

## ПРОЕКТ ФЕДЕРАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D



© И.И. Дедов<sup>1</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>1</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>, Е.А. Пигарова<sup>1</sup>, А.А. Пovalaieva<sup>1</sup>, Л.Я. Рожинская<sup>1</sup>, Ж.Е. Белая<sup>1</sup>, Л.К. Дзеранова<sup>1</sup>, Т.Л. Каронова<sup>2</sup>, Л.А. Суплотова<sup>3</sup>, Е.А. Трошина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Данный проект клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D является обновлением предыдущего документа 2016 г. Проведен анализ соответствующих литературных данных с особым вниманием к метаанализам, рандомизированным клиническим исследованиям и систематическим обзорам, опубликованным за последние 5 лет. Сформулированные обновленные рекомендации были обсуждены и скорректированы совместно с ведущими эндокринологами Российской Федерации, являющимися экспертами в данной проблеме.

Пересмотрена классификация уровней 25(OH)D (в частности, конкретизирован целевой диапазон значений 25(OH)D), разработаны рекомендации по скринингу ассоциированных с дефицитом витамина D заболеваний. Также внедрены понятие ассоциированной с витамином D токсичности и рекомендации по ее диагностике и профилактике, обозначены показания к исследованию других метаболитов витамина D, помимо 25(OH)D — основного маркера статуса витамина D. Раздел по лечению дефицита витамина D был расширен и претерпел ряд изменений. Основные дополнения коснулись восполнения дефицита и недостаточности дефицита витамина D у отдельных категорий пациентов (в частности, при хронической болезни почек, при аутоиммунных заболеваниях, у беременных), а также контроля эффективности и безопасности проводимой терапии; скорректированы показания к назначению препаратов активных метаболитов витамина D. Пересмотрены рекомендации по профилактике дефицита витамина D в общей популяции с учетом крупных рандомизированных клинических исследований, метаанализов и систематических обзоров последних лет. Настоящая публикация представляет собой развернутую версию федеральных клинических рекомендаций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** витамин D; 25-гидроксивитамин D; дефицит витамина D; колекальциферол; эргокальциферол; остеомалация; вторичный гиперпаратиреоз.

### DRAFT FEDERAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS, TREATMENT, AND PREVENTION OF VITAMIN D DEFICIENCY

© Ivan I. Dedov<sup>1</sup>, Galina A. Mel'nichenko<sup>1</sup>, Natalya G. Mokrysheva<sup>1</sup>, Ekaterina A. Pigarova<sup>1</sup>, Alexandra A. Povalaieva<sup>1</sup>, Liudmila Ya. Rozhinskaya<sup>1</sup>, Zhanna E. Belaya<sup>1</sup>, Larisa K. Dzeranova<sup>1</sup>, Tatyana L. Karonova<sup>2</sup>, Liudmila A. Suplotova<sup>3</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

This draft clinical practice guideline for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency is an update from a previous 2016 document. An analysis of the relevant literature data was carried out, with particular attention to meta-analyses, randomized clinical trials and systematic reviews published over the past 5 years. The updated recommendations were discussed and revised by the leading endocrinologists of the Russian Federation, who have expert status in this issue. The classification of 25(OH)D levels has been revised (in particular, the target range of 25(OH)D values has been specified), recommendations have been developed for screening of the disorders associated with vitamin D deficiency. The concept of vitamin D-associated toxicity and recommendations for its diagnosis and prevention have been introduced. Also, indications for the assessment of other vitamin D metabolites besides 25(OH)D, the main marker of vitamin D status, have been indicated. The section regarding treatment of vitamin D deficiency has been expanded and corrected. The major additions concerned the replenishment of the vitamin D deficiency and insufficiency in certain categories of patients (particularly, in the presence of the chronic kidney disease and autoimmune diseases, as well as in pregnant women) and monitoring of the effectiveness and safety of the therapy. The indications for prescribing active metabolites of vitamin D have been adjusted. Recommendations for the prevention of vitamin D deficiency in the general population have also been revised, taking into account large randomized clinical trials, meta-analyses and systematic reviews of recent years.

This publication is an expanded version of the federal guidelines.

**KEYWORDS:** vitamin D; 25-hydroxyvitamin D; vitamin D deficiency; cholecalciferol; ergocalciferol; osteomalacia; secondary hyperparathyroidism.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1,25(OH)<sub>2</sub>D — 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол)  
 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D (кальцидиол)  
 МЕ — международная единица  
 МПК — минеральная плотность кости  
 ПТГ — паратиреоидный гормон  
 РКИ — рандомизированное клиническое исследование  
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
 ХБП — хроническая болезнь почек  
 УФ — ультрафиолет  
 FGF23 — фактор роста фибробластов 23

Перерасчет концентрации 25(OH)D: нг/мл × 2,496 => нмоль/л.  
 Перерасчет дозы колекальциферола: 1 мкг = 40 МЕ.

## 1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

### 1.1. Определение

Дефицит витамина D — это состояние, характеризующееся снижением концентрации 25(OH)D в сыворотке крови ниже оптимальных значений, которое может потенциально приводить к снижению всасывания кальция в кишечнике, развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышению риска переломов, особенно у пожилых лиц.

### 1.2. Этиология и патогенез

Витамин D, который поступает в организм человека из продуктов питания и в виде пищевых добавок, а также образуется в коже при инсоляции, биологически инертен. Для активации и превращения в активную форму D-гормона [1,25(OH)<sub>2</sub>D] в организме он должен пройти 2 этапа гидроксилирования [1].

В результате 1-го этапа гидроксилирования, который происходит в печени, нативный витамин D превращается в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], также известный как кальцидиол (рис. 1). Второй этап гидроксилирования происходит преимущественно в почках с участием фермента CYP27B1 (1α-гидроксилазы), и его результатом является синтез физиологически активного D-гормона, 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], или кальцитриола. Сывороточный уровень кальцитриола преимущественно зависит от активности CYP27B1 в почках, которая находится под контролем паратиреоидного гормона (ПТГ), а также жестко регулируется отрицательной обратной связью. Последняя замыкается ингибированием CYP27B1 высокими концентрациями самого кальцитриола и фактора роста фибробластов 23 (FGF23). Фермент CYP24A1 (24-гидроксилаза) превращает 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D в не обладающие биологической активностью метаболиты, выводимые из организма с желчью. Процесс 24-гидроксилирования регулируется реципрокно 1α-гидроксилированию. Описаны также другие, второстепенные метаболические пути витамина D. Например, под действием 3-эпимеразы образуются метаболиты, обладающие частичной биологической активностью. Основные этапы метаболизма витамина D указаны на рисунке 1.

Витамин D естественным образом присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания (табл. 1), а синтез в организме человека возможен только в определенных условиях, когда ультрафиолетовые (УФ) лучи солнечного света попадают на кожу.

Низкое содержание витамина D в большинстве продуктов питания само по себе представляет риск дефицита, развитие которого становится еще более вероятным при аллергии на молочный белок, непереносимости лактозы, ововегетарианстве и строгом вегетарианстве.

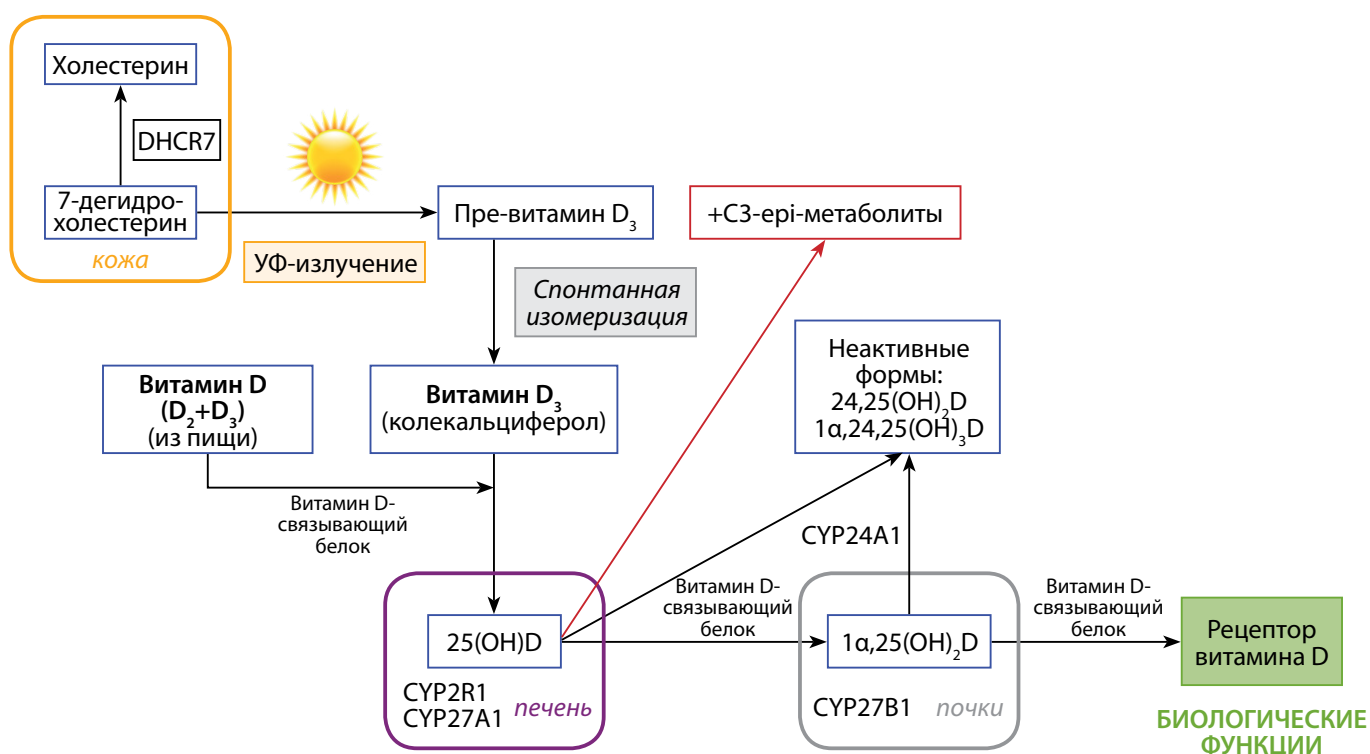


Рис. 1. Метаболизм витамина D в организме человека.

Таблица 1. Источники витамина D в пище. Составлено на основе [2, 3]

Естественные пищевые источники	МЕ витамина D (D <sub>2</sub> или D <sub>3</sub> )
Дикий лосось	600–1000 МЕ на 100 г
Лосось, выращенный на ферме	100–250 МЕ на 100 г
Сельдь	294–1676 МЕ на 100 г
Сом	500 МЕ на 100 г
Консервированные сардины	300–600 МЕ на 100 г
Консервированная скумбрия	250 МЕ на 100 г
Консервированный тунец	236 МЕ на 100 г
Рыбий жир	400–1000 МЕ на 1 ст. ложку
Грибы, облученные УФ	446 МЕ на 100 г
Грибы, не облученные УФ	10–100 МЕ на 100 г
Сливочное масло	52 МЕ на 100 г
Молоко	2 МЕ на 100 г
Молоко, обогащенное витамином D	80–100 МЕ на стакан
Сметана	50 МЕ на 100 г
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт.
Сыр	44 МЕ на 100 г
Говяжья печень	45–15 МЕ на 100 г

Таким образом, основным источником витамина D становится образование его под действием УФ-лучей, однако имеющиеся на сегодняшний день рекомендации по уменьшению времени пребывания на солнце и применению солнцезащитных кремов, снижающих синтез витамина D в коже на 95–98% [4], существенно снижают его эффективность. Способность кожи к продукции витамина D уменьшается с возрастом, и у пожилых лиц ниже по крайней мере в 3 раза в сравнении с молодыми людьми [5]. Люди с темным тоном кожи имеют естественную защиту от ультрафиолетового излучения, и им требуется как минимум в 3–5 раз более длительная экспозиция солнечного излучения, чтобы выработать такое же количество витамина D, как человеку со светлой кожей [6]. Рахит больше распространен среди выходцев из Азии, Африки и Ближнего Востока, что может быть обусловлено культурными особенностями, которые уменьшают воздействие солнечных лучей на кожу, а также генетическими различиями в метаболизме витамина D [7, 8].

Вклад в развитие дефицита витамина D в нашей стране может вносить географическое расположение большей части Российской Федерации в северной широте выше 35 параллели, при котором из-за более острого угла падения солнечных лучей и их рассеивания в атмосфере в период с ноября по март кожа практически не вырабатывает витамин D, вне зависимости от времени, которое проводится человеком на солнце [9, 10]. Например, Москва имеет координаты 55°45', Санкт-Петербург — 59°57', Сочи — 43°35', Владивосток — 43°07' северной широты. Также свой вклад вносят сравнительно небольшое количество солнечных дней в большинстве регионов страны и средняя годовая температура, не позволяющая обеспечить облучение достаточной поверхности кожи для синтеза необходимого количества витамина D.

Увеличение числа лиц с избыточной массой тела приводит к повышению распространенности дефицита витамина D [11], что связывают с депонированием витамина D в подкожножировой клетчатке и его недоступностью для центрального кровотока [12].

Другими причинами дефицита витамина D являются нарушение его усваивания с пищей при различных синдромах мальабсорбции [13–15], в том числе у пациентов после бариатрических операций [16, 17], а также потеря витамина D с мочой в комплексе со связывающим его белком при нефротическом синдроме [18]. При выраженной печеночной недостаточности развитие дефицита витамина D может происходить по ряду причин: снижаются уровни транспортных белков сыворотки, нарушается 25-гидроксилирование витамина D в печени и ускоряется его катаболизм, кроме того, часто усугубляют ситуацию неполноценное питание и малое пребывание на солнце [19]. При хронических гранулематозных заболеваниях, первичном гиперпаратиреозе, некоторых видах лимфом может наблюдаться повышенное превращение 25(OH)D в 1,25(OH)<sub>2</sub>D, что приводит к повышенному расходу запасов витамина D [20, 21]. Снижение уровня 25(OH)D может быть ассоциировано с приемом ряда лекарственных препаратов, которые оказывают значимое влияние на метаболизм витамина D в организме [22]. Таким образом, выделены группы риска дефицита витамина D, которые представлены в таблице 2.

### 1.3. Эпидемиология

Недостаточность витамина D, как определяемая уровнями 25(OH)D менее 30 нг/мл, так и менее 20 нг/мл, имеет широкое распространение во всем мире и затрагивает большую часть общей популяции.

Таблица 2. Группы лиц с высоким риском тяжелого дефицита витамина D, которым показан биохимический скрининг

<b>Заболевания костей</b>	Рахит Остеомаляция Остеопороз
<b>Заболевания околощитовидных железы</b>	Гиперпаратиреоз
<b>Пожилые лица (&gt;60 лет)</b>	Падение в анамнезе Низкоэнергетический перелом в анамнезе
<b>Ожирение</b>	ИМТ 30 кг/м <sup>2</sup> и более
<b>Беременные и кормящие женщины</b>	Имеющие факторы риска или не желающие принимать профилактически препараты витамина D
<b>Темный оттенок кожи</b>	Африканское, азиатское или латиноамериканское происхождение
<b>Хроническая болезнь почек</b>	СКФ <60 мл/мин
<b>Печеночная недостаточность</b>	Стадии II–IV
<b>Синдром мальабсорбции</b>	Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) Целиакия Муковисцидоз Пациенты после бариатрических операций Радиационный энтерит
<b>Гранулематозные заболевания</b>	Саркоидоз Туберкулез Гистоплазмоз Бериллиоз Кокцидиомикоз
<b>Лимфопролиферативные заболевания</b>	Лимфомы
<b>Прием лекарственных препаратов</b>	Глюкокортикоиды Антиретровирусные препараты Противогрибковые препараты Противоэпилептические препараты Холестирамин Орлистат

Однако обобщенный анализ проведенных эпидемиологических исследований затруднен в силу недостаточного внедрения в исследовательскую практику стандартизированных измерений концентрации 25(OH)D. В исследовании NHANES III (1988–1994) среди более 18 000 жителей Северной Америки уровни 25(OH)D ниже 12, 20 и 30 нг/мл наблюдались у 4, 22 и 55% соответственно, а по результатам переоценки данных с применением протоколов Vitamin D Standardization Program (VDSP) доли увеличились до 6, 31 и 71% соответственно [23]. Полученные данные были подтверждены в NHANES 2000–2004 [24]. В большинстве европейских стран также очень высока распространенность низких уровней 25(OH)D. Для более достоверной оценки распространенности дефицита витамина D в Европе протоколы VDSP были применены к данным 14 популяционных исследований; полученные результаты были проанализированы совместно с 4 ранее стандартизованными исследованиями: среди 55 844 европейских жителей различного возраста уровень 25(OH)D ниже 12 нг/мл наблюдался у 13% обследованных (при этом отмечались выраженные сезонные отличия — доля составила 18% в период с октября по март и 8% с апреля по ноябрь), уровни ниже 20 нг/мл отмечены у 40% лиц [25].

Результаты проведенных в Российской Федерации исследований согласуются с мировыми данными: уровни 25(OH)D менее 30 нг/мл выявляются в среднем у 70–95% взрослых лиц [26–34], при этом в ряде исследований показаны сезонные различия [31, 32, 34]. По результатам первого многоцентрового регистрового исследования, охватившего большую часть территории страны, уровни ниже 20 нг/мл отмечены у 56% обследованных взрослых лиц в весенний период (с марта по май) и у 26% лиц в осенний период (октябрь–ноябрь), а уровни ниже 30 нг/мл — у 84% и 62% соответственно [35–37]. Следует отметить, что беременные и кормящие женщины даже при приеме пренатальных витаминных комплексов и препаратов кальция все равно остаются в зоне риска дефицита витамина D [34, 38–40].

#### 1.4. Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E21.1 Вторичный гиперпаратиреоз.

E55 Недостаточность витамина D.

E55.9 Недостаточность витамина D неуточненная.

M83 Остеомаляция у взрослых.

Таблица 3. Интерпретация концентраций 25(OH)D, принимаемая Российской ассоциацией эндокринологов

Классификация	Уровни 25(OH)D в крови, нг/мл (нмоль/л)
Выраженный дефицит витамина D	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)
Недостаточность витамина D	≥20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л)
Целевые уровни витамина D	30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л)
Адекватные уровни витамина D	30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л)
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>100 нг/мл (>250 нмоль/л)
Витамин D — ассоциированная токсичность (гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, нефролитиаз, эктопическая кальцификация)	NB! Любые уровни 25(OH)D

### 1.5. Классификация

Классификация уровней 25(OH)D представлена в таблице 3.

### 1.6. Клиническая картина

Дефицит витамина D приводит к нарушению кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма. Вследствие снижения всасывания в кишечнике поступающего с пищей кальция увеличивается уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) и развивается вторичный гиперпаратиреоз, который поддерживает нормальный уровень кальция сыворотки крови за счет мобилизации его из скелета [41, 42]. ПТГ повышает активность остеокластов и тем самым приводит к снижению минеральной плотности кости (МПК), остеопении и остеопорозу. Повышение экскреции фосфора с мочой при повышенной продукции ПТГ, а также сниженное всасывание в кишечнике могут приводить к снижению его сывороточной концентрации. Изменение кальций-фосфорного соотношения приводит к нарушению процесса минерализации скелета [43]. В связи с тем, что эпифизарные зоны роста у взрослых закрыты, запасы кальция в скелете сравнительно большие для предотвращения деформаций вследствие дефекта минерализации, развитие остеомалации, как правило, длительное время не диагностируется. Ее проявлениями могут быть изолированные или генерализованные боли, неприятные ощущения в костях и мышцах [44, 45].

Дефицит витамина D может приводить к миопатии, которая проявляется мышечной слабостью, особенно в проксимальных группах мышц, трудностями при ходьбе, поддержании равновесия и склонностью к падениям [46, 47], что закономерно увеличивает риск переломов. Каких-либо особенных физикальных изменений при дефиците витамина D нет. Могут наблюдаться деформации скелета, характерные для перенесенного рахита в детстве («башенный» череп, дугообразно изогнутые длинные кости нижних конечностей, реберные «четки», деформация грудной клетки и др.).

## 2. ДИАГНОСТИКА, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

### Критерии установления диагноза:

- концентрация 25(OH)D в сыворотке крови <10 нг/мл (<25 нмоль/л) соответствует выраженному дефициту витамина D;
- концентрация 25(OH)D в сыворотке крови <20 нг/мл (<50 нмоль/л) соответствует дефициту витамина D;
- концентрация 25(OH)D в сыворотке крови в диапазоне ≥20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л) соответствует недостаточности витамина D.

### 2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор анамнеза, направленный на выявление факторов риска дефицита витамина D, перечисленных в таблице 2.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 4).**

*Комментарии:* см. раздел «Клиническая картина».

### 2.2. Физикальное обследование

- Специфическое физикальное обследование **не рекомендуется**.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 4).**

*Комментарии:* см. раздел «Клиническая картина».

### 2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Широкий популяционный скрининг дефицита витамина D **не рекомендуется**. Скрининг на дефицит витамина D **рекомендуется** только пациентам, имеющим факторы риска его развития (табл. 2) [3, 48, 49].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств — 1).**

*Комментарии.* Проведение популяционного скрининга, направленного на выявление недостатка витамина D,



не рекомендуется ввиду отсутствия доказательной базы по преимуществу такого подхода, а также его высокой стоимости [3, 48, 49]. Проведение скрининга дефицита витамина D является целесообразным среди лиц с высоким риском его развития (табл. 2).

- **Рекомендуется** проводить оценку статуса витамина D путем определения концентрации общего 25(OH)D в сыворотке крови [2, 50, 51].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Комментарии.** Концентрация общего 25(OH)D в сыворотке крови является общепризнанным лучшим маркером для оценки статуса витамина D, так как представляет собой основную циркулирующую форму витамина D с временем полужизни порядка 2–3 недель, а также отражает как поступление витамина D с пищей и нативными препаратами витамина D, так и синтезированный в коже под воздействием УФ-облучения [2, 50]. Вместе с этим, поскольку концентрация общего 25(OH)D не подвержена жесткой физиологической регуляции, в последнее время активно обсуждаются другие потенциальные маркеры, в частности, свободный 25(OH)D (не связанный с белками-носителями) или соотношение 25(OH)D/24,25(OH)2D [51], однако для внедрения этих показателей в рутинную клиническую практику требуются разработка стандартизированных методов измерения и дополнительные исследования, подтверждающие связь с клиническими исходами.

- Для оценки уровня 25(OH)D **рекомендуется** использование метода, стандартизированного в соответствии с требованиями VDSP [23, 25, 52–55].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).**

**Комментарии.** Все клинические анализы, включая измерения концентрации 25(OH)D, подвержены изменчивости. Существует множество методик измерения 25(OH)D, которые можно разделить на две большие группы: основанные на иммуноанализе (радиоиммуноанализ, хемилюминесцентный иммуноанализ, иммуноферментный анализ, электрохемилюминесцентный иммуноанализ) и хроматографические (масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией) [52].

Стандартизация — это процесс, при котором все лаборатории и используемые ими методы определения вещества приводятся в соответствие с «истинной концентрацией» на основе референсных измерительных процедур («золотых стандартов») и сертифицированных референсных материалов [53]. Показано, что применение стандартизированных методов может привести к получению радикально иных результатов в индивидуальных исследованиях [25, 54]. Недостаточный охват методов определения 25(OH)D стандартизацией является важнейшей проблемой, которая затрудняет разработку критериев интерпретации статуса витамина D во всем диапазоне от дефицита до токсичности [23].

Для решения этой проблемы в 2010 г. была создана Программа стандартизации витамина D (Vitamin D Standardization Program, VDSP) — международное сотрудничество, целью которой является стандартизация лабораторного определения уровня витамина D [55]. Согласно рекомендациям VDSP, для обеспечения согласованности результатов различных методов определения 25(OH)D производителям тест-систем и крупным коммерческим или клиническим лабораториям следует участвовать в программе сертификации, разработанной Centers for Disease Control

and Prevention (CDC), а для менее крупных лабораторий функционируют схемы тестирования производительности и программы внешней оценки качества, такие как DEQAS (Vitamin D External Quality Assessment Scheme), а также разработанная CAP (College of American Pathologists).

- При определении концентрации 25(OH)D в динамике **рекомендовано** использование одного и того же метода [56].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Комментарии.** Из-за преимуществ автоматизации и быстрого получения результатов иммуноаналитические методы являются наиболее часто используемыми для измерения концентрации 25(OH)D в клинических лабораториях. Существенным недостатком этих методов является перекрестная реактивность между различными метаболитами (в частности, с 24,25(OH)2D), что способно снизить специфичность анализа. С другой стороны, при использовании хроматографических методов не всегда отделяется 3-epi-25-(OH)D, в результате чего снижается чувствительность метода [56]. В условиях недостаточной доступности стандартизированных методов может быть оправдано использование одного и того же метода для динамической оценки уровня 25(OH)D.

- **Рекомендуется** определять дефицит витамина D как концентрацию 25(OH)D <20 нг/мл (<50 нмоль/л), недостаточность — как концентрацию 25(OH)D ≥20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л), адекватные уровни — как 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), целевые уровни — как 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) [2, 3, 46, 51, 54, 57–71].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1).**

**Комментарии.** Определение дефицита витамина D является предметом дебатов в международном сообществе. Уровни 25(OH)D ниже 12 нг/мл (30 нмоль/л) признаются явно недостаточными для всех возрастов, поскольку ассоциированы с повышением риска рахита и остеопении [51]. В отношении трактовки достаточных концентраций 25(OH)D существуют разногласия: рядом международных сообществ рекомендовано придерживаться уровней выше 20 нг/мл (50 нмоль/л) [2, 57, 58], тогда как другие эксперты рекомендуют уровни выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) [3, 51], по крайней мере для отдельных категорий (например, для пожилых лиц, имеющих повышенный риск переломов и падений) [58].

Для оценки нижней точки достаточности уровня витамина D используются различные маркеры, основные из которых — подавление избыточной секреции ПТГ, уровень абсорбции кальция, минеральная плотность костной ткани, снижение риска переломов. При анализе около 70 работ, посвященных исследованию взаимосвязи уровня ПТГ и 25(OH)D, в большинстве из них уровни ПТГ начинали снижаться при повышении 25(OH)D до 15–20 нг/мл и максимальное подавлялись при уровнях 25(OH)D порядка 30–40 нг/мл [59]. По данным ряда исследований, адекватная абсорбция кальция в кишечнике у большинства людей происходит при уровнях 25(OH)D крови в диапазоне 12–20 нг/мл [2], однако имеются полученные независимыми группами данные в пользу порогового уровня для максимальной абсорбции кальция выше 30 нг/мл [60, 61]. В работе Priemel M. и соавт., по результатам исследования костных биопсий, было показано, что при уровнях 25(OH)D выше 30 нг/мл не регистрируются патологические дефекты минерализации костной

ткани, а у 21% условно здоровых лиц с уровнями в диапазоне 20–30 нг/мл повышено содержание неминерализованного остеоида [62]. Данные наблюдательных и кросс-секционных исследований, рассмотренные в ряде метаанализов, предполагают, что уровни 25(ОН)D ниже 20 нг/мл повышают риск падения у пожилых и ассоциированы с большей частотой переломов [63–65]. В крупном РКИ, проведенном в Великобритании, при повышении уровня 25(ОН)D крови от 21 до 29 нг/мл наблюдалось суммарное снижение основных остеопоротических переломов на 33% [66]. Метаанализы Bischoff-Ferrari и соавт. показывают, что снижение частоты переломов при приеме препаратов витамина D не наблюдается при уровнях 25(ОН)D ниже 30 нг/мл, а для некоторых переломов — ниже 40 нг/мл [46, 67].

Открытие повсеместной экспрессии 1 $\alpha$ -гидроксилазы в организме, возможности локального синтеза активной формы витамина D, а также колоссального количества генов, имеющих витамин D-чувствительный элемент (около 3% генома человека), повлекло за собой активное изучение неклассических эффектов витамина D, в частности, влияния на клеточный рост, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление. Показана ассоциация низких уровней витамина D с различными заболеваниями человека, включая более высокий риск различных онкологических заболеваний, инфекций, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний [54]. Полученные данные вызвали большой интерес в отношении возможного положительного эффекта при приеме добавок витамина D. К сожалению, проведенные в последние годы крупные РКИ, посвященные этому вопросу, не позволили ответить на него утвердительно [68–70], однако нужно отметить, что включенные пациенты в большинстве своем не имели дефицита витамина D: средние исходные уровни в VIDA составили 24,2 нг/мл, VITAL — 30,8 нг/мл, D2d — 28,2 нг/мл. Таким образом, по мнению экспертов, доказательная база в отношении необходимости поддержания более высоких уровней 25(ОН)D, чем 30 нг/мл, в настоящее время недостаточна. Для оценки оптимальных пороговых значений 25(ОН)D в отношении внекостных эффектов требуется проведение дополнительных исследований с включением пациентов с более низкими уровнями витамина D и более продолжительным периодом наблюдения.

Большинством экспертов и регуляторных органов в качестве безопасной верхней границы концентрации 25(ОН)D, позволяющей избежать развития гиперкальциемии — основного проявления токсичности витамина D, предлагается концентрация, равная 100 нг/мл (250 нмоль/л) [2, 3, 51]. При коррекции дефицита витамина D эксперты рекомендуют придерживаться более узкого диапазона целевых значений 25(ОН)D — 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) в связи с отсутствием доказательной базы по дополнительному положительному влиянию при более высокой концентрации 25(ОН)D, а также редким превышением этих значений естественным путем у человека, даже в популяциях с круглогодичным воздействием естественного обилия солнечного света [71].

- При выявлении дефицита витамина D (25(ОН)D < 20 нг/мл) **рекомендуется** оценить уровни кальция, скорректированного на альбумин, фосфора, щелочной фосфатазы, ПТГ, креатинина (с расчетом СКФ), магния сыворотки крови [13–15, 17–22, 72–80].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

**Комментарии.** При обнаружении сниженного уровня 25(ОН)D целесообразен клинический и лабораторный скрининг состояний, для которых продемонстрирована ассоциация с дефицитом витамина D (табл. 2) [13–15, 17–22, 72–74]. Данное обследование также позволяет получить более точную оценку кальций-фосфорного обмена и повысить эффективность назначаемого лечения. Так, низкие уровни магния могут быть ассоциированы с приемом таких достаточно часто назначаемых препаратов, как ингибиторы протонной помпы [75]. Имеются данные о том, что уровень употребления магния может иметь обратную ассоциацию с риском дефицита и недостаточности витамина D [76]. В свою очередь, дефицит магния может приводить к снижению уровня 1,25(ОН)<sub>2</sub>D и ПТГ, а также к развитию витамин D-резистентной гипокальциемии; описаны случаи магни-зависимого витамин D-резистентного рахита [77–79].

Корректировка кальция на уровень альбумина крови необходима с целью исключения ложно завышенных или ложно заниженных показателей кальциемии при изменении концентрации плазменных белков, особенно при уровне альбумина менее 40 г/л и более 45 г/л [80].

**Формулы для расчета альбумин-скорректированного кальция:**

- общий кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция плазмы (ммоль/л) + 0,02 × (40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л));
- общий кальций плазмы (мг/дл) = измеренный уровень общего кальция плазмы (мг/дл) + 0,8 × (4 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/дл));
- коэффициент пересчета: [кальций] мг/дл × 0,25 ==> [кальций] ммоль/л.

- Измерение уровня 1,25(ОН)<sub>2</sub>D в сыворотке крови **не рекомендуется** для оценки статуса витамина D, но может быть применено в качестве дополнительного метода исследования при некоторых заболеваниях, ассоциированных с врожденными и приобретенными нарушениями метаболизма витамина D и фосфора, — в частности, при дифференциальной диагностике гипофосфатемического синдрома, при состояниях, сопровождающихся экстраренальной активностью фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы (например, при гранулематозных или лимфолиферативных заболеваниях) [81, 82].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

**Комментарии.** 1,25(ОН)<sub>2</sub>D циркулирует в крови в концентрациях до 1000 раз ниже, чем 25(ОН)D, и имеет время полужизни около 4 ч, жестко регулируется уровнями ПТГ, FGF23, кальция и фосфора крови и не отражает запасы витамина D в организме, поэтому не рекомендуется для определения статуса витамина D и его мониторинга. При дефиците витамина D и/или кальция в организме сывороточные уровни 1,25(ОН)<sub>2</sub>D, как правило, в норме или даже выше референсных значений, что является следствием развития вторичного гиперпаратиреоза. Определение 1,25(ОН)<sub>2</sub>D может быть целесообразным при врожденных или приобретенных нарушениях метаболизма витамина D и фосфора, хронических гранулематозных заболеваниях и некоторых лимфомах, когда может иметь место дефицит или, наоборот, избыток активности фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы [81, 82].

- Измерение уровня 24,25(ОН)<sub>2</sub>D в сыворотке крови с расчетом соотношения 25(ОН)D к 24,25(ОН)<sub>2</sub>D **рекомендуется** при подозрении на дефицит активности

фермента 24-гидроксилазы или токсичность витамина D, а также в качестве дополнительного параметра оценки статуса витамина D [83–89].

#### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

**Комментарии.** Не менее 20% случаев идиопатической гиперкальциемии остаются неразрешенными. Одной из возможных причин может являться дефицит активности 24-гидроксилазы, обусловленный генетическими вариантами CYP24A1 с потерей функции и клинически характеризующийся развитием гиперкальциемии, нефролитиаза и нефрокальциноза. Поскольку частота этого генетического дефекта пока недостаточно изучена, определение 24,25(OH)2D и расчет соотношения 25(OH)D к 24,25(OH)2D могут быть использованы при подозрении на дефицит 24-гидроксилазы в качестве скринингового, более дешевого, чем генетическое исследование, метода. При этом состоянии сывороточные уровни 24,25(OH)2D будут низкими, а соотношение 25(OH)D к 24,25(OH)2D — повышенным (в качестве порогового значения для данного соотношения рассматривается уровень, равный 80 и выше, однако диагностические критерии требуют уточнения в крупных выборках) [83–87]. Аналогичная картина наблюдается при дефиците витамина D, который сопровождается физиологической инактивацией катаболического пути витамина D [85]. В связи с этим соотношение 25(OH)D к 24,25(OH)2D может быть рассмотрено в качестве дополнительного маркера достаточности витамина D в организме, этом параметр также продемонстрировал ассоциацию с клиническими исходами в пилотных исследованиях (в частности, с МПК и риском переломов) [88, 89]. При гипервитаминозе витамина D, напротив, даже при высоких значениях 25(OH)D соотношение 25(OH)D к 24,25(OH)2D сохраняется нормальным в силу пропорционального повышения продукции неактивного метаболита [87]. Таким образом, данное исследование является весьма информативным в дифференциальной диагностике гиперкальциемии, ассоциированной с витамином D.

#### 2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Для определения спектра и тяжести костных нарушений пациентам с наличием клинических признаков рахита или остеомалации **рекомендуется** рентгенологическая оценка структурных изменений скелета, вклю-

чая обзорную рентгенографию тазовых костей, рентгенографию длинных трубчатых костей [90–93].

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

**Комментарии.** Основные рентгенологические проявления алиментарного рахита и остеомалации заметны при рутинном рентгенографическом исследовании: общее снижение видимой плотности кости, деформации позвонков (двояковогнутая деформация, или деформация по типу «рыбьих позвонков») и псевдопереломы (или зоны Лоозера). Самым ранним рентгенологическим проявлением ПТГ-опосредованной резорбции кости является общее истончение кортикального слоя длинных костей. Более поздние изменения включают поднадкостничную резорбцию кости (лучше всего видна на радиальной стороне средних фаланг, плюсных костей и плюсных костей) и «бурые» опухоли (фиброзно-кистозный остейт) и наблюдаются в более запущенных случаях тяжелого гиперпаратиреоза [90, 91]. Хотя последние костные аномалии могут исчезнуть после терапии витамином D, истончение кортикального слоя сохраняется вместе с увеличенным риском перелома; псевдопереломы могут также прогрессировать до полного перелома [92, 93].

#### 2.5. Иные диагностические исследования

Не применяются.

### 3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

#### 3.1. Медикаментозное лечение

- Для лечения дефицита и недостаточности витамина D **рекомендуется** использование колекальциферола\*\* (D<sub>3</sub>) [94–96].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

**Комментарии.** При лечении дефицита/недостаточности витамина D, предпочтение отдается форме D<sub>3</sub> (колекальциферол\*\*), которая обладает сравнительно большей эффективностью в достижении и сохранении целевых значений 25(OH)D в сыворотке крови [94–96]. Зарегистрированные в РФ препараты колекальциферола\*\* приведены в таблице 4.

Таблица 4. Нативные препараты витамина D

Название препарата	Форма выпуска	Дозировка
Колекальциферол** Код АТХ: А11СС05 (Colecalciferol)	Масляный раствор	20 000 МЕ (500 мкг) в 1 мл во флаконе-капельнице 10 мл (около 500 МЕ в одной капле*)
	Водный раствор	15 000 МЕ (375 мкг) в 1 мл во флаконе-капельнице 10 мл, 15 мл, 20 мл, 25 мл, 30 мл (около 500 МЕ в одной капле*)
	Таблетки	500 МЕ, 1000 МЕ, 2000 МЕ
	Капсулы	2000 МЕ, 4000 МЕ, 10 000 МЕ

\* - NB! Объем капель и, таким образом, доза препарата, содержащегося в одной капле, зависят от многих факторов (характер растворителя (водный или масляный раствор), температура раствора, тип пипетки/встроенной капельницы, колебаний пузырька при отмеривании дозы и др.).



Таблица 5. Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D

Коррекция дефицита витамина D (уровень 25(OH)D <20 нг/мл)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь</li> <li>• 200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь</li> <li>• 150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь</li> <li>• 6000–8000 МЕ в день — 8 недель внутрь</li> </ul>
Коррекция недостатка витамина D (уровень 25(OH)D ≥20 и <30 нг/мл)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель внутрь</li> <li>• 200 000 МЕ однократно внутрь</li> <li>• 150 000 МЕ однократно внутрь</li> <li>• 6000–8000 МЕ в день — 4 недели внутрь</li> </ul>
Поддержание уровней витамина D ≥30 нг/мл
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1000 - 2000 МЕ ежедневно внутрь</li> <li>• 6 000–14 000 МЕ однократно в неделю внутрь</li> </ul>

• Лечение дефицита витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови <20 нг/мл) у взрослых **рекомендуется** начинать с суммарной насыщающей дозы колекальциферола\*\* 400 000 МЕ с использованием одной из предлагаемых схем, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (табл. 5). Выбор схемы (ежедневный, еженедельный, ежемесячный прием) определяется индивидуально с учетом предпочтений пациента и максимальной ожидаемой приверженности к лечению [69, 97–106].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Комментарии.** В отношении коррекции дефицита витамина D у взрослых продемонстрированы эффективность и безопасность начальной болюсной дозы витамина D, а также еженедельного перорального приема 50 000 МЕ витамина D в течение 8 нед [97, 98]. Поскольку эффективность достижения целевого уровня 25(OH)D не изменяется при различном режиме приема витамина D (ежедневный, еженедельный или ежемесячный) [99, 100], альтернативным подходом может являться ежедневный прием эквивалентной дозы витамина D (6000–8000 МЕ в течение 8 нед), что подтверждено результатами отечественных исследований [101]. Для достижения максимальной приверженности лечению при выборе схемы следует учитывать индивидуальные особенности и пожелания пациента.

Продолжительность поддерживающей терапии и эффективная поддерживающая терапия для взрослых с целевым достигнутым или исходным уровнем витамина D четко не определены. Прием 50 000 МЕ витамина D каждые 2 нед (что эквивалентно 3500 МЕ в сутки) показал эффективность в поддержании уровня 25(OH)D в целевом диапазоне выше 30 нг/мл и отсутствие значимых побочных эффектов при наблюдении до 6 лет [102, 103]. Суточной дозы в 2000 МЕ, по данным ряда исследований, может оказаться недостаточно для достижения таких показателей [104, 105], но в некоторых исследованиях оказались эффективными и более низкие дозы (900–1800 МЕ в сутки) [106], что подтверждается опытом отечественных экспертов. Важно отметить, что в исследовании VITAL при пятилетнем наблюдении пациентов, получавших 2000 МЕ витамина D ежедневно, не было отмечено проблем с безопасностью в отношении гиперкальциемии, камней в почках или почечной недостаточности [69]. По данным отечественных исследований, при приеме 10 000 МЕ

колекальциферола\*\* в неделю уровни выше 30 нг/мл сохраняются у 70% пациентов, а при приеме 2000 МЕ в сутки — у 50% [101]. В связи с отсутствием данных, свидетельствующих о необходимости приема более высоких доз, эксперты не рекомендуют назначение суточных доз выше 2000 МЕ в общей популяции при отсутствии значимых факторов риска дефицита витамина D.

• Коррекция недостаточности витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови ≥20 и <30 нг/мл) **рекомендуется** с использованием половинной суммарной насыщающей дозы колекальциферола\*\*, равной 200 000 МЕ, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (табл. 5) [97, 105].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Комментарии.** Изменение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови при любой используемой дозе достаточно индивидуально и, по данным клинических исследований, зависит от исходного уровня — чем ниже исходный уровень, тем больше прирост [97]. Вместе с тем фармакокинетические исследования, характеризующие «доза-эффект», указывают на то, что скорость повышения концентрации 25(OH)D является линейной и составляет примерно 0,4 нг/мл/мкг/сут, то есть прием каждых дополнительных 100 МЕ витамина D в сутки увеличивает уровень 25(OH)D в сыворотке менее чем на 1 нг/мл [105]. В связи с этим для коррекции недостаточности витамина D (уровень 25(OH)D 20–29 нг/мл) рекомендуется использовать насыщающие дозы с дальнейшим переходом на поддерживающую терапию с применением половины суммарной насыщающей дозы, применяемой для коррекции дефицита витамина D (табл. 5).

• Пациентам с ожирением, синдромами мальабсорбции, а также принимающим препараты, нарушающие метаболизм витамина D, **рекомендуется** прием более высоких (в 2–3 раза) насыщающих доз колекальциферола\*\* для лечения дефицита (800 000–1 200 000 МЕ) и недостаточности витамина D (400 000–600 000 МЕ) с переходом на поддерживающую дозу не менее 3000–6000 МЕ в сутки [107–116].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Комментарии.** В метаанализах РКИ продемонстрировано, что ожирение снижает эффективность терапии

колекальциферолом\*\*, уменьшая прирост уровня 25(ОН)D примерно на 15 нг/мл [107]. Исследования «доза-эффект» также подтверждают сниженный ответ на терапию колекальциферолом\*\* при ожирении [108, 109] и свидетельствуют о том, что повышение 25(ОН)D при приеме колекальциферола\*\* напрямую зависит от дозы и массы тела: на каждую единицу прироста 25(ОН)D (1 нг/мл) требуется около 2,5 МЕ/кг [108]. При этом болюсная доза может быть менее эффективна, чем еженедельный прием [110]. У пациентов с синдромом мальабсорбции сохраняется высокий риск дефицита витамина D, несмотря на получаемое лечение [111]. Сходная ситуация отмечается у пациентов, получающих лекарственную терапию, влияющую на метаболизм витамина D (в частности, противосудорожные препараты) [112, 113]. Этим пациентам требуются более высокие дозы для поддержания адекватных уровней 25(ОН)D [114–116].

- У пациентов с ХБП **рекомендуется** коррекция дефицита и недостаточности витамина D с использованием стандартных для общей популяции режимов [117–125].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Комментарии.** Согласно данным метаанализов обсервационных исследований среднего и высокого качества, у пациентов с ХБП более высокие уровни 25(ОН)D ассоциированы со значимым снижением смертности от всех причин и снижением сердечно-сосудистой смертности у диализных пациентов — 14–22% на каждые 10 нг/мл увеличения уровня 25(ОН)D [117–119]. При этом снижение риска у диализных пациентов было непрерывным в диапазоне уровней 25(ОН)D от 5 до 40 нг/мл, а у предиализных пациентов максимальное снижение риска достигалось при уровнях 25(ОН)D, равных 25–30 нг/мл [119]. Оптимальные уровни 25(ОН)D у предиализных пациентов достигались при использовании суточных доз колекальциферола\*\* более 2000 МЕ в большинстве клинических исследований [120], при этом терапия не сопровождалась значимым изменением сывороточных уровней кальция и фосфора, эпизоды гиперкальциемии и гиперфосфатемии были редкими (2–3% и 0,8–7% соответственно) и разрешались при коррекции терапии [121]. Терапия колекальциферолом\*\* у диализных пациентов способствовала поддержанию более высоких уровней 25(ОН)D, но позволила достигнуть рекомендованных уровней только у 57% пациентов, при этом используемые дозы колекальциферола\*\* широко варьировали (от 6000 до 200 000 МЕ в неделю). Данная терапия не сопровождалась развитием гиперкальциемии, но приводила к значимому увеличению сывороточного фосфора [122]. Сердечно-сосудистые эффекты терапии колекальциферолом\*\* при ХБП не изучались прицельно в РКИ, а ретроспективный анализ существующих РКИ не продемонстрировал доказательств того, что прием колекальциферола\*\* влияет на смертность пациентов с ХБП [123], но в ретроспективном обсервационном исследовании лечение дефицита витамина D у предиализных пациентов было ассоциировано со значительным снижением частоты сердечно-сосудистых событий [124]. Таким образом, в настоящее время специфический протокол восполнения дефицита и недостаточности витамина D не разработан, при этом клинические рекомендации Kidney Disease Improvement Global Outcomes (KDIGO) 2017 г. предполагают коррекцию с использованием страте-

гии, принятой для общей популяции [125], что соотносится с позицией отечественных экспертов.

- Для лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний **не рекомендуется** использование колекальциферола\*\*. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями **рекомендуется** коррекция дефицита и недостаточности витамина D с использованием стандартных для общей популяции режимов [126–153].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Комментарии.** В метаанализах продемонстрирована ассоциация низких уровней 25(ОН)D с рядом аутоиммунных заболеваний, в частности, с сахарным диабетом 1 типа [126–129], системной красной волчанкой [130–132], заболеваниями щитовидной железы [133–135], витилиго [136], несколько менее убедительная ассоциация продемонстрирована для рассеянного склероза [137, 138], ревматоидного артрита [139–141], синдрома Шегрена [142, 143]. Также показаны положительные эффекты приема витамина D на некоторые параметры течения основного заболевания — для сахарного диабета 1 типа [144], рассеянного склероза [145, 146], системной красной волчанки [147], аутоиммунного тиреоидита [148]. В систематическом обзоре Cochrane 2018 г. и более позднем метаанализе не получено убедительных подтверждений улучшения течения рассеянного склероза при приеме витамина D [149, 150], метаанализ 2019 г. также не продемонстрировал значимых эффектов витамина D на течение системной красной волчанки [151]. Post-hoc анализ исследования VITAL продемонстрировал снижение заболеваемости аутоиммунными заболеваниями на 25–30% в группе приема витамина D [154], однако специально запланированные интервенционные исследования для оценки влияния витамина D на риск развития аутоиммунных заболеваний не проводились. Таким образом, на момент составления настоящих рекомендаций эксперты согласны с заключением Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) и метаанализом 2017 г. об отсутствии достаточной доказательной базы для использования препаратов витамина D с целью профилактики и лечения внескелетных хронических заболеваний, а также с необходимостью дальнейшего подтверждения результатов, полученных в отношении аутоиммунных заболеваний (включая сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз и системную красную волчанку), сердечно-сосудистых заболеваний и общего снижения смертности, в РКИ достаточной мощности с длительным периодом наблюдения и клинически значимыми конечными точками [152, 153].

- У беременных **рекомендуется** коррекция дефицита и недостаточности витамина D с использованием доз не выше 4000 МЕ в сутки в I триместре, на более поздних сроках — стандартными для общей популяции схемами [155–160].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

**Комментарии.** Проведены лишь единичные исследования с участием беременных женщин, в которых оценивалась безопасность добавок витамина D (4000 МЕ в сутки или 200 000 МЕ однократно), при этом не сообщалось о побочных эффектах данных доз [155, 156]. В ряде других работ, оценивавших влияние высоких доз

колекальциферола\*\* на исходы беременности, также не зарегистрировано побочных эффектов, связанных с токсичностью витамина D [157–159]. Результаты систематического обзора Cochrane свидетельствуют о том, что прием беременными женщинами доз витамина D в диапазоне выше общепринятых профилактических (от 600 до 4000 МЕ в сутки) может снизить риск гестационного диабета, однако не оказывает значимого влияния на риск преэклампсии, преждевременных родов и низкой массы тела при рождении, тогда как прием беременными женщинами витамина D в количестве, превышающем текущий верхний предел (4000 МЕ в сутки и выше), по-видимому, не оказывает значимого влияния на оцениваемые исходы [160]. При этом срок начала приема препаратов значительно варьировал между исследованиями, и лишь в нескольких исследованиях прием был начат на очень ранних сроках беременности, в то время как в большинстве исследований препараты были добавлены во II триместре, в нескольких исследованиях — начиная с III триместра. В связи с этим, с учетом ограниченного количества данных о безопасности применения высоких доз колекальциферола\*\* в I триместре беременности, не рекомендуется использование доз, превышающих 4000 МЕ в сутки, у таких пациентов.

- Рутинное динамическое исследование концентрации 25(OH)D при приеме колекальциферола\*\* **не рекомендуется**. Повторная оценка уровня витамина D **рекомендуется** через 8–12 нед у пациентов с исходным тяжелым дефицитом витамина D или сохраняющимся риском тяжелого дефицита (например, синдром мальабсорбции, метаболические заболевания костей, морбидное ожирение, прием лекарственных средств), у остальных пациентов — не ранее чем через 6 мес лечения [161–163].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

**Комментарии.** Фармакокинетика витамина D достаточно сложна, и эффективность лечения ассоциирована со множеством факторов [161]. При построении регрессионной модели основным предиктором уровня 25(OH)D после лечения являлся ИМТ, который объяснял 21,6% вариативности концентрации 25(OH)D [162]. У подавляющего большинства пациентов с синдромом мальабсорбции может наблюдаться сниженное всасывание стандартной дозы колекальциферола\*\* [163]. Таким образом, мониторинг концентрации 25(OH)D во время приема препаратов витамина D не требуется большинству пациентов, но целесообразен у пациентов с исходным тяжелым дефицитом витамина D, нарушениями всасывания или метаболизма витамина D, а также при подозрении на плохое соблюдение режима приема препарата. У пациентов с риском стойкого снижения уровня 25(OH)D оправданно проведение повторного тестирования через 8–12 нед для определения дальнейшей тактики ведения. У остальных пациентов повторное тестирование следует проводить не ранее чем 6 мес приема добавок витамина D.

- При неэффективности стандартных схем лечения дефицита витамина D **рекомендуется** обследование, направленное на исключение вторичных причин дефицита витамина D (табл. 2).

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

**Комментарии.** Если стандартные схемы лечения дефицита витамина D оказались неэффективными, до наращивания доз препаратов витамина D целесообразно проведение дополнительного обследования для выявления факторов риска дефицита витамина D, которые отражены в таблице 2. Объем необходимого обследования определяется индивидуально в соответствии с клиническим контекстом.

- Всем лицам **рекомендуется** адекватное возрасту потребление кальция с пищей. При недостаточном потреблении кальция с продуктами питания **рекомендуется** применение добавок кальция для обеспечения суточной потребности в этом элементе [2, 51, 164–174].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).**

**Комментарии.** Кальций является строительным материалом для костной ткани, основным участником кальций-фосфорного обмена. Действие витамина D в основном направлено на оптимизацию гомеостаза кальция в организме, в том числе для целей минерализации костного матрикса, но возможности его не безграничны, и в условиях критического дефицита кальция проявления дефицита витамина D в виде рахита/остеомаляции резко возрастают. Предполагается, что ключевым патофизиологическим следствием низкого потребления кальция является повышение образования 1,25(OH)2D [51]. Имеются доказательства того, что ответ на терапию остеопороза может быть более выражен, если обеспечивается достаточное употребление витамина D и кальция [164, 165].

Таким образом, адекватное поступление кальция необходимо для максимальной реализации функций витамина D. Кальций содержится во многих продуктах питания, поэтому следует стремиться к максимальному обеспечению суточной потребности в кальции путем достаточного употребления его с пищей. Рекомендуемая суточная доза потребления кальция варьирует в зависимости от возраста, пола и отдельных физиологических или патологических состояний, составляя для взрослых, как правило, от 1000 до 1300 мг (табл. 6). Это рекомендованное потребление, однако, не всегда достигается диетой. Основные причины недостаточного содержания кальция

Таблица 6. Возрастные нормы потребления кальция [2]

Возрастная группа	Норма потребления кальция (мг)
Дети от 1 до 3 лет	700
Дети от 4 до 8 лет	1000
Дети от 9 до 13 лет	1300
Подростки от 14 до 18 лет	1300
Лица от 19 лет и до 50 лет	1000
Лица от 51 года и до 70 лет	1200 (женщины) 1000 (мужчины)
Лица старше 70 лет	1200



в рационе и его усваивания — это наличие в пище фитатов (содержатся в семенах злаковых, бобовых, масличных культур) и оксалатов (содержатся в щавеле и ревене, киноа, чайных листьях), которые связывают содержащийся в этих продуктах кальций и препятствуют его всасыванию [166, 167], увеличение потребления бутилированной воды с низким содержанием минеральных веществ, снижение потребления молочных продуктов с целью контроля уровня холестерина [168] либо в связи с непереносимостью лактозы [169] и, особенно в детстве, рост распространенности аллергии на коровье молоко [170].

Молочные продукты являются основным источником биодоступного кальция, и лишь некоторые другие продукты содержат столько же кальция (например, кунжут, амарант, лесной орех, миндаль), которые вряд ли можно употреблять в той же пропорции, что и молоко [2]. Чтобы восполнить суточную потребность в кальции, взрослому человеку необходимо потреблять не менее 3 порций молочных продуктов в день. К примеру, одной порцией считается 150 г творога, 200 мл молока или кисломолочных продуктов (кефир, ряженка, айран и др.), 150 г йогурта или 30 г твердого сыра [171]. Для людей, не получающих достаточное количество кальция с пищей, рекомендуется дополнительный прием препаратов в дозах, необходимых для обеспечения суточной нормы потребления, однако предпочтительным источником являются продукты питания. По данным крупных метаанализов, оценивавших взаимосвязь потребляемого кальция со смертностью от различных причин, большее употребление кальция с пищей ассоциировано со снижением смертности от всех причин, тогда как данные об ассоциации общего потребления кальция и потребления кальция из добавок со смертностью оказались дискордантными в этих работах [172, 173]. В частности, при субанализе исследований с периодом наблюдения более 10 лет продемонстрировано значимое повышение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при более высоком общем потреблении кальция, тогда как в другой работе продемонстрирована обратная взаимосвязь; потребление кальция из добавок было ассоциировано со смертностью только в одном из метаанализов. В настоящее время не доказаны преимущества приема кальция в виде какой-либо конкретной его соли, однако для корректного усваивания препарата может иметь значение соблюдение режима приема (в частности, карбонат кальция должен приниматься во время или после еды, поскольку для адекватного всасывания необходима кислая среда желудка, тогда как цитрат кальция не требует этого) [174].

- Рутинное назначение препаратов витамина К при лечении дефицита и недостаточности витамина D **не рекомендуется** [175, 176].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1).**

**Комментарии.** Данные экспериментальных работ свидетельствуют о том, что витамин D и витамин К могут обладать синергией в отношении поддержания здоровья костной ткани, преимущественно за счет влияния на синтез остеокальцина. Кроме того, предполагается, что витамин К может оказывать положительное влияние на процесс кальцификации сосудистой стенки, наблюдаемый у пациентов с терминальной стадией ХБП, ассоциированной с недостаточностью витамина К (в настоящее время

продолжаются клинические исследования, оценивающие влияние приема препаратов витамина К у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом) [175]. Метаанализ РКИ, посвященный влиянию комбинированного приема витамина D и витамина К на состояние скелета в общей популяции, продемонстрировал некоторые преимущества такого назначения (увеличение общей МПК, снижение уровня недодекарбоксилированного остеокальцина), однако не позволяет сделать однозначных выводов о его пользе [176]. В связи с этим требуется проведение дополнительных исследований для оценки эффекта от комбинированного воздействия этих витаминов на здоровье костей, особенно в популяциях с более высоким риском дефицита витамина К (например, пациенты с ХБП), с более четким формулированием конечных точек (в частности, оценка риска переломов).

- Для исключения гиперкальциемии **рекомендовано** исследование уровня кальция крови, скорректированного на альбумин, в следующих ситуациях: после лечения дефицита и недостаточности витамина D, при уровнях 25(OH)D выше 60 нг/мл, перед назначением препаратов витамина D при гранулематозных заболеваниях, при подозрении на дефицит 24-гидроксилазы. При выявлении гиперкальциемии **рекомендовано** также исследование уровня ПТГ [2, 3, 50, 177–182].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

**Комментарии.** Несмотря на то что токсичность витамина D является достаточно редким явлением в абсолютных значениях, в последние годы повсеместно наблюдается явный тренд по увеличению частоты регистрируемых случаев [177]. По оценкам, проведенным в США, в сравнении с 2000 г. ежегодно стало регистрироваться в 17 раз больше случаев [178].

Причинами витамин D-опосредованной гиперкальциемии может являться избыточное употребление препаратов витамина D (в частности, бесконтрольный прием больших доз биологически активных добавок в течение длительного времени), эктопическая продукция активного метаболита витамина D (1,25-дигидроксивитамина D) или снижение активности 24-гидроксилазы в связи с наличием инактивирующей мутации CYP24A1. Основными лабораторными находками при интоксикации витамином D, обуславливающими клиническую симптоматику, являются гиперкальциемия и гиперкальциурия, также отмечаются гиперфосфатемия и супрессия уровня ПТГ. Несмотря на то что точный отрезной порог для концентрации 25(OH)D, сопровождающейся риском токсичности, неизвестен, эксперты склоняются к тому, что концентрации 25(OH)D выше 80 нг/мл в сочетании с гиперкальциемией и анамнезом приема высоких доз витамина D следует рассматривать как интоксикацию витамином D [179].

Около 3% взрослых в США регулярно принимают добавки витамина D в дозе выше 4000 МЕ в сутки [180], которая общепризнанно считается максимальным уровнем регулярного суточного потребления, не сопровождающимся нежелательными эффектами [2, 3, 50]. Вместе с тем повышение уровня кальция может иметь место даже при приеме умеренных доз колекальциферола<sup>\*\*</sup>: среди пациентов с дефицитом витамина D, которые принимали 800–2000 МЕ колекальциферола<sup>\*\*</sup> в сутки в течение 1 года, эпизоды гиперкальциемии наблюдалась у 9% [181]. При



Таблица 7. Показания к назначению активных метаболитов витамина D

Абсолютные	Относительные
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вторичный гиперпаратиреоз при терминальной стадии ХБП</li> <li>• Гипопаратиреоз</li> <li>• Псевдогипопаратиреоз</li> <li>• Витамин D-резистентный рахит</li> <li>• Витамин D-зависимый рахит</li> <li>• Выраженная гипокальциемия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вторичный гиперпаратиреоз при ХБП (СКФ менее 60 мл/мин)</li> <li>• В комбинированной терапии остеопороза</li> </ul>

назначении препаратов колекальциферола\*\* следует также помнить, что нарушения метаболизма витамина D (в частности, инактивирующие мутации фермента 24-гидроксилазы или эктопическая активность 1 $\alpha$ -гидроксилазы при гранулематозных заболеваниях) могут изменять потребность в витамине D и приводить не только к избыточной продукции активной формы витамина D и гиперкальциемии, но и к развитию нефрокальциноза [182]. Кроме того, после восполнения дефицита витамина D может проявиться гиперкальциемия вследствие первичного гиперпаратиреоза, которая до лечения была замаскирована дефицитом витамина D. Таким образом, хотя витамин D-опосредованная гиперкальциемия является относительно редкой по сравнению с первичным гиперпаратиреозом и онкогенной гиперкальциемией, истинная распространенность ее неизвестна и, вероятно, может увеличиваться с увеличением потребления витамина D среди населения в целом и появлением новой информации о распространенности мутаций CYP24A1. В связи с этим целесообразен скрининг гиперкальциемии после завершения приема колекальциферола\*\* в лечебной дозе, у пациентов с супрафизиологическими концентрациями витамина D и при назначении витамина D пациентам с известным или предполагаемым нарушением метаболизма витамина D.

- Рутинное назначение активных метаболитов витамина D (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*) **не рекомендуется** для лечения дефицита витамина D, однако их применение **рекомендуется** при наличии показаний у пациентов с установленным нарушением метаболизма витамина D, в том числе в комбинированной терапии с препаратами нативного витамина D [183, 184].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).**

**Комментарии.** Альфакальцидол нуждается только в одном гидроксировании в печени посредством 25-гидроксилазы для превращения в D-гормон, в связи с чем он остается эффективным у пациентов с терминальной стадией ХБП, сопровождающейся снижением активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы. Кальцитриол эффективен даже при тяжелых поражениях печени, поскольку не нуждается в дополнительных этапах метаболизма для обретения биологической активности. Активные метаболиты витамина D и их аналоги не определяются в значимых количествах при исследовании концентрации витамина D в сыворотке крови, в связи с чем на фоне приема этих препаратов необходимо контролировать содержание кальция в сыворотке крови и моче, а также проводить коррекцию дозы препарата в случае гиперкальциемии/гиперкальциурии.

Таким образом, ввиду значительно более высокой стоимости и необходимости мониторинга кальциемии и кальциурии не рекомендуется использование активных метаболитов витамина D в тех случаях, когда возможно эффективное применение нативного витамина D [183]. Назначение активных метаболитов витамина D и их аналогов рекомендуется у пациентов с установленным нарушением метаболизма витамина D по абсолютным и относительным показаниям [184], приведенным в таблице 7. Вместе с тем при установленном снижении концентрации 25(OH)D его коррекция нативным витамином D является обязательным этапом лечения и должна проводиться, в том числе, пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности и наследственными нарушениями метаболизма витамина D.

### 3.2. Иное лечение

Не применяется.

## 4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

В настоящее время нет убедительных научных доказательств эффективности санаторно-курортного лечения как метода стойкого безопасного поддержания оптимальных уровней витамина D.

## 5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

- **Рекомендуемыми** препаратами для профилактики дефицита витамина D являются колекальциферол\*\* (D<sub>3</sub>) и эргокальциферол (D<sub>2</sub>) [185–187].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1).**

**Комментарии.** Витамин D<sub>3</sub> и D<sub>2</sub> часто называют «нативными», при этом витамин D<sub>3</sub> синтезируется в коже человека и поступает из животных продуктов питания, а D<sub>2</sub> поступает из продуктов растительного происхождения, в связи с чем может быть предпочтителен у приверженцев веганского питания [185]. Обе формы не обладают исходной активностью и способны накапливаться в жировой ткани, создавая депо, с чем и связаны их низкая токсичность, широкий терапевтический диапазон и возможность применения в высоких дозах. При

этом D3 показал сравнительно большую эффективность в отношении поддержания стабильной концентрации 25(OH)D при длительном приеме [186, 187]. Нативный витамин D может применяться с едой или натощак, не требует дополнительного содержания в пище жиров для абсорбции.

- Взрослым лицам для профилактики дефицита витамина D **рекомендуется** поступление 800–1000 МЕ витамина D в сутки [2, 3, 188–200].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1).**

**Комментарии.** В 2010 г. Институт медицины США признал общепринятой до этого норму суточного потребления витамина D 200 МЕ недостаточной и рекомендовал новые нормы, составляющие 400 МЕ в сутки для младенцев, 600 МЕ в сутки для детей, подростков и взрослых и 800 МЕ в сутки для взрослых старше 70 лет [2]. Эти пороговые значения одобрены большинством клинических рекомендаций, поскольку позволяют достичь уровня 25(OH)D более 20 нг/мл у 97% индивидуумов, обеспечивающих оптимальное состояние костно-мышечной системы [3, 188, 189]. Однако более поздние исследования, основанные на анализе данных отдельных участников РКИ, свидетельствуют о том, что необходимое для достижения этих целей потребление витамина D выше и составляет около 1000 МЕ в сутки [190].

За последние годы было выполнено 4 метаанализа, посвященных оценке пользы витамина D для профилактики переломов [191–194]. Только в одном из них обнаружено значимое снижение общего числа переломов на 15% (ОР=0,85; 95% ДИ 0,73–0,98) и переломов бедра на 30% (ОР=0,70; 95% ДИ 0,56–0,87) для ежедневного приема витамина D и кальция [192]. Три других метаанализа не продемонстрировали пользу витамина D, однако, чтобы передать эти результаты в клиническую практику, важно понимать цели и целевые группы этих работ. В метаанализах Zhao и соавт. [191] и Рабочей группы США по профилактике (USPTF) [194] обеими группами авторов отмечено, что результаты применимы только к взрослым людям без установленного остеопороза, дефицита витамина D или высокого риска падений. Таким образом, результаты не применимы к большому сегменту пожилых людей, у которых есть эти факторы риска. Четвертый метаанализ Bolland и соавт. [193] включил работы по первичной и вторичной профилактике среди взрослых в возрасте 50 лет и старше, однако при этом не включались работы, изучающие комбинированный прием кальция и витамина D (примерно 40% высококачественных исследований). Фактически, ре-анализ с включением исследований дозы витамина D 800–1000 МЕ при соблюдении приверженности к лечению более 50%, а также исключением исследований ежегодного приема высоких доз, значимое снижение общего числа переломов на 14% (ОР=0,86; 95% ДИ 0,75–0,98) и падений на 12% (ОР=0,88; 95% ДИ 0,81–0,95) [195]. Субанализы РКИ указывают на то, что нецелевой прием витамина D пожилыми людьми может не нести клинически значимой пользы для МПК, тогда как при исходном выраженном дефиците витамина D (менее 12 нг/мл) наблюдается существенное улучшение костной плотности [196, 197]. Ежегодный прием высоких доз витамина D (300 000–500 000 МЕ 1 раз в год) показал неэффективность в отношении профилак-

тики падений и переломов и даже потенциальное увеличение риска, в связи с чем не рекомендуется для профилактики дефицита витамина D [198, 199].

Что касается влияния приема витамина D на другие органы и системы, крупный систематический обзор US Preventive Task Force, включивший проведенные в последние годы крупные РКИ (в частности, Vitamin D Assessment (VIDA), Vitamin D and Omega-3 (VITAL) и Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d)), сделал вывод об отсутствии значимой пользы для здоровья от дополнительного приема витамина D у лиц без имеющегося его дефицита или с бессимптомным дефицитом [200]. Однако нет оснований утверждать, по результатам этих исследований, что витамин D не влияет на риск развития рака, на сердечно-сосудистую систему или развитие сахарного диабета. Для ответа на этот вопрос требуется проведение дополнительных исследований, включающих группы с более низкими исходными уровнями витамина D. Кроме того, для таких конечных точек, как рак и сердечно-сосудистые заболевания, необходимо проводить исследования с длительным периодом наблюдения (более 5 лет). Нужно отметить, что, по мнению экспертов, выбор тактики в отношении дополнительного приема витамина D с точки зрения повседневной практики зависит от ряда факторов, как клинических, так и окружающей среды, в связи с чем затруднено транслирование рекомендаций между отдельными популяциями [3, 189].

- Беременным и кормящим женщинам для профилактики дефицита витамина D **рекомендуется** получать 800–2000 МЕ витамина D в сутки [2, 155, 160, 201–204].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Комментарии.** Дефицит витамина D очень широко распространен среди беременных кормящих женщин во всем мире, несмотря на действующие рекомендации по его профилактике [201]. Согласно результатам систематического обзора Cochrane, данные 22 исследований с участием 3725 беременных женщин предполагают, что прием витамина D во время беременности может обладать некоторыми положительными эффектами в отношении исходов беременности (снижать риск преэклампсии, гестационного диабета и риск рождения ребенка с низким весом при рождении, но не влияет значимо на риск преждевременных родов), а прием витамина D с кальцием может снижать риск преэклампсии, но при этом повышать риск преждевременных родов [202]. При этом указанные эффекты отмечались преимущественно при более высоких дозах, чем 600 МЕ в сутки, что было ранее рекомендовано Институтом медицины и Обществом акушеров-гинекологов США [2, 160, 203]. Возможность назначения больших профилактических доз витамина D продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях [155, 204]. В частности, в крупном РКИ Hollis и соавт., включившем почти 500 беременных женщин, получавших 400, 2000 или 4000 МЕ витамина D в день, достоверных различий в безопасности приема витамина D в группах не отмечено [155].

- На длительный период (более 6 мес) без лабораторного контроля **не рекомендуется** назначение доз витамина D более 4000 МЕ в сутки лицам без факторов риска дефицита витамина D и 10 000 МЕ в сутки — лицам, имеющим факторы риска [2, 3, 51, 84, 205–208].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Комментарии.** Большинство экспертов считают, что развитие токсических проявлений витамина D является очень редким явлением и связано преимущественно с непреднамеренным приемом внутрь очень высоких доз витамина, в сотни и тысячи раз превышающих максимально допустимые в течение продолжительного периода времени [205].

Все же некоторые группы пациентов могут быть более чувствительны к приему витамина D. Это, прежде всего, пациенты с гранулематозными заболеваниями, включающими саркоидоз, туберкулез, хронические грибковые инфекции, некоторые лимфомы с активированными макрофагами, нерегулируемо продуцирующими 1,25(OH)2D [206], а также пациенты с дефицитом 24-гидроксилазы, у которых нарушается инактивация метаболитов витамина D [84]. У таких пациентов назначение препаратов витамина D должно проводиться с осторожностью, под контролем показателей кальций-фосфорного обмена крови, ввиду повышенного риска гиперкальциемии и гиперкальциурии, которые чаще наблюдаются у таких пациентов при уровнях 25(OH)D более 30 нг/мл.

На сегодняшний день регуляторным органам трудно рекомендовать конкретный уровень максимальной безопасной дозы для профилактического приема, но большинство из них остановилось на 4000 МЕ в сутки в качестве безопасного верхнего уровня потребления витамина D [2, 51]. Однако для пациентов, имеющих факторы риска дефицита витамина D (в особенности синдром мальабсорбции или ожирение) и, соответственно, большую потребность в витамине D, граница токсичности также может быть выше, что признается рядом экспертов [3, 207]. По результатам трехлетнего наблюдения в РКИ, профиль безопасности витамина D оказался аналогичен для суточных доз 400, 4000 и 10 000 МЕ [208]. Гиперкальциемия встречалась редко в абсолютных значениях (отмечена у 15 участников, что соответствовало 4%), при этом чаще встречалась у получающих более высокие дозы, была уме-

ренной (кальций общий в диапазоне 2,56–2,64 ммоль/л) и транзиторной во всех случаях. Гиперкальциурия встречалась достаточно часто (отмечена у 23% участников) и чаще возникала при приеме более высоких доз (17, 22 и 31% соответственно,  $p=0,011$ ), однако не являлась причиной прекращения участия в исследовании.

Таким образом, для взрослого населения при невозможности лабораторного контроля уровня 25(OH)D и кальция во время длительного (более 6 мес) лечения рекомендуется придерживаться доз не выше 4000 МЕ в сутки для лиц без факторов риска недостаточности витамина D и не более 10 000 МЕ в сутки для лиц с риском дефицита витамина D. Подобное ограничение не касается случаев подтвержденного дефицита/недостаточности витамина D, для лечения которых может потребоваться прием более высоких доз для достижения целевого значения уровня 25(OH)D в крови.

## 6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Оказание медицинской помощи пациентам с дефицитом и недостаточностью дефицита витамина D осуществляется в амбулаторном порядке. Некоторым пациентам может быть показана госпитализация в стационар по поводу фонового заболевания (см. раздел «Этиология и патогенез»).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
- Cameron ID, Dyer SM, Panagoda CE, et al. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington, D.C.: National Academies Press; 2011. doi: <https://doi.org/10.17226/13050>
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(6):1165-1168. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-64-6-1165>
- Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinology.* 2013;5(1):51-108. doi: <https://doi.org/10.4161/derm.24476>
- Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased Skin Pigment Reduces the Capacity of Skin To Synthesize Vitamin D3. *Lancet.* 1982;319(8263):74-76. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)90214-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)90214-8)
- Hong J, Hatchell KE, Bradfield JP, et al. Transethnic Evaluation Identifies Low-Frequency Loci Associated with 25-Hydroxyvitamin D Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1380-1392. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01802>
- Mao S, Huang S. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of rickets among Asians: A meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2014;99(3):232-238. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304379>
- Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):373-378. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-373>
- Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007;460(2):213-217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.12.017>
- Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, et al. Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(4):341-349. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12239>
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690-693. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>
- Yang L, Weaver V, Smith JP, Bingaman S, Hartman TJ, Cantorna MT. Therapeutic effect of vitamin D supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clin Transl Gastroenterol.* 2013;4(4):e33. doi: <https://doi.org/10.1038/ctg.2013.1>
- Nuti R, Martini G, Valenti R, et al. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med.* 2001;250(4):361-366. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00895.x>
- Gilman J, Shanahan F, Cashman KD. Determinants of vitamin D status in adult Crohn's disease patients, with particular emphasis on supplemental vitamin D use. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(7):889-896. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602395>



16. Chakhtoura M, Nakhoul N, Shawwab K, et al. Hypovitaminosis D in Bariatric Surgery: A Systematic Review of Observational Studies. *Metabolism*. 2016;65(4):574-585. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.004>
17. Aasheim ET, Björkman S, Søvik TT. Vitamin status after bariatric surgery: A randomized study of gastric bypass and duodenal switch (American Journal of Clinical Nutrition (2009) 90, (15-22)). *Am J Clin Nutr*. 2010;91(1):15-22. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28846>
18. Schmidt-Gayk H, Grawunder C, Tschöpe W, et al. 25-Hydroxy-Vitamin-D in Nephrotic Syndrome. *Lancet*. 1977;310(8029):105-108. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)90118-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)90118-0)
19. Stokes CS, Volmer DA, Grünhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int*. 2013;33(3):338-352. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.12106>
20. Karakelides H, Geller JL, Schroeter AL, et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in slack skin disease: Evidence for involvement of extrarenal 25-hydroxyvitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase. *J Bone Miner Res*. 2006;21(9):1496-1499. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.060608>
21. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D Repletion in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Coexistent Vitamin D Insufficiency. *JCEM*. 2015;90:2122-2126. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1772>
22. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-Vitamin D Interactions: A Systematic Review of the Literature. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(2):194-208. doi: <https://doi.org/10.1177/0885433612467824>
23. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, et al. Vitamin D Measurement Standardization: The Way Out of the Chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;(12):S0960-0760. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.002>
24. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 versus 2000-2004. *Am J Clin Nutr*. 2009;88(6):1519-1527. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26182>
25. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033-1044. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
26. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., и др. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — Т. 16. — №3. — С. 3-7. [Karonova TL, Grinyova EN, NikitiM IL, et al. The prevalence of vitamin d deficiency in the northwestern region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2013;16(3):3-7. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201333-7>
27. Маркова Т.Н., Марков Д.С., Маркелова Т.Н., и др. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста // *Вестник Чувашского Университета*. — 2012. — Т. 234. — №3. — С. 441-446. [Markova TN, Markov DS, Markelova TN, et al. Rasprostranennost' defitsita vitamina D i faktorov riska osteoporozu u lits molodogo vozrasta. *Vestnik Chuvashskogo Universiteta*. 2012;234(3):441-446. (In Russ.)].
28. Агуреева О.В., Жабрева Т.О., Скворцова Е.А., и др. Анализ уровня витамина D в сыворотке крови пациентов в Ростовской области // *Остеопороз и остеопатии*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 47. [Agureeva OV, Zhabreva TO, Skvortsova EA, et al. Analiz urovnya vitamina D v syvorotke krovi patsientov v Rostovskoy oblasti. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):47-47. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2016247-47>
29. Борисенко Е.П., Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения Амурской области // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2016. — №60. — С. 57-61. [Romantsova EP, Borisenko EB, Babtseva AF. Vitamin D provision for children and adult population of the Amur region. *Bull Physiol Pathol Respir*. 2016;60:57-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.12737/20121>
30. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., и др. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска // *Экология человека*. — 2018. — Т. 25. — №1. — С. 60-64. [Malyavskaya SI, Kostrova GN, Lebedev AV, et al. 25(OH)D Levels in the population of Arkhangelsk city in different age groups. *Hum Ecol*. 2018;25(1):60-64. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-1-60-64>
31. Нурлыгаянов Р.З., Сыртланова Э.Р., Минасов Т.Б., Борисов И.В. Уровень витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в республике Башкортостан, в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии*. 2015;18(1):7-9. [Nurlygayanov R.Z., Syrtlanova E.R., Minasov T.B., Borisov I.V. The level of vitamin D in people over than 50 years old residing in the republic of Bashkortostan in the period of maximum insolation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015;18(1):7-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201517-9>
32. Нурлыгаянов Р.З., Сыртланова Э.Р. Распространённость дефицита витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в республике Башкортостан, в период минимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии*. 2012;15(3):7-9. [Nurlygayanov R.Z., Syrtlanova E.R. Prevalence of vitamin D deficiency in people over 50 years old residing in republic of Bashkortostan in periods of low insolation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2012;15(3):7-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201237-9>
33. Спасич Т.А., Лемешевская Е.П., Решетник Л.А., и др. Гигиеническое значение дефицита витамина D у населения Иркутской области и пути его профилактики // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2014. — Т. 6. — №100. — С. 44-47. [Spasich T.A., Lemeshhevskaya E.P., Reshetnik L.A., i dr. Gigienicheskoe znachenie defitsita vitamina D u naseleniya Irkutskoi oblasti i puti ego profilaktiki. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2014;6(100):44-47. (In Russ.)].
34. Хазова Е.Л., Ширинян Л.В., Зазерская И.Е., и др. Сезонные колебания уровня 25- гидроксиколекальциферола у беременных, проживающих в Санкт-Петербурге. *Гинекология*. — 2015. — Т. 17. — №4. — С. 38-42. [Khazova EL, Shirinyan LV, Zazerskaya IE, et al. Season fluctuations of level of 25-hydroxycholecalciferol in pregnant women living in Saint Petersburg. *Gynecology*. 2015;17(4):38-42. (In Russ.)].
35. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №10. — С. 1209-1216. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, et al. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation. *Ter Arkh*. 2021;93(10):1209-1216. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071>
36. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 84-92. [Avdeeva VA, Suplotova LA, Pigarova EA, et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84-92. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12736>
37. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Катамадзе Н.Н., и др. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 23. — №4. — С. 4-12. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Katamadze NN, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in various regions of the Russian Federation: results of the first stage of the multicenter cross-sectional randomized study. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;23(4):4-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12701>
38. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(S6):1752-1758. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1752s>
39. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46(1):42-44. doi: <https://doi.org/10.1177/0009922806289311>
40. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007;137(2):447-452. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/137.2.447>



41. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(5):1706-1709. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1706s>
42. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of Vitamin D Inadequacy among Postmenopausal North American Women Receiving Osteoporosis Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3215-3224. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2364>
43. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, et al. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update. *JBMR Plus.* 2021;5(1). doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.410447>
44. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of Severe Hypovitaminosis D in Patients with Persistent, Nonspecific Musculoskeletal Pain. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1463-1470. doi: <https://doi.org/10.4065/78.12.1463>
45. Malabanan AO, Turner AK, Holick MF. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: Effect of vitamin D replacement. *J Clin Densitom.* 1998;1(2):201-204. doi: <https://doi.org/10.1385/JCD.1.2.201>
46. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation. *JAMA.* 2005;293(18):2257-2264. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.293.18.2257>
47. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339(7725):843. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b3692>
48. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021;325(14):1436-1442. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3069>
49. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) and Italian chapter of the American association of clinical endocrinologists (AACE) position statement: Clinical management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients.* 2018;10(5):1-22. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10050546>
50. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):89-116. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09532-w>
51. Giustina A, Bouillon R, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference. *JBMR Plus.* 2020;4(12):1-13. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.410417>
52. Máčová L, Bičíková M. Vitamin D: Current challenges between the laboratory and clinical practice. *Nutrients.* 2021;13(6). doi: <https://doi.org/10.3390/nu13061758>
53. Miller WG, Myers GL, Gantzer M Lou, et al. Roadmap for harmonization of clinical laboratory measurement procedures. *Clin Chem.* 2011;57(8):1108-1117. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.164012>
54. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-1151. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
55. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, et al. Vitamin D status as an international issue: National surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(S.243):32-40. doi: <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.681935>
56. Carter GD, Jones JC, Shannon J, et al. 25-Hydroxyvitamin D assays: Potential interference from other circulating vitamin D metabolites. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:134-138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.12.018>
57. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, et al. National osteoporosis society vitamin D Guideline Summary. *Age Ageing.* 2014;43(5):592-595. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afu093>
58. Rizzoli R, Boonen S, Brandi M-L, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013;29(4):305-313. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.766162>
59. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):E436-E446. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1886>
60. Heaney RP, Dowell MS, Hale C a, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(2):142-146. doi: <https://doi.org/10.1080/07315724.2003.10719287>
61. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4952-4956. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020636>
62. Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, 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):305-312. doi: [https://doi.org/10.1016/S0084-3873\(10\)79798-4](https://doi.org/10.1016/S0084-3873(10)79798-4)
63. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis — A clinical update. *J Intern Med.* 2006;259(6):539-552. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01655.x>
64. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: Evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1415-1423. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1404>
65. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status: A critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):E1283-E1304. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1195>
66. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003;326(7387):469. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469>
67. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):551. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.600>
68. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(6):520-530. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1900906>
69. Manson JE, Bassuk SS, Buring JE. Principal results of the Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;198:105522. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105522>
70. Scragg R. The Vitamin D Assessment (ViDA) study – Design and main findings. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;198:105562. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105562>
71. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, et al. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115nmol/l. *Br J Nutr.* 2012;108(9):1557-1561. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114511007161>
72. Khan NB, Nawaz MA, Ijaz A, et al. Biochemical spectrum of parathyroid disorders diagnosed at a tertiary care setting. *J Pak Med Assoc.* 2020;70(2):243-247. doi: <https://doi.org/10.5455/JPMA.302643153>
73. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Vega-Vidal AL, et al. Bone mineral density and vitamin D status in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(11):1155-1159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.09.011>
74. Davidson ZE, Walker KZ, Truby H. Do glucocorticosteroids alter vitamin D status? A systematic review with meta-analyses of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;97(3):738-744. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2757>
75. Kieboom BCT, Kiefte-De Jong JC, Eijgelsheim M, et al. Proton Pump Inhibitors and Hypomagnesemia in the General Population: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):775-782. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.012>
76. Deng X, Song Y, Manson JAE, et al. Magnesium, vitamin D status and mortality: Results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. *BMC Med.* 2013;11(1):1. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-187>
77. Rude RK, Adams JS, Ryzen E, et al. Low Serum Concentrations of 1,25-Dihydroxyvitamin D in Human Magnesium Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(5):933-940. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-61-5-933>
78. Reddy V, Sivakumar B. Magnesium-dependent vitamin-D-resistant rickets. *Lancet.* 1974;303(7864):963-965. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91265-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91265-3)
79. Allgrove J, Adami S, Fraher L, et al. Hypomagnesaemia: Studies of Parathyroid Hormone Secretion and Function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;21(4):435-449. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1984.tb03230.x>

80. Thode J, Juul-Jørgensen B, Bhatia HM, et al. Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium, and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders. *Scand J Clin Lab Investig.* 1989;49(3):217-223. doi: <https://doi.org/10.1080/00365518909089086>
81. Liberman UA. Vitamin D-resistant diseases. *J Bone Miner Res.* 2007;22(S.2):105-107. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.07s210>
82. Bergwitz C, Jüppner H. Disorders of phosphate homeostasis and tissue mineralisation. In: *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents*; 2009. 300 p.
83. Azer SM, Vaughan LE, Tebben PJ, Sas DJ. 24-Hydroxylase Deficiency Due to CYP24A1 Sequence Variants: Comparison With Other Vitamin D-mediated Hypercalcemia Disorders. *J Endocr Soc.* 2021;5(9):1-10. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bvab119>
84. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2011;365(5):410-421. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103864>
85. Kaufmann M, Gallagher JC, Peacock M, et al. Clinical utility of simultaneous quantitation of 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D by LC-MS/MS involving derivatization with DMEQ-TAD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2567-2574. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4388>
86. Kaufmann M, Morse N, Molloy BJ, et al. Improved Screening Test for Idiopathic Infantile Hypercalcemia Confirms Residual Levels of Serum 24,25-(OH)2D3 in Affected Patients. *J Bone Miner Res.* 2017;32(7):1589-1596. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3135>
87. Kaufmann M, Schlingmann KP, Berezin L, et al. Differential diagnosis of vitamin D-related hypercalcemia using serum vitamin D metabolite profiling. *J Bone Miner Res.* 2021;36(7):1340-1350. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4306>
88. Ginsberg C, Hoofnagle AN, Katz R, et al. The Vitamin D Metabolite Ratio Is Associated With Changes in Bone Density and Fracture Risk in Older Adults. *J Bone Miner Res.* 2021;36(12):2343-2350. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4426>
89. Ginsberg C, Katz R, de Boer IH, et al. The 24,25 to 25-hydroxyvitamin D ratio and fracture risk in older adults: The cardiovascular health study. *Bone.* 2018;107:124-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.11.011>
90. Bhadada SK, Padala RK, Bhansali A, et al. Visual vignette. *Endocr Pract.* 2009;15(7):767. doi: <https://doi.org/10.4158/EP09157.VVR>
91. Bereket A, Casur Y, Firat P, Yordam N. Brown tumour as a complication of secondary hyperparathyroidism in severe long-lasting vitamin D deficiency rickets. *Eur J Pediatr.* 2000;159(1-2):70-73. doi: <https://doi.org/10.1007/PL00013807>
92. Parfitt AM, Rao DS, Stanciu J, et al. Irreversible bone loss in osteomalacia. Comparison of radial photon absorptiometry with iliac bone histomorphometry during treatment. *J Clin Invest.* 1985;76(6):2403-2412. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI112253>
93. Dhanwal DK, Sahoo S, Gautam VK, Saha R. Hip fracture patients in India have vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):553-557. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1993-y>
94. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1357-1364. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070.1>
95. Binkley N, Gemar D, Engelke J, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):981-988. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0015>
96. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, et al. Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3015-3020. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0350>
97. Hassan AB, Hozayen RF, Alotaibi RA, Tayem YI. Therapeutic and maintenance regimens of vitamin D3 supplementation in healthy adults: A systematic review. *Cell Mol Biol.* 2018;64(14):8-14. doi: <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.14.2>
98. Schleck ML, Souberbielle JC, Jandrain B, et al. A randomized, double-blind, parallel study to evaluate the dose-response of three different vitamin D treatment schemes on the 25-hydroxyvitamin D serum concentration in patients with vitamin D deficiency. *Nutrients.* 2015;7(7):5413-5422. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7075227>
99. Fassio A, Adami G, Rossini M, et al. Pharmacokinetics of oral cholecalciferol in healthy subjects with vitamin D deficiency: A randomized open-label study. *Nutrients.* 2020;12(6):1-12. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061553>
100. De Niet S, Coffiner M, Da Silva S, et al. A randomized study to compare a monthly to a daily administration of vitamin D3 supplementation. *Nutrients.* 2018;10(6):1-9. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10060659>
101. Рожинская Л.Я., Пигарова Е.А., Багретцова А.А., и др. Применение высокодозных препаратов колекальциферола для лечения дефицита витамина D: результаты открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 23. — №3. — С. 4-16. [Rozhinskaya LY, Pigarova EA, Bagretsova AA, et al. High-doses of cholecalciferol for vitamin D deficiency treatment: results of an open-label, multicenter, comparative, randomized trial. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;23(3):4-16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12697>
102. AlAteeq MA, AlShail A, AlZahrani A, et al. Effect of Monthly and Bi-Monthly 50,000 International Units (IU) Maintenance Therapy With Vitamin D3 on Serum Level of 25-Hydroxyvitamin D in Adults: A Randomized Controlled Trial. *Cureus.* 2021;25(3). doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.13929>
103. Pietras SM. Vitamin D2 Treatment for Vitamin D Deficiency and Inefficiency for Up to 6 Years. *Arch Intern Med.* 2009;169(19):1806. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.361>
104. Sadat-Ali M, Al-Anii FM, Al-Turki HA, et al. Maintenance Dose of Vitamin D: How Much Is Enough? *J Bone Metab.* 2018;25(3):161. doi: <https://doi.org/10.11005/jbm.2018.25.3.161>
105. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204-210. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.1.204>
106. Venugopal Y, Wan Muhamad SF, Musa N, et al. Maintenance vitamin D3 dosage requirements in Chinese women with postmenopausal osteoporosis living in the tropics. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017;26(3):412-420. doi: <https://doi.org/10.6133/apjcn.042016.10>
107. de Oliveira LF, de Azevedo LG, da Mota Santana J, et al. Obesity and overweight decreases the effect of vitamin D supplementation in adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):67-76. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09527-7>
108. Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LAG. 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D3 supplementation among obese adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4845-4851. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4103>
109. Dhaliwal R, Mikhail M, Feuerman M, Aloia JF. The vitamin D dose response in obesity. *Endocr Pract.* 2014;20(12):1258-1264. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13518.OR>
110. Sayadi Shahraki M, Khalili N, Yousefvand S, et al. Severe obesity and vitamin D deficiency treatment options before bariatric surgery: a randomized clinical trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(9):1604-1611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.05.033>
111. Mahlay NF, Verka LG, Thomsen K, et al. Vitamin D status before roux-en-Y and efficacy of prophylactic and therapeutic doses of vitamin D in patients after roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2009;19(5):590-594. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9698-1>
112. Krishnamoorthy G, Nair R, Sundar U, et al. Early predisposition to osteomalacia in Indian adults on phenytoin or valproate monotherapy and effective prophylaxis by simultaneous supplementation with calcium and 25-hydroxy vitamin D at recommended daily allowance dosage: A prospective study. *Neurol India.* 2010;58(2):213-219. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.63796>
113. Zhou C, Assem M, Tay JC, et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest.* 2006;116(6):1703-1712. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI27793>
114. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, et al. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(4):444-449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.08.004>
115. Goldner WS, Stoner JA, Lyden E, et al. Finding the optimal dose of vitamin d following roux-en-y gastric bypass: A prospective, randomized pilot clinical trial. *Obes Surg.* 2009;19(2):173-179. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9680-y>

116. Collins N, Maher J, Cole M, et al. A prospective study to evaluate the dose of vitamin d required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiepileptic drug-induced osteomalacia. *Qjmed*. 1991;78(2):113-122. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068530>
117. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: A meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(3):374-382. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.020>
118. Zhang Y, Darsson D, Pascoe EM, et al. Vitamin D status and mortality risk among patients on dialysis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(10):1742-1751. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy016>
119. Jayedi A, Soltani S, Shab-Bidar S. Vitamin D status and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: A systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2136-2145. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00105>
120. Alvarez JA, Wasse H, Tangpricha V. Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):118-127. doi: <https://doi.org/10.4161/derm.20014>
121. Kandula P, Dobre M, Schold JD, et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):50-62. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03940510>
122. Xu C, Li YC, Zhao SM, Li ZX. Evaluation of responses to vitamin D3 (cholecalciferol) in patients on dialysis: A systematic review and meta-analysis. *J Investig Med*. 2016;64(5):1050-1059. doi: <https://doi.org/10.1136/jim-2015-000032>
123. Lu RJ, Zhu SM, Tang FL, et al. Effects of Vitamin D or its analogues on the mortality of patients with chronic kidney disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(6):683-693. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.59>
124. Lishmanov A, Dorairajan S, Pak Y, et al. Treatment of 25-OH vitamin D deficiency in older men with chronic kidney disease stages 3 and 4 is associated with reduction in cardiovascular events. *Am J Ther*. 2013;20(5):480-486. doi: <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3182211b3b>
125. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update. *Ann Intern Med*. 2018;168(6):422-430. doi: <https://doi.org/10.7326/M17-2640>
126. Feng R, Li Y, Li G, Li Z. Lower serum 25 (OH) D concentrations in type 1 diabetes : A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108(3):e71-e71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.12.008>
127. Shen L, Zhuang Q-S, Ji H-F. Assessment of vitamin D levels in type 1 and type 2 diabetes patients: Results from metaanalysis. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(5):1059-1067. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500937>
128. Liu C, Lu M, Xia X, et al. Correlation of serum vitamin D level with type 1 diabetes mellitus in children : a meta-analysis. *Nutr Hosp*. 2015;32(4):1591-1594. doi: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.4.9198>
129. Hou Y, Song A, Jin Y, Xia Q, Song G, Xing X. A dose-response meta-analysis between serum concentration of 25-hydroxy vitamin D and risk of type 1 diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75(7):1010-1023. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00813-1>
130. Guan SY, Cai HY, Wang P, et al. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(10):1803-1813. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13676>
131. Bae S-C, Lee YH. Association between Vitamin D level and/or deficiency, and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018;64(1):7-13. doi: <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.1.2>
132. Islam MA, Khandker SS, Alam SS, et al. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(11):102392. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102392>
133. Wang J, Lv S, Chen G, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*. 2015;7(4):2485-2498. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7042485>
134. Taheriniya S, Arab A, Hadi A, et al. Vitamin D and thyroid disorders: a systematic review and Meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr Disord*. 2021;21:171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.12.085>
135. Xu MY, Cao B, Yin J, et al. Vitamin D and graves' disease: A meta-analysis update. *Nutrients*. 2015;7(5):3813-3827. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7053813>
136. Upala S, Sanguankeo A. Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016;32(4):181-190. doi: <https://doi.org/10.1111/phpp.12241>
137. Martínez-Lapiscina EH, Mahatana R, Lee CH, et al. Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2020;411(5):116668. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116668>
138. Ismailova K, Poudel P, Parlesak A, et al. Vitamin D in early life and later risk of multiple sclerosis — A systematic review, meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):1-18. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221645>
139. Lee YH, Bae S-C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:827-833.
140. Hiraki LT, Arkema EV, Cui J, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D level and risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(12):2243-2248. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu276>
141. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: Review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(1):1-17. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146351>
142. Li L, Chen J, Jiang Y. The association between vitamin D level and Sjögren's syndrome: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(3):532-533. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13474>
143. Kuo CY, Huang YC, Lin KJ, Tsai TY. Vitamin D deficiency is associated with severity of dry eye symptoms and primary sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2020;66(4):386-388. doi: <https://doi.org/10.3177/jnsv.66.386>
144. Gregoriou E, Mamais I, Tzanetakou I, et al. The effects of vitamin D supplementation in newly diagnosed type 1 diabetes patients: Systematic review of randomized controlled trials. *Rev Diabet Stud*. 2017;14(2-3):260-268. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2017.14.260>
145. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, et al. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol*. 2018;265(12):2893-2905. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9074-6>
146. Berezowska M, Coe S, Dawes H. Effectiveness of vitamin D supplementation in the management of multiple sclerosis: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061301>
147. Sousa JR, Rosa ÉPC, Nunes IF de OC, Carvalho CMRG de. Effect of vitamin D supplementation on patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Rev Bras Reumatol (English Ed)*. 2017;57(5):466-471. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.08.001>
148. Wang S, Wu Y, Zuo Z, et al. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine*. 2018;59(3):499-505. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1532-5>
149. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(9). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008422.pub3>
150. Yuan X, Guo L, Jiang C, et al. The Effect of Different Administration Time and Dosage of Vitamin D Supplementation in Patients with Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Neuroimmunomodulation*. 2021;28(3):118-128. doi: <https://doi.org/10.1159/000515131>
151. Zheng R, Gonzalez A, Yue J, et al. Efficacy and Safety of Vitamin D Supplementation in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med Sci*. 2019;358(2):104-114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.04.020>
152. Cianferotti L, Bertoldo F, Bischoff-Ferrari HA, et al. Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis. *Endocrine*. 2017;56:245-261. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1290-9>



153. Autier P, Mullie P, Macacu A, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):986-1004. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30357-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30357-1)
154. Hahn J, Cook N, Alexander E, et al. Vitamin D and Marine n-3 Fatty Acid Supplementation and Prevention of Autoimmune Disease in the VITAL Randomized Controlled Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(S.10)
155. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2341-2357. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.463>
156. Yu CKH, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):685-690. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03403.x>
157. Karamali M, Beihaghi E, Mohammadi AA, Asemi Z. Effects of high-dose Vitamin D supplementation on metabolic status and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *Horm Metab Res*. 2015;47(12):867-872. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548835>
158. Rostami M, Tehrani FR, Simbar M, et al. Effectiveness of prenatal Vitamin D deficiency screening and treatment program: A stratified randomized field trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2936-2948. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00109>
159. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, et al. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1837-1844. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0155>
160. Palacios C, Trak-Fellermeier MA, Martinez RX, et al. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013446>
161. Amiri Z, Nosrati M, Sharifan P, et al. Factors determining the serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation: Data mining approach. *BioFactors*. 2021;47(5):828-836. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.1770>
162. Tepper S, Shahar DR, Geva D, Ish-Shalom S. Predictors of serum 25(OH)D increase following bimonthly supplementation with 100,000 IU vitamin D in healthy, men aged 25-65 years. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(PART A):163-166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.12.005>
163. Davies M, Mawer EB, Klass HJ, et al. Vitamin D deficiency, osteomalacia, and primary biliary cirrhosis — Response to orally administered vitamin D3. *Dig Dis Sci*. 1983;28(2):145-153. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01315144>
164. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is  $\geq 33$  ng/ml. *Osteoporos Int*. 2012;23(10):2479-2487. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1868-7>
165. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, et al. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2012;51(1):54-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.03.026>
166. Heaney RP, Weaver CM. Oxalate: effect on calcium absorbability. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(4):830-832. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/50.4.830>
167. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of Two Diets for the Prevention of Recurrent Stones in Idiopathic Hypercalcaemia. *N Engl J Med*. 2002;346(2):77-84. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010369>
168. Nuzzo V, de Milita AM, Ferraro T, et al. Analysis of Skeletal Status by Quantitative Ultrasonometry in a Cohort of Postmenopausal Women with High Blood Cholesterol Without Documented Osteoporosis. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(5):717-722. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2008.11.003>
169. Corgneau M, Scher J, Ritte-Pertusa L, et al. Recent advances on lactose intolerance: Tolerance thresholds and currently available answers. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(15):3344-3356. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1123671>
170. Dupont C, Chouraqui JP, Linglart A, et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Arch Pediatr*. 2018;25(3):236-243. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.01.007>
171. Calcium calculator [Internet]. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium/list-of-calcium-content-of-common-foods> [cited: 28.07.2021].
172. Naghshi S, Naemi M, Sadeghi O, et al. Total, dietary, and supplemental calcium intake and risk of all-cause cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;346(2):1-12. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1890690>
173. Asemi Z, Saneei P, Sabihi SS, et al. Total, dietary, and supplemental calcium intake and mortality from all-causes, cardiovascular disease, and cancer: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(7):623-634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.03.008>
174. Wood RJ, Serfaty-Lacrosniere C. Gastric Acidity, Atrophic Gastritis, and Calcium Absorption. *Nutr Rev*. 2009;50(2):33-40. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1992.tb02510.x>
175. Ziemińska M, Sieklucka B, Pawlak K. Vitamin k and d supplementation and bone health in chronic kidney disease—apart or together? *Nutrients*. 2021;13(3):1-34. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13030809>
176. Kuang X, Liu C, Guo X, et al. The combination effect of vitamin K and vitamin D on human bone quality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*. 2020;11(4):3280-3297. doi: <https://doi.org/10.1039/c9fo03063h>
177. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1121-1127. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13573>
178. Spiller HA, Good TF, Spiller NE, Aleguas A. Vitamin D exposures reported to US poison centers 2000-2014. *Hum Exp Toxicol*. 2016;35(5):457-461. doi: <https://doi.org/10.1177/0960327115595685>
179. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev*. 2016;37(5):521-547. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>
180. Rooney M, Harnack L, Michos E, et al. Trends in Use of High Dose Vitamin D Supplements Exceeding 1,000 or 4,000 International Units Daily, 1999-2014. *JAMA*. 2017;317(23):2448-2450. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4392>
181. Gallagher JC, Smith LM, Yalamanchili V. Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women. *Menopause*. 2014;21(11):1173-1180. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000270>
182. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. 2014;55:13-31. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R031534>
183. O'Donnell S, Moher D, Thomas K, et al. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab*. 2008;26(6):531-542. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-008-0868-y>
184. Richey F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: A comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2008;82(2):102-107. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9102-0>
185. Demetriou ETW, Travison TG, Holick MF. Treatment with 50 000 IU vitamin D2 every other week and effect on serum 25-hydroxyvitamin D2, 25-hydroxyvitamin D3, and total 25-hydroxyvitamin D in a clinical setting. *Endocr Pract*. 2012;18(3):399-402. doi: <https://doi.org/10.4158/EP11268.OR>
186. Logan VF, Gray AR, Peddie MC, et al. Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months. *Br J Nutr*. 2013;109(6):1082-1088. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114512002851>
187. Oliveri B, Mastaglia SR, Brito GM, et al. Vitamin D3 seems more appropriate than D2 to sustain adequate levels of 25OHD: A pharmacokinetic approach. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(6):697-702. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.16>
188. German Nutrition Society. New reference values for Vitamin D. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(4):241-246. doi: <https://doi.org/10.1159/000337547>
189. Pludowski P, Karzaczmarewicz E, Bayer M, Al E. Practical Guidelines for the Supplementation of Vitamin D and the Treatment of Deficits in Central Europe. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319-327. doi: <https://doi.org/10.5603/EP>
190. Cashman K, Ritz C, Kiely M. Improved Dietary Guidelines for Vitamin D: Application of Individual Participant Data (IPD)-Level Meta-Regression Analyses. *Nutrients*. 2017;9(5):469. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9050469>



191. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or Vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(24):2466-2482. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19344>
192. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):367-376. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3386-5>
193. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):847-858. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30265-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1)
194. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Vitamin D, calcium, OR combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults us Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319(15):1592-1599. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3185>
195. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Abderhalden L, et al. Vitamin D supplementation and musculoskeletal health. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(2):85. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30347-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30347-4)
196. Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, et al. 25-Hydroxyvitamin D Threshold for the Effects of Vitamin D Supplements on Bone Density: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res*. 2018;33(8):1464-1469. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3442>
197. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D on bone density in community-dwelling older adults substudy of a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2017;282(5):452-460. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12651>
198. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(18):1815-1822. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.594>
199. Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women — A population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology*. 2007;46(12):1852-1857. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem240>
200. Kahwati LC, Leblanc E, Weber RP, et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325(14):1443-1463. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26498>
201. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(PART A):138-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003>
202. Cristina P, Lia K K, Juan Pablo P-R. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD008873. doi: <https://doi.org/10.1016/j.explore.2019.10.002>
203. Yu CKH, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(1):197-198. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03403.x>
204. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, et al. Vitamin D During Pregnancy and Infancy and Infant Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration. *Pediatrics*. 2014;133(1):e143-e153. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2602>
205. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients*. 2018;10(8):953. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10080953>
206. Dashant K, John DB, Dhanwada R, et al. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis. *Respir Med*. 2010;104(4):564-570. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.12.004>
207. Bolanowski M, Bednarczuk T, Bobek-Billewicz B, 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(6):480-493. doi: <https://doi.org/10.5603/EP>
208. Billington EO, Burt LA, Rose MS, et al. Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):1261-1273. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz212>

## ПРИЛОЖЕНИЕ А. МЕТОДОЛОГИЯ

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами. Проект клинических рекомендаций был также представлен на обсуждение широкому кругу специалистов, обсуждался среди специалистов профессорско-преподавательского состава, организаторов здравоохранения в области эндокринологии и практических врачей.

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики, лечения и профилактики и шкала оценки уровне убедительности рекомендаций (УПР) для методов профилактики, лечения и диагностики представлены в Таблицах 1–3, соответственно.

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

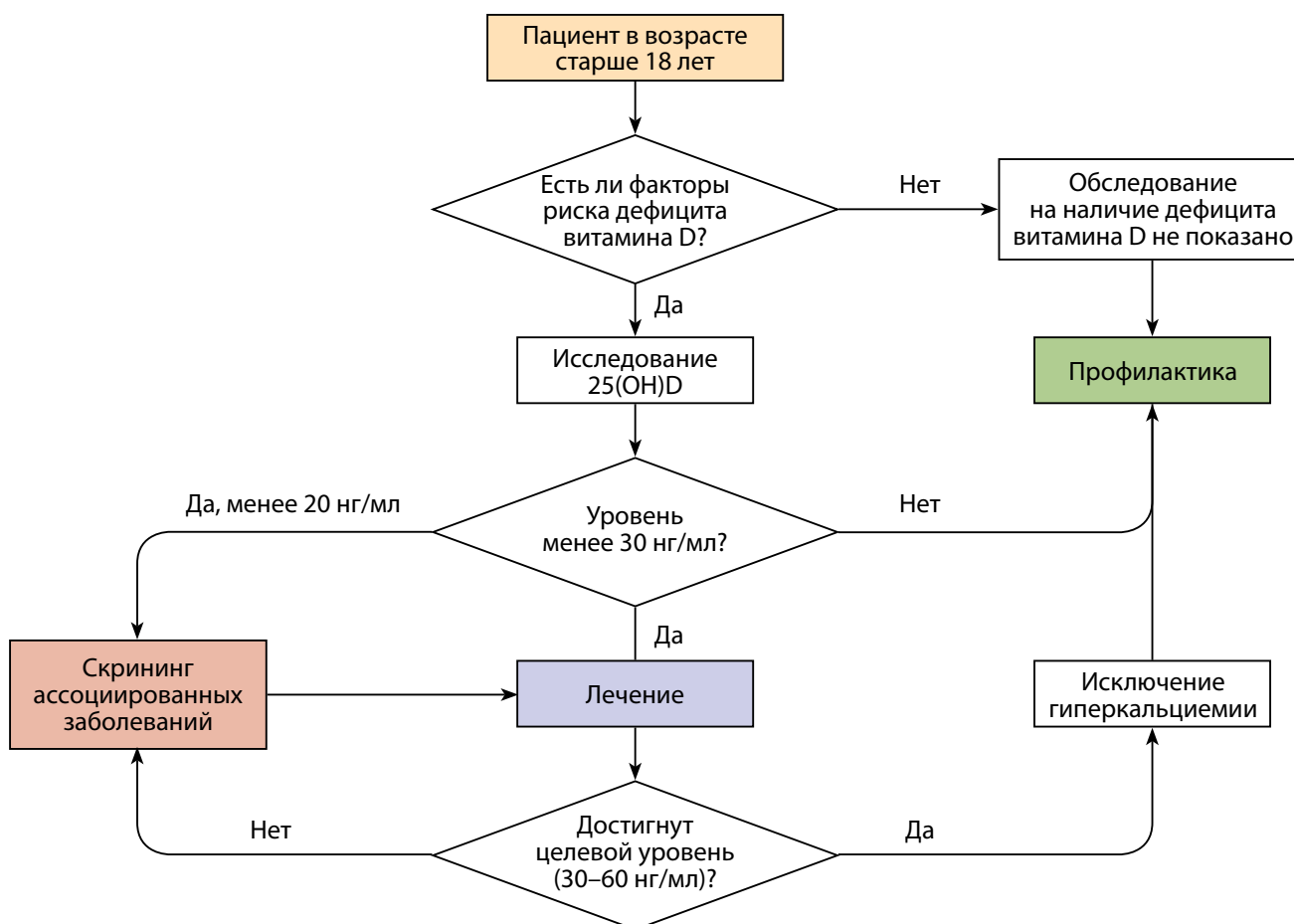
**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

#### ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА



**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

\***Рожинская Людмила Яковлевна**, д.м.н., профессор [**Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor**]; адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriya Ul'yanova St, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; Researcher ID: B-6618-2017; Scopus Author ID: 55121221200; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: [lrozhinskaya@gmail.com](mailto:lrozhinskaya@gmail.com)

**Дедов Иван Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: [dedov@endocrincentr.ru](mailto:dedov@endocrincentr.ru)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: [teofrast2000@mail.ru](mailto:teofrast2000@mail.ru)

**Мокрышева Наталья Георгиевна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: [parathyroid.enc@gmail.com](mailto:parathyroid.enc@gmail.com)

**Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: [kpigarova@gmail.com](mailto:kpigarova@gmail.com)

**Поваляева Александра Александровна** [Alexandra A. Povaliaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-5457>; eLibrary SPIN: 1970-2811; e-mail: [a.petrushkina@yandex.ru](mailto:a.petrushkina@yandex.ru)

**Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com)

**Дзеранова Лариса Константиновна**, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: [dzeranovalk@yandex.ru](mailto:dzeranovalk@yandex.ru)

**Каронова Татьяна Леонидовна**, д.м.н., профессор [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: [karonova@mail.ru](mailto:karonova@mail.ru)

**Суплотова Людмила Александровна**, д.м.н., профессор [Liudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: [suplotovala@mail.ru](mailto:suplotovala@mail.ru)

**Трошина Екатерина Анатольевна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: [troshina@inbox.ru](mailto:troshina@inbox.ru)

**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 21.11.2021. Одобрена к публикации: 27.12.2021.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Суплотова Л.А., Трошина Е.А. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 4-26. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12937>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Dedov II, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Povalyaeva AA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, Dzeranova LK, Karonova TL, Suplotova LA, Troshina EA. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and bone diseases*. 2021;24(4):4-26. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12937>