

Утверждено:
Общественная организация «Российская Ассоциация Эндокринологов»

_____ Президент, академик РАН Дедов И.И.

Клинические рекомендации

Дефицит витамина D

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **E55/E55.9/M83**

Возрастная группа: **взрослые**

Год утверждения: **202_**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»**

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
1.1 Определение	6
1.2 Этиология и патогенез.....	6
1.3 Эпидемиология	10
1.4 Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	11
1.5 Классификация.....	11
1.6 Клиническая картина.....	11
2. Диагностика, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	12
2.1 Жалобы и анамнез	12
2.2 Физикальное обследование.....	12
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	12
2.4 Инструментальные диагностические исследования	18
2.5 Иные диагностические исследования	18
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	19
3.1 Медикаментозное лечение	19
3.2 Иное лечение	29
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.....	30
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	30
6. Организация оказания медицинской помощи	34
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	34
Критерии оценки качества медицинской помощи	34
Список литературы.....	35
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	47
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	48

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	Error! Bookmark not defined.
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	51
Приложение В. Информация для пациента	52
Приложение Г1. Оценка достаточности кальция в рационе питания	54

Список сокращений

1,25(OH)₂D – 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

ХБП – хроническая болезнь почек

УФ – ультрафиолет

FGF23 – фактор роста фибробластов 23

Термины и определения

Перерасчет концентрации 25(OH)D: нг/мл \times 2,496 \Rightarrow нмоль/л.

Перерасчет дозы колекальциферола: 1 мкг = 40 МЕ

1. Краткая информация

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 субоптимальному всасыванию 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)₂D] в организме он должен пройти два этапа гидроксилирования [1].

В результате первого 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 (1 α -гидроксилазы), и его результатом является синтез физиологически активного D-гормона, 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D] или кальцитриола. Сывороточный уровень кальцитриола преимущественно зависит от активности CYP27B1 в почках, которая находится под контролем паратиреоидного гормона (ПТГ), а также жёстко 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)₂D в не обладающие биологической активностью метаболиты, выводимые из организма с желчью. Процесс 24-гидроксилирования регулируется реципрокно 1 α -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.

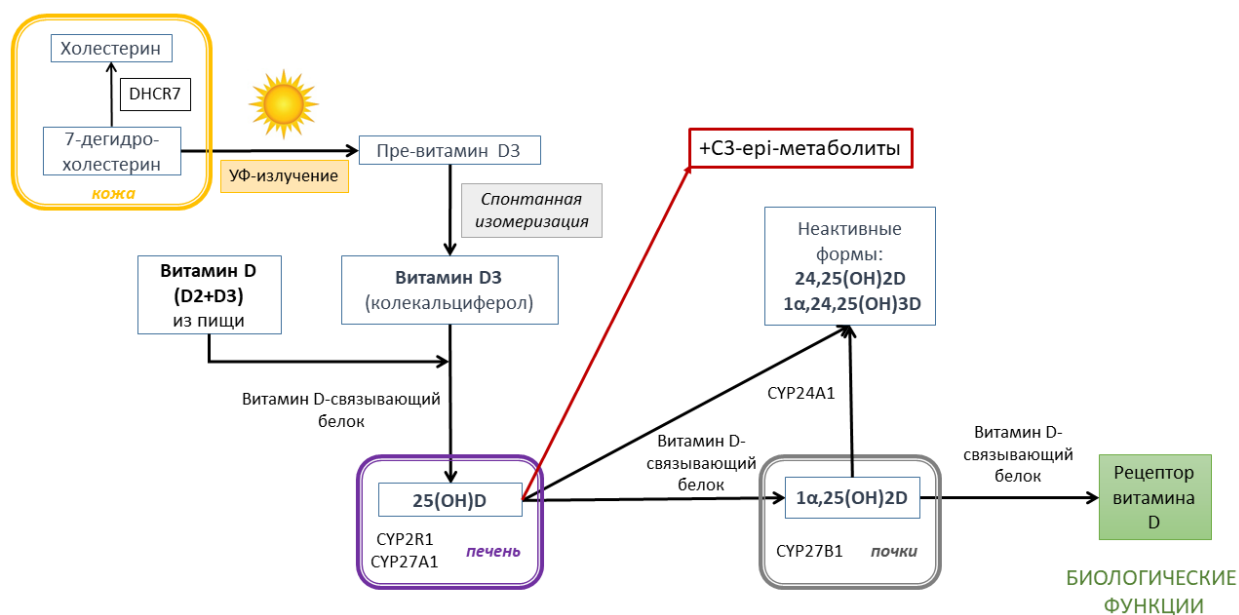


Рисунок 1. Метаболизм витамина D в организме человека.

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

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

<i>Естественные пищевые источники</i>	<i>МЕ витамина D (D₂ или D₃)</i>
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 макрель	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

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. 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 подкожно-жировой 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 усугубляет 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)₂D, 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.

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

Заболевания костей	Рахит Остеомаляция Остеопороз
Гиперпаратиреоз	-
Пожилые лица (>60 лет)	Падение в анамнезе Низкоэнергетический перелом в анамнезе
Ожирение	ИМТ 30 кг/м ² и более
Беременные и кормящие женщины, имеющие факторы риска или не желающие принимать профилактически препараты витамина D	-
Темный оттенок кожи	Африканское, азиатское или латиноамериканское происхождение
Хроническая болезнь почек	СКФ <60 мл/мин
Печеночная недостаточность	стадии II-IV
Синдром мальабсорбции	Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) Целиакия Муковисцидоз Пациенты после бариатрических операций Радиационный энтерит
Гранулематозные заболевания	Саркоидоз Туберкулез Гистоплазмоз Бериллиоз

	Кокцидиомикоз
Лимфопролиферативные заболевания	Лимфомы
Прием лекарственных препаратов	Глюкокортикоиды Антиретровирусные препараты Противогрибковые препараты Противоэпилептические препараты Холестирамин Орлистат

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. 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 18000 жителей Северной Америки уровни 25(OH)D ниже 12, 20 и 30 нг/мл наблюдались у 4%, 22% и 55%, 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 витамина 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 55844 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 [35,36, ссылка по второму этапу]. 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 [34,37–39].

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

E55 – Недостаточность витамина D

E55.9 – Недостаточность витамина D неуточненная

M83 – Остеомаляция у взрослых

1.5 Классификация

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

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

Классификация	Уровни 25(ОН)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)

1.6 Клиническая картина

Дефицит витамина D приводит к нарушению кальций-фосфорного и костного обменов. Вследствие снижения всасывания в кишечнике поступающего с пищей кальция увеличивается уровень ПТГ и развивается вторичный гиперпаратиреоз, который поддерживает нормальный уровень кальция сыворотки крови за счет мобилизации его из скелета [40,41]. ПТГ повышает активность остеокластов, и тем самым приводит к снижению минеральной плотности кости (МПК), остеопении и остеопорозу. Повышение экскреции фосфора с мочой вследствие гиперпаратиреоза, а также сниженное всасывание в кишечнике может приводить к снижению его сывороточной концентрации. Изменение кальций-фосфорного соотношения приводит к нарушению процесса минерализации скелета [42]. 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 зачастую длительное время не диагностируется. Её проявлениями могут быть изолированные или генерализованные боли, неприятные ощущения в костях и мышцах [43,44].

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 [45,46], 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 менее 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 (Таб. 2) [3,47,48].

Уровень убедительности рекомендаций А (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 [3,47,48]. Проведение скрининга дефицита витамина D является целесообразным среди лиц с высоким риском его развития (Таб.2).

- **Рекомендуется** проводить оценку статуса витамина D путем определения концентрации общего 25(OH)D в сыворотке крови [2,49,50].

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 [2,49]. 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 (несвязанный с белками-носителями) или соотношение 25(OH)D/24,25(OH)₂D [50], однако доказательная база для этих показателей пока недостаточна для использования в клинической практике.

- Для оценки уровня 25(OH)D **рекомендуется** использование метода, стандартизированного в соответствии с требованиями Vitamin D Standardization Program (VDSP) [23,25,51-54].

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, хемиллюминесцентный иммуноанализ, иммуноферментный анализ, электрохемиллюминесцентный иммуноанализ) и хроматографические (масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией) [51].

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 [52]. Показано, что применение стандартизированных методов может привести к получению радикально иных результатов в индивидуальных исследованиях [25,53]. Недостаточный охват методов определения 25(OH)D стандартизацией является важнейшей проблемой, которая затрудняет разработку критериев интерпретации статуса витамина D на всём диапазоне от дефицита до токсичности [23].

Для решения этой проблемы в 2010 году была создана Программа стандартизации витамина D (Vitamin D Standardization Program, VDSP) – международная коллаборация, целью которой является стандартизация лабораторного определения уровня витамина D [54]. 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 [55].

Уровень убедительности рекомендаций В (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 [55]. 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 концентрация 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность как концентрация 25(OH)D \geq 20 и <30 нг/мл (\geq 50 и <75 нмоль/л), адекватные уровни как 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л) [2,3,45,50,53,56-70].

Уровень убедительности рекомендаций А (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 остеопороза [50]. В отношении трактовки достаточных концентраций 25(OH)D существуют разногласия: рядом международных сообществ рекомендовано придерживаться уровней выше 20 нг/мл (50 нмоль/л) [2,56,57], тогда как другие эксперты рекомендуют уровни выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) [3,50], по крайней мере, для отдельных категорий (например, для пожилых лиц, имеющих повышенный риск переломов и падений [57].*

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 максимально подавлялись при уровнях 25(OH)D порядка 30-40 нг/мл [58]. 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 [59,60]. 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 [61]. Данные наблюдательных и кросс-секционных исследований, рассмотренные в ряде мета-анализов, предполагают, что уровни 25(OH)D ниже 20 нг/мл повышают риск падения у пожилых и ассоциированы с большей частотой переломов [62–64]. В крупном РКИ, проведенном в Великобритании, при повышении уровня 25(OH)D крови от 21 до 29 нг/мл наблюдалось суммарное

снижение основных остеопоротических переломов на 33% [65]. Мета-анализы *Bischoff-Ferrari* и соавт. показывают, что снижение частоты переломов при приеме препаратов витамина D не наблюдается при уровнях 25(OH)D ниже 30 нг/мл, а для некоторых переломов - ниже 40 нг/мл [45,66].

Открытие повсеместной экспрессии 1 α -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 гиповитаминоза D с различными заболеваниями человека, включая более высокий риск различных онкологических заболеваний, инфекций, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний [53]. Полученные данные вызвали большой энтузиазм 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 [67–69], 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, в настоящее время отсутствует доказательная база в отношении необходимости поддержания более высоких уровней 25(OH)D, чем 30 нг/мл. Для оценки оптимальных пороговых значений 25(OH)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(OH)D, позволяющей избежать развития гиперкальциемии – основного проявления токсичности витамина D, предлагается концентрация, равная 100 нг/мл (250 нмоль/л) [2,3,50]. Мы рекомендуем при коррекции дефицита витамина D придерживаться более узкого диапазона целевых значений 25(OH)D 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л), в связи с отсутствием доказательной базы по дополнительному положительному влиянию при более высокой концентрации 25(OH)D, а также редкому превышению этих значений естественным путем у человека, даже в популяциях с круглогодичным воздействием естественного обилия солнечного света [70].

- При выявлении дефицита витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл) **рекомендуется** оценить уровни кальция, скорректированного на альбумин, фосфора, щелочной фосфатазы, ПТГ, креатинина, магния сыворотки крови [71-74].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: При обнаружении сниженного уровня $25(\text{OH})\text{D}$ целесообразен клинический и лабораторный скрининг сопутствующих заболеваний, ассоциированных с риском дефицита витамина D (Таб. 2). Эти данные также позволяют получить более точную оценку кальций-фосфорного обмена и повысить эффективность назначаемого лечения. В частности, дефицит магния приводит к снижению уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и ПТГ, а также к развитию витамин D-резистентной гипокальциемии; описаны случаи магний-зависимого витамин D-резистентного рахита [71–73]. 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 [74].

Формулы для расчета альбумин-скорректированного кальция:

- общий кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция плазмы (ммоль/л) + $0.02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)})$;
- общий кальций плазмы (мг/дл) = измеренный уровень общего кальция плазмы (мг/дл) + $0.8 \times (4 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы (г/дл)})$;
- коэффициент пересчёта: [кальций] мг/дл $\times 0,25 \implies$ [кальций] ммоль/л.

- Измерение уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ 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 (напр., подозрение на дефицит CYP24A1) и фосфора (напр., дифференциальная диагностика гипофосфатемического синдрома), экстраренальной активностью фермента 1α -гидроксилазы (напр., при гранулематозных или лимфопролиферативных заболеваниях) [75-77].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ циркулирует в крови в концентрациях до 1000 раз ниже, чем $25(\text{OH})\text{D}$, и имеет время полужизни около 4 часов, чётко 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, как правило, в норме или даже выше референтных значений, что является следствием развития вторичного гиперпаратиреоза. Определение $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 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 α -гидроксилазы [75,76]. Дефицит активности 24-гидроксилазы, обусловленный генетическими вариантами CYP24A1 с потерей функции, характеризуется развитием гиперкальциемии, нефролитиаза и нефрокальциноза. Определение $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ и расчет соотношения $25(\text{OH})\text{D}$ к $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ может быть показано при подозрении на дефицит 24-гидроксилазы в качестве скринингового метода [77].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Для определения спектра и тяжести костных нарушений пациентам с наличием клинических признаков рахита или остеомаляции **рекомендуется** рентгенологическая оценка структурных изменений скелета, включая обзорную рентгенографию тазовых костей, рентгенографию длинных трубчатых костей [78-81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Основные рентгенологические проявления алиментарного рахита и остеомаляции 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 продвинутое изменения включают поднадкостничную резорбцию кости (лучше всего видна на радиальной стороне средних фаланг, пястных костей и плюсневых костей) и «бурые» опухоли (фиброзно-кистозный остеит) и наблюдаются в более запущенных случаях тяжелого гиперпаратиреоза [78,79]. 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 [80,81].

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 (D₃) [82-84].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: При лечении дефицита/недостаточности витамина D, предпочтение отдается форме D₃ (колекальциферол), которая обладает сравнительно большей эффективностью в достижении и сохранении целевых значений 25(OH)D в сыворотке крови [82–84]. Зарегистрированные в РФ препараты колекальциферола приведены в таблице 4.

Таблица 4. Нативные препараты витамина D.

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

* - NB! Объем капель и, таким образом, доза препарата, содержащегося в одной капле, зависят от многих факторов (характер растворителя (водный или масляные

<i>Название препарата</i>	<i>Форма выпуска</i>	<i>Дозировка</i>
<i>раствор), температура раствора, тип пипетки/встроенной капельницы, колебаний пузырька при отмеривании дозы и др.)</i>		

- 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 (Таб. 5). Выбор схемы (ежедневный, еженедельный, ежемесячный прием) определяется индивидуально с учетом предпочтений пациента и максимальной ожидаемой приверженности к лечению [68, 85-94].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Таблица 5. Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D.

<i>Коррекция дефицита витамина D (уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • 50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь • 200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь • 150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь <ul style="list-style-type: none"> • 6000 - 8000 МЕ в день - 8 недель внутрь
<i>Коррекция недостатка витамина D (уровень 25(OH)D 20-29 нг/мл)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • 50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель внутрь <ul style="list-style-type: none"> • 200 000 МЕ однократно внутрь • 150 000 МЕ однократно внутрь • 6000 – 8000 МЕ в день - 4 недели внутрь
<i>Поддержание уровней витамина D >30 нг/мл</i>

- 1000 - 2000 МЕ ежедневно внутрь
- 6 000 – 14 000 МЕ однократно в неделю внутрь

Комментарии: В отношении коррекции дефицита витамина D у взрослых продемонстрирована эффективность и безопасность начальной болюсной дозы витамина D, а также еженедельного перорального приема 50 000 МЕ витамина D в течение 8 недель [85,86]. Поскольку эффективность достижения целевого уровня 25(OH)D не изменяется при различном режиме приема витамина D (ежедневный, еженедельный или ежемесячный) [87,88], альтернативным подходом может являться ежедневный прием эквивалентной дозы витамина D (6 000 – 8 000 МЕ в течение 8 недель), что подтверждено результатами отечественных исследований [89]. 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 недели (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 [90,91]. Суточной дозы в 2000 МЕ, по данным ряда исследований, может оказаться недостаточно для достижения таких показателей [92,93], но в некоторых исследованиях оказались эффективными и более низкие дозы (900 – 1800 МЕ в сутки) [94], 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 [68]. 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% [89]. 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 (Таб. 5) [85,93].

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 [85]. 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/сутки, то есть, прием каждых дополнительных 100 МЕ витамина D в сутки увеличивает уровень 25(OH)D в сыворотке менее чем на 1 нг/мл [93]. 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 (Таб. 5).*

- Пациентам с ожирением, синдромами мальабсорбции, а также принимающим препараты, нарушающие метаболизм витамина D, **рекомендуется** прием более высоких доз колекальциферола для лечения дефицита витамина D (в 2-3 раза больше с переходом на поддерживающую дозу не менее 3000 – 6000 МЕ в сутки) [95-104].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *В мета-анализах РКИ продемонстрировано, что ожирение снижает эффективность терапии колекальциферолом, уменьшая прирост уровня 25(OH)D примерно на 15 нг/мл [95]. Исследования «доза-эффект» также подтверждают сниженный ответ на терапию колекальциферолом при ожирении [96,97] и свидетельствуют о том, что повышение 25(OH)D при приеме колекальциферола напрямую зависит от дозы и массы тела: на каждую единицу прироста 25(OH)D (1 нг/мл) требуется около 2,5 МЕ/кг [96]. При этом, болюсная доза может быть менее эффективна, чем еженедельный прием [98]. У пациентов с синдромом мальабсорбции сохраняется высокий риск дефицита витамина D, несмотря на получаемое лечение [99]. Сходная ситуация отмечается у пациентов, получающих лекарственную терапию, влияющую на метаболизм витамина D (в частности, противоэпилептические*

препараты) [100,101]. Этим пациентам требуются более высокие дозы для поддержания адекватных уровней 25(OH)D [102–104].

- У беременных **рекомендуется** коррекция дефицита и недостаточности витамина D с использованием доз не выше 4000 МЕ в сутки в первом триместре, на более поздних сроках - стандартными для общей популяции схемами [105-110].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

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 [105,106]. В ряде других работ, оценивавших влияние высоких доз колекальциферола на исходы беременности, также не зарегистрировано побочных эффектов, связанных с токсичностью витамина D [107–109]. 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 [110]. 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 втором триместре, в нескольких исследованиях – начиная с третьего триместра. В связи с этим, с учетом ограниченного количества данных о безопасности применения высоких доз колекальциферола в первом 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 недель 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 месяцев лечения [111-113].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Фармакокинетика витамина D достаточно сложна, и эффективность лечения ассоциирована со множеством факторов [111]. При построении регрессионной модели основным предиктором уровня 25(OH)D после лечения являлся ИМТ, который объяснял 21,6% вариабельности концентрации 25(OH)D [112]. У подавляющего большинства пациентов с синдромом мальабсорбции может наблюдаться сниженное всасывание стандартной дозы колекальциферола [113]. 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 недель для определения дальнейшей тактики ведения. У остальных пациентов повторное тестирование следует проводить не ранее чем 6 месяцев приема добавок витамина D.

- При неэффективности стандартных схем лечения дефицита витамина D **рекомендуется** обследование, направленное на исключение вторичных причин дефицита витамина D (Таб. 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 [2,50,114-124].

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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [50]. Имеются доказательства того, что ответ на терапию остеопороза может быть более выражен, если обеспечивается достаточное употребление витамина D и кальция [114,115].

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 (Таб. 6). Это рекомендованное потребление, однако, не всегда достигается диетой. Основные причины недостаточного содержания кальция 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 [116,117], увеличение потребления бутилированной воды с низким содержанием минеральных веществ, снижение потребления молочных продуктов с целью контроля уровня холестерина [118] либо в связи с непереносимостью лактозы [119] и, особенно в детстве, рост распространенности аллергии на коровье молоко [120].

Таблица 6. Возрастные нормы потребления кальция [2].

Возрастная группа	Норма потребления кальция (мг)
<i>Дети от 1 до 3 лет</i>	700
<i>Дети от 4 до 8 лет</i>	1000
<i>Дети от 9 до 13 лет</i>	1300
<i>Подростки от 14 до 18 лет</i>	1300
<i>Лица от 19 лет и до 50 лет</i>	1000

Лица от 51 года и до 70 лет	1200 (женщины) 1000 (мужчины)
Лица старше 70 лет	1200

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 трёх 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 [121]. 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 мета-анализов, 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 [122,123]. В частности, при суб-анализе 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 мета-анализов. 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) [124].

- Рутинное назначение препаратов витамина К при лечении дефицита и недостаточности витамина D не рекомендуется [125,126].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Данные экспериментальных работ свидетельствуют о том, что витамин D и витамин K могут обладать синергией в отношении поддержания здоровья костной ткани, преимущественно за счет влияния на синтез остеокальцина. Кроме того, предполагается, что витамин K может оказывать положительное влияние на процесс кальцификации сосудистой стенки, наблюдаемый у пациентов с терминальной стадией ХБП, ассоциированной с недостаточностью витамина K (в настоящее время продолжаются клинические исследования, оценивающие влияние приема препаратов витамина K у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом) [125]. Мета-анализ РКИ, посвященный влиянию комбинированного приема витамина D и витамина K на состояние скелета в общей популяции, продемонстрировал некоторые преимущества такого назначения (увеличение общей МПК, снижение уровня недокарбоксилированного остеокальцина), однако не позволяет сделать однозначных выводов о его пользе [126]. 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 K (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(ОН)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 [2,3,49,127-132].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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 [127]. По оценкам, проведенным в США, в сравнении с 2000 г. ежегодно стало регистрироваться в 17 раз больше случаев [128].

Причинами витамин D-опосредованной гиперкальциемии может являться избыточное употребление препаратов витамина D, 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, является гиперкальциемия и гиперкальциурия, также отмечается 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 в качестве интоксикации витамином D [129].

Около 3% взрослых в США регулярно принимают добавки витамина D в дозе выше 4000 МЕ в сутки [130], которая общепризнанно считается максимальным уровнем регулярного суточного потребления, не сопровождающимся нежелательными эффектами [2,3,49]. Вместе с тем, повышение уровня кальция может иметь место даже при приеме умеренных доз колекальциферола: среди пациентов с дефицитом витамина D, которые принимали 800-2000 МЕ колекальциферола в сутки в течение 1 года, эпизоды гиперкальциемии наблюдалась у 9% [131]. При назначении препаратов колекальциферола следует также помнить, что нарушения метаболизма витамина D (в частности, инактивирующие мутации фермента 24-гидроксилазы или эктопическая активность 1 α -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 [132]. 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 её 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 [133,134].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Альфакальцидол нуждается только в одном гидроксилировании в печени посредством 25-гидроксилазы для превращения в D-гормон, в связи с чем он остаётся эффективным у пациентов с терминальной стадией ХБП, сопровождающейся снижением активности 1 α -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 мониторингования кальциемии и кальциурии не рекомендуется использование активных метаболитов витамина D в тех случаях, когда возможно эффективное применение нативного витамина D [133]. Назначение активных метаболитов витамина D и их аналогов рекомендуется у пациентов с установленным нарушением метаболизма витамина D по абсолютным и относительным показаниям [134], 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.

Таблица 7. Показания к назначению активных метаболитов витамина D

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

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

Не применяется.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Рекомендуемыми препаратами для профилактики дефицита витамина D являются колекальциферол (D₃) и эргокальциферол (D₂) [135-137].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Витамин D₃ и D₂ часто называют «нативными», при этом витамин D₃ синтезируется в коже человека и поступает из животных продуктов питания, а D₂ поступает из продуктов растительного происхождения, в связи с чем может быть предпочтителен у приверженцев веганского питания [135]. Обе формы не обладают исходной активностью и способны накапливаться в жировой ткани, создавая депо, с чем и связана 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 [136,137]. 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 [2,3,138-149].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *В 2010 году Институт медицины США признал общепринятую 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 уровней 25(OH)D более 20 нг/мл у 97% индивидуумов, обеспечивающих оптимальное состояние костно-мышечной системы [3,138,139]. 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 [140].

За последние годы было выполнено четыре мета-анализа, посвященных оценке пользы витамина D для профилактики переломов [141–144]. Только в одном из них обнаружено значимое снижение общего числа переломов на 15% ($OR = 0,85$; 95% ДИ 0,73–0,98) и переломов бедра на 30% ($OR = 0,70$; 95% ДИ 0,56–0,87) для ежедневного приема витамина D и кальция [142]. Три других мета-анализа не продемонстрировали пользу витамина D, однако, чтобы передать эти результаты в клиническую практику, важно понимать цели и целевые группы этих работ. В мета-анализах Zhao и соавт. [141] и Рабочей группы США по профилактике (USPTF) [144] 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 мета-анализ Bolland и соавт. [143] 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% ($OR = 0,86$; 95% ДИ 0,75–0,98) и падений на 12% ($RR = 0,88$; 95% CI 0,81–0,95) [145]. Суб-анализы 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 [146,147]. Ежегодный прием высоких доз витамина D (300 000 - 500 000 МЕ) показал неэффективность в отношении профилактики падений и переломов и даже потенциальное увеличение риска, в связи с чем не рекомендуется для профилактики дефицита витамина D [148,149].

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 [150]. 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 [3,139].

- Беременным и кормящим женщинам для профилактики дефицита витамина D **рекомендуется** получать 800 – 2000 МЕ витамина D в сутки [2,105,110,151-154].

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 [151]. 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 [152]. 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 [2,110,153]. Возможность назначения больших профилактических доз витамина D продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях [105,154]. 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 [105].

- На длительный период (более 6 месяцев) 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 [2,3,50,155-159].

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 [155].

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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [156], а также пациенты с дефицитом 24-гидроксилазы, у которых нарушается инактивация метаболитов витамина D [157]. 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 $25(\text{OH})\text{D}$ более 30 нг/мл.

На сегодняшний день регуляторным органам трудно рекомендовать конкретный уровень максимальной безопасной дозы для профилактического приема, но большинство из них остановились на 4000 МЕ в сутки в качестве безопасного верхнего уровня потребления витамина D [2,50]. 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 [3,158]. По результатам трехлетнего наблюдения в РКИ, профиль безопасности витамина D оказался аналогичен для суточных доз 400, 4000 и 10 000 МЕ [159]. Гиперкальциемия встречалась редко в абсолютных значениях (отмечена у 15 участников, что соответствовало 4%), при этом чаще встречалась у получающих более высокие дозы, была умеренной (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 месяцев) лечения рекомендуется придерживаться доз не выше 4 000 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»).

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена оценка наличия факторов риска дефицита витамина D	Да/нет
2.	Исследована концентрация 25(OH)D в сыворотке крови	Да/нет
3.	Назначено патогенетическое лечение (колекальциферол) всем лицам с установленным диагнозом дефицит и недостаточность витамина D	Да/нет

Список литературы

1. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications // *Chem. Biol.* Elsevier Ltd, 2014. Vol. 21, № 3. P. 319–329.
2. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2011
3. Holick M.F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, № 7. P. 1911–1930.
4. Matsuoka L.Y. et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987. Vol. 64, № 6. P. 1165–1168.
5. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health // *Dermatoendocrinology.* 2013. Vol. 5, № 1. P. 51–108.
6. Clemens T.L. et al. Increased Skin Pigment Reduces the Capacity of Skin To Synthesise Vitamin D₃ // *Lancet.* 1982. Vol. 319, № 8263. P. 74–76.
7. Hong J. et al. Transethnic Evaluation Identifies Low-Frequency Loci Associated with 25-Hydroxyvitamin D Concentrations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 103, № 4. P. 1380–1392.
8. Mao S., Huang S. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of rickets among Asians: A meta-analysis // *Arch. Dis. Child.* 2014. Vol. 99, № 3. P. 232–238.
9. Webb A.R., Kline L., Holick M.F. 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. Vol. 67, № 2. P. 373–378.
10. Chen T.C. et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D // *Arch. Biochem. Biophys.* 2007. Vol. 460, № 2. P. 213–217.
11. Pereira-Santos M. et al. Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis // *Obes. Rev.* 2015. Vol. 16, № 4. P. 341–349.
12. Wortsman J. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 72. P. 690–693.
13. Yang L. et al. Therapeutic effect of vitamin D supplementation in a pilot study of Crohn's patients // *Clin. Transl. Gastroenterol.* Nature Publishing Group, 2013. Vol. 4, № 4. P. e33.
14. Nuti R. et al. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women // *J. Intern. Med.* 2001. Vol. 250, № 4. P. 361–366.
15. Gilman J., Shanahan F., Cashman K.D. Determinants of vitamin D status in adult Crohn's disease patients, with particular emphasis on supplemental vitamin D use // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 60, № 7. P. 889–896.

16. Chakhtoura M. et al. Hypovitaminosis D in Bariatric Surgery: A Systematic Review of Observational Studies // *Metabolism*. 2016. Vol. 65, № 4. P. 574–585.
17. Aasheim E.T., Björkman S., Søvik T.T. 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. Vol. 91, № 1. P. 15–22.
18. Schmidt-Gayk H. et al. 25-Hydroxy-Vitamin-D in Nephrotic Syndrome // *Lancet*. 1977. Vol. 310, № 8029. P. 105–108.
19. Stokes C.S. et al. Vitamin D in chronic liver disease // *Liver Int.* 2013. Vol. 33, № 3. P. 338–352.
20. Karakelides H. et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in slack skin disease: Evidence for involvement of extrarenal 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase // *J. Bone Miner. Res.* 2006. Vol. 21, № 9. P. 1496–1499.
21. Grey A. et al. Vitamin D Repletion in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Coexistent Vitamin D Insufficiency // *JCEM*. 2015. Vol. 90, № May. P. 2122–2126.
22. Robien K. et al. Drug-Vitamin D Interactions: A Systematic Review of the Literature // *Nutr. Clin. Pract.* 2013. Vol. 28, № 2. P. 194–208.
23. Binkley N. et al. Vitamin D Measurement Standardization: The Way Out of the Chaos // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol. Elsevier Ltd*, 2016. № 12. P. S0960-0760.
24. Looker A.C. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 versus 2000-2004 // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 88, № 6. P. 1519–1527.
25. Cashman K.D. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 103, № 4. P. 1033–1044.
26. Каронова Т.Л. и соавт. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск) // *Остеопороз и остеопатии*. 2013. № 3. С. 3–7.
27. Маркова Т.Н. и соавт. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста // *Вестник Чувашского Университета*. 2012. Том 234, № 3. С. 441–446.
28. Агуреева О.В. и соавт. Анализ уровня витамина D в сыворотке крови пациентов в Ростовской области // *Остеопороз и остеопатии*. 2016. Том. 19, № 2. С. 47.
29. Борисенко Е.П., Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения Амурской области // *Бюллетень*. 2016. Том. 9, № 60. С. 57–61.
30. Малявская С.И. и соавт. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска // *Экология человека*. 2018. Том 356, № 1. С. 60–64.
31. Нурлыгаянов Р.З. и соавт. Распространённость дефицита витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в республике Башкортостан, в период максимальной инсоляции. 2015. № 1. С. 7–9.

32. Нурлыгаянов Р.З. и соавт. Уровень витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в республике Башкортостан, в период максимальной инсоляции // Остеопороз и остеопатии. 2015. № 1. С. 7–9.
33. Спасич Т.А. и соавт. Гигиеническое значение дефицита витамина D у населения Иркутской области и пути его профилактики // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2014. Том 100, № 6. С. 44–47.
34. Хазова Е.Л. и соавт. Сезонные колебания уровня 25- гидроксиколекальциферола у беременных , проживающих в Санкт - Петербурге // Гинекология. 2015. Vol. 17, № 4. P. 38–42.
35. Суплотова Л.А. и соавт. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // Проблемы эндокринологии. Том 67, № 2. С. 84–92.
36. Пигарова Е.А. и соавт. 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. Том 23, № 4. С. 4–12.
37. Hollis B.W., Wagner C.L. 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. Vol. 80, № 6 Suppl. P. 1752–1758.
38. Lee J.M. et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants // Clin. Pediatr. (Phila). 2007. Vol. 46, № 1. P. 42–44.
39. Bodnar L.M. 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. Vol. 137, № 2. P. 447–452.
40. Heaney R.P. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. // Am. J. Clin. Nutr. 2004. Vol. 80, № 6 Suppl. P. 1706–1709.
41. Holick M.F. et al. Prevalence of Vitamin D Inadequacy among Postmenopausal North American Women Receiving Osteoporosis Therapy. 2014. Vol. 90, № October. P. 3215–3224.
42. Minisola S. et al. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020 // JBMR Plus. 2021. Vol. 5, № 1.
43. Plotnikoff G.A., Quigley J.M. Prevalence of Severe Hypovitaminosis D in Patients with Persistent, Nonspecific Musculoskeletal Pain // Mayo Clin. Proc. 2003. Vol. 78, № 12. P. 1463–1470.
44. Malabanan A.O., Turner A.K., Holick M.F. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: Effect of vitamin D replacement // J. Clin. Densitom. 1998. Vol. 1, № 2. P. 201–204.
45. Bischoff-Ferrari H.A. et al. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation // JAMA. 2005. Vol. 293, № 18. P. 2257–2264.

46. Bischoff-Ferrari H.A. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. 2009. Vol. 339, № 7725. P. 843.
47. Krist A.H. et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2021. Vol. 325, № 14. P. 1436–1442.
48. Cesareo R. 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. Vol. 10, № 5. P. 1–22.
49. Giustina A. et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D // *Rev. Endocr. Metab. Disord. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2020. Vol. 21, № 1. P. 89–116.
50. Giustina A. et al. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference // *JBMR Plus*. 2020. Vol. 4, № 12. P. 1–13.
51. Máčová L., Bičíková M. Vitamin D: Current challenges between the laboratory and clinical practice // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 6.
52. Miller W.G. et al. Roadmap for harmonization of clinical laboratory measurement procedures // *Clin. Chem.* 2011. Vol. 57, № 8. P. 1108–1117.
53. Bouillon R. et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions // *Endocrine Reviews*. 2019. Vol. 40, № 4. 1109–1151 p.
54. Sempos C.T. et al. Vitamin D status as an international issue: National surveys and the problem of standardization // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2012. Vol. 72, № Suppl. 243. P. 32–40.
55. Carter G.D. et al. 25-Hydroxyvitamin D assays: Potential interference from other circulating vitamin D metabolites // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol. Elsevier Ltd*, 2016. Vol. 164, № October 2014. P. 134–138.
56. Aspray T.J. et al. National osteoporosis society vitamin D Guideline Summary // *Age Ageing*. 2014. Vol. 43, № 5. P. 592–595.
57. Rizzoli R. 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. Vol. 29, № 4. P. 305–313.
58. Sai A.J. et al. Relationship between Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Health // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, № 3. P. E436–E446.
59. Heaney R.P. et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D // *J. Am. Coll. Nutr.* 2003. Vol. 22, № 2. P. 142–146.
60. Barger-Lux M.J., Heaney R.P. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87, № 11. P. 4952–4956.

61. Priemel M. 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. Vol. 25, № 2. P. 305–312.
62. Boonen S. et al. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - A clinical update // *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 259, № 6. P. 539–552.
63. Boonen S. 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. Vol. 92, № 4. P. 1415–1423.
64. Bouillon R. et al. Optimal vitamin D status: A critical analysis on the basis of evidence-based medicine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98, № 8. P. E1283–E1304.
65. Trivedi D.P., Doll R., Khaw K.T. 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. Vol. 326, № 7387. P. 469.
66. Bischoff-Ferrari H.A. et al. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169, № 6. P. 551.
67. Pittas A.G. et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381, № 6. P. 520–530.
68. Manson J.A.E., Bassuk S.S., Buring J.E. 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. Vol. 198.
69. Scragg R. The Vitamin D Assessment (ViDA) study – Design and main findings // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* Elsevier Ltd, 2020. Vol. 198. P. 105562.
70. Luxwolda M.F. et al. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115nmol/l // *Br. J. Nutr.* 2012. Vol. 108, № 9. P. 1557–1561.
71. Rude R.K. et al. Low Serum Concentrations of 1,25-Dihydroxyvitamin D in Human Magnesium Deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985. Vol. 61, № 5. P. 933–940.
72. Reddy V., Sivakumar B. Magnesium-dependent vitamin-D-resistant rickets // *Lancet.* 1974. P. 963–965.
73. Allgrove J. et al. Hypomagnesaemia: Studies of Parathyroid Hormone Secretion and Function // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1984. Vol. 21, № 4. P. 435–449.
74. Thode J. 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. Invest. England,* 1989. Vol. 49, № 3. P. 217–223.
75. Liberman U.A. Vitamin D-resistant diseases // *J. Bone Miner. Res.* 2007. Vol. 22, № Suppl. 2. P. 105–107.
76. Bergwitz C., Jüppner H. Disorders of phosphate homeostasis and tissue mineralisation // *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents.* 2009. P. 300.

77. Azer S.M. et al. 24-Hydroxylase Deficiency Due to CYP24A1 Sequence Variants: Comparison With Other Vitamin D-mediated Hypercalcemia Disorders // *J. Endocr. Soc.* 2021. Vol. 5, № 9. P. 1–10.
78. Bhadada S.K. et al. Visual vignette. // *Endocr. Pract.* 2009. Vol. 15, № 7. P. 767.
79. Bereket A. et al. Brown tumour as a complication of secondary hyperparathyroidism in severe long-lasting vitamin D deficiency rickets // *Eur. J. Pediatr.* 2000. Vol. 159, № 1–2. P. 70–73.
80. Parfitt A.M. et al. Irreversible bone loss in osteomalacia. Comparison of radial photon absorptiometry with iliac bone histomorphometry during treatment // *J. Clin. Invest.* 1985. Vol. 76, № 6. P. 2403–2412.
81. Dhanwal D.K. et al. Hip fracture patients in India have vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism // *Osteoporos. Int.* 2013. Vol. 24, № 2. P. 553–557.
82. Tripkovic L. 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. Vol. 95, № 6. P. 1357–1364.
83. Binkley N. 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. Vol. 96, № 4. P. 981–988.
84. Romagnoli E. 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. Vol. 93, № 8. P. 3015–3020.
85. Hassan A.B. et al. Therapeutic and maintenance regimens of vitamin D3 supplementation in healthy adults: A systematic review // *Cell. Mol. Biol.* 2018. Vol. 64, № 14. P. 8–14.
86. Schleck M.L. 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. Vol. 7, № 7. P. 5413–5422.
87. Fassio A. et al. Pharmacokinetics of oral cholecalciferol in healthy subjects with vitamin D deficiency: A randomized open-label study // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, № 6. P. 1–12.
88. De Niet S. et al. A randomized study to compare a monthly to a daily administration of vitamin D3 supplementation // *Nutrients.* 2018. Vol. 10, № 6. P. 1–9.
89. Рожинская Л.Я. и соавт. Применение высокодозных препаратов колекальциферола для лечения дефицита витамина D: результаты открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования // *Остеопороз и остеопатии* 2021. Том 23, № 3. С. 4–16.
90. AlAteeq M.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. Vol. 25, № 3.
91. Sara M Pietras, Busayo K Obayan, Mona H Cai M.F.H. Vitamin D2 Treatment for Vitamin D Deficiency and Insufficiency for Up to 6 Years // *Arch Intern Med.* 2009. Vol.

- 169, № 19. P. 1806–1808.
92. Sadat-Ali M. et al. Maintenance Dose of Vitamin D: How Much Is Enough? // *J. Bone Metab.* 2018. Vol. 25, № 3. P. 161.
 93. Heaney R.P. et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol // *Am. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 77, № 1. P. 204–210.
 94. Venugopal Y. et al. Maintenance vitamin D3 dosage requirements in Chinese women with post menopausal osteoporosis living in the tropics // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2017. Vol. 26, № 3. P. 412–420.
 95. de Oliveira L.F. 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. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2020. Vol. 21, № 1. P. 67–76.
 96. Drincic A. et al. 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D3 supplementation among obese adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98, № 12. P. 4845–4851.
 97. Dhaliwal R. et al. The vitamin D dose response in obesity // *Endocr. Pract.* 2014. Vol. 20, № 12. P. 1258–1264.
 98. Sayadi Shahraki M. et al. Severe obesity and vitamin D deficiency treatment options before bariatric surgery: a randomized clinical trial // *Surg. Obes. Relat. Dis. Elsevier Inc.*, 2019. Vol. 15, № 9. P. 1604–1611.
 99. Mahlay N.F. 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. Vol. 19, № 5. P. 590–594.
 100. Krishnamoorthy G. 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. Vol. 58, № 2. P. 213–219.
 101. Zhou C. et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116, № 6. P. 1703–1712.
 102. Carlin A.M. et al. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial // *Surg. Obes. Relat. Dis. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery*, 2009. Vol. 5, № 4. P. 444–449.
 103. Goldner W.S. et al. Finding the optimal dose of vitamin d following roux-en-y gastric bypass: A prospective, randomized pilot clinical trial // *Obes. Surg.* 2009. Vol. 19, № 2. P. 173–179.
 104. Collins N. 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 // *Qjm.* 1991. Vol. 78, № 2. P. 113–122.
 105. Hollis B.W. et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind,

- randomized clinical trial of safety and effectiveness // *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 26, № 10. P. 2341–2357.
106. Yu C.K.H. et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2009. Vol. 70, № 5. P. 685–690.
 107. Karamali M. et al. 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. Vol. 47, № 12. P. 867–872.
 108. Rostami M. et al. Effectiveness of prenatal Vitamin D deficiency screening and treatment program: A stratified randomized field trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 103, № 8. P. 2936–2948.
 109. Yap C. et al. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: A randomized controlled trial // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37, № 7. P. 1837–1844.
 110. Palacios C. et al. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. Vol. 2019, № 10.
 111. Zahra Amiri, Mina Nosrati, Payam Sharifan, Sara Saffar Soflaei, Susan Darroudi, Hamideh Ghazizadeh, Maryam Mohammadi Bajgirani, Fahimeh Moafian, Maryam Tayefi, Elahe Hasanzade, Mahdi Rafiee, Gordon A. Ferns, Habibollah Esmaily, Mahnaz Amini M.G.-M. Factors determining the serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation: Data mining approach // *Biofactors.* 2021.
 112. Tepper S. et al. 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.* Elsevier Ltd, 2014. Vol. 144, № PART A. P. 163–166.
 113. Davies M. et al. Vitamin D deficiency, osteomalacia, and primary biliary cirrhosis - Response to orally administered vitamin D3 // *Dig. Dis. Sci.* 1983. Vol. 28, № 2. P. 145–153.
 114. Carmel A.S. et al. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23, № 10. P. 2479–2487.
 115. Peris P. et al. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis // *Bone.* Elsevier Inc., 2012. Vol. 51, № 1. P. 54–58.
 116. Heaney R.P., Weaver C.M. Oxalate : effect on calcium absorbability // *Am. J. Clin. Nutr.* 1989. Vol. 50. P. 830–832.
 117. Loris Borghi, Tania Schianchi, Tiziana Meschi, Angela Guerra, Franca Allegri, Umberto Maggiore A.N. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346, № 2. P. 305–310.
 118. Nuzzo V. 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. Vol. 35, № 5. P. 717–722.
 119. Corgneau M. et al. Recent advances on lactose intolerance: Tolerance thresholds and

- currently available answers // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. Vol. 57, № 15. P. 3344–3356.
120. Dupont C. et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update // *Arch. Pediatr.* 2018. Vol. 25, № 3. P. 236–243.
 121. Calcium calculator [Электронный ресурс]. URL: <https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium/list-of-calcium-content-of-common-foods> (дата обращения: 28.07.2021).
 122. Naghshi S. 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.* Taylor & Francis, 2021. P. 1–12.
 123. Asemi Z. 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.* Elsevier B.V, 2015. Vol. 25, № 7. P. 623–634.
 124. Wood R.J., Ph D., Serfaty-lacrosniere C. Gastric Acidity, Atrophic Gastritis, and Calcium Absorption // *Nutr Rev.* 1992. Vol. 50, № 2. P. 33–40.
 125. Ziemińska M., Sieklucka B., Pawlak K. Vitamin k and d supplementation and bone health in chronic kidney disease—apart or together? // *Nutrients.* 2021. Vol. 13, № 3. P. 1–34.
 126. Kuang 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. Vol. 11, № 4. P. 3280–3297.
 127. Taylor P.N., Davies J.S. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018. Vol. 84, № 6. P. 1121–1127.
 128. Spiller H.A. et al. Vitamin D exposures reported to US poison centers 2000-2014 // *Hum. Exp. Toxicol.* 2016. Vol. 35, № 5. P. 457–461.
 129. Tebben P.J., Singh R.J., Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: Mechanisms, diagnosis, and treatment // *Endocr. Rev.* 2016. Vol. 37, № 5. P. 521–547.
 130. Rooney M. et al. Trends in Use of High Dose Vitamin D Supplements Exceeding 1,000 or 4,000 International Units Daily, 1999-2014 // *JAMA.* 2017. Vol. 317, № 23. P. 2448–2450.
 131. Gallagher J.C., Smith L.M., Yalamanchili V. Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women // *Menopause.* 2014. Vol. 21, № 11. P. 1173–1180.
 132. Jones G., Prosser D.E., Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. 2014. Vol. 55. P. 13–31.
 133. O'Donnell S. et al. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls // *J. Bone Miner. Metab.* 2008. Vol. 26, № 6. P. 531–542.
 134. Richy 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. Vol. 82, № 2. P. 102–107.
135. Demetriou E.T.W., Travison T.G., Holick M.F. 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. Vol. 18, № 3. P. 399–402.
 136. Logan V.F. 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. Vol. 109, № 6. P. 1082–1088.
 137. Oliveri B. et al. Vitamin D3 seems more appropriate than D2 to sustain adequate levels of 25OHD: A pharmacokinetic approach // *Eur. J. Clin. Nutr.* Nature Publishing Group, 2015. Vol. 69, № 6. P. 697–702.
 138. Society G.N. New reference values for Vitamin D // *Ann. Nutr. Metab.* 2012. Vol. 60, № 4. P. 241–246.
 139. Pludowski P. et al. Practical Guidelines for the Supplementation of Vitamin D and the Treatment of Deficits in Central Europe // *Endokrynol. Pol.* 2013. Vol. 64, № 4. P. 319–327.
 140. Cashman K.D., Ritz C., Kiely M. Improved dietary guidelines for vitamin D: Application of individual participant data (IPD)-level meta-regression analyses // *Nutrients.* 2017. Vol. 9, № 5.
 141. Zhao J.G. et al. Association between calcium or Vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults a systematic review and meta-analysis // *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2017. Vol. 318, № 24. P. 2466–2482.
 142. Weaver C.M. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation // *Osteoporos. Int.* 2016. Vol. 27, № 1. P. 367–376.
 143. Bolland M.J., Grey A., Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* Elsevier Ltd, 2018. Vol. 6, № 11. P. 847–858.
 144. Grossman D.C. 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 - J. Am. Med. Assoc.* 2018. Vol. 319, № 15. P. 1592–1599.
 145. Bischoff-Ferrari H.A. et al. Vitamin D supplementation and musculoskeletal health // *Lancet Diabetes Endocrinol.* Elsevier Ltd, 2019. Vol. 7, № 2. P. 85.
 146. Macdonald H.M. 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. Vol. 33, № 8. P. 1464–1469.
 147. Reid I.R. 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. Vol. 282, № 5. P. 452–460.

148. Sanders K.M. et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial // *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2010. Vol. 303, № 18. P. 1815–1822.
149. Smith 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. Vol. 46, № 12. P. 1852–1857.
150. Kahwati L.C. et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2021. Vol. 325, № 14. P. 1443–1463.
151. Palacios C., Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol. Elsevier Ltd*, 2014. Vol. 144, № PART A. P. 138–145.
152. Cristina P., Lia K K., Juan Pablo P.-R. Vitamin D supplementation for women during pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. Vol. 7, № 7. P. CD008873.
153. Yu C.K.H. et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 118, № 1. P. 197–198.
154. Grant C.C. et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration // *Pediatrics*. 2014. Vol. 133, № 1.
155. Galior K., Grebe S., Singh R. Development of vitamin d toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: A review of case reports // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, № 8.
156. Dashant K. et al. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis // *Respir Med*. 2010. Vol. 104, № 4. P. 564–570.
157. Schlingmann K.P. et al. Mutations in CYP24A1 and Idiopathic Infantile Hypercalcemia // *The new engl J. of Med. Orig.* 2011. Vol. 365, № 5. P. 410–421.
158. Bolanowski M. 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. Vol. 64, № 6. P. 480–493.
159. Emma O Billington, Lauren A Burt, Marianne S Rose, Erin M Davison, Sharon Gaudet, Michelle Kan, Steven K Boyd D.A.H. Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial // *J Clin Endocrinol Metab.* 2020. Vol. 105, № 4. P. dgz212.
160. Пигарова Е.А. и соавт. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. 2016. Том. 62, № 4. С. 60–84.
161. Dawson-Hughes B. et al. IOF position statement : vitamin D recommendations for older adults // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21, № 7. P. 1151–1154.
162. Rusinska A. et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland-Recommendations of the Polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist c // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. Vol. 9, № MAY.

163. Giustina A. et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement from an International Conference // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 104, № 2. P. 234–240.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Руководители:

Дедов И.И. – д.м.н., академик РАН, президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, президент общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», главный внештатный специалист-эксперт эндокринолог Министерства здравоохранения России

Мельниченко Г.А. – д.м.н., академик РАН, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, председатель Московской ассоциации эндокринологов, вице-президент общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»

Авторы текста:

Белая Ж.Е. – д.м.н., заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», член общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу»

Дзеранова Л.К. – д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейрондокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»

Каронова Т.Л. – д.м.н., главный научный сотрудник, профессор кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ клинической эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»

Пигарова Е.А. – д.м.н., директор Института высшего и дополнительного профессионального образования, ведущий научный сотрудник отделения нейрондокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»

Поваляева А.А. – ассистент, врач-эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва; не является членом профессиональной ассоциации

Рожинская Л.Я. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения нейрондокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва; член президиума общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу», член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»

Суплотова Л.А. – д.м.н., профессор, главный внештатный эндокринолог Тюменской области, профессор кафедры терапии с курсами эндокринологии,

функциональной и ультразвуковой диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет" Минздрава России; вице-президент общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов»

Трошина Е.А. – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва; член общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», член Московской ассоциации эндокринологов

Конфликт интересов: авторы, эксперты и рецензенты не имели конфликта интересов при разработке данных клинических рекомендаций.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с дефицитом витамина D составлены в соответствии с требованиями о разработке клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, часть 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №103н от 28.02.2019г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-эндокринологи;
2. Врачи-ревматологи;
3. Врачи-травматологи-ортопеды;
4. Врачи-терапевты;
5. Врачи общей практики (семейные врачи);
6. Врачи-акушеры-гинекологи;
7. Врачи-нефрологи;
8. Врачи-гастроэнтерологи.

Настоящие рекомендации учитывают накопленный международный и российский опыт диагностики, лечения и профилактики дефицита витамина D и базируются на существующих клинических рекомендациях и консенсусах, среди которых клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D 2016 г. [160], нормы потребления кальция и витамина D Института медицины США 2010 г. [2], клинические рекомендации по диагностике,

лечению и профилактике дефицита витамина D Международного эндокринологического общества (The Endocrine Society) 2011 г. [3], рекомендации по витамину D у пожилых лиц Международного фонда остеопороза 2010 г. [161], рекомендации для женщин в постменопаузе и пожилых лиц Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита 2013 г. [57], рекомендации Национального общества по остеопорозу Великобритании 2014 г. [56], рекомендации Польского общества детской эндокринологии и диабета и экспертной группы с участием национальных специалистов-консультантов и представителей научных обществ 2018 г. [162], рекомендации Итальянской ассоциации клинических эндокринологов и итальянского отделения Американской ассоциации клинических эндокринологов 2018 г. [48], а также рекомендации рабочей группы Службы профилактики США (US Preventive Services Task Force) [47,150] и международные консенсусы экспертов 2017-2019 гг. [49,50,163].

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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 (УРР) 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 мета-анализа
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 мета-анализа
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 мета-анализа
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
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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)

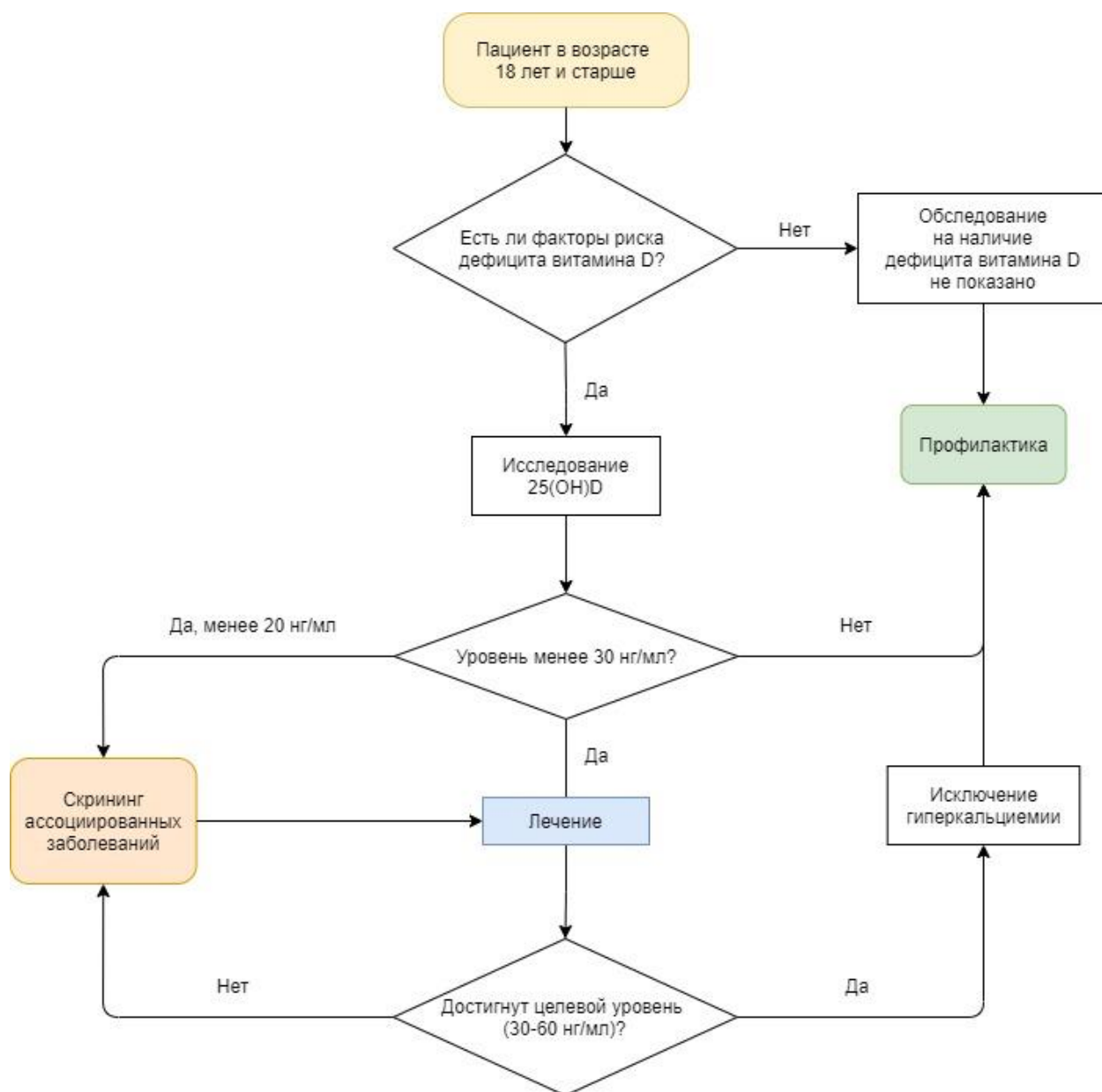
Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Актуальные инструкции по применению лекарственных препаратов размещены на официальном сайте Государственного реестра лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Витамин D является гормоном, хотя больше он известен как жирорастворимый витамин. Это означает, что он хранится в жировой ткани организма. Люди обычно получают витамин D под воздействием прямого солнечного света, который запускает выработку витамина D в коже.

Витамин D содержится в немногих продуктах. Одними из основных источников в пище являются молоко, яичные желтки и некоторые виды рыбы, такие как лосось и скумбрия. Витамин D также доступен в пищевых добавках.

Витамин D – единственный витамин, вырабатываемый Вашим организмом. Другие витамины, такие как А, В и С, поступают только из пищи и пищевых добавок.

Почему витамин D важен для здоровья костей?

Витамин D позволяет Вашему организму усваивать кальций. Кальций необходим для построения крепких, здоровых костей. Без достаточного количества витамина D и кальция кости могут не сформироваться должным образом в детстве и могут потерять массу, стать слабыми и легко ломаться в зрелом возрасте. Даже если Вы получаете достаточно кальция в своем рационе, Ваш организм не будет усваивать этот кальций, если Вы не получаете достаточно витамина D.

Вы, вероятно, не получаете достаточно витамина D, если:

- Вы проводите мало времени на солнце или используете сильный солнцезащитный крем;
- у Вас темная кожа;
- Вы старше 50 лет, это возраст, когда организм не способен эффективно вырабатывать и использовать витамин D;
- Вы имеете определенные медицинские состояния, при которых не происходит корректное усваивание витамина D, такие как болезни пищеварительной системы, нарушение работы печени или почек;
- Вы имеете избыточный вес, потому что витамин D может «запасаться» в жировых отложениях и быть менее доступным для нужд организма.

Рекомендуемая суточная доза витамина D, которую Вы можете принимать без анализов крови: от 800 до 1000 МЕ.

Вопросы, которые Вам следует задать врачу:

- Как узнать, достаточно ли моему организму витамина D?
- Должен ли я пройти тест на дефицит витамина D?
- Какой уровень витамина D должен быть у меня?
- Должен ли я принимать препараты витамина D?
- Что еще я могу сделать, чтобы мои кости были крепкими?

Приложение Г. Оценка достаточности кальция в рационе питания

Название на русском языке: Калькулятор кальция в рационе

Оригинальное название: IOF Calcium Calculator

Источник: <https://calciumcalculator.osteoporosis.foundation/>

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка достаточности кальция в рационе питания

Содержание: Для подсчета адекватности потребления кальция необходимо ответить на следующие вопросы:

- пол (мужской/женский)
- возраст (лет)
- наличие остеопороза или остеопении в анамнезе
- среднее недельное употребление продуктов и добавок (препараты кальция, молоко, молочные продукты, мясо, рыба, яйца, бобовые, крахмалистые продукты, фрукты, овощи, орехи, некоторые готовые блюда)

Ключ: при недостаточном употреблении кальция с пищей может быть рекомендовано расширение кальция в рационе или дополнительный прием содержащих кальций добавок.

Приложение Д. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к проекту клинических рекомендаций

Рецензия на проект клинических рекомендаций «Дефицит витамина D»

Фамилия И.О.:

Контактные данные:

Место работы:

Должность:

Дата заполнения:

1. Представленный проект КР «Дефицит витамина D» Вам понятен? ДА/НЕТ
2. Ваше отношение к значимости КР «Дефицит витамина D» для системы здравоохранения Российской Федерации:

3. Представленный проект КР «Дефицит витамина D» будет полезен (бесполезен) для практического здравоохранения, и в чем его польза (отсутствие пользы, вред)?

4. Представленный проект КР «Дефицит витамина D» соответствует (противоречит) законодательству Российской Федерации или (и) законодательству субъекта Российской Федерации) (если противоречит, то каким именно документам и в чём).

5. Представленный проект КР «Дефицит витамина D» соответствует (не соответствует) сложившейся типичной практике в здравоохранении Российской Федерации (если не соответствует, то в чём).

6. Укажите другие соображения, предложения:

7. В случае несогласия с отдельными положениями проекта КР «Дефицит витамина D» предложите свои варианты с указанием страницы и пункта, относительно которого предложены изменения (оформляется в соответствии с таблицей).

№ п/п	Номер страницы, название пункта	Приложение или замечание	Обоснование предложения или замечания	Источники литературы, подтверждающие предложения или замечания

Просим выслать Вашу рецензию на адрес kpigarova@gmail.com в срок до 5 октября 2021 г. включительно.

В соответствии со сложившейся международной практикой в случае отсутствия Вашей рецензии принимается решение о том, что Вы согласны со всеми пунктами представленного проекта.