

Об эффективных и безопасных дозировках витамина D3: мегаанализ клинически результативных исследований как основа доказательности

И.Ю. Торшин¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>, tiy135@ccas.ru

О.А. Громова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

Н.К. Тетруашвили², <https://orcid.org/0000-0002-9201-2281>, tetrauly@mail.ru

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Негативные последствия гиповитаминоза D3 и наличие недостаточности витамина D3 у 80% россиян делают преодоление недостаточной обеспеченности витамином D3 задачей государственной важности. Реальные возможности витамина D3 в помощи пациентам с нарушениями углеводного и жирового обмена, с повышенным уровнем неспецифического воспаления, туберкулезом, для женщин с высоким риском осложнений и потерь беременности были показаны в сотнях результативных клинических исследований. Дотации витамина D3 (холекальциферола) принципиально необходимы для профилактики и терапии широкого круга костных и внекостных заболеваний. Одним из важнейших аспектов клинических применений холекальциферола являются дозировка и режим приема. В настоящей работе представлены результаты мегаанализа 3 965 клинических исследований холекальциферола с точки зрения результативности различных дозировок для достижения значимых клинических исходов. Показано, что дозы 2 000 и 4 000 МЕ/сут соответствуют пиковым значениям индекса результативности вне зависимости от исследуемых диагнозов (мегаанализ 420 рандомизированных исследований). В терапии рахита, гестационного диабета, нарушений обмена кальция, нарушений плотности и структуры костей, болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани положительный эффект терапии может быть достигнут при использовании доз порядка 50 000 МЕ/нед (мегаанализ 196 исследований). Показано, что прием холекальциферола в дозах 100 000–1 000 000 МЕ, предназначенных для однократного приема 1 раз в месяц, встречаются практически всегда только среди исследований с отсутствием клинического эффекта (мегаанализ 368 исследований).

Ключевые слова: экспертный анализ данных, интеллектуальный анализ данных, мегаанализ рандомизированных исследований, дозировки витамина D, мицеллированная форма

Благодарности: работа выполнена по гранту РФФИ № 19-07-00356.

Для цитирования: Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К. Об эффективных и безопасных дозировках витамина D3: мегаанализ клинически результативных исследований как основа доказательности. *Медицинский совет*. 2021;(13):112–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-112-120>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Concerning effective and safe dosages of vitamin D3: mega-analysis of clinically effective studies as a basis for actual evidence

Ivan Yu. Torshin¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>, tiy135@ccas.ru

Olga A. Gromova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

Nana K. Tetruashvili², <https://orcid.org/0000-0002-9201-2281>, tetrauly@mail.ru

¹ Informatics and Management Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

² Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The negative effects of hypovitaminosis D3 and vitamin D3 deficiency in 80% of Russians make eliminating vitamin D deficiency an issue of state concern. Hundreds of effective clinical studies showed realistic opportunities of vitamin D3 to help patients with disorders of carbohydrate and lipid metabolism, high levels of nonspecific inflammation, tuberculosis, and women with a higher risk of complications and pregnancy losses. Vitamin D3 supplements are essential for the prevention and treatment of a wide range of “bone” and “extraosseous” diseases. One of the most important aspects of the clinical uses of vitamin D3 is the dosage and dosage regimen of the vitamin. This paper presents the results of a “mega-analysis” of 3965 clinical studies of vitamin D3 in terms of

the effectiveness of different dosages in achieving different clinical outcomes. It was shown that dosages of 2000 IU/day and 4000 IU/day correspond to the peak values of the effectiveness index, regardless of the diagnoses studied (mega-analysis of 420 randomized trials). Some effectiveness in the treatment of rickets, gestational diabetes, calcium metabolism disorders, disorders of bone density and structure, diseases of the musculoskeletal system and connective tissue can be achieved using weekly dosages of 50,000 IU/week (mega-analysis of 196 studies). It has been shown that dosages of 100,000-1,000,000 IU, intended for a single dose once a month, are almost always found only among studies with a negative result (mega-analysis of 368 studies).

Keywords: expert data analysis, data mining, mega-analysis of randomized trials, vitamin D dosage, micellar form

Acknowledgements: the work was carried out under the RFBR grant No. 19-07-00356.

For citation: Torshin I.Yu., Gromova O.A., Teterashvili N.K. Concerning effective and safe dosages of vitamin D₃: mega-analysis of clinically effective studies as a basis for actual evidence. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(13):112–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-112-120>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D₃ – один из самых исследуемых в настоящее время микронутриентов. Например, при поиске в базе данных PubMed на ноябрь 2018 г. было найдено 78 703 публикации в рецензируемых журналах (запрос «VITAMIN D OR CHOLECALCIFEROL OR VITD»). Из этого числа в 8 010 публикациях обсуждаются результаты клинических испытаний препаратов витамина D, а в 3 965 из 8 010 публикаций рассматриваются вопросы дозировки. В сотнях рандомизированных исследований была показана высокая результативность дозаций холекальциферола для профилактики и терапии широкого круга заболеваний, в т. ч. опухолевых, сердечно-сосудистых, диабета, ожирения, бесплодия, туберкулеза, остеоартроза, депрессивных расстройств и др. [1].

При попытке экспертного анализа массива публикаций (т.е. вручную) эксперт неизбежно сталкивается с очевидной проблемой – присутствием в данном массиве многочисленных подделок под доказательность. После прочтения нескольких сотен текстов исследований становится очевидным, что более 40% текстов носят ярко выраженный негативный характер: в них не представлено *вообще никаких* положительных эффектов от использования витамина D₃ по отношению к тому или иному заболеванию. Что особенно интересно, тексты этих негативных или безрезультатных публикаций отличаются особым стилем изложения, преобладанием определенной лексики и грамматических конструкций. Поясним вышеизложенное. *Результативным исследованием* мы называем публикацию, в которой представлен тот или иной *клинически значимый* результат от использования витамина D₃ (например, эффективность в терапии рахита, повышении минеральной плотности кости, снижение глюкозотolerантности, заболеваемости инфекционными заболеваниями и др.). При этом *только* повышение уровней 25(OH)D₃ в крови, не сопровождающееся какой-либо иной положительной клинической динамикой, мы не считаем клинически важным результатом исследования. *Негативным или безрезультатным* исследованием мы называем такую публикацию, в которой не представлено *никаких* положительных результатов от клинического использования витамина D.

Выделение результативных исследований методами машинного обучения позволяет рассмотреть вопрос об эффективности тех или иных дозировок витамина D₃

на принципиально новом научном уровне, который мы назвали «*мегаанализ рандомизированных исследований*». Данная процедура анализа включает 6 этапов:

I. Разметка экспертами результативных и безрезультатных исследований (в соответствии с приведенными выше критериями) в изучаемой выборке текстов научных публикаций.

II. Разработка, кросс-валидация и апробация алгоритмов, основанных на современных методах машинного обучения, позволяющих отличать результативные исследования от безрезультатных с максимально возможной специфичностью и селективностью.

III. Применение разработанных алгоритмов для разделения всей выборки текстов на результативные и безрезультатные с балльной оценкой результативности и безрезультатности каждого исследования.

IV. Ранжировка исследований по баллу результативности: от наиболее результативных к наименее результативным.

V. Автоматическая рубрикация ранжированных публикаций по диагнозам МКБ-10 и (или) по заданным ключевым словам.

VI. Проведение интересующих эксперта анализов.

Очевидно, что ранжировка исследований по баллу результативности позволяет отличать компетентные (результативные) и некомпетентные (безрезультатные) исследования (так называемые пустышки). В настоящей статье **основной целью** являлось исследование взаимосвязи между ранжировкой исследований по баллу результативности и значениями дозировок витамина D₃, используемых в рассматриваемых исследованиях. Для этого описанная выше методология *мегаанализа* была применена к исследованию вопроса о клинической эффективности различных дозировок витамина D₃ (в форме холекальциферола). Были выделены массивы результативных и безрезультатных публикаций, проведена их автоматическая рубрикация по диагнозам МКБ-10 и изучен вопрос об ассоциации различных дозировок витамина D₃ с показателями результативности исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наиболее сложным этапом мегаанализа является этап II – разработка алгоритмов, позволяющих отличать результативные исследования от безрезультатных с макси-

мально возможной специфичностью и селективностью. Поэтому анализ массива из 3 965 публикаций по дозависимым эффектам витамина D3 был проведен с использованием современных методов компьютерного обучения, разрабатываемых в рамках топологического и метрического подходов к решению задач искусственного интеллекта [2–4].

Системы машинного обучения оперируют с множествами *прецедентов*, представляющих собой материал для обучения алгоритма. Отдельный прецедент (в нашем случае абстракт научной публикации и (или) полный текст статьи) состоит из признакового описания (т.е. слов и словосочетаний текста) и информации о принадлежности этого объекта к определенному классу объектов (допустим, класс K_1 – результативные исследования и класс K_2 – безрезультатные исследования). Классы принадлежности объектов, естественно, задаются экспертом-медиком.

Был проведен анализ массива публикаций, найденных в PubMed по запросу «(VITAMIN D OR CHOLECALCIFEROL OR VITD) AND (RANDOMIZED OR CONTROLLED) AND (IU OR MICROG OR MICROGRAMS OR «MG/day» OR DAILY OR WEEKLY OR WEEK OR MONTHLY OR MONTH)». Посредством экспертного анализа вручную в данном массиве публикаций были выделены и изучены тексты 160 результативных исследований, которые сформировали класс K_1 (тексты по теме) и также тексты 100 безрезультатных исследований, сформировавших класс K_2 (контроль).

Для оценки ассоциаций ключевых слов с делением текстов публикаций по этим двум классам были применены современные комбинаторные, топологические и метрические методы анализа разрешимости [5–7]. Под разрешимостью задач понимается непротиворечивость множеств прецедентов (т.е. существования решения у задачи). В случае задачи поиска результативных исследований условие разрешимости этой задачи записывается следующим образом:

$$\forall_{Pr} (A^1, K^1), (A^2, K^2) \left(\bigvee_{\alpha=1}^{|Pr|} p_\alpha : p_\alpha(A^1) = p_\alpha(A^2) \right) \Rightarrow K^1 = K^2, \quad (1)$$

где Pr – множество всех текстовых прецедентов, а (A^1, K^1) , (A^2, K^2) – произвольные прецеденты. В прецеденте (A, K) A обозначает полное признаковое описание (т.е. набор всех слов во всех текстах из Pr) текстового прецедента (т.е. абстракт, полный текст статьи и т.д.), K – класс, к которому принадлежит прецедент (K^1 или K^2), P – множество всех значений признаков (ключевых слов, терминов), найденных в прецедентах из Pr , $p_k(A)$ – значение α -го бинарного признака из P в прецеденте (A, K) ($p_\alpha(A) = 1$, признак содержится в прецеденте A , 0 – в противном случае). С учетом информативности признаков условие (1) записывается как критерий разрешимости на множестве значений признаков, линейно упорядоченном по возрастающим порядковым номерам (α) в соответствии со значением оценки функционала информативности D_{inf} (α):

$$\forall_{Pr} (i, j, i \neq j) : A^i \in K_1, A^j \in K_0 \Rightarrow \exists_{\alpha} p_\alpha, \alpha \rightarrow \min : p_\alpha(A^i) > p_\alpha(A^j), \quad (2)$$

В качестве D_{inf} был применен один из *D-функционалов* [8–10], отвечающий следующим качественным представлениям эксперта об информативности терминов: (а) наиболее интересны термины, встречающиеся часто в выборке K^1 (например, десятки раз) и достаточно редко (единицы) – в выборке K^2 ; (б) термины, встречающиеся

очень часто (сотни и тысячи раз), должны учитываться только по мере необходимости для выполнения условия разрешимости (2); (в) термины, встречающиеся редко (единицы), в выборке K^1 характеризуются наименьшей информативностью; (г) наибольший интерес представляют термины, наиболее релевантные по смыслу (например, «адьювантная терапия»).

Значения D_{inf} для различных ключевых слов вычислялись следующим образом. Пусть α -й термин встречается в n_1^α абстрактах выборки K^1 , и в n_2^α абстрактах выборки K^2 , размеры выборок K^1 и $K^2 = N_1 + N_2$ абстрактов соответственно, а частоты встречаемости термина – $v_1^\alpha = n_1^\alpha / (N_1 + N_2)$ и $v_2^\alpha = n_2^\alpha / (N_1 + N_2)$. Предварительные эксперименты показали, что требованиям а, б, в, г вполне отвечает *D-функционал* вида (3):

$$D_{inf} = \gamma_\alpha \cdot (n_1^\alpha - \varepsilon_2 \cdot n_2^\alpha) / D_1^{1\alpha} (v_1^\alpha, v_2^\alpha), \quad (3)$$

где γ_α – смысловая релевантность α -го термина в соответствии с заданным экспертами словарем терминов, $\varepsilon_0 = N_1 / (N_1 + N_2)$ – отношение размеров выборок K^1 и K^2 , $D_1^{1\alpha}$ – кусочно-линейная функция вида (3'), указывающая, насколько чаще α -й термин встречается в K^1 , чем в K^2 . Например, $D_1^{1\alpha} = 1,0$ соответствует тому, что α -й термин встречается только среди абстрактов выборки K^1 и ни разу в K^2 :

$$D_1^{1\alpha} (v_1^\alpha, v_2) = \begin{cases} v_1^\alpha \leq v_2 : 0 \\ v_1^\alpha > v_2 : \frac{v_1^\alpha - v_2}{1 - v_2} \end{cases} \quad (3').$$

Тестирование условия (2) на множестве прецедентов и лежит в основе использованного метода отбора результативных публикаций для мегаанализа. В тестировании (2) важно принимать во внимание, что некоторые признаки могут быть избыточны, так как встречаются в устойчивых сочетаниях слов (например, «лекарственная терапия»), семантически связанных терминов или синонимов (например, «сердечно-сосудистая система») и др. Поэтому проведение анализа *парных взаимодействий терминов* (т.е. перекрывания областей значений признаков) необходимо для корректной формулировки запросов при поиске научной литературы. Для произвольного класса K взаимодействие i -го и j -го терминов оценивалось как:

$$r(i, j) = |T_i \cap T_j| / |T_i \cup T_j|, \quad (4)$$

где $T_i = \{A \in K : p_i(A)\}$, $T_j = \{A \in K : p_j(A)\}$.

Затем проводился анализ метрических сгущений (СТАТЬИ) всех ключевых слов, наиболее взаимодействующие термины объединялись и визуализировались на диаграмме, каждая точка которой соответствует тому или иному ключевому слову, а расстояние между точками на диаграмме пропорционально величине степени ассоциации ключевых слов.

После выявления взаимодействующих терминов устанавливался список наиболее информативных ключевых слов, встречающихся с существенно различной частотой в результативных и безрезультативных исследованиях. Далее с использованием методов логических правил, ранжирования, нейронных сетей и регрессионных подходов [4, 11]

строились алгоритмы, отличающие результативные исследования от безрезультатных.

Полученные алгоритмы позволили автоматически выделять 75–80% результативных исследований и 85–90% безрезультатных (при тестировании на независимой контрольной выборке из 300 публикаций). Балльная оценка результативности каждого исследования вычислялась как число наиболее информативных ключевых слов, характерных для результативных исследований, минус число наиболее информативных ключевых слов, характерных для безрезультатных исследований. Публикации сортировались по баллу результативности. Затем с использованием информативных ключевых слов проводилась автоматическая рубрикация массива публикаций по каждому из диагнозов МКБ-10.

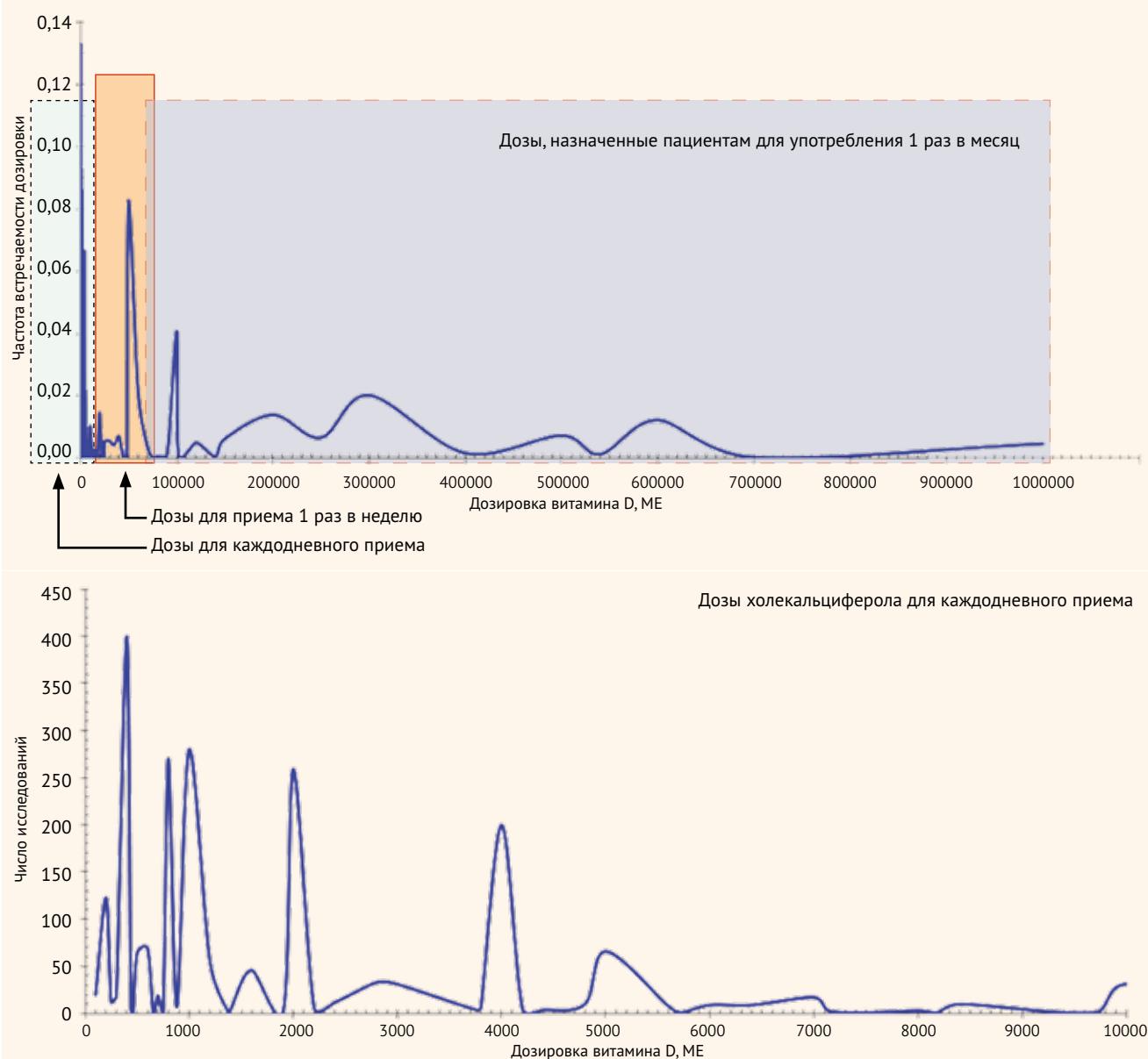
МЕГААНАЛИЗ ДОЗОЗАВИСИМЫХ ЭФФЕКТОВ ВИТАМИНА D₃

Алгоритмы, разработанные на основании приводимых выше характерных особенностей текстов результативных и безрезультатных исследований, были применены к анализу всего массива из 3 965 публикаций по витамину D. В результате было выделено 2 340 безрезультатных исследований и 1 450 результативных дозозависимых эффектов витамина D, из которых была извлечена информация об использованных дозировках витамина D₃ (рис. 1).

В изученном массиве рандомизированных исследований дозы в 70 000–1 000 000 МЕ применялись 1 раз в месяц, дозы в 10 000–80 000 МЕ – 1 раз в нед., а дозы

■ **Рисунок 1.** Встречаемость различных дозировок витамина D₃ в рандомизированных исследованиях (по результатам анализа массива 3 965 публикаций)

■ **Figure 1.** The incidence of various dosages of vitamin D₃ in randomized trials (based on an analysis of an array of 3965 publications)



в 200–10 000 МЕ – ежедневно или раз в 2–3 дня. Очевидно, что в случае ежедневного приема наиболее исследованными были дозы холекальциферола в 400, 800, 1 000, 2 000 и 4 000 МЕ/сут. Поскольку практически все исследования с приемом сверхвысоких доз холекальциферола были безрезультатными (86%, 104 из 121 исследования), дальнейшие анализы мы ограничили исследованиями с ежедневным или еженедельным приемом витамина D3.

Сравнительный анализ 1 450 результативных и 2 340 безрезультатных исследований дозозависимых эффектов витамина D3 указал на то, что дозы 2 000 и 4 000 МЕ/сут и 50 000 МЕ/нед встречались достоверно чаще среди результативных исследований, чем среди безрезультатных (во всех трех случаях $P < 0,0001$ по t-тесту, *рис. 2*). Данный вывод не зависел от конкретного заболевания. Заметим, что среди результативных исследований, в которых использовалась дозировка 50 000 МЕ/нед, значительная часть (42%, 82 из 196) была выполнена в Иране.

Рубрикация 1 450 результативных исследований витамина D3 по диагнозам в соответствии с МКБ-10 показала, что дозы витамина D3 в диапазоне 400–5 000 МЕ/сут были эффективны в терапии широкого круга патологических состояний, включая нарушения обмена фосфора, рахит активный, сахарный диабет, развившийся во время беременности, нарушения обмена кальция, другие уточненные нарушения плотности и структуры костей, отклонения результатов нормы теста на толерантность к глюкозе, чрезмерное увеличение массы тела во время беременности, привычный выкидыши, ожирение и др. (*табл.*).

Анализ профилей частот встречаемости различных доз витамина D3 среди результативных исследований (примеры таких профилей приведены на *рис. 3*) показал схожую картину для большинства диагнозов, перечисленных в *табл.* Среди результативных исследований дозы вита-

мина D3 в 400, 800, 1 000, 2 000 и 4 000 МЕ/сут встречались одинаково часто (вне зависимости от диагноза) и соответствовали компенсации недостаточности витамина D. Дозы 1 000, 2 000 МЕ/сут встречались чаще в исследованиях по гестационному диабету или при наличии в личном анамнезе болезней эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ. Доза 4 000 МЕ/сут использовалась чаще, чем другие, в терапии сердечной недостаточности.

Несмотря на схожую частоту встречаемости различных доз витамина D3, мегаанализ показал, что дозы витамина D в 2 000 и 4 000 МЕ/сут были изучены в достаточно большом числе исследований (более 400) и соответствовали достоверно более высоким значениям балльной оценки результативности исследований по сравнению с более низкими дозами, причем вне зависимости от диагноза.

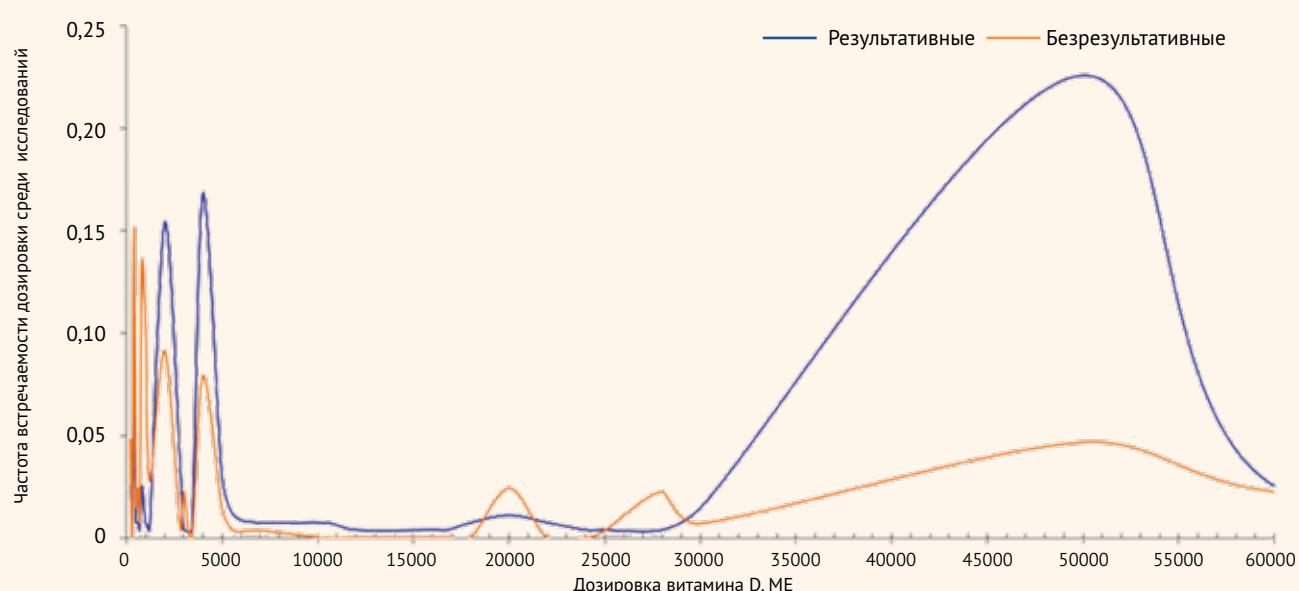
Таким образом, дозировки холекальциферола в 2 000 и 4 000 МЕ/сут согласно результатам мегаанализа 420 randomized исследований соответствовали пиковым значениям индекса результативности вне зависимости от диагнозов. Ниже приведены отдельные примеры таких исследований.

ПРИМЕРЫ РЕЗУЛЬТАТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИЕМА ВИТАМИНА D3 В ДОЗАХ 2 000–4 000 МЕ/СУТ В ТЕРАПИИ

Важной особенностью использования дозировок холекальциферола в диапазоне 2 000–4 000 МЕ/сут является *более выраженный отклик уровней 25(OH)D3 в крови пациента*. Например, randomized исследование с участием пожилых добровольцев старше 65 лет ($n = 305$) показало выраженные дозозависимые эффекты дозаций холекальциферола на уровне 25(OH)D3

■ **Рисунок 2.** Сравнительный анализ частот использования различных доз витамина D3 среди 1 450 результативных и 2 340 безрезультатных исследований

■ **Figure 2.** The incidence of various dosages of vitamin D3 in randomized trials (based on an analysis of an array of 3965 publications)



- **Таблица.** Диагнозы пациентов по МКБ-10, полученные в результате автоматической рубрикации изученной выборки результативных исследований по витамину D3
- **Table.** Diagnoses according to ICD-10 of patients obtained as a result of automatic rubrication of the studied sample of effective studies on vitamin D3.

Диагноз по МКБ-10	Число исследований
E83.3 Нарушения обмена фосфора	234
E55.0 Рахит активный	147
E55 Недостаточность витамина D	145
O24.4 Сахарный диабет, развившийся во время беременности	100
E83.5 Нарушения обмена кальция	86
Z85.8 В личном анамнезе злокачественные новообразования других органов и систем	82
Z86.3 В личном анамнезе болезни эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ	74
M85.8 Другие уточненные нарушения плотности и структуры костей	65
O24 Сахарный диабет при беременности	64
Z87.3 В личном анамнезе болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	59
R73.0 Отклонения результатов нормы теста на толерантность к глюкозе	48
M85 Другие нарушения плотности и структуры кости	45
O26.0 Чрезмерное увеличение массы тела во время беременности	41
O26.1 Недостаточное увеличение массы тела во время беременности	41
R73 Повышенное содержание глюкозы в крови	38
N96 Привычный выкидыш	37
E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет	29
O68 Роды и родоразрешение, осложнившиеся стрессом плода [дистресс]	29
P05.0 «Маловесный» для гестационного возраста плод	29
P05.1 Малый размер плода для гестационного возраста	29
P01 Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями беременности у матери	26
N41 Воспалительные болезни предстательной железы	23
E66 Ожирение	19
A15 Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически	17
I50 Сердечная недостаточность	13

в крови. На момент начала исследования уровни 25(OH)D3 составили 20 ± 7 нг/мл. Через 12 мес. приема витамина D уровни 25(OH)D3 увеличились до $54,8 \pm 15,6$ нг/мл в группе принимавших 4 000 МЕ/сут и до 40 ± 10 нг/мл в группе

принимавших 2 000 МЕ/сут. При этом значения 25(OH)D3 более 30 нг/мл достигли 92% пациентов – в группе принимавших 4 000 МЕ/сут холекальциферола и только 74% – в группе принимавших 2 000 МЕ/сут. Ни та, ни другая доза витамина D3 не ассоциировалась со значительными отклонениями уровней кальция или ПТГ от диапазона нормы [7].

Необходимость применения доз холекальциферола в диапазоне 2 000–4 000 МЕ/сут обусловлена генетическим профилем пациента. Например, в исследовании здоровых добровольцев ($n = 748$) неблагоприятные варианты полиморфизмов VDR rs2228570 (ген рецептора витамина D3) и DBP rs7041 (ген витамина D3 связывающего белка) коррелировали с более низкими уровнями 25(OH)D3 ($r = -0,28$, $p < 0,001$) [11]. В другом исследовании дотации 2 000 МЕ/сут витамина D3 (20 нед.) в группе здоровых добровольцев ($n = 448$) достоверно повышали уровни 25(OH)D3, но у 25% участников использование этой дозы не позволило достичь нижней границы нормы 25(OH)D3 (30 нг/мл). Это было ассоциировано с наличием у добровольцев вариантов полиморфизмов GC-rs4588/GC-rs7041, VDR-rs2228570 и CYP2R1-rs10741657 ($P < 0,04$) [12].

Метаанализ 28 рандомизированных исследований показал, что дотации витамина D3 оказывают дифференцированное воздействие на показатели метаболизма глюкозы. Уровни глюкозы натощак снижались у пациентов с ИМТ < 25 кг/м² ($P = 0,048$) или с уровнями 25(OH)D3 < 30 нг/мл ($P = 0,002$). Резистентность к инсулину снижалась в подгруппе пациентов с уровнями 25(OH)D3 ≥ 30 нг/мл ($P = 0,021$). Эффективность профилактики сахарного диабета 2-го типа (СД2) была выше при использовании витамина D3 в дозах более 2 000 МЕ/сут ($P = 0,047$), причем при употреблении отдельно от препаратов карбоната кальция ($P = 0,047$) [13].

Метаанализ 24 контролируемых исследований пациентов с СД2 ($n = 1 528$) подтвердил, что дотации витамина D3 в дозах 2 000–4 000 МЕ/сут приводили к значительному повышению уровней 25(OH)D3 в сыворотке крови ($+17 \pm 2,4$ нг/мл) и к значительному снижению уровней гликированного гемоглобина HbA_{1c} ($-0,30\%$, 95% ДИ: от $-0,45$ до $-0,15$, $P < 0,001$), глюкозы натощак ($-0,27$ ммоль/л, 95% ДИ: от $-0,45$ до $-0,09$ ммоль/л, $P = 0,003$) и индекса HOMA-IR ($-0,66$, 95% ДИ: от $-1,0$ до $-0,26$, $P = 0,001$) [14].

В метаанализе 7 рандомизированных исследований ($n = 465$) подтверждено влияние витамина D3 на снижение ремоделирования желудочков при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Прием витамина D3 был ассоциирован с уменьшением конечного диастолического размера левого желудочка ($-2,31$ мм, 95% ДИ: от $-4,15$ до $-0,47$, $p = 0,01$) и с увеличением фракции выброса левого желудочка ($4,18\%$, 95% ДИ: $0,36$ – $7,99$, $p = 0,03$). Дозы витамина D3 в 4 000 МЕ/сут были более эффективными в уменьшении конечного диастолического размера левого желудочка, чем дозы менее 4 000 МЕ/сут [8].

Метаанализ 13 рандомизированных исследований подтвердил, что дотации витамина D3 значительно

Рисунок 3. Частоты встречаемости различных доз витамина D среди результативных исследований
Figure 3. Frequency of occurrence of different doses of vitamin D among effective studies

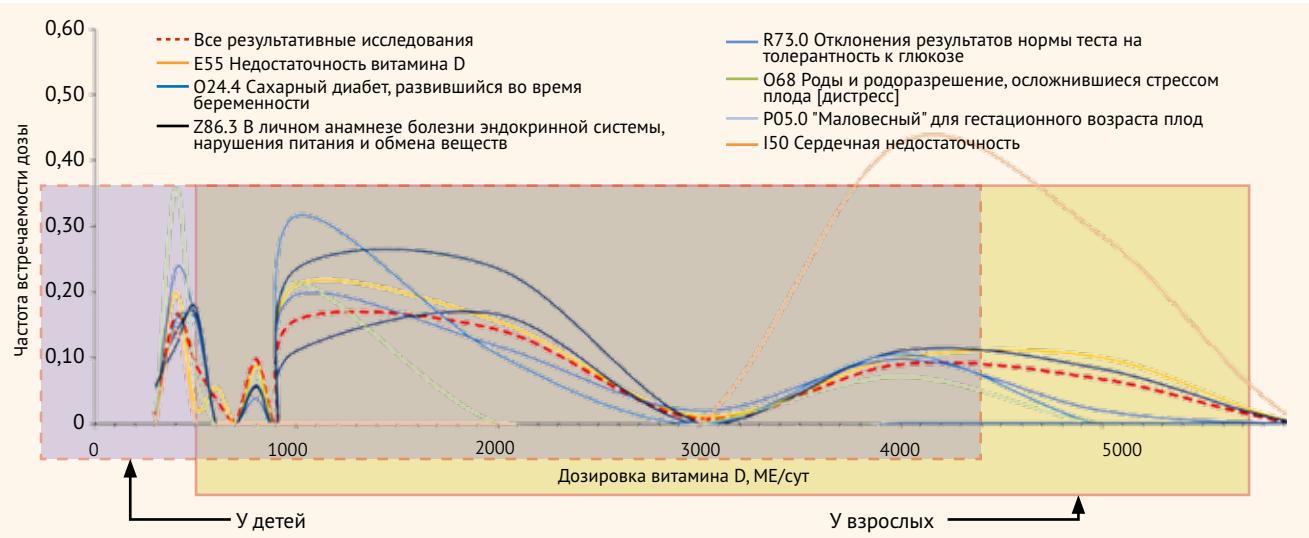
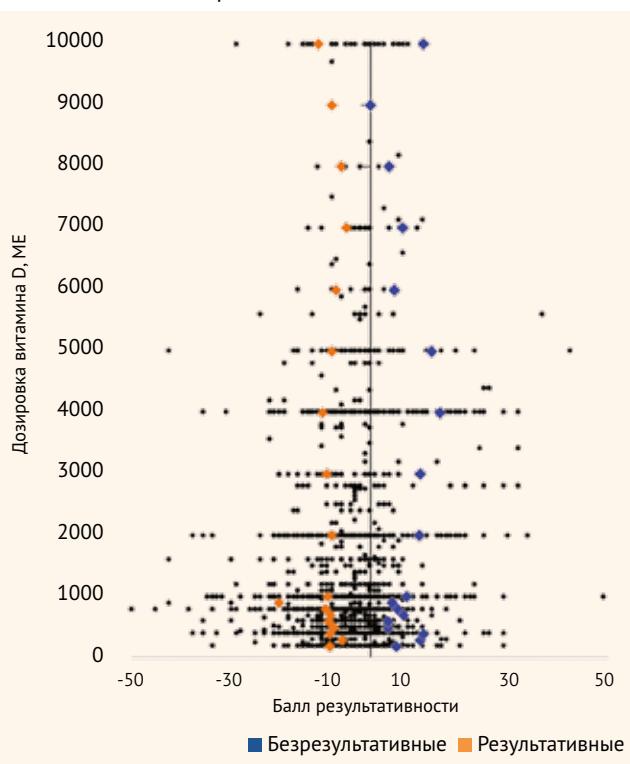


Рисунок 4. Метаанализ исследований дозозависимых эффектов витамина D3: диаграмма соответствий между используемыми дозами витамина D3 и балльной оценкой результативности исследований

Рассматриваемый диапазон доз – 200–10 000 МЕ/сут. Каждая точка на диаграмме соответствует конкретному клиническому исследованию. Результативным исследованиям соответствуют положительные значения балльной оценки.

Figure 4. Meta-analysis of studies of dose-dependent effects of vitamin D3: diagram of the correspondence between the doses of vitamin D3 used and the scoring of the effectiveness of the studies

The considered dose range is 200-10000 IU/day. Each point on the diagram corresponds to a specific clinical study. Positive scores correspond to effective studies.



уменьшали уровень С-реактивного белка (на 0,45 мкг/мл) в подгруппе пациентов, получавших витамин D3 более 4 000 МЕ/сут, и на 0,34 мкг/мл среди исследований, получавших менее 4 000 МЕ/сут [9].

Дотации витамина D3 (1 600 МЕ/сут, 12 мес.) были эффективны и безопасны у пациентов с иммунодефицитом ($n = 277$). Прием витамина D3 приводил к снижению числа пациентов, нуждающихся в терапии антибиотиками: с 225 до 196 (ОШ 1,79, 95% ДИ: 1,20–2,66, $p < 0,01$) [10].

В рандомизированном исследовании было показано, что дотации холекальциферола (2 000 МЕ/сут, 20 нед.) способствовали усилению реконструкции костной ткани у взрослых с выраженным дефицитом витамина D3 (25(OH)D3 < 20 нг/мл, $n = 448$). Дотации холекальциферола были ассоциированы с положительными изменениями уровней щелочной фосфатазы, N-концевого пропептида коллагена I и тарtrат-резистентной кислой фосфатазы 5b (TRAP5b) в сыворотке крови ($r = 0,07-0,16$, $P < 0,02$). Достигание порога концентраций 25(OH)D3 ≥ 50 нг/мл было ассоциировано с большим увеличением уровней С-концевого телопептида β-изомеризованного коллагена I типа (β-CTX) в сыворотке крови (224%, остальные – 146%; $P = 0,02$) и уровней TRAP5b (22,2%, остальные – 9,1%, $P = 0,007$) [15].

Метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил эффект приема витамина D3 при боли у пациентов с остеоартритом коленного сустава ($n = 1136$). Дотации витамина D3 в 2 000 МЕ/сут были ассоциированы с достоверным уменьшением боли и улучшением функции по шкале WOMAC [16].

Метаанализ 6 клинических исследований подтвердил влияние дотаций витамина D3 (4–6 мес., дозы от 4 000 МЕ/сут до 60 000 МЕ/нед) на силу мышц верхних и нижних конечностей у здоровых добровольцев ($n = 310$, возраст 21–32 года). Средняя сила мышц верхних и нижних конечностей повышалась на 0,32 стандартных отклонения (95% ДИ: 0,10–0,54), что соответствовало увеличению силы на 20–35% для верхних и нижних конечностей [17].

ПРИМЕРЫ РЕЗУЛЬТАТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИЕМА ВИТАМИНА D3 В ДОЗАХ 2 000–4 000 МЕ/СУТ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Дотации холекальциферола 2 000–4 000 МЕ/сут способствуют улучшению течения и исходов беременности. Метаанализ 24 клинических исследований ($n = 5\,405$) подтвердил, что прием витамина D3 во время беременности (~2 000 МЕ/сут) ассоциирован со снижением риска малого размера плода для гестационного возраста (OR 0,72, 95% ДИ: 0,52–0,99) [18].

Рандомизированное исследование показало эффективность дотаций витамина D3 в дозе 4 000 МЕ/сут для снижения риска преэклампсии у беременных (код P05.1 по МКБ-10, $n = 164$). Уровни 25(OH)D3 повышались в большей степени в группе беременных, принимавших 4 000 МЕ/сут (от $16,3 \pm 5$ нг/мл до $72,3 \pm 30,9$ нг/мл), чем в группе принимавших 400 МЕ/сут (от $17,5 \pm 6,7$ нг/мл до $35,3 \pm 20,7$ нг/мл, $p > 0,0001$). Общая частота преэклампсии в исследуемой выборке составила 4,3%. По сравнению с группой принимавших 400 МЕ/сут при приеме 4 000 МЕ/сут число случаев преэклампсии достоверно снижалось: 400 МЕ/сут – 8,6%, 4 000 МЕ/сут – 1,2%, $p < 0,05$. Общее количество случаев задержки развития плода было меньше в группе принимавших 4 000 МЕ/сут холекальциферола (9,6%) по сравнению с группой принимавших 400 МЕ/сут (22,2%, $p = 0,027$) [19].

Рандомизированное контролируемое исследование показало, что потребление 2 000 МЕ/сут витамина D3 в течение 3-го триместра ($n = 169$) было эффективным для снижения перинатальной депрессии на 38–40-й неделях беременности ($p = 0,01$) и послеродовой депрессии при оценке по шкале депрессии на 4-й и 8-й неделях после родов ($p < 0,001$) [20].

Объединенное рандомизированное исследование ($n = 1\,387$) показало, что пренатальные дотации витамина D3 (2 400 или 4 000 МЕ/сут) совместно с поливитаминным препаратом (дополнительно содержащим 400 МЕ/сут витамина D) снижали риск астмы или свистящего дыхания у детей в возрасте 0–3 года на 25% (OR 0,74, 95% ДИ: 0,57–0,96, $p = 0,02$). Защитный эффект холекальциферола был наиболее сильным у детей, рожденных от женщин с уровнем 25(OH)D3 ≥ 30 нг/мл во время беременности (OR 0,54, 95% ДИ: 0,33–0,88, $p = 0,01$) [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В России проведены уникальные исследования обеспеченности витамином D3 детей и взрослых в разных регионах страны. Определение уровней 25(OH)D3 в крови свидетельствует о низкой обеспеченности витамином D3 у детей и подростков (до 71%) и взрослых (до 80%), при этом у каждого пятого обследованного уровень 25(OH)D3 не превышает 10 нг/мл (тяжелый гиповитаминоз D3) [22].

Необходимо помнить и о том, что адекватные дотации витамина D3 принципиально необходимы не только для устранения нарушений метаболизма костной ткани, но также для профилактики и терапии широкого круга внекостных патологических состояний. Одним из важнейших результатов проведенного нами мегаанализа 3 965 клинических исследований витамина D3 является то, что дозировки в 2 000–4 000 МЕ/сут соответствуют пиковым значениям индекса результативности, причем вне зависимости от исследуемого заболевания.

При использовании таких доз витамина D3 не отмечается никаких негативных последствий, устраивается замедленный отклик концентраций 25(OH)D3 в крови пациента, компенсируются аномалии генетического профиля пациентов. Такие дотации витамина D3 оказывают дифференцированное воздействие на показатели метаболизма глюкозы, снижают ремоделирование желудочков при хронической сердечной недостаточности, уменьшают уровень С-реактивного белка, снижают потребность в антибиотиках, усиливают реконструкцию костной ткани, снижают боль у пациентов с остеоартритом коленного сустава, увеличивают силу мышц верхних и нижних конечностей. Дотации холекальциферола 2 000–4 000 МЕ/сут во время беременности ассоциированы со снижением риска малого размера плода для гестационного возраста, преэклампсии, перинатальной и послеродовой депрессии и имеют долговременные эффекты на здоровье детей.

Поступила / Received 23.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.08.2021

Принята в печать / Accepted 16.08.2021



Список литературы / References

- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 750 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D as a Paradigm Shift. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 750 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
- Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial Analysis of the Solvability Properties of the Problems of Recognition and Completeness of Algorithmic Models. Part 1: Factorization Approach. *Pattern Recognit Image Anal.* 2017;27:16–28. <https://doi.org/10.1134/S1054661817010151>.
- Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial Analysis of the Solvability Properties of the Problems of Recognition and Completeness of Algorithmic Models. Part 2: Metric Approach within the Framework of the Theory of Classification of Feature Values. *Pattern Recognit Image Anal.* 2017;27:184–199. <https://doi.org/10.1134/S1054661817020110>.
- Torshin I.Y. Optimal Dictionaries of the Final Information on the Basis of the Solvability Criterion and Their Applications in Bioinformatics. *Pattern Recognit Image Anal.* 2013;23:319–327. <https://doi.org/10.1134/S1054661813020156>.
- Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the Theoretical Basis of Metric Analysis of Poorly Formalized Problems of Recognition and Classification. *Pattern Recognit Image Anal.* 2015;25:577–587. <https://doi.org/10.1134/S1054661815040252>.
- Torshin I.Y., Rudakov K.V. On Metric Spaces Arising during Formalization of Recognition and Classification Problems. Part 1: Properties of Compactness. *Pattern Recognit Image Anal.* 2016;26:274–284. <https://doi.org/10.1134/S1054661816020255>.
- Hin H., Tomson J., Newman C., Kurien R., Lay M., Cox J. et al. Optimum Dose of Vitamin D for Disease Prevention in Older People: BEST-D Trial of Vitamin D in Primary Care. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):841–851. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3833-y>.
- Zhao J.D., Jia J.J., Dong P.S., Zhao D., Yang X.M., Li D.L., Zhang H.F. Effect of Vitamin D on Ventricular Remodelling in Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *BMJ Open.* 2018;8(8):e020545. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020545>.
- Yu Y., Tian L., Xiao Y., Huang G., Zhang M. Effect of Vitamin D Supplementation on Some Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized

- Controlled Trials. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(1):62–73. <https://doi.org/10.1159/000490358>.
10. Norlin A.C., Hansen S., Wahren-Borgstrom E., Granert C., Bjorkhem-Bergman L., Bergman P. Vitamin D3 Supplementation and Antibiotic Consumption – Results from a Prospective, Observational Study at an Immune-Deficiency Unit in Sweden. *PLoS ONE.* 2016;11(9):e0163451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163451>.
 11. Gaffney-Stomberg E., Lutz L.J., Shcherbina A., Ricke D.O., Petrovick M., Cropper T.L. et al. Association between Single Gene Polymorphisms and Bone Biomarkers and Response to Calcium and Vitamin D Supplementation in Young Adults Undergoing Military Training. *J Bone Miner Res.* 2017;32(3):498–507. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3008>.
 12. Yao P., Sun L., Lu L., Ding H., Chen X., Tang L. et al. Effects of Genetic and Nongenetic Factors on Total and Bioavailable 25(OH)D3 Responses to Vitamin D Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(1):100–110. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2930>.
 13. He S., Yu S., Zhou Z., Wang C., Wu Y., Li W. Effect of Vitamin D Supplementation on Fasting Plasma Glucose, Insulin Resistance and Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in Non-Diabetics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Rep.* 2018;8(5):475–484. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1074>.
 14. Mirhosseini N., Vatanparast H., Mazidi M., Kimball S.M. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3097–3110. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01024>.
 15. Yao P., Sun L., Xiong Q., Xu X., Li H., Lin X. Cholecalciferol Supplementation Promotes Bone Turnover in Chinese Adults with Vitamin D Deficiency. *J Nutr.* 2018;148(5):746–751. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy032>.
 16. Gao X.R., Chen Y.S., Deng W. The Effect of Vitamin D Supplementation on Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Surg.* 2017;46:14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.08.010>.
 17. Tomlinson P.B., Joseph C., Angioi M. Effects of Vitamin D Supplementation on Upper and Lower Body Muscle Strength Levels in Healthy Individuals. A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Sci Med Sport.* 2015;18(5):575–580. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2014.07.022>.
 18. Bi W.G., Nuyt A.M., Weiler H., Leduc L., Santamaria C., Wei S.Q. Association between Vitamin D Supplementation during Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatr.* 2018;172(7):635–645. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0302>.
 19. Ali A.M., Alobaid A., Malhis T.N., Khattab A.F. Effect of Vitamin D3 Supplementation in Pregnancy on Risk of Pre-Eclampsia – Randomized Controlled Trial. *Clin Nutr.* 2018;38(2):557–563. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.023>.
 20. Vaziri F., Nasiri S., Tavana Z., Dabbaghmanesh M.H., Sharif F., Jafari P.A. Randomized Controlled Trial of Vitamin D Supplementation on Perinatal Depression: in Iranian Pregnant Mothers. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:239. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1024-7>.
 21. Wolsk H.M., Chawes B.L., Litonjua A.A., Hollis B.W., Waage J., Stokholm J. et al. Prenatal Vitamin D Supplementation Reduces Risk of Asthma/Recurrent Wheeze in Early Childhood: A Combined Analysis of Two Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0186657. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186657>.
 22. Баранов А.А., Тутельян В.А., Мoshетова Л.К., Намазова-Баранова Л.С., Захарова И.Н., Громова О.А. и др. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: Педиатръ; 2018. 96 с. Baranov A.A., Tutelyan V.A., Moshetova L.K., Namazova-Baranova L.S., Zakharova I.N., Gromova O.A. and et al. National Program "Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents of the Russian Federation: Modern Approaches to Correction". Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.).

Вклад авторов:

Концепция статьи – Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К.

Написание текста – Громова О.А., Тетруашвили Н.К.

Обзор литературы – Громова О.А., Тетруашвили Н.К.

Перевод на английский язык – Громова О.А.

Редактура – Тетруашвили Н.К.

Contribution of authors:

Concept of the article – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova, Nana K. Tetruashvili

Text development – Olga A. Gromova, Nana K. Tetruashvili

Literature review – Olga A. Gromova, Nana K. Tetruashvili

Translation into English – Olga A. Gromova

Editing – Nana K. Tetruashvili

Информация об авторах:

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; tiy135@ccas.ru

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; unesco.gromova@gmail.com

Тетруашвили Нана Картлосовна, д.м.н., доцент, заведующая вторым акушерским отделением патологии беременности, заместитель директора Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; n_tetruashvili@oparina4.ru

Information about the authors:

Ivan Yu. Torshin, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Informatics and Management Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences.; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; tiy135@ccas.ru

Olga A. Gromova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Scientific Director of the Institute of Pharmacoinformatics, Informatics and Management Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences.; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; unesco.gromova@gmail.com

Nana K. Tetruashvili, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Second Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Deputy Director of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; n_tetruashvili@oparina4.ru