Iu. *Osteoporoz. Vozmozhnosti profilaktiki sistemnogo osteoporoza. Consilium Medicum. 2005; 7 (8): 659–64.* [in Russian]
 19. Mager DR, Jackson ST, Hoffmann MR et al. Vitamin D supplementation and bone health in adults with diabetic nephropathy: the protocol for a randomized controlled trial. *BMC Endocr Dis* 2014; 14: 66.
 20. Richey F, Schacht E, Bruyere O et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures – a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 176–86.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кирпикова Марина Николаевна – д-р мед. наук, доц. каф. терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО ИвГМА, глав. врач ЛДЦ остеопороза и артроза, врач-ревматолог. E-mail: mkirpik@yandex.ru