

Обзоры литературы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Гремякова Т.А.^{1,2}, Суслов В.М.³, Сакбаева Г.Е.², Степанов А.А.²

Витамин D в профилактике и терапии коморбидных состояний при мышечной дистрофии Дюшенна

¹Благотворительный фонд «Гордей», 125466, Москва, Россия;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, 115211, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, Санкт-Петербург, Россия

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) представляет собой X-сцепленное рецессивное дегенеративное нервно-мышечное расстройство, характеризующееся нарушением синтеза белка дистрофина. Больные МДД имеют повышенный риск развития остеопороза, переломов трубчатых костей и позвонков, зачастую возникают поведенческие и когнитивные расстройства. Витамин D (ВД) рекомендуют принимать при МДД, т.к. в ряде исследований показан его дефицит.

Цель данной работы — консолидация данных опубликованных исследований о дефиците ВД у больных МДД, его влиянии на развитие сопутствующих МДД коморбидных состояний костно-мышечной, эндокринной и нервной систем. Поддержание оптимального уровня ВД при МДД положительно влияет на течение заболевания и качество жизни больных. Основные клинические результаты устранения дефицита ВД — предупреждение развития остеопороза (особенно после начала приема глюокортикоидов), переломов трубчатых костей и позвонков, продление способности ходить, большая эффективность терапии бисфосфонатами, включая уменьшение количества осложнений при первичном применении и некрозов нижней челюсти, положительное влияние на выраженную симптоматику аутистического спектра. Для больных с многолетней терапией глюокортикоидами, нарушением метаболизма и вовлечением печени в патологический процесс возможна замена D₂ и D₃ на кальцидиол для более эффективного восполнения дефицита ВД.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна; дефицит витамина D; минеральная плотность костей; кальций; переломы; глюокортикоиды; остеопороз; аутизм; бисфосфонаты; кальцитриол; холекальциферол; эргокальциферол; кальцидиол; обзор.

Для цитирования: Гремякова Т.А., Суслов В.М., Сакбаева Г.Е., Степанов А.А. Витамин D в профилактике и терапии коморбидных состояний при мышечной дистрофии Дюшенна. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2021;2(1): 36-48
<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-1-36-48>

Для корреспонденции: Сакбаева Гульжан Ержановна, заведующая детским психоневрологическим отделением ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, 115211, Москва, Россия. E-mail: saguer275@gmail.com

Участие авторов:

Гремякова Т.А. концепция и дизайн обзора, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи;

Степанов А.А. концепция и дизайн обзора, редактирование;

Суслов В.М. сбор и обработка материала;

Сакбаева Г.Е. сбор и обработка материала, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи.

Благодарность. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.12.2020

Принята к печати 20.01. 2021

Опубликована 2021

Tatiana A. Gremiakova^{1,3}, Vasiliy M. Souslov², Gulzhan E. Sakbaeva³, Andrey A. Stepanov³

Vitamin D in the prevention and treatment of comorbid conditions in Duchenne muscular dystrophy

¹Charity Fund «Gordey», Moscow, 125466, Russian Federation;

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation;

³Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, 115211, Russian Federation

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked recessive degenerative neuromuscular disorder due to a deficiency of dystrophin protein. This protein is most common in skeletal and cardiac muscles, to a lesser extent in smooth muscles and the brain. With DMD, progressive damage and muscle degeneration, a delay in motor development, and respiratory cardiac disorders are progressing. Patients with DMD have an increased risk of developing osteoporosis, fractures of the tubular bones and vertebrae, and neurocognitive impairment. Vitamin D is recommended prophylactically for DMD since many studies have shown its deficiency.

The purpose of this work is to consolidate the literature data on the vitamin D deficiency in DMD patients and its effects on the development of concurrent comorbid conditions of the musculoskeletal, endocrine, and nervous systems.

The authors discuss data concerning the appropriate level of vitamin D throughout the life span of DMD has a positive effect on the course of the disease patients' quality of life ends. Primary clinical outcomes of vitamin D normalization include prevention of the development of osteoporosis (especially after the start of steroid therapy), fractures of the tubular bones and vertebrae, prolonged ability to walk, more effective treatment with bisphosphonates, including a decrease in the number of complications during initial use and lower jaw necrosis,

positive effect on the expression of autistic spectrum symptoms. For patients with long-term steroid therapy, metabolic and liver disorders, calcidiol could be used, allowing quick deficiency compensation instead of standard vitamin D preparations.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; vitamin D deficiency; bone mineral density; calcium; fractures; glucocorticoid; osteoporosis; autism; bisphosphonates; calcitriol; cholecalciferol; ergocalciferol; calcidiol; review

For citation: Gremiakova T.A., Souslov V.M., Sakbaeva G.E., Stepanov A.A. Vitamin D in the prevention and treatment of comorbid conditions in Duchenne muscular dystrophy. *Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. (In Russ.) 2021; 1 (2): 36-48.
<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-1-36-48>

For correspondence: Gulzhan E. Sakbaeva, head of the children's psychoneurological department of the Central Clinical Hospital with a Poly-clinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, 115211, Russian Federation.
E-mail: saguer275@gmail.com

Contribution:

Gremiakova T.A. concept and design of the review, writing the text, approval of the final version of the article;
Stepanov A.A. concept and design of the review, editing;
Suslov V.M. collection and processing of material;
Sakbaeva G.E. collection and processing of material, editing.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: December 15, 2020

Accepted: January 20, 2021

Published: 2021

Введение

Мышечная дистрофия Дюшена (МДД) представляет собой X-сцепленное рецессивное дегенеративное нервно-мышечное расстройство, характеризующееся нарушением синтеза белка дистрофина в мышцах [1, 2]. Дистрофин, крупный (427 кДа) белок, экспрессируется преимущественно в скелетных и сердечной мышцах, в меньшей степени — в гладких мышцах. Единственная немышечная ткань, которая экспрессирует дистрофин, — мозг, где его количество составляет 10% от уровня в скелетных мышцах [3].

При МДД наблюдаются прогрессирующее повреждение и дегенерация мышц, задержка моторного развития, прогрессирование сердечной и дыхательной недостаточности. Больные МДД имеют повышенный риск развития остеопороза, переломов трубчатых костей и позвонков, что оказывает существенное влияние на их мобильность и качество жизни [4–6]. Помимо миопатии, у больных зачастую возникают поведенческие и когнитивные нарушения. До трети пациентов имеют сниженный интеллект и проблемы с обучением [3].

Витамин D (ВД) профилактически назначают при МДД как часть стандартной терапии [2], т.к. в ряде исследований показан его выраженный дефицит [7–9]. В последние десятилетия сформировано представление о ВД как о прогормоне, который в организме метаболизируется в активный стероидный D-гормон. Он не только регулирует обмен кальция, но также стимулирует экспрессию внутриядерных белков, взаимодействующих с геномной ДНК, и участвует в ее стабилизации, инициации экспрессии генов и синтезе белков [10, 11]. Дефицит ВД обусловливает его известный кальциемический эффект, а также спектр плейотропных эффектов, которые интенсивно изучаются.

Цель данной работы — консолидация данных опубликованных исследований о дефиците ВД у больных МДД, его влиянии на развитие сопутствующих МДД

коморбидных состояний костно-мышечной, эндокринной и нервной систем.

Поиск литературы по ключевым словам был проведен по базам Scopus, Web of Science, MedLine, Global Health, CyberLeninka.

Источники и метаболизм витамина D

Термин «витамин D» следует относить к эргокальциферолу (витамин D₂) и холекальциферолу/колекальциферолу (витамин D₃). Выработка витамина D₃ в коже зависит от интенсивности солнечного излучения и, соответственно, от географической широты, времени года, времени суток, а также от облачности и степени загрязнения воздуха [12]. Солнечное облучение в зимний период на географических широтах выше 33° (практически вся территория России) не ведет к выработке витамина D₃ в коже [13].

В отличие от витамина D₃, человеческий организм не производит витамин D₂, а получает его из продуктов питания растительного происхождения (злаковые растения, рыбий жир, сливочное масло, молоко, яичный желток). При поступлении в организм эргокальциферола в количестве, превышающем физиологическую потребность, «лишний» витамин D₂ депонируется в жировой ткани и может сохраняться там несколько месяцев. На этом основаны некоторые схемы профилактики и лечения его дефицита, когда эргокальциферол вводится в большой дозе 1 раз в неделю, в месяц или даже в 6 мес [12, 14].

Витамины D₃ и D₂ пищевого происхождения всасываются из кишечника и попадают в кровоток в соединении с ВД-связывающим белком и либо откладываются в жировой ткани, хранятся там и высвобождаются по мере необходимости, либо попадают в печень и подвергаются гидроксилированию с образованием 25-гидроксивитамина D, или кальцидио-

ла (D(25-OH)). В почках кальцидиол трансформируется в 1,25-дигидроксивитамин D, или кальцитриол (1,25(OH)2D), содержание которого в организме регулируется очень жёстко, и его приблизительно в 1000 раз меньше, чем 25(OH)D. 1,25(OH)2D имеет низкое сродство к ВД-связывающему белку, но высокое — к ядерному рецептору ВД, который представлен во многих тканях [12, 15].

Синтез 1,25(OH)2D стимулирует паратиреоидный гормон, кроме того, его повышение происходит при гипокальциемии и гипофосфатемии. И, наоборот, образование 1,25(OH)2D подавляется при высокой концентрации кальция и фосфора и опосредованно — при подавлении синтеза паратгормона [16].

Недостаточность и дефицит витамина D

Дефицит ВД определяется при значениях в крови 25(OH)D менее 20 нг/мл (50 нмоль/л). Считается, что уровни 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л) должны расцениваться как «недостаточность» ВД [14, 17].

Большинство международных эндокринологических обществ, в том числе Эндокринологическое общество (США), а также иные организации, которые занимаются вопросами здоровья костей, считают концентрацию 25(OH)D выше 30 нг/мл минимально необходимой для здоровья организма человека. Эта величина также была определена как нижняя граница оптимальной концентрации 25(OH)D в рекомендациях для Центральной Европы (2013 г.) [14].

Определены следующие экзогенные и эндогенные причины возникновения недостаточности и дефицита ВД [18]:

- уменьшение уровня инсоляции;
- нарушение фотосинтеза в коже;
- неадекватное питание;
- нарушение всасывания в кишечнике;
- нарушение превращения ВД в активные метаболиты вследствие печеночной или почечной недостаточности;
- устойчивость к биологическому действию 1,25(OH)2D;
- ускоренная инактивация метаболитов ВД (барбитураты, фенитоин и рифампицин);
- медикаменты: противосудорожные препараты, системные глюкокортикоиды (ГК), кетоконазол, антиретровирусные препараты.

Низкий уровень эндогенного синтеза ВД в коже и недостаточное его поступление с пищей ведет к снижению сывороточного уровня 25(OH)D, в результате возникает гипокальциемия, при этом уровень фосфора остается нормальным [19]. По мере дальнейшего снижения уровня 25(OH)D для поддержания нормальной концентрации Ca^{2+} в крови запускается синтез паратиреоидного гормона, который повышает его уровень в крови за счет деминерализации костей и одновременно уменьшает реабсорбцию фосфора в почках, в результате чего уровень фосфора в крови снижается [16, 19, 20].

При уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) у детей происходит декомпенсация механизмов поддержания нормального уровня Ca^{2+} в крови. Развивается гипокальциемия, гипофосфатемия, значительно повышается уровень щелочной фосфатазы в крови, появляются признаки деминерализации костей [12], в результате нарушается опорная функция костей и повышается риск переломов [5]. У детей с выраженным дефицитом ВД отмечаются задержка моторного развития, роста, деформации костей, боли в мышцах и костях [12, 21]. При уровне 25(OH)D менее 40 нмоль/л могут появляться рентгенологические признаки остеомаляции [16].

В гистоморфометрическом исследовании костных биоптатов 675 человек повреждения, характерные для остеомаляции, выявлены при значениях 25(OH)D 21–29 нг/мл. Повреждения отсутствовали у лиц, в биоптатах которых значения 25(OH)D превышали 30 нг/мл [22].

Клинические симптомы дефицита ВД могут возникать или отсутствовать как в более высоких (дефицит), так и в более низких (тяжелый дефицит) диапазонах концентраций 25(OH)D (<10–20 и 0–10 нг/мл соответственно), что может быть связано с индивидуальной чувствительностью к уровню ВД, продолжительностью дефицита, а также с состоянием минерального обмена, включая потребление кальция [14].

Дефицит витамина D при МДД

В качестве отправной точки определения серьёзности проблемы дефицита ВД при МДД приведем данные ретроспективного исследования, представленные Q. Bian и соавт. [7], в котором авторы сравнивали уровни сывороточного 25(OH)D в трех педиатрических когортах с тяжелыми системными патологиями: МДД, системной красной волчанкой (СКВ) и несовершенным остеогенезом (НО). Выбор нозологий для сравнения авторы объясняют тем, что при СКВ пациентам достаточно часто назначают ГК, тогда как пациенты с НО имеют аналогичные рекомендации по приему ВД с целью поддержания прочности костной ткани, а часть больных с НО имеют проблемы с хождением. Во всех трех когортах профилактически назначают ВД как часть стандартной терапии [7]. В работе пытались выяснить, что именно оказывало наибольшее влияние на содержание сывороточного 25(OH)D: антропометрические данные больных, их способность ходить или нозология. На момент сбора данных подавляющее большинство (~80%) исследуемых с МДД и СКВ длительно принимали ГК, такой же процент больных с НО проходил терапию бисфосфонатами. Больные МДД и с НО преимущественно могли ходить, средний возраст — 9–10 лет.

Результаты исследования выявили дефицит ВД (<50 нмоль/л) у значительно большего процента детей с МДД — 25%, тогда как в группе с НО таких больных было всего 10%, а в группе с СКВ — 14%. Эти данные

согласуются с результатами более ранних исследований, в которых дефицит ВД наблюдали у 35% больных МДД [8, 23].

Средние значения уровня сывороточного 25(OH)D в когорте МДД также были достоверно ниже, несмотря на более высокие назначаемые корректирующие дозы (~1700 МЕ при МДД против ~700 МЕ при НО). Авторы указывают на то, что у больных МДД результаты корректирующей терапии, несмотря на более высокие восполняющие дозы, были существенно ниже [7]. Тем не менее, восполняющий прием ВД больными МДД приводил к коррекции уровня сывороточного 25(OH)D. Выявленна корреляция между необходимостью приема восполняющих доз ВД и нозологией (МДД), продолжительностью заболевания и массой больного. Что касается вовлечения обмена Ca^{2+} , то у всех исследуемых во всех когортах его значения находились в пределах нормы [8]. Еще один неожиданный и критически важный результат исследования — пациенты с МДД имели наименьшую минеральную плотность кости (МПК) по сравнению не только группой с СКВ, но и группой с НО того же возраста, и она уменьшалась с возрастом [7].

Коррекция дефицита витамина D при МДД

Важные результаты по коррекции дефицита ВД получены в проспективном исследовании в Италии группой M.L. Bianchi и соавт. [24]. В течение 3 лет авторы изучали возможность восполнения дефицита ВД кальцидиолом (25-гидроксихолекальциферол или 25(OH)D) в дозе 0,8 мкг/кг в сутки (эквивалентно приблизительно 32 МЕ/кг в сутки) с контролем Ca^{2+} путём коррекции диеты и влияние такого лечения на состояние костной системы детей и подростков с МДД.

Выбор 25(OH)D авторы объясняли быстротой его всасывания, стабильным уровнем в крови, исключением этапа ферментативной активации предшественников в печени. Это существенно для детей, уже принимающих другие препараты (ГК, ингибиторы протонной помпы и β -блокаторы), метаболизируемые в печени системой CYP (P450), которая участвует в том числе в гидроксилировании D_2 и D_3 .

Коррекция содержания Ca^{2+} осуществлялась путём включения в диету продуктов, богатых кальцием (1236 ± 215 мг/сутки). Известно, что соли Ca^{2+} плохо переносятся детьми (вздутие живота, боль, запоры, диарея), в то время как диета с высоким содержанием Ca^{2+} , основанная на молочных продуктах, обеспечивает достаточное суточное потребление Ca^{2+} с продуктами питания. Присутствие в рационе не менее 3 порций молочных продуктов в день может принести костной ткани наибольшую пользу [17, 24–26]. К одной порции можно отнести, например, 30 г сыра, 100 г творога, 150 г йогурта, 200 мл молока (в 1 стакане молока содержится 240 мг кальция).

В течение первого года исследования пациенты получали только обогащенную Ca^{2+} диету без ВД, что

привело к уменьшению МПК испытуемых. В следующие 2 года дополнительно к обогащению диеты Ca^{2+} проводили терапию кальцидиолом. Основные результаты двухлетнего исследования: устранение дефицита и недостаточности ВД, нормализация сывороточных маркёров костной резорбции, паратиреоидного гормона, увеличение, а не уменьшение МПК по результатам двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, сокращение в разы количества переломов конечностей, ни одного перелома позвонка [24]. Отмечены не только положительные результаты — в ходе исследования у всех испытуемых наблюдалось прогрессивное снижение двигательных способностей в соответствии с ожидаемым течением болезни. Мышечная сила также постепенно снижалась, в основном в нижних конечностях.

К настоящему моменту нет единого мнения о том, какими должны быть корректирующие дозы ВД для восполнения его дефицита при МДД. В работе канадских исследователей Q. Bian и соавт. [3], где анализировали ретроспективные данные, корректирующую терапию ВД при МДД осуществляли в дозах ~1700 МЕ ежедневно. В другом ретроспективном исследовании, проведенном в Великобритании N. Alshaikh и соавт. [23], сравнивали корректирующие дозы ВД у мальчиков с МДД, принимающих и не принимающих стероиды. Авторы показали, что выведение концентрации ВД на оптимальный уровень практически у всех пациентов (84%) достигалось после 3-месячной ежедневной терапии ВД дозами 6000 МЕ. С понижением восполняющей дозы ВД до 3000 МЕ лишь 52% пациентов выходили на оптимальный уровень, а при снижении дозы ВД до 800 МЕ оптимальный уровень достигался только у 22% больных. Авторы предлагают для обеспечения оптимального уровня ВД при его дефиците при МДД проводить восполняющую терапию в течение 2–3 мес дозами 6000 МЕ, а затем переводить пациента на поддерживающий режим 1000–1500 МЕ [23]. В исследованиях F.M. Sertrougaz и соавт. [9], дефицит ВД отмечен у 96% больных МДД.

В табл. 1 приведены рекомендации Национальной службы здравоохранения Великобритании по диагностике и коррекции дефицита или недостаточности ВД у больных с МДД [2, 27]. Предлагаемые корректирующие дозы для данной нозологической группы различных возрастов гораздо выше по сравнению с общепопуляционными рекомендациями и согласуются с данными N. Alshaikh и соавт. [23], зависят от наличия ГК-терапии.

Также показана эффективность высокодозной терапии, при которой общая лечебная доза ВД (300 000–500 000 МЕ) вводится в течение 1–4 доз, хотя оптимальный протокол еще не разработан [28].

Наиболее распространённым и рекомендуемым препаратом для профилактики и лечения дефицита ВД в Европе является холекальциферол (D_3), в отличие от США, где широко используется эргокальциферол (D_2) [14].

Таблица 1. Содержание ВД в сыворотке крови и варианты коррекции до нормы при МДД [27]

Table 1. Vitamin D (VD) content in blood serum and options for correction to normal in Duchenne muscular dystrophy (DMD) [27]

Уровень Level	Уровень ВД, нмоль/л VD level, nmol/l	Возраст Age	Восполнение, МЕ Replacement, IU	Поддерживающая терапия, МЕ Maintenance therapy, IU
Дефицит Deficit	<30	1–3 и 11 мес 1–3 and 11 months	3000*	400–800*
		4–18 лет 4–18 years	6000 ежедневно в течение 3 мес 6000 daily for 3 months	1000
Недостаточность Failure	30–50	1–3 и 11 мес 1–3 and 11 months	3000	400
		4–18 лет 4–18 years	3000	1000–1500
Адекватный Adequate	50–75	1–3 и 11 мес 1–3 and 11 months	Нет данных Not data	Нет данных Not data
		4–18 лет 4–18 years	Нет данных Not data	Нет данных Not data
Оптимально Optimally	>75	1–3 и 11 мес 1–3 and 11 months	Не требуется Not required	Не требуется Not required
		4–18 лет 4–18 years	Не требуется Not required	Не требуется Not required

Примечание. * — верхняя доза для детей, получающих стероиды или с повышенным риском переломов. Уменьшить дозы при отсутствии терапии стероидами.
Note. * — the upper dose for children receiving steroids or with the increased risk of fractures. Reduce doses in the absence of steroid therapy.

25(OH)D рекомендуется для терапии дефицита ВД у пациентов с нарушением его метаболизма в печени (при хронических заболеваниях печени, холестазе, длительной терапии ГК и противосудорожными препаратами) [14]. По результатам приведённых выше клинических проспективных исследований [24], это также препарат выбора для больных МДД на длительной ГК-терапии, с избыточным весом, диабетом, проблемами с печенью и почками.

В нескольких исследованиях, посвящённых биодоступности ВД, показано сходство его разных лекарственных форм (масляный/спиртовой раствор, порошок), хотя у пациентов с мальабсорбией жиров использование спиртовых растворов и порошков более эффективно и предпочтительно [12].

Случаи передозировки ВД с развитием токсических эффектов крайне редки: уровень 25(OH)D в крови должен быть выше 250 нмоль/л, а по некоторым данным, даже выше 500–750 нмоль/л, чтобы развились токсические реакции [29]. Основной токсический эффект ВД — гиперкальциемия. Проявлениями гипервитаминоза ВД могут быть снижение аппетита, потеря веса, боли в животе, рвота, запор, полиурия, полидипсия, артериальная гипертензия, аритмии, нефролитиаз и почечная недостаточность [29–31].

В настоящее время не рекомендуется прием ВД в виде комбинации, содержащей кальций или витамин K2 (МК7) или их сочетание. Эффективность одновременного приема витамина K2 и ВД как фактора, предотвращающего кальцификацию сосудов и мягких тканей, а также повышающего минерализацию костей, не доказана. ВД не следует принимать вместе с зерновыми культурами с высоким содержанием клетчатки

(овсянка и отруби), средствами, препятствующими всасыванию желчных кислот и холестерина в кишечнике (колестирамин), слабительными или средствами, размягчающими стул [32].

Витамин Д, кальций и костный метаболизм

Основной кальциемический эффект кальцитриола — повышение всасывания Ca^{2+} в тонком кишечнике, обеспечение переноса Ca^{2+} против градиента концентрации из энтероцитов в плазму крови. Кальций необходим для сокращения мышечных волокон, внутриклеточного трафика и экзоцитоза везикул (включая синаптические пузырьки). Он является внутриклеточным посредником для многих сигнальных соединений, участвует в процессах деления и апоптоза [18]. Концентрация Ca^{2+} в крови поддерживается на постоянном уровне с высокой точностью за счёт действия ряда гормонов, наиболее значимыми из которых являются паратгормон, кальцитонин и гормональная форма ВД (кальцитриол). В тонком кишечнике кальцитриол повышает всасывание Ca^{2+} (с 10–15 до 30–40%) и фосфора (с 50–60 до 80%), а также усиливает реабсорбцию фосфатов в почках, в костной ткани стимулирует созревание остеобластов в остеокласты [12, 13].

У пациентов с МДД наблюдается довольно сложная взаимосвязь между потреблением Ca^{2+} и костной массой, поскольку лечение ГК вызывает резорбцию кости, вымывая костный Ca^{2+} в кровь. Высокий уровень в крови препятствует его последующему всасыванию в кишечнике. Однако оптимальное потребление Ca^{2+} может замедлить резорбцию кости и способствовать улучшению здоровья костей у мальчиков и подростков с МДД [24].

ВД обладает способностью напрямую и опосредованно регулировать пролиферацию, дифференцировку и созревание остеобластов и остеокластов, резорбцию и минерализацию костной ткани [18]. Предполагается, что 1,25(OH)2D посредством рецептора ВД усиливает экспрессию генов, кодирующих коллаген типа 1, остеокальцин и остеопонтин, которые запускают остеогенез. Действие ВД на костный метаболизм опосредуется рецепторным активатором системы фактора трансдукции NF- κ B (RANK)/RANK-лиганд, ответственным за остеокластогенез [14]. Эта последовательность метаболических процессов раскрывает способность ВД оказывать как анаболическое, так и катаболическое воздействие на костную ткань [18]. На фоне низкого уровня Ca^{2+} в крови, независимо от причины, комплекс 1,25(OH)2D-рецептор ВД запускает резорбцию костной ткани для поддержания гомеостаза Ca^{2+} [18]. Однако на фоне нормального уровня Ca^{2+} в крови ВД регулирует остеогенез опосредованно через влияние на всасывание Ca^{2+} в кишечнике и реабсорбцию в почках, что обеспечивает поддержание нормального уровня Ca^{2+} в сыворотке крови. Еще одним важным прокальцинемическим действием кальцитриола, приводящим к увеличению концентрации кальция и фосфатов в крови, является ингибиция секреции паратиреоидного гормона [13].

Важно, что антирезорбтивное действие ВД осуществляется только в присутствии достаточного количества Ca^{2+} усваиваемой форме. Для педиатрической когорты больных МДД это означает обязательность корректной нутритивной поддержки кальцием при одновременной нормализации уровня ВД до оптимального.

Витамин D и глюкокортикоиды при МДД

Взаимодействие ВД и ГК сложно и довольно противоречиво. Их действие опосредуется через взаимодействие с ядерными рецепторами с последующей регуляцией экспрессии множества генов-мишеней. Метаболически ГК вмешиваются в процессы активации и деактивации метаболитов ВД посредством модуляции цитохрома Р450, замедляя образование активных метаболитов в печени и активируя катаболизм кальцитриола в почках. ГК также усиливают почечную экспрессию CYP24A1, который, в свою очередь, катаболизирует 25(OH)D и 1,25(OH)2D в водорастворимые неактивные агенты, вызывая дефицит ВД при его недостаточном поступлении [18]. Повышенная метаболизация ВД является одним из ключевых моментов развития его дефицита при хронической высокодозной ГК-терапии. Побочные эффекты длительного применения ГК, такие как ожирение, также способствуют усилению дефицита ВД [14, 33].

ГК и ВД однонаправленно подавляют воспаление путем ингибиции активности фактора транскрипции NF- κ B, но оказывают противоположные эффекты на костную ткань, сохранение костного кальция, всасывание Ca^{2+} из кишечника [34]. Мультивариантный

анализ результатов ГК-терапии при МДД показал, что добавление ВД достоверно продлевало способность больных к хождению [35].

В то время как ГК являются стандартной терапией, используемой для замедления прогрессирования МДД, значительно продлевая способность к самостоятельному передвижению, улучшая дыхательные функции и уменьшая потребность в хирургическом лечении сколиоза, их отрицательное влияние на костную ткань общепризнанно [2, 5]. У пациентов с МДД на ГК-терапии МПК значительно ниже, чем у пациентов, не получавших стероиды. Терапия ГК вызывает переломы позвонков у 19–38% пациентов, что очень редко встречается у пациентов, не получавших стероиды. Задержка полового развития — еще один побочный эффект терапии ГК, является дополнительным фактором риска для слабого здоровья костей [5].

ГК-терапия МДД часто сопровождается остеопорозом, что проявляется в более раннем возрасте в виде переломов трубчатых костей (обычно в дистальном отделе бедра, большеберцовой кости или малоберцовой кости), в более позднем — в малотравматичных переломах позвонков [5, 36]. Многочисленные исследования показали, что малотравматичные переломы длинных трубчатых костей у детей с МДД на длительной ГК-терапии и с низкими значениями МПК встречаются в 40–50% случаев, столько же случаев бессимптомных переломов позвонков выявляются рентгенологически [37]. Количество переломов трубчатых костей у больных, принимающих кортикостероиды, в 2–6 раз больше, чем у тех, кто никогда их не принимал [38]. Вероятность первого перелома нижних конечностей составляет 50% к возрасту 12,8 года, наиболее частые места переломов — бедро и голень [37].

В работе M. Quattrocchi и соавт. [39] приводятся новые сравнительные данные о результатах приёма стероидов при МДД в двух режимах: ежедневно и по выходным. Как показали результаты двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и биохимического анализа сывороток пациентов, приём стероидов в выходные дни, по сравнению с ежедневным приёмом, коррелировал с улучшением показателей МПК и повышением уровня кортизола, что свидетельствует о меньшей выраженности остеопороза и супрессии надпочечников. Авторы отмечали также снижение доли жировой массы и увеличение мышечной массы в сравнении с пациентами, получавшими ГК ежедневно. Прием ГК только в выходные дни коррелировал с более низким сывороточным уровнем глюкозы, инсулина, свободных жирных кислот и аминокислот с разветвлённой цепью.

Оба режима ГК-терапии сопоставимо влияли на способность ходить, уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови и функции сердца. Снижение биомаркеров ожирения и резистентности к инсулину, наблюдаемое у пациентов с МДД, получавших лечение в выходные, подтверждает, что интервальное дозирование демонстрирует клинические преимущества

и значительное снижение метаболического стресса, обычно вызванного длительным ежедневным приемом стероидов.

Онтогенетический анализ по всем задействованным генам, проведённый на мышах *mdx* и *Dysf-null*, показал, что экспрессия генов, вовлечённых в метаболизм и функционирование мышц, была значительно более выражена при интервальном режиме приема преднизона [39]. Результаты, критически важные для ведения пациентов с МДД, дают возможность сбалансировать положительное действие ГК и минимизировать мышечную атрофию, потерю костной ткани, нагрузку на костно-мышечную систему за счет снижения объема жировой ткани и поддержания полноценного обмена веществ у больных.

Витамин D и бисфосфонаты

Эффективным средством профилактики прогрессирования хрупкости костей первой линии на раннем постдиагностическом этапе развития МДД являются коррекция дефицита ВД и поддержание его оптимального уровня плюс адекватное потребление Ca^{2+} с пищей, что позволяет достаточно эффективно контролировать обмен в костной ткани, улучшать показатели МПК у большинства пациентов с МДД [24, 28].

В соответствии с международными рекомендациями 2018 г. [2, 5] при выявлении малотравматичных/асимптомных переломов позвонков или переломов трубчатых костей назначается терапия антирезорбтивными препаратами и проводится контроль за возникновением бессимптомных переломов и признаков снижения роста. На данном этапе в качестве терапии первой линии для пациентов с МДД международным сообществом рекомендуется внутривенная терапия бисфосфонатами [5, 40–42]. У больных МДД не было зарегистрировано ни одного случая спонтанного восстановления тел позвонков после переломов [43], однако восстановление наблюдалось после внутривенной бисфосфонатной терапии [44]. Результатом лечения является значительное уменьшение выраженности болей в спине и увеличение высоты позвонков (хотя она не защищает полностью от последующих переломов [44]), а также повышение общей выживаемости больных [45].

Все схемы бисфосфонатной терапии, как показывают результаты исследований, должны включать оптимальные показатели сывороточного ВД и кальция. Это особенно важно для использования парентеральных бисфосфонатов, обладающих выраженным гипокальциемическим действием [11]. В работе A.S. Sarmel и соавт. [46] показано, что уровень 25(OH)D в крови тесно связан с эффективностью проводимой антирезорбтивной терапии. Шансы пациентов на благоприятный ответ на терапию бисфосфонатами и его сохранение в ходе лечения были в 4,5 раза выше при уровне 25(OH)D выше 33 нг/мл [46]. Напротив, вероятность неудовлетворительного ответа на терапию

бисфосфонатами в 4 раза выше у пациентов со значениями 25(OH)D менее 30 нг/мл [47].

Данная терапия довольно хорошо переносится детьми, за исключением первой дозы, когда отмечаются транзиторные гриппоподобные побочные эффекты: озноб, мышечные и костные боли, тошнота и усталость. Они проявляются тем сильнее, чем более выражен дефицит ВД [48] и Ca^{2+} [49]. Авторы указывают на необходимость коррекции уровня ВД минимально до 30 нг/мл до начала бисфосфонатной терапии и контроля потребления Ca^{2+} с пищей в течение 10 дней до и после лечения. F. Bertoldo и соавт. [50] показали, что острофазный ответ, связанный с первым введением бисфосфонатов, модулируется уровнем 25(OH)D — его нормализация приводит к снижению температуры тела и уровня С-реактивного белка.

Редкое, но серьезное осложнение у пациентов, получавших лечение бисфосфонатами, — некротизация костной ткани нижней челюсти. В экспериментальной работе A. Hokugo и соавт. [51] приводятся данные о повышении в 4,7 раза риска развития бисфосфонат-ассоциированного остеонекроза челюсти у крыс с дефицитом ВД. Авторы высказали предположение о том, что в основе остеонекроза нижней челюсти лежит взаимодействие между бисфосфонатами и последствиями нарушения, ввиду дефицита ВД, костного гомеостаза и врожденного иммунитета [51].

Таким образом, оптимальные уровни ВД в терапии остеопороза при МДД важны с точки зрения не только профилактики декомпенсации кальциево-фосфорного обмена и повышения эффективности бисфосфонатного лечения, но и снижения вероятности осложнений терапии — гриппоподобного синдрома и остеонекроза нижней челюсти.

Плейотропный эффект витамина D при МДД

Как и все стероидные гормоны, кальцитриол действует как молекулярный переключатель, активируя многие гены-мишени через взаимодействие с рецептором ВД, представленном в клетках большинства органов и тканей организма человека. В исследованиях последних лет показано, что кальцитриол обладает способностью противодействовать многим вторичным метаболическим эффектам отсутствия дистрофина в мышечных клетках (табл. 2). Это и хронический воспалительный процесс, повреждение митохондрий, стимуляция окислительных процессов, нарушение клеточного гомеостаза Ca^{2+} , развитие фиброза и др. [52, 53].

ВД при МДД критически влияет на мышечные клетки. Гиповитаминоз D усиливает в них экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей- α , приводит к повышению уровня внутриклеточного Ca^{2+} и ускорению повреждения клеток [54]. Увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , являющееся также результатом дефицита или полного отсутствия дистрофина при МДД, вызывает

нарушение устойчивости сарколеммы к механическому стрессу, активацию Ca^{2+} -зависимых протеаз с последующей дегенерацией мышц и некрозом, фиброзной и жировой инфильтрацией [55].

Частыми осложнениями при длительной ГК-терапии МДД являются сахарный диабет 2-го типа и ожирение, выраженность их симптомов может быть снижена при коррекции уровня ВД. Так, двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование показало, что прием взрослыми ВД в дозе 2000 МЕ/сут снижает резистентность к инсулину [56]. В исследовании 85 детей с аутизмом резистентность к инсулину была в 7 раз выше в группе детей с уровнем $25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ нг}/\text{мл}$ по сравнению с группой, где уровни выше $30 \text{ нг}/\text{мл}$ [57]. В том же исследовании средние уровни инсулина были минимальными у детей с самым высоким уровнем ВД. Положительно связан с насыщением ВД адипонектин — пептидный гормон, секрецируемый жировой тканью, имеет обратную связь с ожирением [53].

Список плейотропных эффектов ВД и связанных с ним преимуществ для здоровья становится все длиннее. Оптимальные концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в крови указываются в качестве важного фактора профилактики остеопороза, ра�ахита и остеомаляции, аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз, диабет 1-го и 2-го типов, СКВ, инфекционные заболевания, в том числе туберкулез и грипп, сердечно-сосудистые заболевания, неврологические и когнитивные расстройства (в том числе аутизм), а также фактора, обеспечивающего общее снижение заболеваемости, улучшение выживаемости и качества жизни при злокачественных новообразованиях, общей смертности [14, 53].

Несмотря на дискуссии о причинно-следственных связях между дефицитом ВД и конкретным заболеванием или риском его развития, а также с учетом масштабов проблемы дефицита ВД среди пациентов с МДД, профилактика и лечение его дефицита может оказывать

множественные положительные эффекты на различные критические вовлеченные системы больного, включая костно-мышечную и сердечно-сосудистую, а также поведенческую и когнитивную сферы.

Витамин D и аутизм при МДД

Причиной МДД являются мутации гена дистрофина, приводящие к нарушению синтеза белка дистрофина не только в мышечной ткани, но и в клетках головного мозга. Комплексные неврологические и когнитивные расстройства у больных МДД имеют разные причины. Это и отсутствие экспрессии критических для клеток головного мозга изоформ дистрофина, хронический воспалительный процесс и вторичные патологические метаболические процессы вследствие отсутствия дистрофина в мышечной ткани, длительный прием ГК [2, 5].

Неврологические и когнитивные коморбидные состояния, наиболее часто встречающиеся при МДД, — проблемы социализации и адаптации, эпилепсия, аутизм, депрессия, тревога, обсессивно-компульсивное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности, проблемы с обучением. Часть из вышеуказанного, а также выраженность нарушений психического развития и ментальных расстройств, обусловлена дистальными мутациями гена (после экзона 45), в результате чего в нервных клетках отсутствует синтез изоформы белка дистрофина $Dp71$ [58–60].

Некоторые состояния из вышеприведенного списка имеют другую этиологию и ассоциированность, хотя и связаны с МДД. Аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности, обсессивно-компульсивное расстройство рассматриваются как вероятные фенотипические проявления основного заболевания или хронического воспалительного процесса. Оксидативный стресс, нарушение функции митохондрий, нарушение иммунной регуляции и усиление воспалительных процессов головного мозга — звенья аутистических

Таблица 2. Влияние кальцитриола на выраженность основных патогенетических процессов при МДД

Table 2. Influence of calcitriol on the severity of the main pathogenetic processes in DMD

Основные патогенетические процессы и факторы при МДД [52] The main pathogenetic processes and factors in DMD [52]	Влияние кальцитриола [53] The effect of calcitriol [53]
Активация NF- κ B, фактора некроза опухоли- α Activation of NF- κ B, tumor necrosis factor- α	Ингибирование NF- κ B, фактора некроза опухоли- α Inhibition of NF- κ B, tumor necrosis factor- α
Нарушение обмена Ca^{2+} , повышение внутриклеточного содержания Ca^{2+} Impaired Ca^{2+} metabolism, increased intracellular Ca^{2+} content	Нормализация обмена Ca^{2+} и внутриклеточного содержания Ca^{2+} Normalization of Ca^{2+} metabolism and intracellular Ca^{2+} content
Оксидативный стресс Oxidative stress	Антиоксидантное действие, повышение уровня глутатиона, активация генов, кодирующих супероксиддисмутазу и тиреодоксинредуктазу Antioxidant effect, increased glutathione level, activation of genes encoding superoxide dismutase and thyrodoxin reductase
Дисфункция митохондрий Mitochondrial dysfunction	Защита митохондрий Mitochondrial protection Повышение стабильности ДНК Improving DNA stability

патогенетических процессов [61, 62]. Существенное влияние на мозг могут оказывать воспалительные процессы, протекающие в других органах и тканях, вызывая развитие клинических проявлений аутизма [63]. В пользу последнего свидетельствуют определённые улучшения в течении аутизма (речь и поведение) при терапии ГК, которая обладает выраженным противовоспалительным действием [64].

Хронический воспалительный процесс в связи с отсутствием дистрофина и постоянным разрушением мышечной ткани — основные патогенетические звенья МДД. Поэтому мы бы хотели обратить особое внимание на аутистические расстройства у больных МДД. Взаимосвязь двух патологий была впервые выявлена J.Y. Wu и соавт. [3], а высокая распространённость аутизма у пациентов с дистрофинопатиями была подтверждена H. Fujino и соавт. [65]. В исследовании не обнаружили связь между аутизмом и отсутствием определённых изоформ дистрофина. В клиническом исследовании, проведенном L. Parisi и соавт. [68], приводятся данные о наличии нарушений аутистического спектра у большинства пациентов с МДД. Типичные девиации поведения включали в себя предпочтение быть в одиночестве, избирательный интерес к отдельным объектам, используемым в особой манере, моторное беспокойство и нестабильность внимания.

В экспериментальных исследованиях показано, что отсутствие дистрофина в специализированных клетках Пуркинье мозжечка и некоторых корковых нейронах приводит к нарушениям в нейронных цепях мозжечка и отрицательно влияет на формирование нормального социального поведения у мышей *mdx* [67].

Показано также, что дети с аутизмом имеют дефицит 25(OH)D в сравнении со здоровыми братьями и сестрами. Аутистические расстройства у них часто впервые проявляются на 2–3-м году жизни при нарастании дефицита ВД [68]. Клиническая практика свидетельствует о том, что у детей с аутизмом, которые проводят лето на солнце, наблюдаются улучшения в течении заболевания [68]. Два открытых и одно рандомизированное контролируемое исследование показали, что высокие дозы ВД улучшают основные симптомы аутизма примерно у 75% детей. Учитывая вышеизложенное, авторы предлагают рассмотреть возможность использования ВД для лечения и профилактики аутизма [70]. Будучи нейростероидом, ВД активно участвует в развитии мозга, влияет на клеточную пролиферацию, дифференцировку, нейротрансмиссию и синаптическую пластичность, оказывает нейротрофическое и нейропротективное действие [70].

В настоящее время не представляется возможным определить причинно-следственные связи между МДД, дефицитом ВД и аутизмом. Тем не менее невозможно не принимать во внимание данные о том, что аутистические расстройства при МДД развиваются на

фоне отсутствия дистрофина в мышечной и нервной ткани, наличия хронического воспалительного процесса во всем организме, где дефицит ВД усугубляет течение обеих нозологий.

Коррекция уровня ВД при МДД может быть поливалентной превентивной и, возможно, и терапевтической мерой воздействия на выраженность симптомокомплексов аутистического спектра и мышечной дистрофии, о чем говорилось выше. Несомненно, требуются дополнительные исследования для того, чтобы определить роль МДД как фактора риска развития аутизма, молекулярно-биологическую, генетическую и этиопатогенетическую основу сочетанности заболеваний и механизмы действия кальцитриола на патологические процессы в нервной ткани при МДД.

Заключение

В настоящее время МДД — заболевание, для которого пока не существует куративного лечения. «Золотым» стандартом, при обязательной ежедневной физической терапии, является лечение ГК, что совместно продлевает способность ходить, уменьшает вероятность развития сколиоза, поддерживает функционирование сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Третий слагающим успеха в предупреждении развития осложнений заболевания является ВД. Накоплено достаточное количество клинических и экспериментальных доказательств того, что поддержание оптимального уровня ВД при МДД существенно влияет на течение заболевания и качество жизни амбулаторных больных, что отражено и в международных рекомендациях по диагностике и тактике ведения пациентов с МДД [2].

Предупреждение развития остеопороза (особенно после начала приема ГК), переломов трубчатых костей и позвонков, продление способности ходить, большая эффективность терапии бисфосфонатами, включая уменьшение количества осложнений при первичном применении и отдаленных побочных эффектов, а также положительное влияние на выраженность симптомов аутистического спектра — свидетельствуют в пользу того, чтобы осуществлять постоянный мониторинг и контроль уровня ВД в крови больных МДД. Для пациентов с многолетней терапией ГК, нарушением метаболизма и вовлечением печени в патологический процесс возможно использование кальцидиола, что позволяет быстрее и эффективнее устранять дефицит ВД и поддерживать его оптимальный уровень.

К сожалению, международные рекомендации дают лишь общую информацию о необходимости восполнения и поддержания уровня ВД у пациентов с МДД. Мы считаем, что роль ВД в МДД и ведении амбулаторных пациентов хотя и отмечена, но пока еще недостаточно оценена. Мы также надеемся, что при разработке российских клинических рекомендаций по МДД этому вопросу будет уделено должное внимание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ryder S., Leadley R.M., Armstrong N., Westwood M., de Kock S., Butt T., et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12(1): 79–100. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0631-3>
2. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Brumbaugh D., et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(3): 251–67. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
3. Wu J.Y., Kuban K.C.K., Allred E. Association of Duchenne muscular dystrophy with autism spectrum disorder. *J. Child. Neurol.* 2005; 20(10): 790–5. <https://doi.org/10.1177/08830738050200100201>
4. Bylo M., Farewell R., Coppenrath V.A., Yogaratnam D. A review of Deflazacort for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Pharmacother.* 2020; 54(8): 788–94. <https://doi.org/10.1177/1060028019900500>
5. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Alman B.A., Apkon S.D., Blackwell A., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(4): 347–61. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5)
6. McDonald D.G., Kinlali M., Gallagher A.C., Mercuri E., Muntoni F., Roper H., et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2002; 44(10): 695–8. <https://doi.org/10.1017/s0012162201002778>
7. Bian Q., McAdam L., Grynpas M., Mitchell J., Harrington J. Increased rates of vitamin D insufficiency in boys with Duchenne muscular dystrophy despite higher vitamin D₃ supplementation. *Glob. Pediatr. Health.* 2019; 6: 2333794X19835661.
8. Perera N., Sampaio H., Woodhead H., Farrar M. Fracture in Duchenne muscular dystrophy: natural history and vitamin D deficiency. *J. Child Neurol.* 2016; 31(9): 1181–7. <https://doi.org/10.1177/0883073816650034>
9. Sertpoyraz F.M., Tiftikcioğlu B.İ. The relationship of bone mineral density and vitamin D levels with steroid use and ambulation in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Turk J. Phys. Med. Rehab.* 2019; 65(3): 216–21. <https://doi.org/10.5606/tfrd.2019.3565>
10. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
11. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D в профилактике и лечении остеопороза — новый взгляд на известную проблему. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2019; 3(10-2): 102–6.
12. Лашкова Ю.С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12(1): 46–51.
13. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D — effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013; 5(1): 111–48. <https://doi.org/10.3390/nu5010111>
14. Płudowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebnia-Sokół D., CzechKowalska J., et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013; 64(4): 319–27. <https://doi.org/10.5603/EP.2013.0012>
15. Abrams S.A., Tiosano D. Update on vitamin D during childhood. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014; 21(1): 51–5. <https://doi.org/10.1097/01.med.0000436252.53459.e6>
16. Iyer P., Diamond F. Detecting disorders of vitamin D deficiency in children: an update. *Adv. Pediatr.* 2013; 60(1): 89–106. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2013.04.006>
17. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. М.; 2015.
18. Khammissa R.A.G., Fourie J., Motswaledi M.H., Ballyram R., Lemmer J., Feller L. The biological activities of vitamin D and its receptor in relation to calcium and bone homeostasis, cancer, immune and cardiovascular systems, skin biology, and oral health. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 9276380. <https://doi.org/10.1155/2018/9276380>
19. Elder C.J., Bishop N.J. Rickets. *Lancet.* 2014; 383(9929): 1665–76. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61650-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61650-5)
20. Wagner C.L., Greer F.R. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008; 122(5): 1142–52. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1862>
21. Hoigné E.P., Zaugg Ch., Mori A.C., Martin F., Knirsch U., Relly Ch., et al. Muscle pain and mild proximal weakness can be due to vitamin D deficiency. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2017; 21(1): e225. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.04.1232>
22. Priemel M., von Domarus C., Klatte T.O., Kessler S., Schlie J., Meier S., et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25(2): 305–12. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090728>
23. Alshaikh N., Brunklaus A., Davis T., Robb S. A., Quinlivan R., Munot P., et al. Dubowitz Neuromuscular Team. Vitamin D in corticosteroid-naïve and corticosteroid-treated Duchenne muscular dystrophy: what dose achieves optimal 25(OH) vitamin D levels? *Arch. Dis. Child.* 2016; 101(10): 957–61. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308825>
24. Bianchi M.L., Morandi L., Andreucci E., Vai S., Frasunkiewicz J., Cottafava R. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. *Osteoporos. Int.* 2011; 22(2): 529–39. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1275-5>
25. Huncharek M., Muscat J., Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. *Bone.* 2008; 43(2): 312–21. <https://doi.org/10.1016/j.j.bone.2008.02.022>
26. Greer F.R., Krebs N.F. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006; 117(2): 578–85. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2822>
27. Pearce S.H.S., Cheetham T.D. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ.* 2010; 340: b5664. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5664>
28. Perera N., Farrar M. Bone health in children with Duchenne muscular dystrophy: a review. *Pediatr. Therapeut.* 2015; 5(3): 10. <https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000252>
29. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88(2): 582S–586S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.582S>
30. Vieth R. The mechanisms of vitamin D toxicity. *Bone Miner.* 1990; 11(3): 267–72. [https://doi.org/10.1016/0169-6009\(90\)90023-9](https://doi.org/10.1016/0169-6009(90)90023-9)
31. Vogiatzi M.G., Jacobson-Dickman E., DeBoer M.D. Drugs, and therapeutics committee of the pediatric endocrine society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(4): 1132–41. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3655>
32. Rusińska A., Płudowski P., Walczak M., Borszewska-Kornacka M.K., Bossowski A., Chlebna-Sokół D., et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland — recommendations of the Polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies — 2018 Update. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 9: 246. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00246>
33. Matthews E., Brassington R., Kuntzer T., Jichi F., Manzur A.Y. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (5): CD003725. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003725.pub4>
34. Shymansky I., Lisavskaya O., Mazanova A., Labudzynskyi D., Velykiy M. Vitamin D₃ modulates impaired crosstalk between ranK and glucocorticoid receptor signaling in bone marrow cells after chronic Prednisolone administration. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 7(9): 303. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00303>
35. Wang R.T., Silverstein Fadlon C.A., Ulm J.W., Jankovic I., Eskin A., Lu A., et al. Online self-report data for Duchenne muscular dystrophy confirms natural history and can be used to assess for therapeutic benefits. *PLoS Curr.* 2014; (6). <https://doi.org/10.1371/currents.md-e1e8f2be7c949f9ffe81ec6fc1cce6a>

Обзоры литературы

36. Ilias I., Zoumakis E., Ghayee H. An overview of glucocorticoid induced osteoporosis. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278968/>.
37. Joseph S., Wang C., Di Marco M., Horrocks I., Abu-Arafeh I., Baxter A., et al. Fractures and bone health monitoring in boys with Duchenne muscular dystrophy managed within the Scottish Muscle Network. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(1): 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.09.005>
38. King W.M., Ruttencutter R., Nagaraja H.N., Matkovic V., Landoll J., Hoyle C., et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2007; 68(19): 1607–13. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260974.41514.83>
39. Quattrocelli M., Zelikovich A.S., Jiang Z., Peek C.B., Demonbreun A.R., Kuntz N.L., et al. Pulsed glucocorticoids enhance dystrophic muscle performance through epigenetic-metabolic reprogramming. *JCI Insight*. 2019; 4(24): e132402. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.132402>
40. Ward L.M., Konji V., Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos. Int.* 2016; 27(7): 2147–79. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3515-9>
41. Bachrach L.K. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014; 21(6): 454–60. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000106>
42. Simm P.J., Johannessen J., Briody J., McQuade M., Hsu B., Bridge C., et al. Zoledronic acid improves bone mineral density, reduces bone turnover and improves skeletal architecture over 2 years of treatment in children with secondary osteoporosis. *Bone*. 2011; 49(5): 939–43. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.07.031>
43. Ma J., McMillan H.J., Karaguzel G., Goodin C., Wasson J., Matzinger M.A., et al. The time to and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos. Int.* 2017; 28(2): 597–608. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3774-5>
44. Sbrocchi A.M., Rauch F., Jacob P., McCormick A., McMillan H.J., Matzinger M.A., et al. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos. Int.* 2012; 23(11): 2703–11. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1911-3>
45. Gordon K.E., Dooley J.M., Sheppard K.M., MacSween J., Esser M.J. Impact of bisphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2011; 127(2): e353–358. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1666>
46. Carmel A.S., Shieh A., Bang H., Bockman R.S. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is $\geq 33 \text{ ng/ml}$. *Osteoporos. Int.* 2012; 23(10): 2479–87. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1868-7>
47. Peris P., Martínez-Ferrer A., Monegal A., Martínez de Osaba M.J., Muxi A., Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2012; 51(1): 54–8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.03.026>
48. Srivastava T., Dai H., Haney C.J. Serum 25-hydroxyvitamin D level and acute-phase reaction following initial intravenous bisphosphonate. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26(2): 437–8. <https://doi.org/10.1002/jbm.290>
49. Rosen C.J., Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(15): 1503–4. <https://doi.org/10.1056/NEJM200304103481521>
50. Bertoldo F., Pancheri S., Zenari S., Giovanazzi B., Zanatta M., Valentini M.T., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25(3): 447–54. <https://doi.org/10.1359/jbmr.09>
51. Hokugo A., Christensen R., Chung E.M., Sung E.C., Felsenfeld A.L., Sayre J.W., et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25(6): 1337–49. <https://doi.org/10.1002/jbmr.23>
52. Guiraud S., Davies K.E. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017; 34: 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.04.002>
53. Cannell J.J., Grant W.B. What is the role of vitamin D in autism? *Dermatoendocrinol.* 2013; 5(1): 199–204. <https://doi.org/10.4161/derm.24356>
54. Wimalawansa S.J. Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. *Biology (Basel)*. 2019; 8(2): 30. <https://doi.org/10.3390/biology8020030>
55. Nakamura A. Mutation-based therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy: from genetic diagnosis to therapy. *J. Pers. Med.* 2019; 9(1): 16. <https://doi.org/10.3390/jpm9010016>
56. Mitri J., Dawson-Hughes B., Hu F.B., Pittas A.G. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the calcium and vitamin D for diabetes mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(2): 486–94. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.011684>
57. Kelly A., Brooks L.J., Dougherty S., Carlow D.C., Zemel B.S. A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children. *Arch. Dis. Child.* 2011; 96(5): 447–52. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.187591>
58. Saad K., Abdel-Rahman A., Elserogy Y., Al-Atram A., El-Houfey A., Othman H., et al. Retraction: Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2019; 60(6): 711. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13076>
59. Thangaraj M., Hendriksen J., McDermott M.P., Kimberly M.W., Hart A., Griggs R.C. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. *Neurology*. 2019; 93(17): e1597–e1604. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008363>
60. Naidoo M., Anthony K. Dystrophin Dp71 and the neuropathophysiology of duchenne muscular dystrophy. *Mol. Neurobiol.* 2020; 57(3): 1748–67. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01845-w>
61. Mrazova L., Vondracek P., Danhofer P., Pejcochova J., Jurikova Z., Honzik T., et al. Triple trouble: a case report of an unusual combination of Duchenne muscular dystrophy, epilepsy, and autism. *Autism Open Access*. 2016; 6: 1. <https://doi.org/10.4172/2165-7890.1000162>
62. Abdel-Salam O.M.E., Youness E.R., Mohammed N.A., Elhammed W.A.A. Nuclear Factor-Kappa B and other oxidative stress biomarkers in serum of autistic children. *Open J. Mol. Integrative Physiol.* 2015; 5(1): 18–27. <https://doi.org/10.4236/ojmip.2015.51002>
63. Voineagu I., Wang X., Johnston P., Lowe J.K., Tian Y., Horvath S., et al. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature*. 2011; 474(7351): 380–4. <https://doi.org/10.1038/nature10110>
64. Duffy F.H., Shankardass A., Meanulty G.B., Eksioglu Y.Z., Coulter D., Rotenberg A., et al. Corticosteroid therapy in regressive autism: A retrospective study of effects on the Frequency Modulated Auditory Evoked Response (FMAER), language, and behavior. *BMC Neurol.* 2014; 14: 70. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-70>
65. Fujino H., Saito T., Matsumura T., Shibata S., Iwata Y., Fujimura H., et al. Autism spectrum disorders are prevalent among patients with dystrophinopathies. *Neurol. Sci.* 2018; 39(7): 1279–82. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3341-2>
66. Parisi L., Di Filippo T., Glorioso P., La Grutta S., Epifanio M.S., Roccella M. Autism spectrum disorders in children affected by Duchenne muscular dystrophy. *Minerva Pediatrica*. 2018; 70(3): 233–9. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.16.04380-2>
67. Stay T.L., Miterko L.N., Arancillo M., Lin T., Sillitoe R.V. In vivo cerebellar circuit function is disrupted in an mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Dis. Model. Mech.* 2019; 13(2): dmm040840. <https://doi.org/10.1242/dmm.040840>
68. Cannell J.J. Autism and vitamin D. *Med. Hypotheses*. 2008; 70(4): 750–9. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.08.016>
69. Jia F., Wang B., Shan L., Xu Z., Staal W.G., Du L. Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation. *Pediatrics*. 2015; 135(1): e196–8. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2121>
70. Cannell J.J. Vitamin D and autism, what's new? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017; 18(2): 183–93. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9409-0>

REFERENCES

1. Ryder S., Leadley R.M., Armstrong N., Westwood M., de Kock S., Butt T., et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12(1): 79–100. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0631-3>

2. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Brumbaugh D., et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(3): 251–67. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3
3. Wu J.Y., Kuban K.C.K., Allred E. Association of Duchenne muscular dystrophy with autism spectrum disorder. *J. Child. Neurol.* 2005; 20(10): 790–5. https://doi.org/10.1177/08830738050200100201
4. Bylo M., Farewell R., Coppenrath V.A., Yogaratnam D. A review of Deflazacort for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Pharmacother.* 2020; 54(8): 788–94. https://doi.org/10.1177/1060028019900500
5. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Alman B.A., Apkon S.D., Blackwell A., et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(4): 347–61. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5
6. McDonald D.G., Kinlai M., Gallagher A.C., Mercuri E., Muntoni F., Roper H., et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2002; 44(10): 695–8. https://doi.org/10.1017/s0012162201002778
7. Bian Q., McAdam L., Grynpas M., Mitchell J., Harrington J. Increased rates of vitamin D insufficiency in boys with Duchenne muscular dystrophy despite higher vitamin D3 supplementation. *Glob. Pediatr. Health.* 2019; 6: 2333794X19835661.
8. Perera N., Sampaio H., Woodhead H., Farrar M. Fracture in Duchenne muscular dystrophy: natural history and vitamin D deficiency. *J. Child Neurol.* 2016; 31(9): 1181–7. https://doi.org/10.1177/0883073816650034
9. Sertpoyraz F.M., Tiftikçioğlu B.İ. The relationship of bone mineral density and vitamin D levels with steroid use and ambulation in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Turk J. Phys. Med. Rehab.* 2019; 65(3): 216–21. https://doi.org/10.5606/tfrd.2019.3565
10. Gromova O.A., Torshin I.J. *Vitamin D — Change of Paradigm /Vitamin D — smena paradigm/*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (in Russian)
11. Pigarova E.A., Povalyaeva A.A., Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Ya. The role of vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis: novel insight into the known issue. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoе obozrenie.* 2019; 3(10-2): 102–6. (in Russian)
12. Lashkova Yu.S. Prevention and treatment of vitamin d deficiency: current look at the issue. *Pediatricskaya farmakologiya.* 2015; 12(1): 46–51. (in Russian)
13. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D — effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013; 5(1): 111–48. https://doi.org/10.3390/nu5010111
14. Płudowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokół D., CzechKowalska J., et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynl. Pol.* 2013; 64(4): 319–27. https://doi.org/10.5603/EP.2013.0012
15. Abrams S.A., Tiosano D. Update on vitamin D during childhood. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014; 21(1): 51–5. https://doi.org/10.1097/01.med.0000436252.53459.ef
16. Iyer P., Diamond F. Detecting disorders of vitamin D deficiency in children: an update. *Adv. Pediatr.* 2013; 60(1): 89–106. https://doi.org/10.1016/j.yapd.2013.04.006
17. *Clinical recommendations. Vitamin D deficiency in adults: diagnostics, therapy, prophylaxis.* Moscow; 2015. (in Russian)
18. Khammissa R.A.G., Fourie J., Motswaledi M.H., Ballyram R., Lemmer J., Feller L. The biological activities of vitamin D and its receptor in relation to calcium and bone homeostasis, cancer, immune and cardiovascular systems, skin biology, and oral health. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 9276380. https://doi.org/10.1155/2018/9276380
19. Elder C.J., Bishop N.J. Rickets. *Lancet.* 2014; 383(9929): 1665–76. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61650-5
20. Wagner C.L., Greer F.R. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008; 122(5): 1142–52. https://doi.org/10.1542/peds.2008-1862
21. Hoigné E.P., Zaugg Ch., Mori A.C., Martin F., Knirsch U., Relly Ch., et al. Muscle pain and mild proximal weakness can be due to vitamin D deficiency. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2017; 21(1): e225. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.04.1232
22. Priemel M., von Domarus C., Klatte T.O., Kessler S., Schlie J., Meier S., et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25(2): 305–12. https://doi.org/10.1359/jbmr.090728
23. Alshaikh N., Brunklaus A., Davis T., Robb S. A., Quinlivan R., Munot P., et al. Dubowitz Neuromuscular Team. Vitamin D in corticosteroid-naïve and corticosteroid-treated Duchenne muscular dystrophy: what dose achieves optimal 25(OH) vitamin D levels? *Arch. Dis. Child.* 2016; 101(10): 957–61. https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308825
24. Bianchi M.L., Morandi L., Andreucci E., Vai S., Frasunkiewicz J., Cottafava R. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. *Osteoporos. Int.* 2011; 22(2): 529–39. https://doi.org/10.1007/s00198-010-1275-5
25. Huncharek M., Muscat J., Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. *Bone.* 2008; 43(2): 312–21. https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.02.022
26. Greer F.R., Krebs N.F. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006; 117(2): 578–85. https://doi.org/10.1542/peds.2005-2822
27. Pearce S.H.S., Cheetham T.D. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ.* 2010; 340: b5664. https://doi.org/10.1136/bmj.b5664
28. Perera N., Farrar M. Bone health in children with Duchenne muscular dystrophy: a review. *Pediat. Therapeut.* 2015; 5(3): 10. https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000252
29. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88(2): 582S–586S. https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.582S.
30. Vieth R. The mechanisms of vitamin D toxicity. *Bone Miner.* 1990; 11(3): 267–72. https://doi.org/10.1016/0169-6009(90)90023-9
31. Vogiatzi M.G., Jacobson-Dickman E., DeBoer M.D. Drugs, and therapeutics committee of the pediatric endocrine society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(4): 1132–41. https://doi.org/10.1210/jc.2013-3655
32. Rusińska A., Płudowski P., Walczak M., Borszewska-Kornacka M.K., Bossowski A., Chlebna-Sokół D., et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland — recommendations of the Polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies — 2018 Update. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 9: 246. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00246
33. Matthews E., Brassington R., Kuntzer T., Jichi F., Manzur A.Y. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (5): CD003725. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003725.pub4
34. Shymanskyi I., Lisavkova O., Mazanova A., Labudzynskyi D., Velykyi M. Vitamin D3 modulates impaired crosstalk between ranK and glucocorticoid receptor signaling in bone marrow cells after chronic Prednisolone administration. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 7(9): 303. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00303
35. Wang R.T., Silverstein Fadlon C.A., Ulm J.W., Jankovic I., Eskulin A., Lu A., et al. Online self-report data for Duchenne muscular dystrophy confirms natural history and can be used to assess for therapeutic benefits. *PLoS Curr.* 2014; (6). https://doi.org/10.1371/currents.md.e1e8f2be7c949f9ffe81ec6fc1cce6a
36. Ilias I., Zoumakis E., Ghayee H. An overview of glucocorticoid induced osteoporosis. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278968/>.
37. Joseph S., Wang C., Di Marco M., Horrocks I., Abu-Arafeh I., Baxter A., et al. Fractures and bone health monitoring in boys with Duchenne muscular dystrophy managed within the Scottish Muscle

Обзоры литературы

- Network. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(1): 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.09.005>
38. King W.M., Ruttencutter R., Nagaraja H.N., Matkovic V., Landoll J., Hoyle C., et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2007; 68(19): 1607–13. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260974.41514.83>
39. Quattrocelli M., Zelikovich A.S., Jiang Z., Peek C.B., Demontbreun A.R., Kuntz N.L., et al. Pulsed glucocorticoids enhance dystrophic muscle performance through epigenetic-metabolic reprogramming. *JCI Insight*. 2019; 4(24): e132402. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.132402>
40. Ward L.M., Konji V., Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos. Int.* 2016; 27(7): 2147–79. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3515-9>
41. Bachrach L.K. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014; 21(6): 454–60. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000106>
42. Simm P.J., Johannessen J., Briody J., McQuade M., Hsu B., Bridge C., et al. Zoledronic acid improves bone mineral density, reduces bone turnover and improves skeletal architecture over 2 years of treatment in children with secondary osteoporosis. *Bone*. 2011; 49(5): 939–43. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.07.031>
43. Ma J., McMillan H.J., Karaguzel G., Goodin C., Wasson J., Matzinger M.A., et al. The time to and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos. Int.* 2017; 28(2): 597–608. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3774-5>
44. Sbrocchi A.M., Rauch F., Jacob P., McCormick A., McMillan H.J., Matzinger M.A., et al. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos. Int.* 2012; 23(11): 2703–11. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1911-3>
45. Gordon K.E., Dooley J.M., Sheppard K.M., MacSween J., Esser M.J. Impact of bisphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2011; 127(2): e353–358. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1666>
46. Carmel A.S., Shieh A., Bang H., Bockman R.S. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos. Int.* 2012; 23(10): 2479–87. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1868-7>
47. Peris P., Martínez-Ferrer A., Monegal A., Martínez de Osaba M.J., Muxi A., Guiañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2012; 51(1): 54–8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.03.026>
48. Srivastava T., Dai H., Haney C.J. Serum 25-hydroxyvitamin D level and acute-phase reaction following initial intravenous bisphosphonate. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26(2): 437–8. <https://doi.org/10.1002/jbm.290>
49. Rosen C.J., Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(15): 1503–4. <https://doi.org/10.1056/NEJM200304103481521>
50. Bertoldo F., Pancheri S., Zenari S., Giovanazzi B., Zanatta M., Valentini M.T., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25(3): 447–54. <https://doi.org/10.1359/jbmr.09>
51. Hokugo A., Christensen R., Chung E.M., Sung E.C., Felsenfeld A.L., Sayre J.W., et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25(6): 1337–49. <https://doi.org/10.1002/jbm.23>
52. Guiraud S., Davies K.E. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017; 34: 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.04.002>
53. Cannell J.J., Grant W.B. What is the role of vitamin D in autism? *Dermatoendocrinol.* 2013; 5(1): 199–204. <https://doi.org/10.4161/derm.24356>
54. Wimalawansa S.J. Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. *Biology (Basel)*. 2019; 8(2): 30. <https://doi.org/10.3390/biology8020030>
55. Nakamura A. Mutation-based therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy: from genetic diagnosis to therapy. *J. Pers. Med.* 2019; 9(1): 16. <https://doi.org/10.3390/jpm9010016>
56. Mitri J., Dawson-Hughes B., Hu F.B., Pittas A.G. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the calcium and vitamin D for diabetes mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(2): 486–94. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.011684>
57. Kelly A., Brooks L.J., Dougherty S., Carlow D.C., Zemel B.S. A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children. *Arch. Dis. Child.* 2011; 96(5): 447–52. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.187591>
58. Saad K., Abdel-Rahman A., Elserogy Y., Al-Atram A., El-Houfey A., Othman H., et al. Retraction: Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2019; 60(6): 711. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13076>
59. Thangaraj M., Hendriksen J., McDermott M.P., Kimberly M.W., Hart A., Griggs R.C. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. *Neurology*. 2019; 93(17): e1597–e1604. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008363>
60. Naidoo M., Anthony K. Dystrophin Dp71 and the neuropathophysiology of duchenne muscular dystrophy. *Mol. Neurobiol.* 2020; 57(3): 1748–67. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01845-w>
61. Mrazova L., Vondracek P., Danhofer P., Pejcochova J., Jurikova Z., Honzik T., et al. Triple trouble: a case report of an unusual combination of Duchenne muscular dystrophy, epilepsy, and autism. *Autism Open Access*. 2016; 6: 1. <https://doi.org/10.4172/2165-7890.1000162>
62. Abdel-Salam O.M.E., Youness E.R., Mohammed N.A., Elhamed W.A.A. Nuclear Factor-Kappa B and other oxidative stress biomarkers in serum of autistic children. *Open J. Mol. Integrative Physiol.* 2015; 5(1): 18–27. <https://doi.org/10.4236/ojmip.2015.51002>
63. Voineagu I., Wang X., Johnston P., Lowe J.K., Tian Y., Horvath S., et al. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature*. 2011; 474(7351): 380–4. <https://doi.org/10.1038/nature10110>
64. Duffy F.H., Shankardass A., Meanulty G.B., Eksioglu Y.Z., Coulter D., Rotenberg A., et al. Corticosteroid therapy in regressive autism: A retrospective study of effects on the Frequency Modulated Auditory Evoked Response (FMAER), language, and behavior. *BMC Neurol.* 2014; 14: 70. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-70>
65. Fujino H., Saito T., Matsumura T., Shibata S., Iwata Y., Fujimura H., et al. Autism spectrum disorders are prevalent among patients with dystrophinopathies. *Neurol. Sci.* 2018; 39(7): 1279–82. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3341-2>
66. Parisi L., Di Filippo T., Glorioso P., La Grutta S., Epifanio M.S., Roccella M. Autism spectrum disorders in children affected by Duchenne muscular dystrophy. *Minerva Pediatrica*. 2018; 70(3): 233–9. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.16.04380-2>
67. Stay T.L., Miterko L.N., Arancillo M., Lin T., Sillitoe R.V. In vivo cerebellar circuit function is disrupted in an mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Dis. Model. Mech.* 2019; 13(2): dmm040840. <https://doi.org/10.1242/dmm.040840>
68. Cannell J.J. Autism and vitamin D. *Med. Hypotheses*. 2008; 70(4): 750–9. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.08.016>
69. Jia F., Wang B., Shan L., Xu Z., Staal W.G., Du L. Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation. *Pediatrics*. 2015; 135(1): e196–8. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2121>
70. Cannell J.J. Vitamin D and autism, what's new? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017; 18(2): 183–93. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9409-0>