

Особенности кальций-фосфорного обмена и метаболизма витамина D у пациентов с хронической болезнью почек на преддиализных стадиях на фоне болюсной терапии колекальциферолом

А.С. Бондаренко¹, Л.Я. Рожинская¹, А.Ю. Жуков¹, В.А. Иоутси¹, М.В. Овчаров¹,
Г.С. Колесникова¹, А.И. Слепцова¹, Н.П. Трубицына¹, В.Е. Виноградов², О.Н. Котенко²,
Е.А. Пигарова¹, Ж.Е. Белая¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России,
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Российская Федерация

² ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

Для цитирования: Бондаренко А.С., Рожинская Л.Я., Жуков А.Ю. и соавт. Особенности кальций-фосфорного обмена и метаболизма витамина D у пациентов с хронической болезнью почек на преддиализных стадиях на фоне болюсной терапии колекальциферолом. Нефрология и диализ. 2026. 28(1):46-60. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-46-60

Features of calcium-phosphorus metabolism and vitamin D metabolism in patients with chronic kidney disease at predialysis stages during bolus cholecalciferol therapy

A.S. Bondarenko¹, L.Ya. Rozhinskaya¹, A.Yu. Zhukov¹, V.A. Ioutsi¹, M.V. Ovcharov¹, G.S. Kolesnikova¹,
A.I. Sleptsova¹, N.P. Trubitsyna¹, V.E. Vinogradov², O.N. Kotenko², E.A. Pigarova¹, Zh.E. Belaya¹,
N.G. Mokrysheva¹

¹ Endocrinology Research Centre, 11, Dmitry Ulyanov Street, Moscow, 117292, Russian Federation

² State Clinical Research and Practical Center "City Clinical Hospital No. 52" of the Moscow Department of Health, 3, Pekhotnaya Street, Moscow, 123182, Russian Federation

For citation: Bondarenko A.S., Rozhinskaya L.Ya., Zhukov A.Yu. et al. Features of calcium-phosphorus metabolism and vitamin D metabolism in patients with chronic kidney disease at predialysis stages during bolus cholecalciferol therapy. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(1):46-60. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-46-60

Резюме

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождается нарушением регуляции кальций-фосфорного обмена и метаболизма витамина D, приводящим к развитию минеральных и костных нарушений (МКН-ХБП). Патогенетические особенности этих изменений на преддиализных стадиях ХБП и эффекты высокодозной терапии колекальциферолом остаются недостаточно охарактеризованными.

Цель. Провести сравнительный анализ метаболитов витамина D и показателей кальций-фосфорного обмена у пациентов с ХБП на преддиализных стадиях и у лиц без нарушения функции почек, а также оценить их динамику после однократного болюсного приёма 150 000 МЕ колекальциферола.

Адрес для переписки: Бондаренко Аксения Сергеевна
e-mail: axenia.bondarenko@gmail.com

Corresponding author: Axenia S. Bondarenko
e-mail: axenia.bondarenko@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-0513-498X>

Материалы и методы. В исследование включены 58 участников: 23 пациента с ХБП С3, 14 – с ХБП С4-5 и 21 человек группы сравнения. Лабораторное обследование с определением показателей кальций-фосфорного обмена и метаболитов витамина D проводилось исходно и через 7 дней после однократного приема водного раствора колекальциферола в дозе 150 000 МЕ. Концентрации метаболитов витамина D определялись методом ВЭЖХ-МС/МС.

Результаты. Значения показателей представлены в порядке: группа сравнения, ХБП С3, ХБП С4-5. Исходно у пациентов с ХБП отмечались более высокие уровни ПТГ (51,3 [40,6; 62,7] vs 70,9 [49,0; 105,9] vs 101,0 [91,7; 120,1] пг/мл), снижение кальцитриола (40,9 [34,3; 59,4] vs 25,0 [19,8; 29,1] vs 26,4 [13,8; 30,6] пг/мл), тенденция к повышению ФРФ-23 (0,73 [0,43; 1,07] vs 1,08 [0,61; 2,52] vs 3,22 [1,78; 4,51] пмоль/л) и снижение соотношения $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$ (0,06 [0,04; 0,08] vs 0,03 [0,01; 0,04] vs 0,03 [0,02; 0,04]), отражающее возможное нарушение активности 24-гидроксилазы. Уровни общего и свободного 25(OH)D, а также витамин-D-связывающего белка (VDBP) между группами не различались.

Через 7 дней после приема колекальциферола отмечался сопоставимый прирост общего 25(OH)D₃, 3-эпи-25(OH)D₃ и 24,25(OH)₂D₃ во всех группах. У пациентов с ХБП С3 и С4-5 прирост свободного 25(OH)D был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($p=0,036$ и $p=0,028$). В группе ХБП С3 отмечалось снижение ПТГ ($p=0,039$), тогда как при ХБП С4-5 – повышение ФРФ-23 ($p=0,042$). Уровни кальция, фосфора, кальцитриола и VDBP не изменялись.

Заключение. Изменения кальций-фосфорного обмена и метаболизма витамина D на предиализных стадиях ХБП носят последовательный характер. Снижение процессов активации и инактивации витамина D, повышение ФРФ-23 и менее выраженный прирост свободного 25(OH)D после болюсного приема колекальциферола указывают на особенности регуляции и ограниченную применимость стандартных схем коррекции дефицита витамина D у данной категории пациентов.

Ключевые слова: витамин D; кальций-фосфорный обмен; хроническая болезнь почек; МКН-ХБП; ФРФ-23, свободный 25(OH)D, 1,25(OH)₂D₃; 24,25(OH)₂D₃

Abstract

Background. Chronic kidney disease (CKD) is associated with disturbances in calcium-phosphate homeostasis and vitamin D metabolism, leading in mineral and bone disorders (CKD-MBD). However, the pathogenetic features of these alterations at predialysis CKD stages and the effects of high-dose cholecalciferol therapy remain insufficiently characterized.

Objective. To compare vitamin D metabolites and calcium-phosphate metabolism parameters in patients with predialysis CKD and individuals without impaired kidney function, and to assess their dynamics after a single bolus dose of 150,000 IU of cholecalciferol.

Materials and Methods. The study included 58 participants: 23 patients with CKD stage C3, 14 with CKD stages C4-5, and 21 controls. Parameters of calcium-phosphate metabolism and vitamin D metabolites were assessed at baseline and 7 days after a single oral dose of aqueous cholecalciferol (150,000 IU). Vitamin D metabolites were measured using LC-MS/MS.

Results. Data are presented as follows: control group, CKD C3, CKD C4-5. At baseline, CKD patients had higher parathyroid hormone (PTH) levels (51.3 [40.6; 62.7] vs 70.9 [49.0; 105.9] vs 101.0 [91.7; 120.1] pg/mL), lower calcitriol concentrations (40.9 [34.3; 59.4] vs 25.0 [19.8; 29.1] vs 26.4 [13.8; 30.6] pg/mL), a trend toward higher fibroblast growth factor 23 (FGF-23) levels (0.73 [0.43; 1.07] vs 1.08 [0.61; 2.52] vs 3.22 [1.78; 4.51] pmol/L), and a reduced $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$ ratio (0.06 [0.04; 0.08] vs 0.03 [0.01; 0.04] vs 0.03 [0.02; 0.04]), indicating impaired 24-hydroxylase activity. Total and free 25(OH)D levels and vitamin D-binding protein (VDBP) were comparable between groups.

Seven days after cholecalciferol administration, a similar increase in total 25(OH)D₃, 3-эпи-25(OH)D₃, and 24,25(OH)₂D₃ was observed in all groups. However, the increase in free 25(OH)D was significantly smaller in CKD C3 and C4-5 compared with controls ($p=0.036$ and $p=0.028$). PTH decreased in CKD C3 ($p=0.039$), whereas FGF-23 increased in CKD C4-5 ($p=0.042$). Serum calcium, phosphorus, calcitriol, and VDBP remained unchanged.

Conclusion. Alterations in calcium-phosphate and vitamin D metabolism at predialysis CKD stages show a sequential pattern. Reduced vitamin D activation and inactivation, increased FGF-23 levels, and a blunted free 25(OH)D response to bolus cholecalciferol indicate specific regulatory features and limit the applicability of standard vitamin D correction regimens in this population.

Key words: vitamin D; calcium-phosphorus metabolism; chronic kidney disease; CKD-MBD; FGF-23; free 25(OH)D; 1,25(OH)₂D₃; 24,25(OH)₂D₃

Введение

Почки играют центральную роль в регуляции кальций-фосфорного обмена, участвуя в процессах реабсорбции и экскреции кальция и фосфора под контролем регуляторных гормонов, а также в превращении неактивного 25(OH)D (кальцидиола) в активную форму – 1,25(OH)₂D (кальцитриол) путем 1 α -гидроксилирования ферментом CYP27B1 [1].

Нарушение этих процессов при снижении почечной функции лежит в основе развития минеральных и костных нарушений (МКН-ХБП) – одного из ключевых осложнений хронической болезни почек (ХБП). Современная концепция МКН-ХБП рассматривает их как каскад патофизиологических изменений, формирующийся уже на ранних стадиях ХБП, задолго до появления отклонений в лабораторных показателях, традиционно используемых в клинической практике для оценки кальций-фосфорного обмена [2]. Это обуславливает необходимость более точного и глубокого анализа состояния минерального обмена и особенностей его регуляции с использованием дополнительных маркеров.

Одним из ключевых направлений является исследование метаболизма витамина D, который существенно трансформируется в условиях прогрессирующего нарушения почечной функции. При этом если динамика 25(OH)D и 1,25(OH)₂D достаточно широко освещена в литературе, то патофизиология изменений других метаболитов витамина D, таких как 24,25(OH)₂D и 3-epi-25(OH)D, остается недостаточно изученной [3]. Кроме того, в последние годы все большее внимание уделяется не только абсолютным концентрациям метаболитов, но и их соотношениям. Считается, что такие интегральные индексы косвенно отражают активность ферментов, участвующих в метаболизме витамина D, и позволяют более точно оценивать характер развивающихся нарушений [4,5]. Также есть данные, что в условиях альбуминурии и уремии возможны изменения в структуре и функции белков, участвующих в транспорте витамина D, в частности витамин D-связывающего белка (VDBP), что делает актуальным изучение свободной фракции 25(OH)D как потенциально клинически более значимого показателя [6, 7].

Целью настоящего поискового исследования является проведение сравнительной оценки спектра метаболитов витамина D и показателей кальций-фосфорного обмена у пациентов с ХБП на преданализных стадиях и у лиц без нарушений функции почек, а также анализа динамики этих показателей после однократного приема 150 000 МЕ колекальциферола.

Материалы и методы

Изучаемые популяции

В исследование было включено 58 участников, разделенных на три группы: пациенты с ХБП С3 ($n=23$) и ХБП С4-5 ($n=14$), а также практически здоровые лица группы сравнения ($n=21$).

Дизайн исследования

Настоящее исследование носило поисковый характер и было выполнено как интервенционное сравнительное исследование с самоконтролем (до-после). На первом визите проводили забор биоматериала и оценку лабораторных показателей. После исходного обследования все участники однократно принимали колекальциферол в дозе 150 000 МЕ в форме водного раствора в присутствии врача-исследователя. Повторное лабораторное обследование выполняли через 7 дней. Анализ включал межгрупповое сравнение показателей на каждой временной точке, оценку динамики внутри групп и сопоставление выраженности изменений между группами.

Условия проведения исследования

Источник случаев:

Для групп «ХБП С3», «ХБП С4-5»:

1. Госпитализация в отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России;
2. Обращения пациентов за амбулаторной консультацией в ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ».

Для группы сравнения:

1. Набор практически здоровых добровольцев из числа сотрудников и обучающихся ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России и добровольцев, обратившихся специально для участия в данном исследовании.

Период включения пациентов:

С июля 2019 года по июль 2025 года.

Способ формирования выборок

Для групп «ХБП С3», «ХБП С4-5» – сплошной. Для группы сравнения – подбор группы сопоставимой по полу, возрасту и ИМТ исследуемым группам после завершения их формирования.

Критерии соответствия

Критерии включения:

Для всех групп: лица обоих полов в возрасте от 18 лет до 75 лет, подписанное информированное согласие.

Для групп исследования:

- группа «ХБП С3» – подтвержденный диагноз ХБП, снижение фильтрационной функции почек длительностью более 3 месяцев: $30 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2 < \text{pСКФ СКD-EPI} < 60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$
- группа «ХБП С4-5» – подтвержденный диагноз ХБП, снижение фильтрационной функции почек длительностью более 3 месяцев: $\text{pСКФ СКD-EPI} < 30 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ (до проведения заместительной почечной терапии)
- группа сравнения – практически здоровые лица (активно не предъявляющие жалоб, без явных клинических проявлений нарушений кальций-фосфорного обмена и данных анамнеза, указывающих на их наличие), подобранные соответственно возрасту, полу и индексу массы тела.

Критерии не включения (для всех групп):

Выраженное ожирение ($\text{ИМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$); снижение синтетической функции печени (гипоальбуминемия, гипопротромбинемия); наличие заболевания, сопровождающегося синдромом мальабсорбции (болезнь Крона, язвенный колит, целиакия, состояние после бариатрической операции); прием препаратов на протяжении 3 месяцев, предшествующих исследованию: антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холестирамин, орлистат, противоэпилептические препараты, антидепрессанты (флуоксетин), противомикробные средства (макролиды, тетрациклины, изониазид, рифампин, примахин), антагонисты H_2 -рецепторов, препараты витамина А, препараты кальция, препараты витамина D, антиостеопоротические препараты; длительная иммобилизация; миеломная болезнь; тиреотоксикоз; беременность и лактация; аллергия на препараты витамина D.

Критерии исключения для участия в интервенционной части исследования (для всех групп):

Невозможность выполнить условия участия в исследовании; концентрация общего 25(OH)D при исходном обследовании более 60 нг/мл; выявление гиперкальциемии $> 3,0 \text{ ммоль/л}$ по уровню альбумин-скорректированного кальция.

Методы исследования

Для сбора социально-демографических данных и выявления критериев исключения использовались анкеты опроса и проводился анализ данных медицинской документации с использованием медицинской информационной системы ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России и ЕМИАС города Москвы.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась на основании уровня сывороточного креатинина с учетом возраста пациента по формулам СКD-EPI 2009 года:

- Женщины (креатинин крови ниже или равен 62 мкмоль/л):
 $\text{pСКФСКD-EPI} = 144 \times (0,993^{\wedge}\text{ЛЕТ}) \times ((\text{креатинин крови} / 88,4) / 0,7)^{\wedge}(-0,328)$;
- Женщины (креатинин крови выше 62 мкмоль/л):
 $\text{pСКФСКD-EPI} = 144 \times (0,993^{\wedge}\text{ЛЕТ}) \times ((\text{креатинин крови} / 88,4) / 0,7)^{\wedge}(-1,210)$;
- Мужчины (креатинин крови ниже или равен 80 мкмоль/л):
 $\text{pСКФСКD-EPI} = 141 \times (0,993^{\wedge}\text{ЛЕТ}) \times ((\text{креатинин крови} / 88,4) / 0,9)^{\wedge}(-0,412)$;
- Мужчины (креатинин крови выше 80 мкмоль/л):
 $\text{pСКФСКD-EPI} = 141 \times (0,993^{\wedge}\text{ЛЕТ}) \times ((\text{креатинин крови} / 88,4) / 0,9)^{\wedge}(-1,210)$.

Диагноз ХБП подтверждался согласно действующим клиническим рекомендациям [8].

Биохимические параметры сыворотки крови оценивались с использованием автоматического анализатора ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Значение альбумин-скорректированного кальция рассчитывалось по следующей формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренное значение общего кальция (ммоль/л) + $0,02 \times (40 - \text{уровень альбумина (г/л)})$. В качестве референсных интервалов принимались следующие значения: для альбумин-скорректированного кальция – $2,15-2,55 \text{ ммоль/л}$, фосфора – $0,74-1,52 \text{ ммоль/л}$.

Концентрация общего 25(OH)D оценивалась на автоматическом иммунохимическом анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия), РИ (референсный интервал) $30-100 \text{ нг/мл}$. Значения общего 25(OH)D классифицировались в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов: $\geq 30 \text{ нг/мл}$ – достаточные уровни витамина D; ≥ 20 и $< 30 \text{ нг/мл}$ – недостаточность витамина D, $< 20 \text{ нг/мл}$ – дефицит витамина D, $< 10 \text{ нг/мл}$ – выраженный дефицит витамина D [9].

Определение концентрации интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в сыворотке крови проводилось с использованием электрохемилюминесцентного метода на анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария); РИ $15-65 \text{ пг/мл}$. Концентрации свободного 25(OH)D (РИ $2,4-35 \text{ пг/мл}$), VDВР (РИ $176-623 \text{ мкг/мл}$), а также фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23) (РИ не определен) определя-

лись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением коммерческих наборов, не предназначенных для клинического использования: Assaypro (Миссури, США), DIsource ImmunoAssays S.A. (Бельгия) и Biomedica Medizinprodukte GmbH (Австрия), соответственно.

Концентрации метаболитов витамина D (25(OH)D₃, 25(OH)D₂, 1,25(OH)₂D₃, 3-epi-25(OH)D₃ и 24,25(OH)₂D₃) в сыворотке крови определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Методика определения была разработана на основе ранее опубликованных работ и валидирована лабораторией [10, 11], успешно участвующей в международной программе внешней оценки качества DEQAS (код лаборатории 2388). РИ для отдельных форм 25(OH)D₂ и 25(OH)D₃ на текущий момент не установлены. РИ для 3-epi-25(OH)D₃ также отсутствует. РИ для 1,25(OH)₂D₃ составляет 25-66 нг/мл, а для 24,25(OH)₂D₃ – от 0,5 до 5,6 нг/мл [12, 13]. Для косвенной оценки активности ферментов, осуществляющих метаболизм витамина D, рассчитаны соответствующие соотношения. Соотношение 24,25(OH)₂D₃/25(OH)D₃ (VMR, vitamin D metabolite ratio) определялось по формуле: измеренный 24,25(OH)₂D₃ (нг/мл) / измеренный 25(OH)D₃ (нг/мл); РИ 7-23. 1,25(OH)₂D₃/25(OH)D₃ рассчитывалось как отношение концентрации 1,25(OH)₂D₃ (нг/мл) к 25(OH)D₃ (нг/мл); РИ не установлен. 3-epi-25(OH)D₃/25(OH)D₃ определялось путем деления концентрации 3-epi-25(OH)D₃ на концентрацию 25(OH)D₃ (нг/мл); РИ также не установлен.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы SPSS Statistics 26.0 («IBM», США). Учитывая малые размеры выборок, было принято, что распределение количественных показателей не соответствует нормальному, в связи с чем применялись непараметрические методы анализа. Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q1; Q3]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и относительных частот – *n* (%). Сравнение двух независимых выборок (межгрупповые сравнения) по количественным признакам проводилось с использованием критерия Манна-Уитни, а различия между более чем двумя независимыми выборками – с помощью критерия Краскела-Уоллиса. При наличии статистически значимых различий в рамках последнего дополнительно выполнялись попарные сравнения с применением поправки Бонферрони: каждое *p*-значение пересчитывалось путем умножения на количество выполненных сравнений. Для анализа направленных изменений в упорядоченных независимых группах применялся критерий Джонкхиера-Терпстры, позволяющий выявить наличие статистически значимого тренда. Сравнение номинальных переменных между более чем двумя

независимыми группами осуществлялось с использованием χ^2 -критерия Пирсона. Учитывая, что при сравнении номинальных переменных в двух группах минимальное ожидаемое число в таблице сопряженности составило менее 5, для расчета *p-value* применялся двусторонний точный критерий Фишера-Фримана-Холтена. При наличии статистически значимых различий дополнительно выполнялись попарные сравнения; для контроля ошибки первого рода при множественных сравнениях использовали FDR-подход Бенджамини-Хохберга. Сравнение количественных показателей в динамике (до и после вмешательства) в рамках одной группы, то есть для связанных выборок, выполнялось с использованием критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с помощью метода ранговой корреляции Спирмена, 95% доверительные интервалы (95% ДИ) для коэффициентов корреляции рассчитывали методом бутстрепа (1000 повторов). Критический уровень значимости принимался равным 0,05, соответственно, статистически значимыми считали *p*<0,05. Графические изображения формировались с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26.

Результаты

Исходно пациенты всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ) (*p*>0,050 по всем сравниваемым параметрам). Примечательно также, что участники трех групп не различались по базальному уровню 25(OH)D (*p*=0,600). Среди здоровых лиц дефицит 25(OH)D был выявлен у 71,4% обследованных, недостаточность – у 19,0%. У пациентов с ХБП С3 дефицит наблюдался у 52,2%, а недостаточность – у 39,1%. В группе пациентов с ХБП С4-5 частота дефицита составила 64,3%, а недостаточности – 28,6%.

Пациенты с ХБП стадий С3 и С4-С5 значимо не различались по длительности заболевания (*p*=0,477). Вместе с тем, распределение по категориям альбуминурии различалось: при ХБП С4-5 значительно чаще встречалась альбуминурия категории А3, что достигло статистической значимости (*p*=0,035). Основной причиной развития ХБП у абсолютного большинства пациентов являлся сахарный диабет.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Анализ базальных биохимических показателей, концентраций ПТГ, ФРФ-23, а также 25(OH)D и его метаболитов выявил ряд значимых различий между исследуемыми группами. Подробная характеристика указанных параметров представлена в таблице 2.

Исходное значение альбумин-скорректированного кальция было сопоставимо между группами (*p*=0,547). Концентрация фосфора была выше у пациентов с ХБП С4-5 по сравнению со здо-

Таблица 1 | Table 1

Исходная характеристика пациентов исследуемых групп
Baseline characteristics of patients in the study groups

Исследуемый параметр	Группа сравнения (n=21)	ХБП С3 (n=23)	ХБП С4-5 (n=14)	p
Пол (м), n (%)	8 (38,1)	8 (34,8)	9 (64,3)	0,180 ¹
Возраст, годы	57,7 [37,9; 63,0]	61,0 [54,5; 66,9]	63,5 [45,0; 67,0]	0,256 ²
ИМТ, кг/м ²	26,5 [22,8; 29,3]	27,8 [25,6; 30,2]	27,2 [24,8; 30,2]	0,474 ²
25(ОН)D, нг/мл (РИ 30-100)	14,6 [10,9; 20,9]	18,8 [9,9; 23,8]	14,5 [8,6; 20,5]	0,600 ²
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	83 [79; 94]	41 [36; 53]	24 [15; 26]	<0,001 ² <i>p₁₋₂<0,001</i> <i>p₁₋₃<0,001</i> <i>p₂₋₃=0,004</i>
Длительность заболевания, мес.	-	48 [21; 163]	42 [24; 110]	0,477 ³
Категория альбуминурии, n (%)	-	A1 – 8 (34,8), A2 – 6 (26,1), A3 – 9 (39,1)	A1 – 1 (7,1), A2 – 1 (7,1), A3 – 12 (85,7)	0,035 ⁴ <i>p_{A3}=0,006</i>
Наличие СД, n (%)	-	16 (70)	10 (71)	<i>p=1,000</i> ¹

1 – для расчета p-value использовался критерий χ^2 Пирсона.

2 – для расчета p-value использовался критерий Краскела-Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий проводился post-hoc анализ с использованием критерия Данна и поправки Бонферрони на множественные сравнения.

3 – для расчета p-value использовался критерий Манна-Уитни.

4 – для расчета p-value использовался точный критерий Фишера-Фримана-Холтена. При наличии статистической значимости выполнялись попарные сравнения пропорций по столбцам с использованием поправки Бенджамини-Хохберга на множественные сравнения.

Курсивом обозначены показатели, для которых выявлены статистически значимые различия ($p < 0,050$).

1 – Pearson's χ^2 test was used to calculate p-values.

2 – The Kruskal-Wallis's test was used to calculate p-values. When statistically significant differences were identified, post hoc analysis was performed using Dunn's test with Bonferroni correction for multiple comparisons.

3 – The Mann-Whitney U test was used to calculate p-values.

4 – The Fisher-Freeman-Halton exact test was used to calculate p-values. When statistical significance was observed, pairwise comparisons of column proportions were performed using the Benjamini-Hochberg correction for multiple comparisons.

Parameters shown in italics indicate statistically significant differences ($p < 0,050$).

ровыми лицами ($p_{1-3}=0,019$). Несмотря на отсутствие достоверных различий между стадиями ХБП ($p_{2-3}=0,463$), выявлена направленная тенденция к нарастанию фосфора по мере прогрессирования заболевания ($p=0,006$).

Концентрация ПТГ была значимо выше у пациентов с ХБП С4-5 по сравнению с участниками группы сравнения ($p_{1-3}=0,001$). Различия между группой сравнения и пациентами с ХБП С3, а также между подгруппами ХБП статистической значимости не достигли ($p_{1-2}=0,185$; $p_{2-3}=0,161$). При этом была выявлена четкая тенденция к увеличению уровня ПТГ с прогрессированием ХБП ($p < 0,001$). У пациентов с ХБП С3 уровень ПТГ демонстрировал обратные корреляции с $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$ ($r=-0,480$; (95% ДИ -0,736 – 0,023); $p=0,020$) и альбумин-скорректированным кальцием ($r=-0,471$; (95% ДИ -0,793 – -0,070); $p=0,023$). Концентрация ФРФ-23 зависела от степени нарушения фильтрационной функции почек: наибольшие значения зарегистрированы в группе ХБП С4-С5, статистически значимые различия зафиксированы как между группой сравнения и ХБП С4-5 ($p_{1-3}<0,001$), так и между подгруппами ХБП ($p_{2-3}=0,023$); кроме того, был подтвержден направленный рост ее уровня ($p < 0,001$).

Исходные концентрации свободного $25(\text{ОН})\text{D}$, общего $25(\text{ОН})\text{D}_3$, его 3-эпимера, а также VDBP не различались между исследуемыми группами ($p > 0,050$). Различий по перечисленным показате-

лям также не выявлено при анализе направленных трендов ($p > 0,050$).

Концентрация $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$ была статистически значимо ниже у обеих групп пациентов с ХБП по сравнению с группой сравнения ($p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}=0,002$), при этом различий между стадиями ХБП не зафиксировано ($p_{2-3}=1,000$). Тем не менее, отмечена направленная тенденция к снижению уровня кальцитриола по мере прогрессирования заболевания ($p < 0,001$). Соотношение $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3/25(\text{ОН})\text{D}_3$ оказалось снижено у пациентов с ХБП относительно группы сравнения ($p_{1-2}=0,008$; $p_{1-3}=0,007$), а различий между подгруппами ХБП не было отмечено ($p_{2-3}=1,000$); но при этом также было подтверждено наличие тренда к снижению данного показателя ($p=0,001$).

Несмотря на снижение медианных значений $24,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$ по мере прогрессирования ХБП, статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,050$). Соотношение $24,25(\text{ОН})_2\text{D}_3/25(\text{ОН})\text{D}_3$ было ниже у пациентов с ХБП обеих групп по сравнению с группой сравнения ($p_{1-2}=0,006$; $p_{1-3}=0,001$), при этом различий между стадиями заболевания не отмечено ($p_{2-3}=1,000$). Снижению соотношения по мере прогрессирования ХБП соответствовал статистически подтвержденный тренд ($p < 0,001$).

Уровень 3-epi- $25(\text{ОН})\text{D}_3$ и соотношение 3-epi- $25(\text{ОН})\text{D}_3/25(\text{ОН})\text{D}_3$ были сопоставимы между

Таблица 2 | Table 2

Базальные уровни биохимических показателей, ПТГ и ФРФ-23, 25(OH)D и его метаболитов в изучаемых группах
Baseline levels of biochemical parameters, parathyroid hormone (PTH) and fibroblast growth factor-23 (FGF-23), 25(OH)D, and its metabolites in the study groups

Исследуемый параметр	Группа сравнения (n=21)	ХБП С3 (n=23)	ХБП С4-5 (n=14)	<i>p</i> ¹	<i>p</i> ²
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л (РИ 2,15-2,55)	2,31 [2,24; 2,35]	2,30 [2,29; 2,35]	2,27 [2,23; 2,37]	0,547	0,796
Фосфор, ммоль/л (РИ 0,74-1,52)	1,22 [1,06; 1,30]	1,30 [1,12; 1,44]	1,40 [1,22; 1,51]	0,023 <i>p</i> ₁₋₂ =0,381 <i>p</i> ₁₋₃ =0,019 <i>p</i> ₂₋₃ =0,463	0,006
ПТГ, пг/мл (РИ 15-65)	51,3 [40,6; 62,7]	70,9 [49,0; 105,9]	101,0 [91,7; 120,1]	0,002 <i>p</i> ₁₋₂ =0,185 <i>p</i> ₁₋₃ =0,001 <i>p</i> ₂₋₃ =0,161	<0,001
ФРФ-23, пмоль/л (РИ не определен)	0,73 [0,43; 1,07]	1,08 [0,61; 2,52]	3,22 [1,78; 4,51]	<0,001 <i>p</i> ₁₋₂ =0,215 <i>p</i> ₁₋₃ <0,001 <i>p</i> ₂₋₃ =0,023	<0,001
Св. 25(OH)D, пг/мл (РИ 2,4-35)	4,90 [3,99; 5,93]	4,61 [3,88; 5,80]	4,83 [4,10; 5,66]	0,966	0,989
VDBP, мкг/мл (РИ 176-623)	256 [221; 281]	248 [199; 274]	264 [206; 293]	0,668	0,863
25(OH)D ₃ , нг/мл (РИ ≥30)	13,7 [12,1; 20,3]	18,5 [9,3; 22,9]	19,3 [10,0; 27,9]	0,757	0,438
1,25(OH) ₂ D ₃ , пг/мл (РИ 25-66)	40,9 [34,3; 59,4]	25,0 [19,8; 29,1]	26,4 [13,8; 30,6]	<0,001 <i>p</i> ₁₋₂ <0,001 <i>p</i> ₁₋₃ =0,002 <i>p</i> ₂₋₃ =1,000	<0,001
24,25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл (РИ 0,5-5,6)	0,81 [0,50; 1,32]	0,70 [0,25; 0,90]	0,50 [0,10; 1,04]	0,154	0,068
3-epi-25(OH)D ₃ , нг/мл (РИ не определен)	1,10 [0,79; 1,70]	1,00 [0,80; 1,75]	0,85 [0,80; 1,40]	0,854	0,777
1,25(OH) ₂ D ₃ /25(OH)D ₃ (РИ не определен)	3,31 [1,90; 4,09]	1,60 [0,94; 2,21]	1,45 [1,09; 2,26]	0,002 <i>p</i> ₁₋₂ =0,008 <i>p</i> ₁₋₃ =0,007 <i>p</i> ₂₋₃ =1,000	0,001
24,25(OH) ₂ D ₃ /25(OH)D ₃ (РИ 7-23)	0,06 [0,04; 0,08]	0,03 [0,01; 0,04]	0,03 [0,02; 0,04]	<0,001 <i>p</i> ₁₋₂ =0,006 <i>p</i> ₁₋₃ =0,001 <i>p</i> ₂₋₃ =1,000	<0,001
3-epi-25(OH)D ₃ /25(OH)D ₃ (РИ не определен)	0,08 [0,07; 0,10]	0,09 [0,06; 0,10]	0,07 [0,06; 0,11]	0,672	0,709

1 – для расчета *p*-value использовался критерий Краскела-Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий проводился post-hoc анализ с использованием критерия Данна и поправки Бонферрони на множественные сравнения.

2 – для расчета *p*-value использовался критерий Джонкхиера-Терпстры

Курсивом обозначены показатели, для которых выявлены статистически значимые различия (*p*<0,050)

1 – The Kruskal–Wallis’s test was used to calculate *p*-values. When statistically significant differences were identified, post hoc analysis was performed using Dunn’s test with Bonferroni correction for multiple comparisons.

2 – The Jonckheere–Terpstra test was used to calculate *p*-values.

Parameters shown in italics indicate statistically significant differences (*p*<0.050).

всеми исследуемыми группами (*p*=0,854 и *p*=0,672, соответственно), направленных изменений выявлено не было (*p*=0,777 и *p*=0,709, соответственно).

Анализ показателей после приема болюсной дозы колекальциферола внутри групп не выявил динамики уровней альбумин-скорректированного кальция, фосфора и VDBP во всех трех группах (*p*>0,050). Уровень ПТГ статистически значимо снизился только у пациентов с ХБП С3 (*p*=0,001). При этом концентрация ФРФ-23 уменьшилась в группе сравнения (*p*=0,013), но, напротив, увеличилась у пациентов с ХБП С4-5 (*p*=0,006). Во всех группах наблюдалось значимое повышение уровней 25(OH)D₃, свободного 25(OH)D, 3-epi-25(OH)D₃

и 24,25(OH)₂D₃ (*p*<0,050). При этом доля участников, достигших целевого уровня 25(OH)D₃ (≥30 нг/мл) после интервенции, значимо не различалась между группами (76,2%, 65,2% и 50,0% – для групп контроля, ХБП С3 и ХБП С4-5, соответственно; *p*=0,279).

Соотношение 24,25(OH)₂D₃/25(OH)D₃ в течение наблюдения оставалось стабильным во всех группах (*p*>0,050). При этом отношение 3-epi-25(OH)D₃/25(OH)D₃ увеличилось у пациентов с ХБП С3 и в группе сравнения (*p*<0,001), тогда как соотношение 1,25(OH)₂D₃/25(OH)D₃ снизилось во всех трех группах (*p*<0,050).

Примечательно, что после приема колекальциферола прирост уровня свободного 25(OH)D (Δ) был

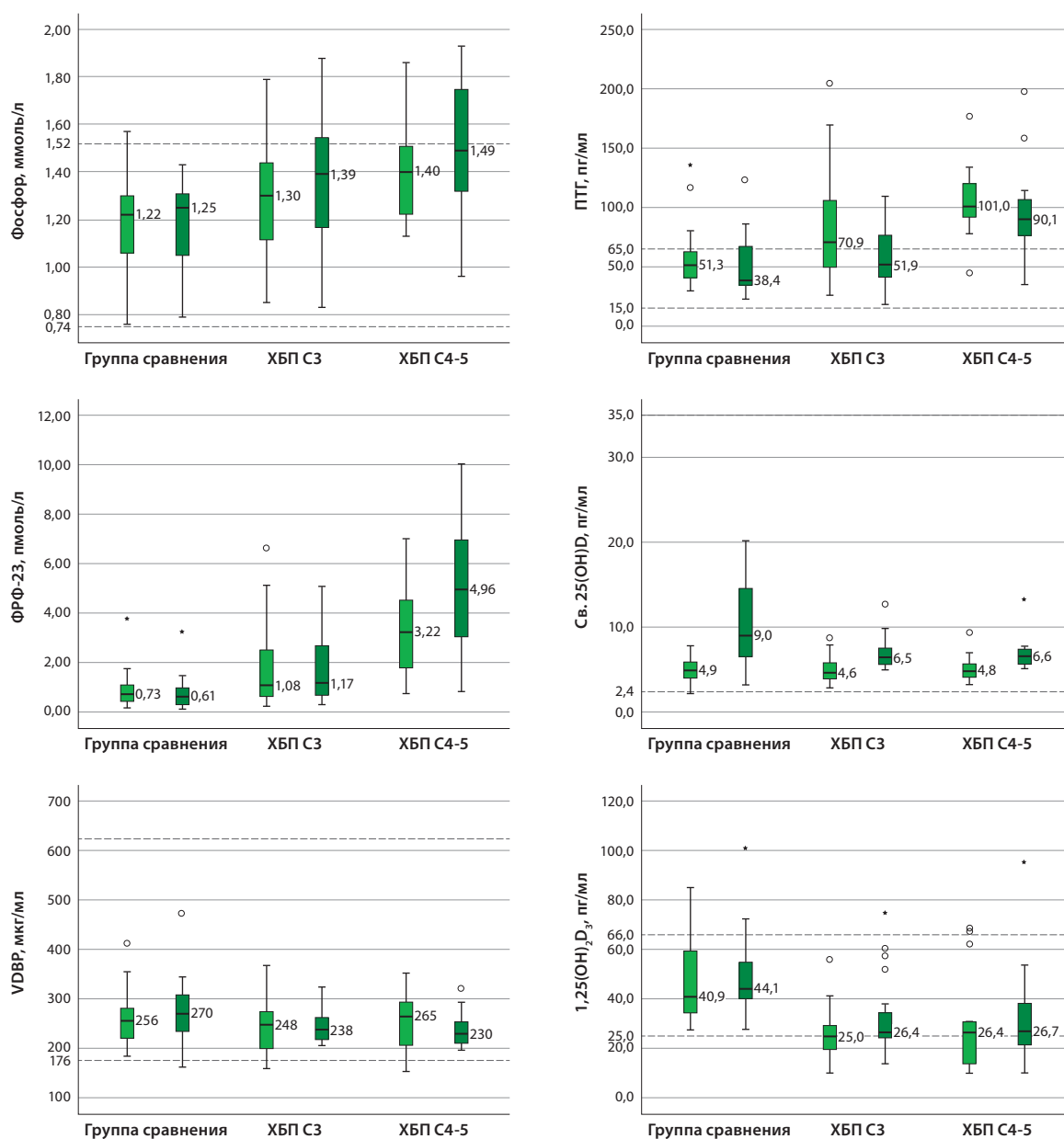


Рис. 1. Динамика концентраций фосфора, ПТГ, ФРФ-23, свободного 25(OH)D, VDBP, 1,25(OH)₂D₃ у пациентов в ходе исследования. На графиках представлены значения исследуемых показателей у участников трех групп: группы сравнения (n=21), пациентов с ХБП С3 (n=23) и ХБП С4-5 (n=14) на исходном этапе (день 1; светло-зеленые боксплоты) и на 7-й день после приема болюсной дозы колекальциферола (темно-зеленые боксплоты). Ящики отображают распределение значений: нижняя и верхняя границы соответствуют 1-му и 3-му квартилям, линия внутри – медиане. «Усы» ограничены значениями, не превышающими 1,5 интерквартильного размаха (IQR) от границ ящика. Значения, выходящие за эти пределы, отображены как отдельные точки: кружками – умеренные выбросы (1,5-3), звездочками – экстремальные значения (>3 IQR). Пунктирные горизонтальные линии обозначают референсные интервалы соответствующих лабораторных показателей. ПТГ – паратиреоидный гормон; ФРФ-23 – фактор роста фибробластов-23; св. 25(OH)D – свободный 25(OH)D; VDBP – витамин D-связывающий белок.

Fig. 1. Dynamics of serum phosphorus, parathyroid hormone (PTH), fibroblast growth factor-23 (FGF-23), free 25(OH)D, vitamin D-binding protein (VDBP), and 1,25(OH)₂D₃ concentrations during the study.

The graphs show the values of the measured parameters in three groups: the control group (n=21), patients with CKD stage C3 (n=23), and CKD stages C4-5 (n=14) at baseline (Day 1; light-green boxplots) and on Day 7 after administration of a bolus dose of cholecalciferol (dark-green boxplots).

The boxes represent the distribution of values: the lower and upper bounds correspond to the first and third quartiles, and the line inside the box indicates the median. Whiskers extend to values within 1.5 interquartile ranges (IQRs) from the box boundaries. Values outside these limits are shown as individual points: circles indicate moderate outliers (1.5-3 IQR), and asterisks indicate extreme outliers (>3 IQR).

Dashed horizontal lines indicate the reference ranges for the respective laboratory parameters.

Abbreviations: PTH – parathyroid hormone; FGF-23 – fibroblast growth factor-23; free 25(OH)D – free 25-hydroxyvitamin D; VDBP – vitamin D-binding protein.

ниже у пациентов с ХБП стадий С3 ($p=0,036$) и С4-5 ($p=0,028$) по сравнению со здоровыми участниками, при этом различий между двумя подгруппами ХБП не наблюдалось ($p=1,000$). В то же время, прирост общего $25(\text{ОН})\text{D}_3$ (Δ) между группами статистически значимо не различался ($p=0,133$). Динамика отдельных лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп отражена на рисунке 1.

После приема препарата статистически значимых различий по уровню альбумин-скорректированного кальция между группами не наблюдалось ($p=0,317$). В то же время, выявлены достоверные отличия по уровню фосфора между группой сравнения и пациентами с ХБП С3 (1,25 [1,05; 1,32] против 1,39 [1,15; 1,58], соответственно; $p_{1-2}=0,041$), которые отсутствовали до интервенции.

Различия по уровню ПТГ между группой сравнения и пациентами с ХБП С3 по-прежнему оставались незначимыми ($p_{1-2}=1,000$), в то время как различия между ХБП С3 и С4-5 достигли статистической значимости ($p_{2-3}=0,005$). В отношении ФРФ-23 межгрупповые различия сохранялись и после вмешательства, причем значение p_{2-3} снизилось до 0,004.

Также были обнаружены статистически значимые различия по уровню свободного $25(\text{ОН})\text{D}$ после приема лекарственного препарата между группами, за счет отличий между группой сравнения и ХБП С3 (9,0 [6,5; 14,9] против 6,5 [5,6; 7,9], соответственно; $p_{1-2}=0,029$), чего не наблюдалось исходно. По $25(\text{ОН})\text{D}_3$, $3\text{-ери-}25(\text{ОН})\text{D}_3$ и VDBP , как и ранее, различий не было ($p>0,050$).

Различия по $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$ сохранялись прежними, а по $24,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$ стали более выраженными – после приема колекальциферола уровень данного метаболита оказался статистически значимо ниже у пациентов с ХБП по сравнению с участниками группы сравнения ($p<0,001$ для p_{1-2} и p_{1-3}).

Обсуждение

Сравнительный анализ исходных характеристик показал, что пациенты всех трех групп были сопоставимы по основным демографическим и антропометрическим показателям, а также исходному уровню $25(\text{ОН})\text{D}$, что обеспечивает корректность дальнейших интерпретаций и минимизирует влияние этих факторов на полученные результаты. Показатели возраста, пола и индекса массы тела соответствовали данным крупных когортных исследований [14, 15], что отражает типичность клинического профиля включенных пациентов. В то же время, особенностью выборки является преобладание пациентов с сахарным диабетом, что может ограничивать обобщаемость результатов. Отсутствие различий по длительности заболевания между пациентами с ХБП также указывает на то, что выявленные лабораторные изменения отражают прежде всего стадию за-

болевания и связанные с ней патофизиологические механизмы.

Полученные нами результаты показывают, что на предиализных стадиях ХБП наблюдается направленный тренд на повышение фосфора в сыворотке крови при сохранении стабильных значений альбумин-скорректированного кальция, что свидетельствует о более раннем нарушении фосфорного гомеостаза в патогенезе МКН-ХБП.

Ожидаемо, по мере прогрессирования заболевания отмечается постепенное увеличение концентраций ФРФ-23 и ПТГ, наиболее выраженное на поздних стадиях, характеризующихся грубыми нарушениями кальций-фосфорного обмена и развитием костных изменений [16, 17]. Важно отметить, что хотя наше исследование не позволяет установить четкую последовательность изменений, согласно данным литературы, повышение уровня ФРФ-23 может предшествовать развитию гиперфосфатемии и вторичного гиперпаратиреоза, в связи с чем именно ФРФ-23 предлагают рассматривать как один из наиболее чувствительных ранних маркеров МКН-ХБП [18, 19].

В большинстве исследований показано, что распространенность дефицита витамина D среди пациентов с ХБП выше, чем в общей популяции, и увеличивается по мере снижения скорости клубочковой фильтрации [20-22]. Часто снижение уровня $25(\text{ОН})\text{D}$ связывают с его потерей в комплексе с VDBP вследствие характерной для пациентов протенурии [23]. В рамках нашей работы исходная концентрация $25(\text{ОН})\text{D}$ и свободного витамина D оказалась сопоставимой во всех группах. Учитывая, что ни один из участников не получал витамин D в виде лекарственной терапии, можно предположить, что в условиях значимого дефицита $25(\text{ОН})\text{D}$ его уровень преимущественно определяется экзогенными факторами – такими как питание, инсоляция и образ жизни – и в меньшей степени стадией снижения фильтрационной функции почек и категорией альбуминурии. В связи с этим в рамках настоящего исследования ХБП не рассматривается как самостоятельный фактор риска дефицита/недостаточности витамина D.

Снижение концентрации кальцитриола, как одного из ключевых регуляторов кальций-фосфорного обмена, традиционно рассматривается в качестве раннего события в патогенезе МКН-ХБП [24]. Примечательно, что в нашем исследовании более низкие уровни кальцитриола были выявлены у пациентов с ХБП по сравнению с группой сравнения, в то время как концентрации $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$ и соотношение $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3/25(\text{ОН})\text{D}_3$ оказались сопоставимыми между стадиями С3 и С4-С5. Описанный характер изменений может свидетельствовать о том, что снижение активации витамина D в почках происходит на ранних этапах заболевания и в дальнейшем прогрессирует менее выраженно,

что может объясняться сохранением экстраренальной продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [25, 26].

Согласно классической концепции, повышение продукции ФРФ-23 при ХБП должно приводить к активации 24-гидроксилазы и, как следствие, к увеличению концентрации $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Однако данные некоторых клинических и экспериментальных исследований не подтверждают данную гипотезу, что позволяет предполагать снижение инактивации витамина D на фоне прогрессирования заболевания [27-29]. И хотя мы не выявили статистически значимых различий в абсолютных значениях $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ между исследуемыми группами, соотношение $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$ демонстрировало отчетливую тенденцию к снижению по мере прогрессирования ХБП, что указывает на замедление процесса инактивации витамина D. Это наблюдение представляет клинический интерес, поскольку VMR в настоящее время рассматривается как потенциальный биомаркер клиренса $25(\text{OH})\text{D}_3$ [30]. По данным ряда исследований, VMR может более точно отражать функциональный статус метаболизма витамина D, чем абсолютные концентрации отдельных метаболитов [4, 5]. Кроме того, снижение инактивации витамина D может также объяснять отсутствие разницы в концентрации кальцитриола между стадиями заболевания, что все же не исключает прогрессирующее снижение активации витамина D, учитывая наличие направленного тренда в соответствующем соотношении.

Учитывая наличие описанных нарушений метаболизма витамина D, коррекция дефицита или недостаточности витамина D в рамках комплексного ведения МХН-ХБП представляет собой клинически значимую, но методологически сложную задачу. Назначение нативных форм витамина D, включая болюсные схемы, приводит к увеличению концентрации $25(\text{OH})\text{D}$, однако на фоне измененной активности ферментов, участвующих в активации и инактивации витамина D при ХБП, метаболический ответ может отличаться от такового у лиц без нарушения функции почек.

По результатам нашего исследования прием болюсной дозы колекальциферола не сопровождался достоверными изменениями уровней кальция и фосфора. Однако появление статистически значимых различий по фосфору между участниками без ХБП и пациентами с ХБП С3 после интервенции указывает на имеющееся нарушение фосфорного гомеостаза, что имеет значимость, учитывая центральную роль гиперфосфатемии в патогенезе МХН-ХБП.

Значимое снижение уровня ПТГ после приема колекальциферола у пациентов с ХБП стадии С3, а также выявленные ассоциации ПТГ с параметрами минерального обмена могут отражать относительную сохранность регуляторных механизмов на ранних стадиях заболевания. При этом обратная

корреляция ПТГ с альбумин-скорректированным кальцием носила устойчивый характер, поскольку 95% ДИ не включал нулевое значение. Вместе с тем, связь ПТГ с $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ следует интерпретировать с осторожностью, так как соответствующий 95% ДИ был широким и включал 0, что указывает на ограниченную устойчивость оценки и необходимость дальнейшего подтверждения в исследованиях с большим объемом выборки.

Снижение уровня ПТГ при отсутствии повышения кальцитриола и альбумин-скорректированного кальция может быть обусловлено в том числе действием свободного $25(\text{OH})\text{D}$, что согласуется с результатами ранее опубликованных работ [31].

ФРФ-23 рассматривается как важный маркер неблагоприятного прогноза, ассоциированный с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности, особенно в контексте хронической болезни почек [32]. Согласно данным метаанализа когортных исследований, повышенная концентрация ФРФ-23 ассоциирована с увеличением риска инфаркта миокарда и инсульта примерно на 30%, сердечно-сосудистой смертности – на 40%, а также риска сердечной недостаточности – на 50% [33]. В нашем исследовании была выявлена разнонаправленная динамика концентрации ФРФ-23 после однократного приема болюсной дозы колекальциферола: его уровень статистически значимо снизился у здоровых участников, но увеличился у пациентов с ХБП стадий С4-С5. Эти результаты частично расходятся с данными ряда метаанализов, согласно которым суммарный эффект витамина D на концентрацию ФРФ-23 статистически незначим [34, 35]. Однако при более детальном анализе результатов одного из них были выявлены статистически значимое повышение уровня ФРФ-23 в отдельных подгруппах: в частности, в исследованиях с короткой продолжительностью вмешательства, у лиц с повышенным ИМТ, при одновременном применении фосфатсвязывающих препаратов, а также при включении пациентов с ХБП [35]. Вместе с тем в другом метаанализе повышение уровня ФРФ-23 отмечалось при применении активных форм витамина D или дозировок свыше 2000 МЕ/сут, особенно у пациентов с терминальной стадией почечной или сердечной недостаточности [36]. Таким образом, можно предположить, что реакция ФРФ-23 на прием витамина D зависит от дозы, формы препарата, длительности вмешательства и стадии заболевания. А само влияние витамина D на концентрацию ФРФ-23 может реализовываться через несколько патофизиологических механизмов, включая регуляцию экспрессии гена ФРФ-23, изменения фосфатного гомеостаза и почечной экскреции фосфатов, а также взаимодействие в рамках оси «околощитовидные железы – почки». В условиях прогрессирования ХБП данные регуляторные контуры могут приобретать большую клиническую значимость вследствие снижения фосфату-

рической способности почек и нарушения обратных связей в системе «витамин D – ПТГ – ФРФ-23» [35].

Ожидаемо уровни $25(\text{OH})\text{D}_3$, $3\text{-eri-}25(\text{OH})\text{D}_3$ и $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ во всех трех группах увеличились, при этом уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не изменился. Примечательно, что результаты ряда опубликованных мета-анализов говорят об увеличении уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у здоровых пациентов на фоне дополнительного приема колекальциферола [37, 38].

Важно отметить, что в большинстве исследований, касающихся оценки как уровня ФРФ-23, так и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, использовались пролонгированные схемы терапии с более низкими разовыми дозами, что ограничивает возможности их прямого сопоставления с нашими результатами.

Одной из значимых находок настоящего исследования стало то, что прирост уровня свободного $25(\text{OH})\text{D}$ после приема колекальциферола был ниже у пациентов с ХБП по сравнению с участниками без ХБП, при отсутствии различий между подгруппами с нарушенной функцией почек. Насколько нам известно, в доступной литературе отсутствуют исследования, оценивающие динамику свободного $25(\text{OH})\text{D}$ у пациентов с ХБП в ответ на терапию. Единственное опубликованное исследование, посвященное данному вопросу, было проведено у здоровых добровольцев и показало пропорциональный прирост как общего, так и свободного витамина D [39]. При этом в ряде работ, посвященных пациентам с ХБП, описано преимущественно снижение базальных уровней свободного $25(\text{OH})\text{D}$ по сравнению с общей популяцией [40, 41].

Известно, что концентрация свободного $25(\text{OH})\text{D}$ определяется уровнем транспортных белков – VDBP и альбумина, их аффинностью к витамину D, а также состоянием метаболических и экскреторных систем [42, 43]. В рамках настоящего исследования концентрация VDBP исходно и через 7 дней после болюсного приема колекальциферола оставалась сопоставимой между группами, что позволяет предположить, что выявленная несогласованность между приростом общего и свободного $25(\text{OH})\text{D}$ у пациентов с ХБП обусловлена не столько изменением уровня VDBP вследствие потерь белка с мочой, сколько нарушениями механизмов транспорта и связывания витамина D, обусловленные изменением структуры или функциональной активности связывающих белков, а также влиянием уремических токсинов на их связывающую способность.

Предполагается, что именно свободная фракция витамина D считается биологически активной формой, обеспечивающей реализацию его физиологических эффектов [42], это может указывать на снижение фактической эффективности терапии при достижении общепопуляционного целевого уровня $25(\text{OH})\text{D}$.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Небольшой объем выборки снижает статистическую мощность и обобщаемость выводов, а анализ пациентов с ХБП С3 без разделения на подстадии 3а и 3б мог нивелировать возможные различия внутри данной группы. Высокая доля пациентов с сахарным диабетом в обеих группах ХБП является особенностью выборки и ограничивает экстраполяцию результатов на общую популяцию пациентов с предиализными стадиями ХБП. Оценка кальциевого статуса проводилась только по альбумин-скорректированному кальцию без прямого измерения ионизированного кальция. Кроме того, часть показателей (включая метаболиты витамина D) определялась специализированными методами, а короткий период наблюдения не позволяет оценить долгосрочные эффекты терапии колекальциферолом.

Заключение

Результаты нашего исследования подтверждают, что по мере прогрессирования хронической болезни почек наблюдается последовательное нарушение регуляции кальций-фосфорного обмена и метаболизма витамина D, что проявляется постепенным и направленным нарастанием отклонений лабораторных показателей.

На ранних стадиях заболевания сохраняются физиологические взаимосвязи между уровнями ПТГ, кальция и кальцитриола, а также выявляется снижение ПТГ в ответ на прием болюсной дозы колекальциферола, что отражает относительно сохраненную чувствительность регуляторных механизмов. По мере прогрессирования заболевания эти взаимосвязи становятся менее выраженными или полностью утрачиваются.

Примечательно, что у пациентов с ХБП на всех стадиях выявлено как снижение активации, так угнетение инактивации витамина D, второе может отражать компенсаторные адаптационные механизмы на фоне прогрессирования заболевания.

Повышение уровня ФРФ-23 у пациентов с ХБП после приема болюсной дозы колекальциферола приобретает особую значимость с учётом его прогностической ценности как маркера повышенного риска сердечно-сосудистой и общей смертности.

Сниженный прирост свободного $25(\text{OH})\text{D}$ после приема препарата у пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми участниками ставит под сомнение эффективность терапии, ориентированной на достижение общепопуляционного целевого уровня $25(\text{OH})\text{D}$.

Выявленные особенности подчеркивают необходимость комплексной оценки не только общего, но и свободного $25(\text{OH})\text{D}$, а также ключевых регуляторов кальций-фосфорного обмена. Это может

повысить точность стратификации риска и индивидуализации назначения препаратов витамина D у пациентов с хронической болезнью почек.

Для оценки клинического значения описанных изменений, оценки эффективности и безопасно-

сти назначения болюсных доз колекальциферола, а также оптимизации подходов к коррекции дефицита или недостаточности витамина D в данной популяции требуется проведение дальнейших исследований.

Источник финансирования:

Государственное задание № НИОКТР 124020700097-8 при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Funding source:

No. 124020700097-8 (Research, Development and Technological Works, R&D), supported by the Ministry of Health of the Russian Federation.

Конфликт интересов:

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

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

АСБ – сбор данных, статистический анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи. ЛЯР – разработка концепции и дизайна исследования, руководство ходом исследования, критический анализ и редактирование текста рукописи. АЮЖ – разработка общей концепции и дизайна исследования, сбор данных, статистический анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи. ВАИ – лабораторный анализ, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи. МВО – лабораторный анализ, участие в интерпретации данных, редактирование текста рукописи. ГСК – лабораторный анализ, интерпретация результатов, редактирование текста рукописи. АИС – лабораторный анализ, интерпретация результатов, редактирование текста рукописи. НРТ – сбор данных, редактирование текста рукописи. ВЕВ – сбор данных, участие в интерпретации данных, редактирование текста рукописи. ОНК – методологическое и клиническое консультирование, участие в интерпретации результатов, редактирование текста рукописи. ЕАП – консультирование по вопросам статистики и методологии, редактирование текста рукописи. ЖЕБ – научное руководство, критический анализ и редактирование текста рукописи. НГМ – общее научное руководство и координация исследования, критический анализ и редактирование текста рукописи.

Author's contribution:

ASB – data collection, statistical analysis and data interpretation, drafting of the manuscript. LYR – development of the study concept and design, supervision of the study, critical review and editing of the manuscript. AYZh – development of the overall study concept and design, data collection, statistical analysis and data interpretation, editing of the manuscript. VAI – laboratory analysis, data analysis and interpretation, editing of the manuscript. MVO – laboratory analysis, participation in data interpretation, editing of the manuscript. GSK – laboratory analysis, interpretation of results, editing of the manuscript. AIS – laboratory analysis, interpretation of results, editing of the manuscript. NPT – data collection, editing of the manuscript. VEV – data collection, participation in data interpretation, editing of the manuscript. ONK – methodological and clinical consultation, participation in interpretation of results, editing of the manuscript. EAP – consultation on statistical and methodological issues, editing of the manuscript. ZhEB – scientific supervision, critical review and editing of the manuscript. NGM – overall scientific supervision and study coordination, critical review and editing of the manuscript.

Работа выполнена с использованием материалов Уникальной научной установки «Коллекция биологического материала пациентов с эндокринными патологиями» ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (Москва, Россия).

The work was carried out using the materials of the Unique Scientific Facility "Collection of Biological Material from Patients with Endocrine Pathologies" of the Endocrinology Research Center (Moscow, Russia).

Информация об авторах:

Бондаренко Аксения Сергеевна – аспирант отделения остеопороза и остеопатий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0009-0007-0513-498X>, e-mail: axenia.bondarenko@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отделения остеопороза и остеопатий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>, e-mail: Irozhinskaya@gmail.com

Жуков Артём Юрьевич – канд. мед. наук, руководитель МАСЦ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-2729-9386>, e-mail: zhukovartem@yahoo.com

Иоутси Виталий Алексеевич – канд. хим. наук, заведующий лабораторией метаболомных и протеомных исследований ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>, e-mail: ioutsi.vitalij@endocrincentr.ru

Овчаров Максим Викторович – канд. хим. наук, научный сотрудник лаборатории метаболомных и протеомных исследований ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-7879-2034>, e-mail: ovcharov.maksim@endocrincentr.ru

Колесникова Галина Сергеевна – д-р биол. наук, главный научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-8698-0681>, e-mail: Kolesnikova.Galina@endocrincentr.ru

Слепцова Арина Игоревна – научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0009-0005-3273-6930>, e-mail: sleptsova.arina@endocrincentr.ru

Трубицына Наталья Петровна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>, e-mail: trubicina@mail.ru

Виноградов Владимир Евгеньевич – врач-нефролог, зав. консультативно-диагностическим нефрологическим отделением ГБУЗ «МКНИЦ больница № 52 ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-2499-4770>, e-mail: nephrocentr52@mail.ru

Котенко Олег Николаевич – д-р мед. наук, главный внештатный специалист нефролог ДЗМ, руководитель Научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «МКНИЦ больница № 52 ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>, e-mail: olkotenko@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии, Директор Института высшего и дополнительного профессионального образования ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>, e-mail: kpigarova@gmail.com

Белая Жанна Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением остеопороза и остеопатии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>, e-mail: jannabelaya@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>, e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

Author's information:

Axenia S. Bondarenko, <https://orcid.org/0009-0007-0513-498X>, e-mail: axenia.bondarenko@gmail.com

Liudmila Ya. Rozhinskaya, <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>, e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Artem Yu. Zhukov, <https://orcid.org/0000-0002-2729-9386>, e-mail: zhukovartem@yahoo.com

Vitaliy A. Ioutsi, <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>, e-mail: ioutsi.vitalij@endocrincentr.ru

Maksim V. Ovcharov, <https://orcid.org/0000-0001-7879-2034>, e-mail: ovcharov.maksim@endocrincentr.ru

Galina S. Kolesnikova, <https://orcid.org/0000-0002-8698-0681>, e-mail: Kolesnikova.Galina@endocrincentr.ru

Arina I. Sleptsova, <https://orcid.org/0009-0005-3273-6930>, e-mail: sleptsova.arina@endocrincentr.ru

Natalia P. Trubitsyna, <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>, e-mail: trubicina@mail.ru

Vladimir E. Vinogradov, <https://orcid.org/0000-0002-2499-4770>, e-mail: nephrocentr52@mail.ru

Oleg N. Kotenko, <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>, e-mail: olkotenko@yandex.ru

Ekaterina A. Pigarova, <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>, e-mail: kpigarova@gmail.com

Zhanna E. Belaya, <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>, e-mail: jannabelaya@gmail.com

Natalia G. Mokrysheva, <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>, e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

Список литературы

1. *Bilezikian J, Walker M, Binkley N, et al.* Hormones and Disorders of Mineral Metabolism In: Williams textbook of endocrinology. 15th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. p. 1171-1226.
2. *Cannata-Andía JB, Martín-Carro B, Martín-Vergala J, et al.* Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(4):410-422. DOI:10.1007/s00223-020-00777-1
3. *Бондаренко А.С., Рожинская Л.Я., Жуков А.Ю. и др.* Особенности метаболизма витамина D и регуляции кальций-фосфорного обмена у пациентов с хронической болезнью почек. Остеопороз и остеопатии. 2025;28(1):28-37. [Bondarenko A.S., Rozhinskaya L.Ya., Zhukov A.Yu. et al. Vitamin D metabolism and regulation of calciumphosphorus homeostasis in patients with chronic kidney disease. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2025;28(1):28-37] DOI: 10.14341/osteol3197
4. *Ladang A, Gendebien AS, Kovacs S, et al.* Investigation of the Vitamin D Metabolite Ratio (VMR) as a Marker of Functional Vitamin D Deficiency: Findings from the SarcoPhAge Cohort. *Nutrients.* 2024;16(19):3224. DOI:10.3390/nu16193224
5. *Ahmed LHM, Butler AE, Dargham SR, et al.* Vitamin D3 metabolite ratio as an indicator of vitamin D status and its association with diabetes complications. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):161. DOI:10.1186/s12902-020-00641-1
6. *Takamura N, Maruyama T, Otagiri M.* Effects of uremic toxins and fatty acids on serum protein binding of furosemide: possible mechanism of the binding defect in uremia. *Clin Chem.* 1997;43(12):2274-2280.
7. *Cunha RS da, Azevedo CAB, Falconi CA, et al.* The Interplay between Uremic Toxins and Albumin, Membrane Transporters and Drug Interaction. *Toxins (Basel).* 2022;14(3):177. DOI:10.3390/toxins14030177
8. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Хроническая болезнь почек». 2024. Текст: электронный. Рубрикатор клинических рекомендаций: сайт. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469_3. Дата обращения: 10 октября 2025. [Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii "Khronicheskaya bolezn' pochek". 2024. Tekst: elektronnyy. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsiy: sajt. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469_3. Accessed October 10, 2025] (in Russian)
9. Клинические рекомендации Российской Ассоциации

Эндокринологов «Дефицит витамина D». 2021. Текст: электронный. Доступно по ссылке: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/d_2021.pdf. Дата обращения: 19 января 2026. [Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy assotsiatsii endokrinologov "Defitsit vitamina D". 2021. Tekst: elektronnyy. Available at: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/d_2021.pdf. Accessed January 19, 2026] (in Russian)

10. *Usoltseva L, Ioutsi V, Panov Y, 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;24(9):8111. DOI:10.3390/ijms24098111

11. *Povaliaeva A, Pigarova E, Zbukov A, et al.* Evaluation of Vitamin D Metabolism in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus in the Setting of Cholecalciferol Treatment. *Nutrients.* 2020;12(12):3873. DOI:10.3390/nu12123873

12. *Tang JCY, Nicholls H, Picc I, 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;46:21-29. DOI:10.1016/j.jnutbio.2017.04.005

13. *Dirks NF, Martens F, Vanderschueren D, 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;164:127-133. DOI:10.1016/j.jsbmb.2015.12.003

14. *Lash JP, Go AS, Appel LJ, et al.* Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;4(8):1302-1311. DOI:10.2215/CJN.00070109

15. *Pollock C, Carrero JJ, Kanda E, et al.* Baseline Characteristics of the DISCOVER CKD Prospective Cohort. *Adv Ther.* 2025;42(3):1393-1418. DOI:10.1007/s12325-024-03028-z

16. *Belaya Z, Przhivalkovskaya E, Mamedova E, et al.* Bone Health ECHO Case Report: High Bone Mass in a Patient with Chronic Kidney Disease. *Journal of Clinical Densitometry.* 2025;28(1):101554. DOI:10.1016/j.jocd.2024.101554

17. *Belaya Z, Gronskaja S, Golounina O, et al.* Bone Health ECHO Case Report: Rare Cases of Hypophosphatemia and Low-Traumatic Fractures in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Densitometry.* 2025;28(1):101552. DOI:10.1016/j.jocd.2024.101552

18. *Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al.* Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79(12):1370-1378. DOI:10.1038/ki.2011.47

19. *Kurpas A, Supel K, Idzikowska K, Zielińska M.* FGF23: A Review of Its Role in Mineral Metabolism and Renal and Cardiovascular Disease. *Dis Markers.* 2021;2021:1-12. DOI:10.1155/2021/8821292

20. *Kim SM, Choi HJ, Lee JP, et al.* Prevalence of Vitamin D Deficiency and Effects of Supplementation With Cholecalciferol in Patients With Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition.* 2014;24(1):20-25. DOI:10.1053/j.jrn.2013.07.003

21. *Christodoulou M, Aspray TJ, Schoenmakers I.* Vitamin D Supplementation for Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analyses of Trials Investigating the Response to Supplementation and an Over-

view of Guidelines. *Calcif Tissue Int.* 2021;109(2):157-178. DOI:10.1007/s00223-021-00844-1

22. *Aggarwal HK, Jain D, Mittal A et al.* The prevalence of vitamin D deficiency in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Medical Studies.* 2015;2:75-81. DOI:10.5114/ms.2015.52904

23. *Banerjee S, Basu S, Akhtar S et al.* Free vitamin D levels in steroid-sensitive nephrotic syndrome and healthy controls. *Pediatric Nephrology.* 2020;35(3):447-454. DOI:10.1007/s00467-019-04433-1

24. *Dusso A, González EA, Martín KJ.* Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):647-655. DOI:10.1016/j.beem.2011.05.005

25. *Jørgensen HS, de Zeeuw D, Billen J, et al.* Vitamin D Metabolites Before and After Kidney Transplantation in Patients Who Are Anephric. *American Journal of Kidney Diseases.* 2024;84(4):427-436.e1. DOI:10.1053/j.ajkd.2024.03.025

26. *Zebnder D, Bland R, Williams MC, et al.* Extrarenal Expression of 25-Hydroxyvitamin D 3-1 α -Hydroxylase 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):888-894. DOI:10.1210/jcem.86.2.7220

27. *Dai B, David V, Alshayeb HM, et al.* Assessment of 24,25(OH)2D levels does not support FGF23-mediated catabolism of vitamin D metabolites. *Kidney Int.* 2012;82(10):1061-1070. DOI:10.1038/ki.2012.222

28. *de Boer IH, Sachs MC, Chonchol M, et al.* Estimated GFR and Circulating 24,25-Dihydroxyvitamin D3 Concentration: A Participant-Level Analysis of 5 Cohort Studies and Clinical Trials. *American Journal of Kidney Diseases.* 2014;64(2):187-197. DOI:10.1053/j.ajkd.2014.02.015

29. *Dusso AS, Rodríguez M.* Enhanced induction of Cyp24a1 by FGF23 but low serum 24,25-dihydroxyvitamin D in CKD: implications for therapy. *Kidney Int.* 2012;82(10):1046-1049. DOI:10.1038/ki.2012.273

30. *Hsu S, Zelnick LR, Lin YS, et al.* Validation of the 24,25-dihydroxyvitamin D3 to 25-hydroxyvitamin D3 ratio as a biomarker of 25-hydroxyvitamin D3 clearance. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2022;217:106047. DOI:10.1016/j.jsbmb.2021.106047

31. *Shieh A, Ma C, Chum RF, et al.* Associations Between Change in Total and Free 25-Hydroxyvitamin D With 24,25-Dihydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3368-3375. DOI:10.1210/je.2018-00515

32. *Liu M, Xia P, Tan Z, et al.* Fibroblast growth factor-23 and the risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9. DOI:10.3389/fcvm.2022.989574

33. *Karimi E, Bitarafan S, Mousavi SM, et al.* The effect of vitamin D supplementation on fibroblast growth factor-23 in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research.* 2021;35(10):5339-5351. DOI:10.1002/ptr.7139

34. *Meshkini F, Soltani S, Clarke CCT, et al.* The effect of vitamin D supplementation on serum levels of fibroblast growth factor-23: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2022;215:106012. DOI:10.1016/j.jsbmb.2021.106012

35. *Meshkini F, Soltani S, Clarke CCT, et al.* The effect of vitamin D supplementation on serum levels of fibroblast growth factor-23: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2022;215:106012.

DOI:10.1016/j.jsbmb.2021.106012

36. *Zittermann A, Berthold HK, 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;75(6):980-987. DOI:10.1038/s41430-020-00725-0

37. *Zittermann A, Ernst JB, Birschmann I, Dittrich M.* Effect of Vitamin D or Activated Vitamin D on Circulating 1,25-Dihydroxyvitamin D Concentrations: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Chem.* 2015;61(12):1484-1494. DOI:10.1373/clinchem.2015.244913

38. *Khodadadiyan A, Rahmanian M, Shekouh D, et al.* Evaluating the effect of vitamin D supplementation on serum levels of 25-hydroxy vitamin D, 1,25-dihydroxy vitamin D, parathyroid hormone and renin-angiotensin-aldosterone system: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *BMC Nutr.* 2023;9(1):132. DOI:10.1186/s40795-023-00786-x

39. *Bowles SD, Jacques R, Hill TR et al.* Effects of High Dose Bolus Cholecalciferol on Free Vitamin D Metabolites, Bone Turnover Markers and Physical Function. *Nutrients.* 2024;16(17):2888. DOI:10.3390/nu16172888

40. *Ishimine N, Wu S, Ota R, et al.* Development of free 25-hydroxyvitamin D3 assay method using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biosci Rep.* 2022;42(10). DOI:10.1042/BSR20221326

41. *Priyadarshini G, Parameswaran S, Saboo J et al.* The vitamin D spectrum: insights into 25(OH)D and VDBP in chronic kidney disease and post-transplant. *Sci Rep.* 2025;15(1):18395. DOI:10.1038/s41598-025-03035-2

42. *Bikle DD.* The Free Hormone Hypothesis: When, Why, and How to Measure the Free Hormone Levels to Assess Vitamin D, Thyroid, Sex Hormone, and Cortisol Status. *JBMR Plus.* 2021;5(1). DOI:10.1002/jbm4.10418

Дата получения статьи: 27.10.2025

Дата принятия к печати: 31.01.2026

Submitted: 27.10.2025

Accepted: 31.01.2026