

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ
ФГБУ «ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Москва 2015 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

РАБОЧАЯ ГРУППА	3
ЭКСПЕРТЫ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В ОБСУЖДЕНИИ И ОДОБРЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	3
РЕЦЕНЗЕНТЫ.....	4
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ПЕРЕРАСЧЕТ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ ЕДИНИЦАМИ ИЗМЕРЕНИЯ	6
МЕТОДОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	6
КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ.....	1
СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D	15
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ВИТАМИНА D ...	17
ВИТАМИН D У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН	24
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D	24
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D.....	28
ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D.....	29
ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D.....	32
ВНЕКОСТНЫЕ (НЕКЛАССИЧЕСКИЕ) ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D	32
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	34
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	61
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	62

РАБОЧАЯ ГРУППА:

Руководители:

Дедов И.И., профессор, академик РАН, Москва

Мельниченко Г.А., профессор, академик РАН, Москва

Авторы текста:

Пигарова Е.А., к.м.н., Москва

Рожинская Л.Я., д.м.н., профессор, Москва

Белая Ж.Е., д.м.н., Москва

Дзеранова Л.К., д.м.н., Москва

Каронова Т.Л., д.м.н. Санкт-Петербург

Ильин А.В., Москва

ЭКСПЕРТЫ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В ОБСУЖДЕНИИ И ОДОБРЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор, Москва

Вагапова Г.Р., д.м.н., профессор, Казань

Вербовой А.Ф., д.м.н., профессор, Самара

Волкова Н.И., д.м.н., профессор, Ростов-На-Дону

Гринева Е.Н., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург

Догадин С.А. д.м.н., профессор, Красноярск

Доскина Е.В., к.м.н., Москва

Древаль А.В., д.м.н., профессор, Москва

Илюхина О.Б., Оренбург

Маркина Н.В., к.м.н., Москва

Марченкова Л.А., к.м.н., Москва

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Москва

Мокрышева Н.Г., д.м.н., Москва

Моругова Т.В., д.м.н., Уфа

Некрасова М.Р., д.м.н., профессор, Тюмень

Панюшкина Г.М., к.м.н., Воронеж

Середина Г.Н., Самара

Суплотова Л.А., д.м.н., профессор, Тюмень

Тюльпаков А.Н., д.м.н., Москва

Хамнуева Л.Ю., д.м.н., профессор, Иркутск

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Алексеева Л.И., д.м.н., Москва

Родионова С.С., д.м.н., профессор, Москва

Фадеев В.В., д.м.н., профессор, Москва

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1,25(OH)₂D – 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол)

25(OH)D - 25-гидроксивитамин D (кальцидиол)

FGF23 - фактор роста фибробластов 23

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

МЕ – международная единица

МПК – минеральная плотность кости

ПТГ – паратиреоидный гормон

РКИ – рандомизированные клинические исследования

УФ – ультрафиолет

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

СПЯ – синдром поликистозных яичников

РАЭ - Российская ассоциация эндокринологов

IOF – International osteoporosis foundation - Международный фонд остеопороза

ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) - Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита

The Cochrane Library (Кохрановская библиотека) - электронная база данных систематических обзоров, контролируемых испытаний, основанную на принципах доказательной медицины

EMBASE - база данных статей биомедицинской направленности

MEDLINE - база данных статей биомедицинской направленности

E-library (Электронная библиотека) - база данных отечественных научных публикаций

ПЕРЕРАСЧЕТ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ ЕДИНИЦАМИ ИЗМЕРЕНИЯ

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

Доза колекальциферола: 1 МЕ = 40 мкг

МЕТОДОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Методы, использованные для сбора /селекции доказательств: поиск в электронных базах данных по ключевым словам, связанным с витамином D и соответствующими разделами клинических рекомендаций. Оценка качества и релевантности найденных источников (Agree).

В основу клинических рекомендаций положены существующие консенсусы и рекомендации: рекомендации по витамину D Международного фонда остеопороза 2010 года [1], нормы потребления кальция и витамина D Института медицины США 2010 года [2], клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D Международного эндокринологического общества (The Endocrine Society) 2011 года [3], рекомендации для швейцарской популяции Федеральной комиссии по питанию 2011 года [4], рекомендации Общества исследования костей и минерального обмена Испании 2011 года [5], и рекомендаций для женщин в постменопаузе и пожилых лиц Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита 2013 года [6], рекомендации Национального общества по остеопорозу Великобритании 2014 года [7], а также эпидемиологические данные и научные работы по данной проблематике, опубликованные в Российской Федерации [8-19].

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, e-library. Глубина поиска составляла до 15 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

Уровни доказательности

Уровень	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования с достаточной статистической мощностью для искомого результата. Мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований.
II (2)	Проспективные рандомизированные исследования с ограниченным количеством данных. Мета-анализы исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Проспективные диагностические исследования. Хорошо организованные исследования «случай-контроль».
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений.
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные.

Классы рекомендаций

Класс	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).	Метод/терапия первой линии <i>или</i> в сочетании со стандартной методикой/терапией.
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности; имеется как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском.	Метод/терапия второй линии <i>или</i> при отказе, противопоказании, <i>или</i> неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений.
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности, но имеется как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском, <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске.	Нет возражений против данного метода/терапии <i>или</i> рекомендовано при отказе, противопоказании, <i>или</i> неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов.
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском.	Рекомендация основана на мнении экспертов, нуждается в проведении исследований.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств изучалась методология исследований. Результат влиял на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияло на силу, вытекающих из неё рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на доказательность и приемлемость результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников (материалов), используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

Особое внимание уделялось анализу оригинальных статей, мета-анализов, систематических анализов и обзоров, изданных позднее 2006 года.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Методики валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами.

Экспертов просили прокомментировать, в том числе, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (I, II, III, IV) и индикаторы доброкачественной практики приводятся при изложении текста рекомендаций.

Консультации и экспертная оценка

Проект клинических рекомендаций выносился на обсуждение среди специалистов профессорско-преподавательского состава, организаторов здравоохранения в области эндокринологии и практических специалистов в

форме заочного обсуждения, а также обсуждался в рамках экспертных советов Российской Ассоциации Эндокринологов, состоящих из ведущих специалистов регионов Российской Федерации 22.10.2014, 28.10.2014.

Клинические рекомендации были одобрены Российской ассоциацией по остеопорозу (РАОП), Ассоциацией ревматологов России (АРР), Ассоциацией травматологов-ортопедов России (АТОР), Российской ассоциацией по менопаузе (РАМ).

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Утверждение клинических рекомендаций

Данные клинические рекомендации утверждены 27.02.2015 на заседании «Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринопатий» в рамках VII Всероссийского диабетологического конгресса.

Конфликт интересов

У авторов и экспертов не было конфликта интересов при создании клинических рекомендаций.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

1. Диагностика

- 1.1.** Широкий популяционный скрининг дефицита витамина D не рекомендуется. Скрининг на дефицит витамина D показан только пациентам, имеющим факторы риска его развития (Таб. 5). (Уровень доказательности **A I**)
- 1.2.** Оценка статуса витамина D должна проводиться путем определения уровней 25(OH)D в сыворотке крови надежным методом. Рекомендуется проверка надежности используемого в клинической практике метода определения 25(OH)D относительно международных стандартов (DEQAS, NIST). При определении уровней 25(OH)D в динамике рекомендуется использование одного и того же метода. Определение 25(OH)D после применения препаратов нативного витамина D в лечебных дозах рекомендуется проводить через как минимум три дня с момента последнего приема препарата. (Уровень доказательности **A II**)
- 1.3.** Дефицит витамина D определяется как концентрация 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность - концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), адекватные уровни - более 30 нг/мл (75 нмоль/л). Рекомендуемые целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D - 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л). (Таб. 3). (Уровень доказательности **A I**)
- 1.4.** Измерение уровня 1,25(OH)₂D в сыворотке крови для оценки статуса витамина D не рекомендуется, но применимо с одновременным определением 25(OH)D при некоторых заболеваниях, связанных с врожденными и приобретенными нарушениями метаболизма витамина D и фосфатов, экстраренальной активностью фермента 1α-гидроксилазы (например, при гранулематозных заболеваниях) (Таб. 5). (Уровень доказательности **A II**)

2. Профилактика

- 2.1. Рекомендуемыми препаратами для профилактики дефицита витамина D являются колекальциферол (D₃) и эргокальциферол (D₂). (Уровень доказательности **В I**)
- 2.2. Лицам в возрасте 18-50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 600-800 МЕ витамина D в сутки. **В I**
- 2.3. Лицам старше 50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800-1000 МЕ витамина D в сутки. (Уровень доказательности **В I**)
- 2.4. Беременным и кормящим женщинам для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800-1200 МЕ витамина D в сутки. (Уровень доказательности **В I**)
- 2.5. Для поддержания уровня 25(ОН)D более 30 нг/мл может потребоваться потребление не менее 1500-2000 МЕ витамина D в сутки. (Уровень доказательности **A I**)
- 2.6. При заболеваниях/состояниях, сопровождающихся нарушением всасывания/метаболизма витамина D (Таб.5), рекомендуется прием витамина D в дозах в 2-3 раза превышающих суточную потребность возрастной группы. (Уровень доказательности **В I**)
- 2.7. Без медицинского наблюдения и контроля уровня 25(ОН)D в крови не рекомендуется назначение доз витамина D более 10 000 МЕ в сутки на длительный период (> 6 месяцев). (Уровень доказательности **В I**)

3. Лечение

- 3.1. Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D₃). (Уровень доказательности **A I**)
- 3.2. Лечение дефицита витамина D (уровень 25(ОН)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. 7). (Уровень доказательности **В I**)

3.3. Коррекция недостатка витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови 20-29 нг/мл) у пациентов из групп риска костной патологии рекомендуется с использованием половинной суммарной насыщающей дозы колекальциферола равной 200 000 МЕ с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (Таб. 7). (Уровень доказательности **В II**)

3.4. У пациентов с ожирением, синдромами мальабсорбции, а также принимающих препараты, нарушающие метаболизм витамина D, целесообразен прием высоких доз колекальциферола (6 000-10 000 МЕ/сут) в ежедневном режиме. (Уровень доказательности **В II**)

4. Дополнительные рекомендации

4.1. Всем лицам рекомендуется адекватное возрасту потребление кальция с пищей. При недостаточном потреблении кальция с продуктами питания необходимо применение добавок кальция для обеспечения суточной потребности в этом элементе. (Уровень доказательности **А I**)

4.2. Мы рекомендуем применение активных метаболитов витамина D и их аналогов у пациентов с установленным нарушением метаболизма витамина D по абсолютным и относительным показаниям (Таб. 9). Активные метаболиты витамина D и их аналоги могут назначаться только под врачебным контролем уровней кальция в крови и моче. В виду потенциальной возможности развития гиперкальциемии/гиперкальциурии, с осторожностью следует назначать активные метаболиты витамина D и их аналоги одновременно с препаратами нативного витамина D, содержащими дозу колекальциферола выше профилактической (более 800-1000 МЕ в сутки). (Уровень доказательности **А I**)

СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов. Он естественным образом присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания, а синтез в организме человека возможен только в определенных условиях, когда ультрафиолетовые (УФ) лучи солнечного света попадают на кожу. Витамин D, получаемый из продуктов питания (Таб. 1) и в виде пищевых добавок, а также образующийся при пребывании на солнце, биологически инертен. Для активации и превращения в активную форму D-гормона $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ в организме должен пройти два процесса гидроксирования.

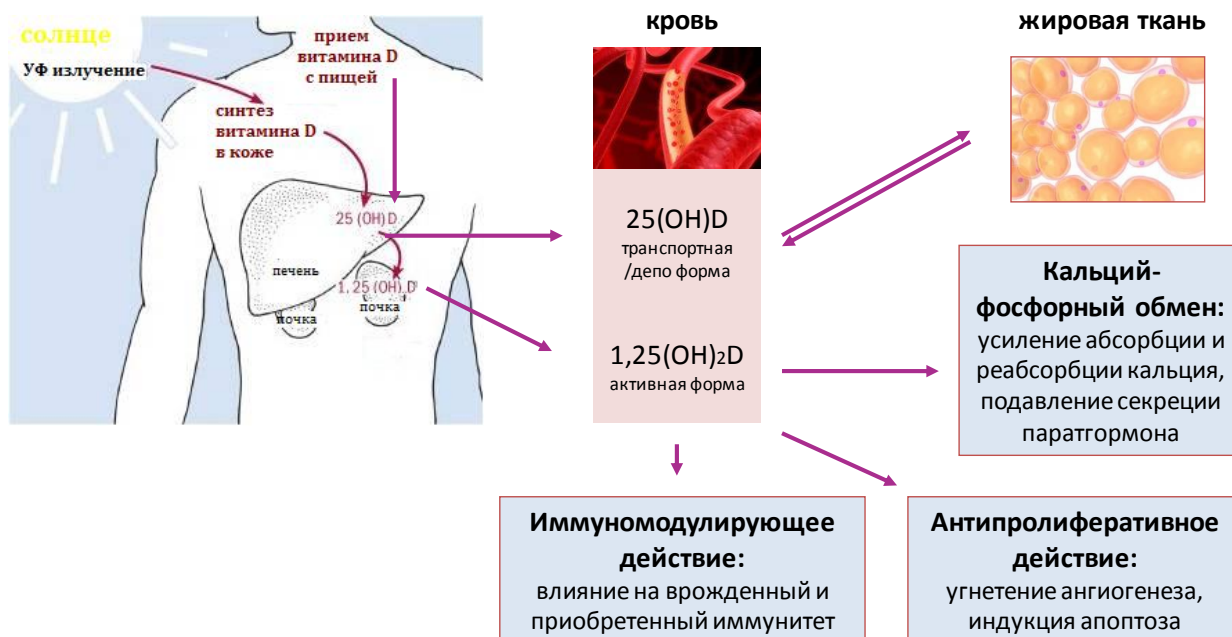
Таблица 1. Источники витамина D в пище. Составлено на основании [1,3,4].

Естественные пищевые источники	МЕ витамина D (D ₂ или D ₃)
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

Естественные пищевые источники	МЕ витамина D (D ₂ или D ₃)
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт
Сыр	44 МЕ на 100 г
Говяжья печень	45-15 МЕ на 100 г

Первый этап гидроксилирования происходит в печени и превращает витамин D в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], также известный как кальцитриол (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] [2]. Уровни кальцитриола в крови определяются большей частью активностью CYP27B1 в почках, находящейся под контролем паратиреоидного гормона (ПТГ), и жёстко регулируются отрицательной обратной связью, которая замыкается ингибированием CYP27B1 высокими концентрациями самого кальцитриола и фактора роста фибробластов 23 (FGF23). Ограничению образования активной формы витамина способствует стимуляция фермента CYP24A1 (24-гидроксилазы), который превращает кальцитриол в неактивную, водорастворимую форму кальцитроевой кислоты, в дальнейшем выводимой из организма с желчью. FGF23, секретируемый преимущественно остеоцитами, т.е. костной тканью, способствует активации 24-гидроксилазы в ответ на высокие концентрации D-гормона и повышение концентрации фосфора в крови [20].

Рисунок 1. Метаболизм витамина D в организме и его основные биологические функции [20].



БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ВИТАМИНА D

Витамин D способствует абсорбции кальция в кишечнике и поддерживает необходимые уровни кальция и фосфатов в крови для обеспечения минерализации костной ткани и предотвращения гипокальциемической тетании. Он также необходим для роста костей и процесса костного ремоделирования, т.е. работы остеобластов и остеокластов. Достаточный уровень витамина D предотвращает развитие рахита у детей и остеомалации у взрослых. Вместе с кальцием витамин D также применяется для профилактики и в составе комплексного лечения остеопороза [2,20,21].

Согласно мнению ряда исследователей, функции витамина D не ограничены только контролем кальций-фосфорного обмена, он также влияет и на другие физиологические процессы в организме, включающие модуляцию клеточного роста, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление [4,20]. Экспрессия большого количества генов, кодирующих белки, участвующие в пролиферации, дифференцировке и апоптозе, регулируется

витамином D. Многие клетки имеют рецепторы к витамину D, а в некоторых тканях присутствует собственная 1 α -гидроксилаза для образования активной формы D-гормона, и они могут локально генерировать высокие внутриклеточные концентрации 1,25(OH)₂D для своих собственных целей функционирования без увеличения его концентрации в общей кровотоке [4].

Эксперты Международного эндокринологического общества провели анализ доказательной базы по внескелетным эффектам витамина D и возможностям его применения для профилактики или лечения заболеваний, не связанных с фосфорно-кальциевым или костным метаболизмом. Систематизированные результаты данного анализа представлены в таблице 2. Однако следует отметить, что доказательная база, лежащая в основе некоторых выводов и практических рекомендаций, ограничена работами с применением сравнительно низких доз витамина D, что не всегда было достаточно для достижения уровней 25(OH)D в крови более 30 нг/мл.

Таблица 2. Внескелетные эффекты витамина D (составлено на основании [22, 23]).

Орган, система или заболевание	Эффекты витамина D
Кожа и волосяные фолликулы	<p>D-гормон обладает антипролиферативным эффектом на кератиноциты. При дефекте рецептора к витамину D у животных резко возрастает риск малигнизации кожи под воздействием УФ.</p> <p>Влияет на обновление волосяных фолликулов через рецептор к витамину D.</p> <p>Оправдано применение витамина D при пролиферативных заболеваниях кожи, например, псориазе, но нет рандомизированных</p>

Орган, система или заболевание	Эффекты витамина D
	контролируемых исследований, доказывающих его преимущество по сравнению с другими препаратами.
Ожирение, сахарный диабет 2 типа	<p>На клеточном уровне и в рамках нормальной физиологии эффекты витамина D при этих заболеваниях не являются абсолютно доказанными. Хотя дефицит витамина D повсеместно наблюдается при ожирении и диабете 2 типа, причинно-следственная связь не вполне установлена.</p> <p>Нет оснований рекомендовать витамин D для лечения или предупреждения ожирения и/или сахарного диабета. Однако влияние дефицита витамина D у этих пациентов на костную ткань должно, несомненно, учитываться, и дефицит необходимо компенсировать.</p>
Диабетическая нефропатия	<p>Важным аспектом плеiotропного действия витамина D является взаимодействие с компонентами ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Проведенные исследования по комбинации блокаторов ангиотензиновых рецепторов 1 типа и аналогов витамина D демонстрируют нивелирование молекулярных и клинических маркеров диабетической нефропатии, снижении протеинурии, высокого артериального давления, воспаления и фиброза.</p> <p>Витамин D представляет собой мощный отрицательный эндокринный регулятор экспрессии ренина. Многими работами было показано, что</p>

Орган, система или заболевание	Эффекты витамина D
	<p>дефицит витамина D это новый фактор риска прогрессирования болезни почек, но пока еще убедительно не продемонстрировано, что он способен продлить время до наступления терминальной почечной недостаточности.</p> <p>Этот вопрос остается открытым до получения результатов контролируемых клинических исследований.</p>
<p>Падения у пожилых пациентов</p>	<p>Есть достаточно данных, свидетельствующих о том, что у пожилых людей с дефицитом витамина D (<20 нг/мл) добавки нативного витамина D снижают риск падений. Добавки витамина D вместе с кальцием в этом случае могут быть эффективны.</p> <p>Компенсация дефицита витамина D может нести дополнительную пользу в плане снижения риска падений у пожилых пациентов.</p> <p>Оправдано выделение пациентов с высоким риском падений и проведение дальнейших исследований для подбора оптимального режима дозирования витамина D в этой популяции пациентов.</p>
<p>Злокачественные новообразования</p>	<p>Несмотря на биологическое обоснование возможной роли витамина D в предупреждении злокачественных новообразований, существующие доказательства в клинике разноречивы и не могут привести к единому выводу. Наиболее полные данные по раку толстого кишечника и слабые доказательства в отношении других злокачественных новообразований.</p>

Орган, система или заболевание	Эффекты витамина D
	<p>Пока нет оснований рекомендовать средние или высокие дозы витамина D для предупреждения или в комплексной терапии злокачественных новообразований.</p> <p>Исследования в этой области продолжаются.</p>
Сердечно-сосудистые заболевания	<p>Рецепторы и метаболизирующие ферменты витамина D экспрессируются в артериальных сосудах, сердце и практически всех клетках и тканях, имеющих отношение к патогенезу сердечно-сосудистых заболеваний. На животных моделях показаны антиатеросклеротическое действие, супрессия ренина и предупреждение повреждения миокарда и др. Низкие уровни витамина D у человека связаны с неблагоприятными факторами риска сердечно-сосудистой патологии, такими как сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, и являются предикторами сердечно-сосудистых катастроф в т.ч. инсультов.</p> <p>Результаты интервенционных исследований несколько противоречивы и не позволяют с уверенностью судить о положительном влиянии витамина D на риск возникновения и течение сердечно-сосудистых болезней.</p> <p>Нет оснований назначать добавки витамина D для снижения кардиоваскулярного риска. Однако дальнейшие исследования в этой области перспективны.</p>

Орган, система или заболевание	Эффекты витамина D
Иммунная система	<p>Огромное количество доказательств <i>in vitro</i> и <i>ex vivo</i> свидетельствует об активации рецептора к витамину D на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и лимфоцитах, что важно для контроля как врожденного, так и приобретенного иммунитета.</p> <p>Витамин D является важным звеном гомеостаза иммунной системы: предотвращает аутоиммунные заболевания (сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительные болезни кишечника и др.) и снижает риск инфекций (туберкулез, ОРВИ, ВИЧ, гепатит С и др.)</p> <p>Есть данные о применении нативного витамина D для повышения его локальной активации в моноцитах-макрофагах при различных иммуно-опосредованных заболеваниях.</p> <p>Однако четких рекомендаций в настоящее время нет.</p>
Репродуктивное здоровье	<p>Роль витамина D в репродуктивной функции подтверждается экспрессией его рецептора в яичниках, эндометрии, плаценте, яичках, сперматозоидах и гипофизе. Дефицит витамина D связан с риском развития синдрома поликистозных яичников (СПЯ), снижением эффективности кломифена цитрата, снижением количественных и качественных характеристик спермы.</p> <p>Данные по эффективности витамина D в лечении СПЯ противоречивы, РКИ отсутствуют. Применение</p>

Орган, система или заболевание	Эффекты витамина D
	<p>витамина D у мужчин связано с повышением уровней тестостерона крови.</p> <p>Требуются дальнейшие исследования для детализации механизмов влияния витамина D на репродуктивную сферу.</p>
<p>Беременность и ранний младенческий возраст</p>	<p>Исследования свидетельствуют, что дефицит витамина D во время беременности ассоциирован с неблагоприятными исходами беременности: повышенный риск преэклампсии, инфекций, преждевременных родов, кесарева сечения, гестационного диабета. Оптимальная конверсия витамина D в 1,25(OH)₂D во время беременности достигается при уровне 25(OH)D более 40 нг/мл.</p> <p>РКИ демонстрируют снижение частоты осложнений беременности у пациенток, получающих высокие дозы витамина D. У женщин, получающих витамин D, снижен риск дефицита витамина D (рахита) у ребенка.</p> <p>Хотя и общепризнано, что беременность и лактация представляют собой состояния с повышенной потребностью в витамине D, но четких рекомендаций по адекватному восполнению в настоящее время нет.</p>
<p>Деменция</p>	<p>Болезнь Альцгеймера и другие формы деменции – тяжелое бремя для семьи и для общества, против которых в настоящее время нет эффективных средств. Как показывают исследования, витамин D может представлять защиту пожилых пациентов</p>

Орган, система или заболевание	Эффекты витамина D
	<p>против нейродегенеративных заболеваний. Рецепторы витамина D и 1α-гидроксилаза широко распространены во всех отделах головного мозга, влияя на когнитивные функции гиппокампа. Витамин D способствует фагоцитозу амилоидных бляшек, регуляции нейротрофинов, при низких уровнях витамина D риск снижения когнитивной функции и деменции повышается. Несмотря на существенный прогресс наших знаний в данном направлении действия витамина D, в настоящее время нет возможности формулирования отдельных рекомендаций по приему витамина D для профилактики деменции.</p>

ВИТАМИН D У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Поскольку в исследованиях по витамину D не выявлены какие-либо значимые гендерные различия его метаболизма и действия, рекомендации по дозам и способам дозирования у обоих полов не отличаются.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D

Сывороточная концентрация 25(OH)D является лучшим показателем статуса витамина D, поскольку отражает суммарное количество витамина D, производимого в коже и получаемого из пищевых продуктов и пищевых добавок (витамин D в виде монопрепарата или мультивитаминных и витаминно-минеральных комплексов), и имеет довольно продолжительный период полураспада в крови - порядка 15 дней [23]. В то же время

целесообразно принимать во внимание, что концентрация 25(OH)D в сыворотке крови все же напрямую не отражает запасы витамина D в тканях организма.

В отличие от 25(OH)D, активная форма витамина D, 1,25(OH)₂D, не является индикатором запасов витамина D, поскольку имеет короткий период полураспада (менее 4 часов) и жестко регулируется ПТГ, FGF23 в зависимости от содержания кальция и фосфора [23]. Концентрация 1,25(OH)₂D в сыворотке крови обычно не снижается до тех пор, пока дефицит витамина D не достигнет критических значений [3,21].

Существуют некоторые разногласия среди экспертов относительно разделительных точек, определяющих дефицит и недостаточность витамина D для здоровья костной системы. В некоторых случаях для оценки референсного интервала использовался анализ уровней витамина D у здоровой популяции с расчетом 95-го перцентиля. Однако ввиду высокой распространенности дефицита витамина D этот метод не является оправданным. Значительно более обоснован анализ биопсий костной ткани с определением уровня минерализации с оценкой содержания витамина D, при котором минерализация не нарушена, но данная методика не может иметь массовое применение в виду своей инвазивности. Именно определение уровня паратгормона позволяет оценить тот уровень витамина D, при котором блокируется избыточная секреция паратгормона. В таблице 3 суммированы мнения авторитетных организаций различных стран.

Дефицит витамина D, включая мнение экспертов Международного эндокринологического общества [1], определяется как уровни 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл. Многие эксперты [1,4,5] считают, что уровни между 20-30 нг/мл должны расцениваться как "недостаточность" витамина D, а оптимальный уровень - более 30 нг/мл, особенно для пожилых пациентов (Таб. 3 и 4). Это основано на исследованиях, которые показали, что значения

25(OH)D в зоне более 30 нг/мл ассоциированы со снижением переломов и падений у пожилых [4].

Предрасполагающими для развития рахита и остеомалации являются уровни 25(OH)D менее 10 нг/мл, и, особенно, менее 5 нг/мл. У многих пациентов с такими низкими показателями 25(OH)D, тем не менее, вторичный гиперпаратиреоз не развивается. Предполагается, что низкое потребление кальция является одним из возможных факторов, влияющих на развитие клинических проявлений костной патологии на фоне дефицита витамина D [24,25].

Таблица 3. Классификация дефицита, недостаточности и оптимальных уровней витамина D по мнению различных международных профессиональных организаций.

Наименование профессиональной организации	Дефицит витамина D	Недостаточное содержание витамина D	Достаточное содержание витамина D
Институт медицины США[2]	< 12 нг/мл (< 30 нмоль/л)	12-20 нг/мл (30-50 нмоль/л)	≥20 нг/мл (≥50 нмоль/л)
Международное эндокринологическое общество (клинические рекомендации) 2011 год [3]	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л)	≥ 30 нг/мл (≥75 нмоль/л)
Федеральная комиссия по питанию Швейцарии [4]	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л)	≥ 30 нг/мл (≥75 нмоль/л)
Испанское общество исследования костей и минерального обмена 2011[5]	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л)	≥ 30 нг/мл (≥75 нмоль/л)
Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита	< 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л) В некоторых случаях и для достижения максимального

Наименование профессиональной организации	Дефицит витамина D	Недостаточное содержание витамина D	Достаточное содержание витамина D
(ESCEO) при поддержке Международного фонда остеопороза (IOF) 2013 год [6]			эффекта (↓ переломы, падения, летальность) > 75 нмоль/л (> 30 нг/мл)
Национальное общество остеопороза Великобритании (практические рекомендации) 2013 год [7]	<12 нг/мл (< 30 нмоль/л)	12-20 нг/мл (30-50 нмоль/л)	> 20 нг/мл (> 50 нмоль/л)

Таблица 4. Интерпретация концентраций 25(ОН)D, принимаемая Российской Ассоциацией Эндокринологов.

Классификация	Уровни 25(ОН)D в крови нг/мл (нмоль/л)	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	< 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)	Повышенный риск рахита, остеомалации, вторичного гиперпаратиреоза, миопатии, падений и переломов
Дефицит витамина D	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	≥ 20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л)	Низкий риск потери костной ткани и вторичного гиперпаратиреоза, нейтральный эффект на падения и переломы
Адекватные уровни витамина D	≥30 нг/мл* (≥75 нмоль/л)	Оптимальное подавление паратиреоидного гормона и потери костной ткани, снижение падение и переломов на 20%

Классификация	Уровни 25(ОН)D в крови нг/мл (нмоль/л)	Клинические проявления
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>150 нг/мл (>375 нмоль/л)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия
* - рекомендуемый референсный интервал для лабораторий 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л)		

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Недостаточность витамина D, как определяемая уровнями 25(ОН)D менее 30 нг/мл, так и менее 20 нг/мл, имеет широкое распространение во всем мире [25]. Например, распространённость уровней менее 30 нг/мл у женщин в постменопаузе составляет 50% в Тайланде и Малазии, 75% в США, 74-83,2% в России, 90% в Японии и Южной Корее [9,17,25,26]. Выраженный дефицит витамина D, определяемый уровнем менее 10 нг/мл, очень распространен на Ближнем Востоке и Южной Азии, где средние уровни колеблются от 4 до 12 нг/мл [26,27]. Высокая частота субоптимальных уровней 25(ОН)D у пожилых мужчин и женщин во всем мире поднимает вопросы возможности предотвращения многих случаев падений и переломов с помощью насыщения витамином D. Беременные и кормящие женщины, принимающие пренатальные витаминные комплексы и препараты кальция, все равно остаются в зоне риска дефицита витамина D [28,29,30].

В настоящее время недостаточность, а в большей степени дефицит 25(ОН)D представляют собой пандемию, затрагивающую преобладающую часть общей популяции, включая детей и подростков, взрослых, беременных и кормящих женщин, женщин в менопаузе, пожилых людей. Важно отметить, что в

последней группе при наличии остеопоротического перелома распространенность витамина D может достигать 100% [24,25,26].

Такая же ситуация происходит в Российской Федерации, что может наблюдаться из различных исследований, проведенных в стране. Как и во многих странах мира, недостаточность уровней витамина D характерна для всех возрастных групп [10,11,12,13,14,15,17,18,31].

ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Вклад в развитие дефицита 25(OH)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 [32]. 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 [33,34].

Недостаток питательных веществ, как правило, является результатом неадекватного их поступления с пищей, нарушения всасывания, повышенной потребности, невозможности правильного использования витамина D или повышения его деградации. Дефицит витамина D может возникнуть при потреблении в течение длительного времени витамина D ниже рекомендованного уровня, когда воздействие солнечного света на кожу ограничено или нарушается образование активной формы витамина D в почках, а также при недостаточном всасывании витамина D из желудочно-кишечного тракта [35].

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 [2]. 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% [36,37], делают его малоэффективным. Рахит больше распространен среди выходцев из Азии, Африки и Ближнего Востока, возможно, из-за генетических различий в метаболизме витамина D или культурных особенностей, которые уменьшают воздействие солнечных лучей на кожу [26,38].

Увеличение числа лиц с избыточной массой тела приводит к повышению распространенности дефицита витамина D, что связывают с его депонированием в подкожно-жировой клетчатке и недоступностью для центрального кровотока [2,39].

Другими причинами дефицита витамина D являются нарушение переваривания и всасывания жиров при различных синдромах мальабсорбции, в том числе у пациентов после бариатрических операций, а также потеря витамина D с мочой в комплексе со связывающим его белком при нефротическом синдроме [2,3,40,41,42]. Также некоторые лекарственные препараты оказывают значимое влияние на метаболизм витамина D в организме, и связаны с его повышенной деградацией в неактивные формы [43]. Напротив, при хронических гранулематозных заболеваниях и первичном гиперпаратиреозе наблюдается повышенное превращение 25(OH)D в 1,25(OH)₂D, что приводит к повышенному расходу запасов витамина [3,44,45].

Таким образом, выделены группы риска дефицита витамина D, которые представлены в таблице 5.

Таблица 5. 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	Взрослые с ИМТ 30 кг/м ² и более Пациенты после бариатрических операций
Беременные и кормящие женщины, имеющие факторы риска или не желающие принимать профилактически препараты витамина D	Беременные женщины с темной кожей, ожирением, гестационным сахарным диабетом, минимальным нахождением на солнце, беременные женщины, не получающие добавки витамина D
Дети и взрослые с темным оттенком кожи	Жители или выходцы из Азии, Индии, Африки
Хроническая болезнь почек	СКФ <60 мл/мин
Печеночная недостаточность	стадии II-IV
Синдромы мальабсорбции	Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия) Бариатрические операции Радиационный энтерит Муковисцидоз
Гранулематозные заболевания	Саркоидоз Туберкулез Гистоплазмоз Бериллиоз Кокцидиомикоз
Прием лекарственных препаратов	Глюкокортикоиды Антиретровирусные препараты Противогрибковые препараты Холестирамин Противоэпилептические препараты

ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Дефицит витамина D, прежде всего, сказывается на нарушении кальций-фосфорного и костного обменов. Поскольку в норме витамин D повышает всасывание кальция в кишечнике, его недостаток приводит к увеличению уровня ПТГ, вторичному гиперпаратиреозу, который поддерживает нормальный уровень кальция за счет мобилизации его из скелета. ПТГ повышает активность остеокластов, и тем самым приводит к снижению МПК, остеопении и остеопорозу [3,46,47,48,49]. 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 [50,51].

Дефицит витамина D приводит к миопатии, что может проявляться мышечной слабостью, особенно в проксимальных группах мышц, трудностями при ходьбе, поддержании равновесия и склонностью к падениям, что закономерно увеличивает риск переломов [52,53].

ВНЕКОСТНЫЕ (НЕКЛАССИЧЕСКИЕ) ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Наблюдательные и эпидемиологические исследования показали, что смертность от онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета повышается с удаленностью региона проживания пациентов от экватора [54,55] и что выживание при различных видах онкологических заболеваний выше летом, чем зимой [56,57]. Это вызвало предположение о наличии связи между данными заболеваниями и уровнем инсоляции, а также уровнем обеспеченности витамином D. Известно, что 25(OH)D гидроксилируются во многих клетках в активную форму 1,25(OH)₂D, которая действует локально,

индуцируя клеточную дифференцировку и ангиогенез и подавляя инвазивный клеточный рост [4].

Всемирная организация здравоохранения опубликовала в 2008 году обзор на тему связи витамина D и раковых заболеваний и стала инициатором нескольких исследований на эту тему [58]. К настоящему времени получены данные об увеличении риска рака молочной железы, толстого кишечника, простаты, эндометрия, яичников, пищевода, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почек, ходжкинской и неходжкинской лимфом на фоне дефицита витамина D [59,60].

Примечательно, что в двойном слепом рандомизированном исследовании, показано значимое снижение на 60% общего онкологического риска среди 1179 здоровых женщин в постменопаузе, получавших лечение витамином D и кальцием, в сравнении с плацебо в течение 4-летнего периода наблюдения [61]. Оптимальными уровнями 25(OH)D в сыворотке крови для профилактики онкологических заболеваний по данным исследований являются 40-60 нг/мл (100-150 нмоль/л) [62].

Все больше исследований показывают, что витамин D может играть определенную роль в профилактике и лечении сахарного диабета 1 типа [63], нарушении толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности [64], сахарного диабета 2 типа [18,65], гипертензии [18,66], рассеянного склероза [67], ревматоидного артрита [68], ОРЗ и ОРВИ [69], туберкулеза [70], воспалительных заболеваний кишечника [71,72] и других заболеваний. Однако большая часть результатов в этой области получена в исследованиях *in vitro*, на животных моделях и в эпидемиологических исследованиях, а не РКИ, которые признаны наиболее доказательными.

Конечно, наличие ассоциации не является доказательством причинно-следственной связи, и, в силу этого, влияние витамина D на здоровье еще долгое время будет активно обсуждаться. Результаты одного из мета-анализов продемонстрировали, что использование витамина D связано со статистически

значимым снижением общей смертности от всех причин [73,74], но повторный анализ данных с попыткой выделения самостоятельного влияния витамина D от сопутствующего приема препаратов кальция не подтвердил достоверности такой ассоциации [75].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика

1.1. Широкий популяционный скрининг дефицита витамина D не рекомендуется. Скрининг на дефицит витамина D показан только пациентам, имеющим факторы риска его развития (Таб. 5). (Уровень доказательности A I)

Проведение популяционного скрининга, направленного на выявление недостатка витамина D не рекомендуется в виду отсутствия доказательной базы по положительному влиянию такого скрининга и его высокой стоимости, особенно в отношении предотвращения неблагоприятных исходов на здоровье человека. Мы рекомендуем проведение скрининга среди лиц с высоким риском развития дефицита витамина D (Таб. 5).

1.2. Оценка статуса витамина D должна проводиться путем определения уровня общего 25(ОН)D в сыворотке крови надежным методом. Рекомендуется проверка надежности используемого в клинической практике метода определения 25(ОН)D относительно международных стандартов (DEQAS, NIST). При определении концентрации 25(ОН)D в динамике рекомендуется использование одного и того же метода. Определение 25(ОН)D после применения препаратов нативного витамина D в лечебных дозах рекомендуется проводить через как минимум три дня с момента последнего приема препарата. (Уровень доказательности A II)

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови является лучшим индикатором для мониторинга статуса витамина D, ввиду того, что это основная форма витамина D в циркуляции, имеет длительное время полужизни порядка 2-3 недель, отражает как поступление витамина D с пищей, приемом нативных препаратов витамина D, так и синтезированного в коже под воздействием УФ облучения [2].

В настоящее время доступны несколько методов определения уровней 25(OH)D, но существует значительная вариабельность, как между различными методами, так и лабораториями, использующими одинаковые методы [76,77]. Выбор между методами различается в различных странах и между лабораториями, что может отражать вклад не только в географическую вариабельность, но также и в присущую вариабельность методов, что ограничивает сравнительный анализ статуса витамина D между популяциями [78].

Различия между методами приводят к невозможности использования одной универсальной точки определения достаточных уровней 25(OH)D, требуя либо стандартизации метода относительно международного стандарта, либо разработки референсных значений с учетом влияния витамина D на биологические маркеры (например, ПТГ).

Влияние вариабельности внутри и между методами на актуальность и применимость руководств и клинических рекомендаций, как на популяционном, так и на индивидуальном уровне, более чем существенно. Клиницисты должны быть осведомлены о факте вариабельности и невозможности сравнения результатов определения 25(OH)D, поскольку не понятно, какой метод дает наиболее точные результаты. Вариабельность метода определено представляет собой проблему, которая ранее уже существовала в определении липидов, гликированного гемоглобина и других биохимических показателей, и

была решена через мировые усилия по их стандартизации (www.ngsp.org).

С 1995 года функционирует международная программа стандартизации определения витамина D - **DEQAS** (www.deqas.org), которая действует, с одной стороны, как единый внешний контроль и центр методической поддержки участвующих в проекте лабораторий, а с другой стороны, как исследовательская база по изучению особенностей, совершенствованию методов определения витамина D и его метаболитов. В DEQAS значения, полученные конкретными лабораториями для рассылаемых ежеквартально образцов сыворотки, сравниваются как со средними значениями для конкретного метода определения витамина D (MM = Method Mean), средними значениями всех методов, используемых лабораториями, участвующими в программе DEQAS (ALTM = All-Laboratory Trimmed Mean), а также универсальным стандартом (NIST = National Institute of Standards and Technology). Программа присуждает сертификат качества, если целевая производительность лаборатории соответствовала нахождению 80% всех результатов в диапазоне $\pm 30\%$ от ALTM, что в 2013 было достигнуто только 59% лабораторий [79,80]. Таким образом, одним из путей может быть получение статистического фактора коррекции между методами [81].

Другим путем является применение стандарта, против которого метод может быть валидизирован. Так, Национальным институтом стандартов и технологий США (NIST, <http://www.nist.gov/mml/csd/vitdqap.cfm>) разработан стандарт для определения метаболитов витамина D (SRM 972a) и калибровочный раствор для определения 25(OH)D₂+25(OH)D₃ (SRM 2972). Калибровочные растворы, позволяют валидизировать методы определения, и присвоить значения для контрольных материалов для метода, используемого конкретной лабораторией.

Более сложным путем валидации используемого лабораторией метода и получения адекватной референсной точки достаточности витамина D является математический анализ зависимости между уровнем ПТГ и 25(ОН)D с расчетом точки «затухания кривой» (или «выхода на плато», изменение корреляционной зависимости [16,46] при достижении концентраций 25(ОН)D, подавляющих избыточную секрецию ПТГ и, таким образом, мобилизацию кальция из костей, что является общепринятым методом определения нижней границы нормального уровня витамина D в сыворотке крови для предотвращения патологии костной системы.

В настоящее время, полный диапазон референсных значений для 25(ОН)D не может быть представлен, поскольку не определена его верхняя граница, что связано как с отсутствием надежных биомаркеров для определения уровней витамина для неклассических эффектов, которые по данным различных источников должны быть выше костных, так и наличие широкого терапевтического диапазона витамина D без повышения риска токсичности [82].

Таким образом, при определении уровней 25(ОН)D в динамике рекомендуется использование одного и того же метода и лаборатории. После применения лечебных доз (более 7 000 МЕ/сут) нативных препаратов витамина D, принимая во внимание особенности фармакокинетики, оценку концентрации 25(ОН)D целесообразно проводить через 3 дня после последнего приема подобных дозировок. В то же время, при использовании профилактических и поддерживающих доз перерыв в приеме препарата не требуется.

Наряду с определением 25(ОН)D в крови целесообразна также оценка основных параметров фосфорно-кальциевого обмена исходно и после коррекции его уровня в крови: кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, паратгормон в крови, кальций и креатинин в

суточной моче. Также рекомендуется определение креатинина для расчета СКФ.

1.3. Дефицит витамина D определяется как концентрация 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность - концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), адекватные уровни 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л). Рекомендуемые целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D - 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л). (Уровень доказательности А I)

Адекватные уровни витамина D жизненно важны для правильной работы эндокринной системы, не только в костной ткани, но также и во всем организме. В течение длительного времени не было консенсуса относительно оптимальных уровней 25(OH)D в популяции, и только сейчас к этой проблеме растет интерес.

Некоторые исследования показали, что при уровнях 25(OH)D более 30-40 нг/мл (75-100 нмоль/л) у взрослых индивидуумов достигается максимальная абсорбция кальция в кишечнике [83,84], и в то же самое время максимально снижается уровень ПТГ, что предотвращает появление вторичного гиперпаратиреоза [47]. Таким образом, оптимально поддерживать содержание витамина D выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) [85,86].

Уровни 25(OH)D менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) признаются свидетельством наличия дефицита витамина D. Выраженный дефицит витамина D наблюдается при концентрации 25(OH)D менее 10 нг/мл (25 нмоль/л). За недостаточность витамина D принимаются значения 25(OH)D в сыворотке крови в диапазоне от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л) [3,4]. Это основывается на высокой распространенности остеомалации и рахита у пациентов с уровнем 25(OH)D менее 20 нг/мл

и обнаружения повышения неминерализованного остеоида по данным Priemel M. и соавт. у 21% (6/28) здоровых мужчин и женщин, концентрация 25(OH)D у которых была между 20 и 30 нг/мл [87,88,89], что также продемонстрировано и другими исследованиями [90].

Многими экспертами признается, что в настоящее время физиологически обоснованными представляются значения 25(OH)D выше 30 нг/мл, что подтверждается гарантированным подавлением избыточной секреции ПТГ у большинства индивидуумов. Верхняя граница диапазона определена на основании того факта, что даже чрезмерная инсоляция не приводит к повышению 25(OH)D в крови выше 100 нг/мл. Мы рекомендуем при коррекции дефицита витамина D придерживаться более узкого диапазона целевых значений 25(OH) 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л), в связи с отсутствием доказательной базы по дополнительному положительному влиянию при концентрации 25(OH)D более 60 нг/мл, а также редкому превышению этих значений естественным путем у человека, даже в популяциях с высоким пребыванием на солнце [86,91,92].

Анализ более 30 работ не обнаружил доказательств токсичности витамина D у пациентов с уровнями 25(OH)D менее 100 нг/мл (250 нмоль/л). Предполагаемой минимальной концентрацией, обуславливающей возможную токсичность, большинством авторов признается более 150 нг/мл (375 нмоль/л) [24,84].

1.4.Измерение уровня 1,25(OH)₂D в сыворотке крови для оценки статуса витамина D не рекомендуется, но применимо с одновременным определением 25(OH)D при некоторых заболеваниях, связанных с врожденными и приобретенными нарушениями метаболизма витамина D и фосфатов, экстраренальной активностью фермента 1 α -гидроксилазы

(например, при гранулематозных заболеваниях). (Уровень доказательности **A II**)

1,25(OH)₂D циркулирует в крови в концентрациях до 1000 раз ниже, чем 25(OH)D, и имеет время полужизни около 4 часов, чётко регулируется уровнями ПТГ, FGF23, Ca 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(OH)₂D, как правило, в норме или даже выше референсных значений, что является следствием развития вторичного гиперпаратиреоза. Определение 1,25(OH)₂D может быть целесообразным при врожденных или приобретенных нарушениях метаболизма витамина D и фосфатов, например, при хронической болезни почек, фосфат-теряющей нефропатии, онкогенной остеомалации, псевдовитамин D-зависимом рахите, витамин D-зависимом рахите, хронических гранулематозных заболеваниях и некоторых лимфомах, когда может иметь место дефицит или наоборот избыток активности фермента 1α-гидроксилазы, как почечного, так и внепочечного происхождения [2,3].

2. Профилактика

2.1. Рекомендуемыми препаратами для профилактики дефицита витамина D являются колекальциферол (D₃) и эргокальциферол (D₂). (Уровень доказательности **B I**)

Большинство исследований свидетельствует о равнозначной роли витамина D₃ и D₂ в профилактике недостатка витамина D. Две эти формы витамина D часто называют «нативными», поскольку синтез в коже человека и потребление из животных продуктов питания происходит в виде витамина D₃, а D₂ – из продуктов растительного происхождения. Они не обладают исходной активностью, с чем и связана их низкая

токсичность, широкий терапевтический диапазон и возможность применения в высоких дозах.

Липофильность молекул делает возможным кумуляцию в жировой ткани, и таким образом создание депо, которое может поддерживать уровни витамина D длительное время при отсутствии его синтеза в коже или поступления с пищей [24].

В то же время, внекостные эффекты, в большинстве своем, опосредуются через местное (чаще, внутриклеточное) гидроксирование 25(OH)D в 1,25(OH)₂D с генерацией очень высоких внутриклеточных концентраций активной формы витамина D, необходимой для индукции генных эффектов [93,94].

Нативный витамин D может применяться с едой или натощак, не требует дополнительного содержания в пище жиров для абсорбции. Повышение уровня 25(OH)D при приеме витамина D достаточно индивидуально, но исследования по оценке доза-эффект в целом свидетельствуют, что прием 100 МЕ лицами без избыточного веса приводит к повышению уровня 25(OH)D на <1 нг/мл – 0,4 нг/мл/мкг/сут [3], поэтому при выявлении субоптимальных (<30 нг/мл) уровней витамина D в крови, рекомендуется применение лечебных доз препарата, с последующим переходом на поддерживающие [3,5].

2.2. Лицам в возрасте 18-50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 600-800 МЕ витамина D в сутки. (Уровень доказательности В I)

Рекомендация потребления не менее 600 МЕ витамина D для общей популяции практически здоровых лиц 18-50 лет была определена Институтом медицины США, одобрена большинством клинических рекомендаций и поддерживается нами, поскольку позволяет достичь

уровней 25(ОН)D более 20 нг/мл у 97% индивидуумов данной возрастной группы. Менее четко определена доза витамина D для достижения большинством лиц концентрации более 30 нг/мл, для чего может потребоваться прием 1500-2000 МЕ в сутки [2,3,4,5,6,7,95].

2.3. Лицам старше 50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800-1000 МЕ витамина D в сутки. (Уровень доказательности В I)

Редкое пребывание на солнце, снижение возможности синтеза витамина D в коже под воздействием УФ лучей, применение солнцезащитных кремов, возрастная недостаточность лактазы, заболевания ЖКТ сопровождаемые снижением всасывания витамина D, повышают риск дефицита витамина D у лиц старше 50 лет.

Высокий уровень 25(ОН)D ассоциирован с более высокой МПК в области бедра, как у молодых взрослых, так и у лиц старшего возраста. [19,96]. Результаты РКИ в популяции пожилых мужчин и женщин показали, что дополнительный прием витамина D повышал МПК и снижал скорость потери костной массы [97,98]. Более того, предотвращение переломов и падений среди пожилых пациентов, имеет четкие доказательства в последних мета-анализах на основе двойных слепых РКИ, которые показали, что прием 700-1000 МЕ витамина D в сутки приводил к снижению любых невертебральных переломов, переломов бедра и падений на около 20% [53,99]. Необходимо отметить, что уменьшение риска переломов и падений при достижении уровня 25(ОН)D в сыворотке крови 20 нг/мл не отмечалось, в то время как при уровне 30-44 нг/мл наблюдалось достоверное снижение [53,99,100]. Прием витамина D 800-1000 МЕ в сутки у большинства пожилых людей повышает уровни 25(ОН)D в сыворотке крови до 20 нг/мл. В швейцарском двойном слепом РКИ пациентов с переломом бедра 65+ лет 800 МЕ в сутки повышало концентрацию 25(ОН)D 30 нг/мл у 70%

пациентов, тогда как 2000 МЕ у 93%. В то же время, в данном исследовании не было обнаружено дополнительного снижения риска падений между дозами 800 МЕ и 2000 МЕ, но применение более высокой дозы снижало частоту повторной госпитализации на 39% в течение последующих 12 месяцев и на 60% повторные госпитализации вследствие травм, связанных с падением, в основном с повторными переломами [100].

Мышечная слабость является ярким проявлением клинического синдрома выраженного дефицита витамина D. Клинические симптомы миопатии вследствие дефицита витамина D включают слабость в проксимальных мышцах, диффузные боли в мышцах и нарушения равновесия [53, 102]. Двойное слепое РКИ продемонстрировало, что 800 МЕ витамина D в сутки приводит к повышению силы или функции нижних конечностей на 4-11% [103], уменьшению раскачивания тела при ходьбе на 28 % [103,104] и снижению частоты падений до 72% у пациентов старше 65 лет после 5 месяцев лечения [105].

Наиболее цитируемый мета-анализ, основанный на пяти высококачественных двойных-слепых РКИ, показал снижение риска падений на 22% в сравнении с кальцием и плацебо [102]. В других исследованиях, показано, что применение витамина D в дозе больше и равной 800 МЕ снижает риск падений на 35-72% [103,104], а в дозе 100 000 МЕ 1 раз в квартал снижает летальность у пожилых людей, проживающих независимо без проявления каких-либо нежелательных явлений [106].

2.4.Беременным и кормящим женщинам для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800-1200 МЕ витамина D в сутки. (Уровень доказательности В I)

Выраженный дефицит витамина D с уровнями 25(OH)D менее 10 нг/мл может встречаться до 30% у беременных белых женщин в европейских странах [107,108,109], и до 59-84% беременных женщин другой этнической принадлежности [109]. Уровни же ниже современных целевых значений в 30 нг/мл наблюдались у 86-88% беременных женщин [107,108,109]. Содержание 25(OH)D в сыворотке крови матери и рожденного младенца имеют высокую прямую корреляционную зависимость ($R=0,64$). Известно, что в молозиве и грудном молоке содержание витамина D очень мало – около 16 МЕ/л, что позволяет констатировать тот факт, что младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, имеют высокий риск рахита, но верна и обратная ситуация, что симптомы рахита у ребенка являются четким индикатором дефицита витамина D у матери [110].

Хорошо известно, что в первом и втором триместрах у плода закладывается и формируется большая часть органов и систем организма, в скелете происходит закладка матрикса коллагена. В третьем триместре начинается кальцификация скелета, что значительно повышает потребность в кальции [4], которая восполняется повышенной продукцией 1,25(OH)₂D почками матери и плацентой, что увеличивается постепенно к третьему триместру. Результаты проведенных исследований показали, что дефицит витамина D у беременных женщин связан с повышенным риском преэклампсии [111, 112], гестационного диабета [113], кесарева сечения [107], остеопении и остеопороза [114].

Для обеспечения адекватного содержания кальция в грудном молоке в период лактации требуется повышение абсорбции кальция в кишечнике. Как и во время беременности, в период лактации повышается образование 1,25(OH)₂D из 25(OH)D, но поскольку циркулирующие концентрации 1,25(OH)₂D в 500-1000 раз ниже, чем

25(OH)D, такое повышение метаболизма не должно значительно повышать потребность в витамине D во время беременности и лактации при достаточном исходном уровне 25(OH)D и адекватном потреблении кальция [3,4, 115].

Для предупреждения развития во время беременности и лактации осложнений, ассоциированных с дефицитом витамина D, женщинам рекомендуется поддержание уровня 25(OH)D в крови более 30 нг/мл. Результаты исследований показали, что доза витамина D 600, предложенная исходно Институтом Медицины США, не может предупреждать формирование дефицита витамина D у беременных женщин [107,108]. Необходимо отметить, что большая часть мультивитаминов для беременных и кормящих грудью женщин, вопреки ожидаемому, содержит намного меньше рекомендуемого минимального потребления витамина D (0-500 МЕ, в среднем 305 МЕ) и кальция (0-200 мг, в среднем – 80 мг), что делает очень важным дополнительный прием препаратов витамина D и кальция (РЛС http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_4587.htm).

В инструкциях к имеющимся в настоящее время на фармацевтическом рынке РФ препаратов витамина D₃ указаны ограничения по применению витамина D во время беременности и лактации в дозах более 600-1000 МЕ в сутки [116,117], в виду возможной тератогенности. Эти ограничения нельзя считать обоснованными, поскольку ни одного случая тератогенного действия препаратов витамина D у человека не зарегистрировано. Несмотря на то, что витамин D проникает через плаценту, концентрации его у плода всегда существенно ниже, чем в крови матери. Вопросы безопасности применения витамина D при беременности всесторонне обобщены в аналитическом обзоре литературы Roth D.E. [118].

Мы рекомендуем беременным и кормящим женщинам принимать как минимум 800-1000 МЕ витамина D в сутки. При наличии факторов риска дефицита витамина D (темная кожа, ожирение, гестационный диабет, низкое пребывание на солнце и др.) рекомендуется оценка уровней 25(OH)D. При выявлении дефицита витамина D, необходима адекватная коррекция уровней с приемом колекальциферола в дозе 1500-4000 МЕ/сут [119]. На сроках беременности более 12 недель возможно применение препарата в более высоких и интермиттирующих дозировках (Таб. 7) [120]. Для обеспечения достаточных количеств витамина D в грудном молоке для младенца, получающего исключительно грудное вскармливание без дополнительного приема препаратов витамина D, матери необходим прием порядка 4000-6000 МЕ/сут [3,110]. При наличии препаратов и схем для лечения рахита у детей такой подход экспертами должен рассматриваться как возможный, но необоснованный.

2.5. Для поддержания уровня 25(OH)D более 30 нг/мл может потребоваться потребление не менее 1500-2000 МЕ витамина D в сутки. (Уровень доказательности А II)

Клинические международные рекомендации, имеющиеся к настоящему времени, а также результаты ряда исследований свидетельствуют, что для поддержания оптимальных уровней витамина D крови более 30 нг/мл может требоваться ежедневный прием более 1500-2000 МЕ в сутки, а при ожирении и нарушениях метаболизма витамина D более 6000-8000 МЕ в сутки [1,2,3,4,5,6,18].

При расчете показателя доза-эффект, предложенного группой исследователей во главе с Heaney R.P. было установлено, что прием 400 МЕ приводит к повышению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на 4 нг/мл (10 нмоль/л) в нижнем диапазоне исходной концентрации 25(OH)D и на 2,4 нг/мл (6 нмоль/л) в верхнем диапазоне [121].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что для поддержания уровня 25(ОН)D более 20 нг/мл (50 нмоль/л) у большинства здоровых индивидуумов требуется прием 600-800 МЕ в сутки, тогда как для поддержания уровней более 30 нг/мл (75 нмоль/л) требуется ежедневный прием 1800-4000 МЕ в сутки [95]. Наши исследования продемонстрировали, что длительный прием препаратов витамина у женщин в дозе 800 МЕ в сутки способствует повышению уровня 25(ОН)D в сыворотке крови только у лиц с дефицитом витамина D и не оказывает влияние на его концентрацию у лиц с недостатком [18].

Результаты РКИ, проведенного в Швейцарии у больных с переломом проксимального отдела бедра, показали, что для поддержания уровня 25(ОН)D выше 30 нг/мл требовался прием витамина D в дозе 2000 МЕ. Авторами также была отмечена прямая зависимость дозы витамина D от исходного индекса массы тела больного, что подтверждает необходимость назначения более высоких, чем стандартные, доз витамина D у лиц с ожирением [4,101]. Результаты отечественных исследований согласуются с зарубежными данными [18].

Указанные поддерживающие дозы нативных препаратов витамина D, определяются как профилактические относительно снижения концентрации 25(ОН)D в крови менее 30 нг/мл и резкого подъема показателя не наблюдается, поэтому они подходят для постоянной терапии и не требуют коррекции/отмены даже в условиях активного пребывания на солнце.

Рекомендуется поддерживать концентрацию 25(ОН)D в диапазоне от 30 до 60 нг/мл, поскольку стремление к значениям 61-100 нг/мл в настоящее время не имеет доказанных преимуществ.

На фоне приема профилактических и поддерживающих доз витамина D контроль 25(ОН)D в крови целесообразно проводить каждые 6-12

месяцев, что связано, прежде всего, опасениями снижения его уровня ниже целевых значений, чем повышения выше рекомендуемых.

Необходимо отметить, что для профилактики дефицита витамина D и поддержания адекватного уровня 25(OH)D в крови, не может рекомендоваться интермиттирующий прием очень высоких доз - более 300 000 - 600 000 МЕ витамина D каждые 6-12 месяцев, ввиду потенциально возможной связи с развитием гиперкальциемии или низкотравматичных переломов [4].

2.6. При заболеваниях/состояниях, сопровождающихся нарушением всасывания/метаболизма витамина D (Таб. 5), рекомендуется прием витамина D в дозах в 2-3 раза превышающих суточную потребность возрастной группы. (Уровень доказательности В I)

Пациенты с ожирением (ИМТ > 30) имеют повышенный риск развития дефицита витамина D в виду того, что жировая ткань является депо для данного жирорастворимого витамина. По данным исследования Wortsman J. и соавт. [39] при ожирении биодоступность перорального витамина D может быть снижена на 50% по сравнению с лицами без ожирения. Пациенты, получающие длительно препараты против эпилепсии, СПИДа, глюкокортикостероиды, противогрибковые средства имеют повышенный риск дефицита витамина D из-за повышенного разрушения 25(OH)D [2,3,4,43,122,123].

2.7. Без медицинского наблюдения и контроля 25(OH)D в крови не рекомендуется назначение доз витамина D более 10 000 МЕ в сутки на длительный период (> 6 месяцев). (Уровень доказательности В I)

В виду липофильности витамина D, накопления в жировой ткани, создается предпосылка для развития потенциальной токсичности витамина D. Установлено, что содержание витамина D в жировой ткани

пациентов больных ожирением варьирует от 4 до 320 нг/г, но после бариатрической операции на фоне снижения массы подкожно-жировой клетчатки существенных колебаний в уровнях 25(ОН)D через 3,6 и 12 месяцев не наблюдалось. Другие исследования также показывают низкие уровни депонирования витамина D в жировой ткани большинства исследуемых людей [3,123].

Длительные исследования по изучению применения высоких доз витамина D отсутствуют. Однако, большинство экспертов считают, что развитие токсических проявлений витамина D является очень редким явлением и связано лишь непреднамеренным приемом внутрь очень высоких доз витамина, в сотни и тысячи раз превышающих максимально допустимые в течение продолжительного периода времени [2].

Таким образом, для взрослого населения при невозможности контроля уровня 25(ОН)D во время длительного (> 6 месяцев) лечения рекомендуется придерживаться доз не выше 4000 МЕ/сут для лиц без факторов риска недостаточности витамина D и не более 10 000 МЕ/сут [2] 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(ОН)D в крови.

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(ОН)₂D [24,124,125]. У таких пациентов коррекция уровней 25(ОН)D должна проводиться с осторожностью в виду усиленной ПТГ-независимой

активации витамина D и потенциально повышенного риска гиперкальциемии и гиперкальциурии, которые чаще наблюдаются у таких пациентов при уровнях 25(OH)D более 30 нг/мл [124]. Таким пациентам коррекция дефицита витамина D должна проводиться с осторожностью, под контролем показателей кальций-фосфорного обмена крови.

Лечение

3.1. Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D₃) (Уровень доказательности А I)

В дополнение к пп. 2.1 о выборе препарата витамина D, предпочтением отдается форме D₃ (колекальциферол), которая обладает сравнительно большей эффективностью в достижении и сохранении целевых значений 25(OH)D в сыворотке крови [126]. В Российской Федерации доступно ограниченное количество препаратов колекальциферола, отсутствуют «взрослые» (таблетки, капсулы), парентеральные формы препарата и капсулы с высоким содержанием витамина D (50 000 МЕ), которые широко применяются за рубежом (Таб. 6).

Таблица 6. Нативные препараты витамина D.

Название препарата витамина D	Форма выпуска	Содержание препарата в одной капле*
<p>Вигантол (колекальциферол) <i>Merck KGaA (Германия)</i> <i>Представительство:</i> <i>ТАКЕДА (Япония)</i> <i>Код АТХ: А11СС05</i> <i>(Colecalciferol)</i></p>	<p>Масляный раствор 200 000 МЕ во флаконе-капельнице 10 мл (20 000 МЕ (500 мкг) в 1 мл)</p>	около 500 МЕ**

Название препарата витамина D	Форма выпуска	Содержание препарата в одной капле*
<p data-bbox="300 322 609 403">Аквдетрим (колекальциферол)</p> <p data-bbox="284 443 625 515"><i>Medana Pharma TERPOL Group J.S., Co. (Польша)</i></p> <p data-bbox="268 551 641 676">Представительство: АКРИХИН ОАО (Россия) Код АТХ: А11СС05 (Colecalciferol)</p>	<p data-bbox="785 416 1050 497">Водный раствор 150 000 МЕ</p> <p data-bbox="683 501 1152 582">во флаконе-капельнице 10 мл (15 000 МЕ (375 мкг) в 1 мл)</p>	<p data-bbox="1216 479 1439 515">около 500 МЕ</p>
<p data-bbox="258 703 1471 873">* - NB! Объем капель и, таким образом, доза препарата, содержащегося в одной капле, зависят от многих факторов (характер растворителя (водный или масляные раствор), температура раствора, тип пипетки/встроенной капельницы, колебаний пузырька при отмеривании дозы и др.).</p> <p data-bbox="258 878 1471 958">** - NB! Ранее в инструкции к препарату Вигантол указывалась доза 667 МЕ колекальциферола в одной капле масляного раствора препарата.</p>		

3.2. 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. 7). (Уровень доказательности В I)

Таблица 7. Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D.

	Доза колекальциферола	Примеры схем лечения*
Коррекция дефицита витамина D (при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл)		
1	50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутрь	Вигантол**: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 раза в неделю Аквадетрим: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 раза в неделю
2	200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 месяцев внутрь	Вигантол: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц - 2 месяца
3	150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 месяцев внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц - 3 месяца
4	7 000 МЕ в день - 8 недель внутрь	Вигантол**: 14 капель в день – 8 недель Аквадетрим: 14 капель в день - 8 недель

	Доза колекальциферола	Примеры схем лечения*
Коррекция недостатка витамина D (при уровне 25(OH)D 20-29 нг/мл)		
1	50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель внутрь	Вигантол**: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 раза в неделю Аквадетрим: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 раза в неделю
2	200 000 МЕ однократно внутрь	Вигантол **: 10 мл (1 флакон) внутрь
3	150 000 МЕ однократно внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь
4	7 000 МЕ в день - 4 недели внутрь	Вигантол**:14 капель в день – 4 недели Аквадетрим: 14 капель в день - 4 недели
Поддержание уровней витамина D > 30 нг/мл		
1	1000-2000 МЕ ежедневно внутрь	Вигантол**/Аквадетрим 2 -4 капли в сутки
2	6000-14 000 МЕ однократно в неделю внутрь	Вигантол**/Аквадетрим 15-30 капель однократно в неделю
*, ** - см. соответствующие примечания к таблице 6.		

Доза 50 000 МЕ витамина D₂ внутрь однократно в неделю в течение 8 недель показала себя эффективной для коррекции дефицита витамина D у взрослых [3,24]. Выбор такой дозировки обусловлен наличием рецептурной формы препарата в форме капсулы, содержащей 50 000 эргокальциферола во многих странах за рубежом. Эта же дозировка, но с использованием масляного раствора колекальциферола, показала себя высокоэффективной для коррекции уровней 25(ОН)D в исследовании ФГБУ ЭНЦ.

Если восполнение дефицита витамина D по предложенным схемам не приводит к повышению уровня 25(ОН)D в сыворотке крови при условии полной комплаентности пациентов к лечению необходимо исключение целиакии, стертых форм муковисцидоза.

Для предупреждения рецидива дефицита витамина D некоторыми зарубежными авторами предлагается прием 50 000 МЕ D₂ каждые 2 недели, что позволяет поддерживать уровень 25(ОН)D в диапазоне 35-50 нг/мл [3,127]. По мнению отечественных экспертов, назначение колекальциферола в дозе 10 000-15 000 МЕ (20-30 капель) однократно в неделю, также является эффективным [106].

3.3. Коррекция недостаточности витамина D (уровень 25(ОН)D в сыворотке крови 20-29 нг/мл) у пациентов из групп риска костной патологии рекомендуется с использованием половинной суммарной насыщающей дозы колекальциферола равной 200 000 МЕ с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (Таб. 7) (Уровень доказательности В II)

Для коррекции недостаточности витамина D (уровень 25(ОН)D 20-29 нг/мл) рекомендуется использовать насыщающие дозы с дальнейшим переходом на поддерживающую терапию, но с применением половины

суммарной насыщающей дозы, применяемой для коррекции дефицита витамина D (Таб. 7).

3.4.У пациентов с ожирением, синдромами мальабсорбции, а также принимающих препараты, нарушающие метаболизм витамина D, целесообразен прием высоких доз колекальциферола (6 000-10 000 МЕ/сут) в ежедневном режиме. (Уровень доказательности В II)

Пациентам с ожирением, мальабсорбцией и приемом препаратов, нарушающих метаболизм витамина D, для восполнения дефицита или поддержания адекватных уровней 25(ОН)D в крови требуются дозы в 2-3 раза выше применяемых для лечения пациентов, не имеющих этих состояний [24,39,122,128], т.е. порядка 6 000-10 000 МЕ в сутки. У больных с мальабсорбцией более предпочтителен ежедневный прием с целью оптимизации всасывания препарата [3]. При лечении рекомендуется контроль уровня 25(ОН)D в сыворотке крови для коррекции доз проводимого лечения.

4. Дополнительные рекомендации

4.2.Всем лицам рекомендуется адекватное возрасту потребление кальция с пищей. При недостаточном потреблении кальция с продуктами питания необходимо применение добавок кальция для обеспечения суточной потребности в этом элементе. (Уровень доказательности А I)

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/остеомалации резко возрастают. Недостаточное

поступление кальция в организм, может быть не только следствием его низкого содержания в диете, но и одновременное присутствие в пищевом рационе большого количества фитатов [129]. Потребление кальция в развивающихся странах обычно низкое, так как большинство продуктов (крупы, злаки) бедны кальцием и содержат много фитатов, снижающих всасывание кальция и других минеральных веществ, а потребление молочных продуктов в среднем низкое. В таких сообществах с высокой частотой кальций-опосредованного рахитом (Гамбия, Нигерия, Южная Африка, Бангладеш, Индия) потребление кальция с пищей у детей составляет около 200 мг/сут и немного выше у взрослых [130]. Такое потребление кальция является очень низким согласно современным рекомендациям потребления 500-800 мг/сут для детей 1-8 лет и 1000-1500 мг для взрослых [2,130]. Механизм, с помощью которого предполагается объяснить усиление дефицита витамина D при низком потреблении кальция, состоит в повышении превращения 25(OH)D в 1,25(OH)₂D.

Поэтому очень важно для профилактики/лечения патологии костной системы наряду с коррекцией уровней витамина D обеспечить адекватное поступление кальция с пищей, что может играть роль в необходимости менее высоких поддерживающих доз витамина D для поддержания его адекватных уровней в сыворотке крови.

Кальций содержится во многих продуктах питания, но в различных количествах. Так, лучшим его источником являются молочные продукты. Считается, чтобы восполнить суточную потребность в кальции, взрослому человеку необходимо потреблять не менее трёх порций молочных продуктов в день. К примеру, одной порцией считается 100 г творога, 200 мл молока или кисломолочных продуктов, 125 г йогурта или 30 г сыра. Жирность молочных продуктов не влияет на содержание в них кальция. Также источником кальция в пище может

являться и обычная столовая вода, употребление которой дает около 370 мг кальция в сутки и должно учитываться при расчете общего потребления кальция. Однако, по мнению многих экспертов вода не может быть надежным источником кальция из-за частого потребления бутилированной воды, где его содержание минимально [131].

Для людей, не получающих достаточное количество кальция с пищей, рекомендуется дополнительный прием препаратов в дозах, необходимых для обеспечения суточной нормы потребления или обеспечения нормальных уровней кальция крови и суточной мочи (Таб. 8). Необходимо отметить, что при лечении таких заболеваний как остеопороз, гипопаратиреоз и др. потребность в кальции может быть выше рекомендуемой для конкретного возраста. Препараты кальция выпускаются в виде нескольких кальциевых солей и различных форм (жевательные таблетки, капсулы, таблетки с кишечнорастворимой оболочкой, растворимые таблетки). Выбор конкретного препарата, как правило, основывается на предпочитаемой форме препарата пациентом. Соль кальция оказывает непосредственное влияние на молекулярный вес целой молекулы, поэтому при определении необходимой дозы кальция учитывать только содержание в таблетке кальций иона, учитывать, что некоторые производители на упаковке указывают дозу кальций иона или соли кальция. Например, в 500 мг таблетки кальция глюконата содержится 45 мг кальций иона, в 500 мг таблетки кальция цитрата – 200 мг, а 895 мг таблетки кальция карбоната – 500 мг.

Мнение о том, что одни соли кальция усваиваются лучше других, является не совсем верным. Так, известно, что для отделения кальция от карбоната необходимо присутствие соляной кислоты, максимальное количество которой вырабатывается при приеме пищи. Поэтому для этой соли кальция рекомендован прием во время или после еды, тогда как прием натощак может привести к снижению всасывания кальция в

желудочно-кишечном тракте на 30-40%. Поэтому речь идет не о преимуществах одной соли кальция перед другой, а о факторах, влияющих на биодоступность [132,133]. Таким образом, в настоящее время не доказаны преимущества приема кальция в виде какой-либо конкретной его соли, а также приема совместно с различными микроэлементами.

Таблица 8. Возрастные нормы потребления кальция [2].

Возрастная группа	Норма потребления кальция (мг)
Дети до 3 лет	700
Дети от 4 до 10 лет	1000
Дети от 10 до 13 лет	1300
Подростки от 13 до 16 лет	1300
Лица старше 16 лет и до 50	1000
Женщины в менопаузе или старше 50 лет	1000-1200
Беременные и кормящие грудью женщины	1000-1300

Повышенное потребление кальция потенциально может приводить к гиперкальциурии, нефролитиазу и, по данным некоторых исследований, к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на наличие в литературе отдельных публикаций о повышении риска инфаркта миокарда на фоне приема препаратов кальция в дозе 1000 мг в сутки у женщин менопаузального возраста, убедительных доказательств этого нет. А наоборот имеются данные, свидетельствующие об уменьшении риска госпитализации и летальности у женщин с ишемической болезнью сердца. Кальцификация сосудистой стенки, сопровождающая сердечно-сосудистые заболевания, в настоящее время воспринимается как процесс независимый от уровней кальция в крови или его потребления, а как следствие пассивного отложения в местах активного воспаления [134,135,136,137].

4.3. Мы рекомендуем применение активных метаболитов витамина D и их аналогов у пациентов с установленным нарушением метаболизма витамина D по абсолютным и относительным показаниям (Таб. 9). Активные метаболиты витамина D и их аналоги могут назначаться только под врачебным контролем уровней кальция в крови и моче. В виду потенциальной возможности развития гиперкальциемии/гиперкальциурии, с осторожностью следует назначать активные метаболиты витамина D и их аналоги одновременно с препаратами нативного витамина D, содержащими дозу колекальциферола выше профилактической (более 800-1000 МЕ в сутки). (Уровень доказательности A I)

В Российской Федерации, Японии и некоторых других странах нередко применяются активные метаболиты витамина D и их аналоги – кальцитриол и альфакальцидол. Ввиду значительно более высокой стоимости и необходимости мониторинга кальциемии и кальциурии не рекомендуется использование этих препаратов в тех случаях, когда возможно эффективное применение нативного витамина D. Абсолютные и относительные показания для назначения активных метаболитов витамина D и их аналогов приведены в таблице 9.

Таблица 9. Показания к назначению активных метаболитов витамина D [2,3,138].

Абсолютные	Относительные
Терминальная хроническая почечная недостаточность	Хроническая болезнь почек с СКФ менее 60 мл/мин
Гипопаратиреоз	Возраст старше 65 лет
Псевдогипопаратиреоз	Высокий риск падений у пожилых пациентов
Выраженная гипокальциемия	

Абсолютные	Относительные
	<p>Прием препаратов, нарушающих метаболизм витамина D</p> <p>В комбинированной терапии остеопороза, если предшествующее лечение антирезорбтивным препаратом в сочетании с нативными формами витамина D не было достаточно эффективным</p>

При применении активных метаболитов витамина D и их аналогов по относительным показаниям важно понимать разницу в назначении колекальциферола пожилым пациентам с недостатком и дефицитом витамина D (25(OH)D менее 30 нг/мл) и фармакологической терапией альфакальцидолом и аналогичными препаратами, независимо от уровня 25(OH)D в сыворотке крови (Таб. 10) [139,140]. Активная форма витамина D (альфакальцидол) нуждается только в одном гидроксилировании в печени (25-гидроксилаза) для превращения в D-гормон. Данная реакция обеспечивает альфакальцидолу преимущество по сравнению с колекальциферолом в отношении предсказуемой фармакокинетики и гиперкальциемического действия. Таким образом, альфакальцидол остаётся эффективным при снижении скорости клубочковой фильтрации, а кальцитриол – D-гормон одинаково эффективен даже при тяжелых поражениях печени [141].

В ряде исследований активные метаболиты витамина D и их аналоги продемонстрировали большую эффективность по сравнению с нативным витамином D для снижения риска падений, особенно у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации [142]. Вместе с тем, при установленном дефиците 25(OH)D, компенсация дефицита нативного витамина D является обязательным этапом лечения и проводится, в том числе, пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности [143],

и диабетической нефропатией [144]. Основные препараты активных метаболитов витамина D и их аналогов сведены в таблице 10.

Таблица 10. Активные метаболиты витамина D, зарегистрированные в РФ.

Препарат	Действующее вещество и доступные дозы
АЛЬФА ДЗ-ТЕВА TEVA Pharmaceutical Industries, Ltd. (Израиль)	Альфакальцидол капсулы 0,25 мкг, 0,5 мкг и 1 мкг
АЛЬФАДОЛ RANASEA BIOTEC, Ltd. (Индия)	Альфакальцидол капсулы 0,25 мкг
ВАН-АЛЬФА TEIJIN PHARMA, Limited (Япония)	Альфакальцидол таблетки 0,25 мкг, 0,5 мкг и 1 мкг
ОКСИДЕВИТ НПК ЭХО, ЗАО (Россия)	Альфакальцидол раствор для приема внутрь в масле 9 мкг/1 мл во флаконе-капельнице по 5 мл или 10 мл
ЭТАЛЬФА LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S) (Дания) Представительство: ТАКЕДА (Япония)	Альфакальцидол капсулы 0,25 мкг, 0,5 мкг и 1 мкг; раствор для в/в введения 2 мкг/1 мл в ампулах по 0,5 и 1 мл
РОКАЛЬТРОЛ F.Hoffmann-La Roche, Ltd.(Швейцария)	Кальцитриол капсулы 0,25 мкг и 0,5 мкг
ОСТЕОТРИОЛ TEVA Pharmaceutical Industries, Ltd. (Израиль)	Кальцитриол капсулы 0,25 мкг и 0,5 мкг
ЗЕМПЛАР Abbott Laboratories (Великобритания)	Парикальцитол капсулы 1 мкг и 2 мкг; раствор для в/в введения 5 мкг/1мл в ампулах по 1 мл

Активные метаболиты витамина D и их аналоги не определяются в значимых количествах при исследовании концентрации витамина D в сыворотке крови в виду их структурных отличий от колекальциферола, а также их быстрой деградации. Поэтому для контроля эффективности назначаемых доз активных метаболитов витамина D и их аналогов

необходимо использовать концентрацию общего и/или ионизированного кальция, паратгормона в крови. Средняя терапевтическая доза альфакальцидола у пациентов с нормальными показателями фосфорно-кальциевого обмена составляет 0,5-1 мкг, препарат может быть назначен однократно, кальцитриол рекомендуют принимать несколько раз в сутки. На фоне приема активных метаболитов витамина D и их аналогов необходимо контролировать содержание кальция в сыворотке крови и моче, а также проводить коррекцию дозы препарата в случае гиперкальциемии/гиперкальциурии. При необходимости назначать препараты кальция в сочетании с альфакальцидолом и аналогичными препаратами, обосновано выбирать более низкое содержание витамина D в комбинированных препаратах, не превышающее суточные профилактические дозы, или более 800-1000 МЕ в сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаток витамина D играет важную роль в патогенезе, как патологии костной системы, так и множества различных социально значимых хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, некоторые виды рака, аутоиммунные заболевания и инфекционные болезни, а также ассоциирован с повышенной летальностью. Эксперты РАЭ признают, что не все положения рекомендаций имеют высокое качество доказательств и для некоторых из них необходимо проведение РКИ, но уровень современного понимания биологии фармакокинетики витамина D, минерального обмена, метаболических процессов в костной ткани, результаты проведенных эпидемиологических и экспериментальных исследований, а также собственные данные, позволили сформулировать настоящие рекомендации, исходя из высокого значения сохранения здоровья костно-мышечной системы взрослой популяции. Затраты на лечение нативными препаратами витамина D и риск передозировки при применении рекомендуемых доз признаются минимальными и экономически

эффективными как при лечении заболеваний скелета, так и для потенциальной возможности профилактики внекостной патологии, связанной с дефицитом витамина D.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al.: IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21(7): 1151-4.
2. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
4. Bischoff-Ferrari, H.A., P. Burckhardt, K. Quack-Loetscher, B. Gerber, D. L'Allemand, J. Laimbacher, M. Bachmann, and R. Rizzoli, Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012. <http://www.iccidd.org/p142000804.html>.
5. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, Díaz Curiel 7, Mesa Ramos M, Muñoz Torres M, Carpintero Benítez P, Navarro Ceballos C, Valdés y Llorca C, Giner Ruíz V, Blázquez Cabrera JA, García Vadillo JA, Martínez Rodríguez ME, Peña Arrebola A, Palacios Gil-Antuñano S. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3;1:53-64.
6. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Kaufman JM, Ringe JD, Weryha G, Reginster JY. 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 Apr;29(4):305-13. doi: 10.1185/03007995.2013.766162. Epub 2013 Feb 7.
7. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, Patel S, Selby P, Tanna N, Francis RM. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. *Age Ageing*. 2014 Jul 28. pii: afu093.
8. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии. *Фарматека*, 2012, №6, стр. 90-93
9. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Распространенность дефицита витамина D и его влияние на физические функции у пациенток в

- перименопаузе с синдромом хронической усталости (СХУ). Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Алмазовские чтения 2011», посвященной 80-летию со дня рождения академика РАМН В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, 19-21 мая 2011.
10. Витебская А. В., Смирнова Г. Е., Ильин А. В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии*, 2010, 2:2-6.
 11. Pigarova E., Plescheva A., Dzeranova L. Changes in physical function in patients with chronic fatigue syndrome treated with vitamin D. ENDO 2013, San Francisco (США) 15-18 June 2013.
 12. Маркова Т.Н., Марков Д.С., Маркелова Т.Н., Нигматуллина С.Р., Баимкина Э.В., Борисова Л.В., Кочемирова Т.Н. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста. *Вестник Чувашского университета*. 2012. № 3:441-46.
 13. Богосьян А.Б., Шлякова Е.Ю., Каратаева Д.С., Мусихина И.В., Пученкина Е.В. Нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма у детей при патологии опорно-двигательного аппарата. *Медицинский Альманах* № 6 (19) ноябрь 2011:213-216.
 14. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Капишников А.В., Демидова Д.В. Витамин D3, остеопротегерин и другие гормонально-метаболические показатели у женщин с сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*, 2012 4:23-27.
 15. Дрыгина Л.Б., Дорофейчик -Дрыгина Н.А., Прохорова О.В. Статус витамина D при формировании остеодефицита у пожарных МЧС России. *Медикобиологические и социальнопсихологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2013. № 3:5-9.
 16. Rozhinskaya L.Ya., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Sen'ko O.V., Kuznetsova A.V., Cherepanova E.A., Melnichenko G.A. Identifying the «cut-off» point of suppression of excessive PTH secretion: method of finding the point of correlation change. *Osteoporosis International*. Volume 25, supplement 2, April 2014 P280.
 17. Каронова Т.Л., Гринева Е. Н., Никитина И. Л., Цветкова Е. В., Тодиева А. М., Беляева О. Д., Михеева Е. П., Глоба П. Ю., Андреева А. Т., Белецкая И. С., Омельчук Н. В., Фулонова Л. С., Шляхто Е. В. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. *Остеопороз и остеопатии*. – 2013. –№3. – С. 3–7.

18. Каронова Т. Л. Метаболические и молекулярно-генетические аспекты обмена витамина D и риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Дис...докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2014, 338 с.
19. Каронова Т. Л., Михеева, Е. П., Красильникова Е. И., Беляева О. Д., Буданова М. В., Галкина О. В., Гринева Е. Н. Показатели минеральной плотности костной ткани и уровень 25-гидроксивитамина D сыворотки крови у женщин репродуктивного возраста // *Остеопороз и остеопатии*. 2011; 3:11–15.
20. Калинин С.Ю., Пигарова Е.А., Гусакова Д.А., Плещева А.В. Витамин D и мочекаменная болезнь. *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 12. С. 97-102.
21. Cranney C, Horsely T, O'Donnell S, Weiler H, Ooi D, Atkinson S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D. Evidence Report/Technology Assessment No. 158 prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02.0021. AHRQ Publication No. 07-E013. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
22. Пигарова Е. А., Плещева А. В., Дзеранова Л. К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология* 2015, 36(1):62-66.
23. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DJ, Kienreich K, Soni M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013 Aug;12(10):976-89. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004. Epub 2013 Mar 28.
24. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
25. Mithal A. Treatment of vitamin D deficiency. *Endocrine case management ICE/ENDO 2014 Meet-th- professor, Endocrine society 2014* pp.37-39.
26. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J (2009) Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 20:1807–182
27. El-Hajj Fuleihan G (2009) Vitamin D deficiency in the Middle East and its health consequences. *Clin Rev Bone Miner Metab* 7:77–93
28. Hollis BW¹, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1752S-8S.
29. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007 Jan;46(1):42-4.

30. Thorne-Lyman A1, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012 Jul;26 Suppl 1:75-90. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01283.x.
31. Тодиева А.М., Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Васильева Е.Ю., Буданова М.В. Витамин D и метаболический статус у детей и подростков с ожирением. *Вопросы детской диетологии.* 2013; 3 (11):15–21.
32. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007 Apr 15; 460(2):213-7.
33. Chen TC. Photobiology of vitamin D. In: Holick MF, ed. *Vitamin D physiology, molecular biology, and clinical applications.* Clifton, NJ: Humana Press, 1998:17-37.
34. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Aug; 67(2):373-8.
35. Ross A. C., Manson J. E., Abrams S. A. et al., “The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 96, no. 1, pp. 53–58, 2011.
36. Springbett P, Buglass S, Young AR. Photoprotection and vitamin D status. *J Photochem Photobiol B.* 2010 Nov 3;101(2):160-8. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2010.03.006. Epub 2010 Mar 21.
37. Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol Ther.* 2010 Jan-Feb;23(1):48-60. doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01290.x.
38. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies.* 2008;159(6):675–84
39. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2000;72(3):690–3.
40. Aasheim ET, Bjorkman S, Sovik TT, Engstrom M, Hanvold SE, Mala T, Olbers T, Bohmer T. Vitamin status after bariatric surgery: a randomized study of gastric bypass and duodenal switch. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2009;90(1):15–22.

- 41.Албулова Е.А., Парфенов А.И., Дроздов В.Н. Обмен витамина D и его активных метаболитов при целиакии. Клиническая гастроэнтерология, 2010. № 3. С. 15-17.
- 42.Дедов И.И., Мазурина Н.В., Огнева Н.А., Трошина Е.А., Рожинская Л.Я., Яшков Ю.И. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении. Ожирение и метаболизм. 2011. № 2. С. 3-10.
- 43.Hosseinpour F, Ellfolk M, Norlin M, Wikvall K. Phenobarbital suppresses vitamin D3 25-hydroxylase expression: a potential new mechanism for drug-induced osteomalacia. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2007;357(3):603–7.
- 44.Karakelides H, Geller JL, Schroeter AL, Chen H, Behn PS, Adams JS, Hewison M, Wermers RA. Vitamin D-mediated hypercalcemia in slack skin disease: evidence for involvement of extrarenal 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase. J Bone Miner Res. 2006 Sep;21(9):1496-9.
- 45.Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Apr;90(4):2122-6. Epub 2005 Jan 11.
- 46.Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Mar;81(3):1129-33.
- 47.Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jun;90(6):3215-24. Epub 2005 Mar 29.
- 48.Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. Dermatoendocrinol. 2013 Jan 1;5(1):51-108. doi: 10.4161/derm.24494.
- 49.Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. Ожирение и метаболизм. 2012. № 2. С. 33-42.
- 50.Plotnikoff GA1, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. Mayo Clin Proc. 2003 Dec;78(12):1463-70.
- 51.Hazzazi MA, Alzeer I, Tamimi W, Al Atawi M, Al Alwan I. Clinical presentation and etiology of osteomalacia/rickets in adolescents. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013 Sep;24(5):938-41.

52. Suresh EI, Wimalaratna S. Proximal myopathy: diagnostic approach and initial management. *Postgrad Med J*. 2013 Aug;89(1054):470-7. doi: 10.1136/postgradmedj-2013-131752. Epub 2013 Apr 17.
53. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Oct 1;339:b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692.
54. Grant WB. Ecologic studies of solar UV-B radiation and cancer mortality rates. *Recent Results Cancer Res*. 2003; 164: 371-377.
55. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D into perspective. *Br J Nutr*. 2005; 94(4): 483-492.
56. Scragg R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultraviolet radiation. *Int J Epidemiol*. 1981; 10(4): 337-341.
57. Lim HS, Roychoudhuri R, Peto J, Schwartz G, Baade P, Moller H. Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure. *Int J Cancer*. 2006; 119(7): 1530-1536
58. IARC Working Group on Vitamin D: Vitamin D and Cancer. Report number 5. Geneva, Switzerland, WHO Press, 2008.
59. Peterlik M, Boonen St, Cross HS, Lamberg-Allardt C. Vitamin D and Calcium Insufficiency-Related Chronic Diseases: an Emerging World-Wide Public Health Problem. *J. Environ. Res. Public Health* 2009; 6: 2585-260.
60. Grant WB, Mohr SF. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 446-454.
61. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-91.
62. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Annals of Epidemiology*. 2009; 19(7): 468-483.
63. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
64. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.

65. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
66. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352:709-10.
67. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013 March; 6(2): 81–116. doi: 10.1177/1756285612473513.
68. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag K. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72-7.
69. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine*. 2009; 169(4): 384-90.
70. Ralph AP, Lucas RM, Norval M. Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the risk and treatment of tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jan;13(1):77-88. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70275-X.
71. Ghaly S, Lawrance I. The role of vitamin D in gastrointestinal inflammation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul 22:1-15.
72. Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol*. 2014 Jul 2;5:244. doi: 10.3389/fphys.2014.00244. eCollection 2014.
73. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-7.
74. Giovannucci E. Can vitamin D reduce total mortality? *Arch Intern Med* 2007;167:1709-10.
75. Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes, 2009; <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/vitadcaltp.htm#Report>, доступно на 20.08.2014.
76. Kimball SM, Vieth R. A comparison of automated methods for the quantitation of serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Clin Biochem*. 2007 Nov;40(16-17):1305-10.

- 77.Lai JK, Lucas RM, Banks E, Ponsonby AL; Ausimmune Investigator Group. Variability in vitamin D assays impairs clinical assessment of vitamin D status. *Intern Med J.* 2012 Jan;42(1):43-50. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02471.x.
- 78.Barake M, Daher RT, Salti I, Cortas NK, Al-Shaar L, Habib RH, Fuleihan Gel-H. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):835-43. doi: 10.1210/jc.2011-2584.
- 79.Carter GD, Berry JL, Gunter E, Jones G, Jones JC, Makin HL, Sufi S, Wheeler MJ. Proficiency testing of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) assays. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Jul;121(1-2):176-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.033.
- 80.Hsu SA, Soldo J, Gupta M. Evaluation of two automated immunoassays for 25-OH vitamin D: comparison against LC-MS/MS. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013 Jul;136:139-45. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.005.
- 81.Hyppönen E, Turner S, Cumberland P, Power C, Gibb I. Serum 25-hydroxyvitamin D measurement in a large population survey with statistical harmonization of assay variation to an international standard. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4615-22.
- 82.Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. 2005. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713–716
- 83.Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):1080S-6S.
- 84.Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003 Apr;22(2):142-6.
- 85.Binkley N, Krueger D. Evaluation and correction of low vitamin D status. *Curr Osteoporos Rep.* 2008 Sep;6(3):95-9.
- 86.Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jul;84(1):18-28.
- 87.Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Püschel K, Amling M. 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 Feb;25(2):305-12. doi: 10.1359/jbmr.090728.
- 88.Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Guidelines for preventing and treating vitamin D

- deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1153-8. doi: 10.1210/jc.2011-2601.
- 89.Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res.* 2011 Mar;26(3):455-7. doi: 10.1002/jbmr.328.
- 90.Need AG, Horowitz M, Morris HA, Moore R, Nordin C. Seasonal change in osteoid thickness and mineralization lag time in ambulant patients. *J Bone Miner Res.* 2007 May;22(5):757-61.
- 91.Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Nov;87(11):4952-6.
- 92.Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *Br J Nutr.* 2012 Nov 14;108(9):1557-61. doi: 10.1017/S0007114511007161.
- 93.Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol.* 2014 Jul 2;5:244. doi: 10.3389/fphys.2014.00244.
- 94.Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res.* 2014 May 29;7:69-87. doi: 10.2147/JIR.S63898.
- 95.Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC: Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21(7): 1121-32.
- 96.Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B: Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116(9): 634-9.
- 97.Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G: Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991; 115(7): 505-12.
- 98.Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P: Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(4): 1052-8.
- 99.Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al.: Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 551-61.

100. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B: Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293(18): 2257-64.
101. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Platz A, et al.: Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010; 170(9): 813-20.
102. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr.* 2004 Sep;80(3):752-8.
103. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2000 Jun;15(6):1113-8.
104. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009 Feb;20(2):315-22. doi: 10.1007/s00198-008-0662-7.
105. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Feb;55(2):234-9.
106. Пигарова Е.А., Бородич Т.С., Дзеранова Л.К., Ильин А.В., Рожинская Л.Я. Пилотное исследование эффективности и безопасности применения высокой пероральной дозы колекальциферола в коррекции дефицита витамина D. II Всероссийский конгресс «Иновационный технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ, 25-28 марта 2014 года, Москва.
107. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF: Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3): 940-5.
108. Cavalier E, Delanaye P, Morreale. Vitamin D deficiency in recently pregnant women. *Rev Med Liege* 2008; 63(2): 87-91.
109. van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, et al.: High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(2): 350-3; quiz 468-9.

110. Hollis BW, Wagner CL: Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl): 1752S-8S.
111. Bodnar, L.M., Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*, 2007; 137(2): 447-52.
112. Principi N, Bianchini S, Baggi E, Esposito S. Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant. *Eur J Nutr*. 2013 Apr;52(3):859-67. doi: 10.1007/s00394-012-0476-4. Epub 2012 Dec 9. Review.
113. Zhang, C., Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, Williams MA. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One*, 2008; 3(11): e3753.
114. Ozturk C, Atamaz FC, Akkurt H, Akkoc Y. Pregnancy-associated osteoporosis presenting severe vertebral fractures. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Jan;40(1):288-92. doi: 10.1111/jog.12157. Epub 2013 Sep 19; Bonacker J, Janousek M, Kröber M. Pregnancy-associated osteoporosis with eight fractures in the vertebral column treated with kyphoplasty and bracing: a case report. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014 Feb;134(2):173-9. doi: 10.1007/s00402-013-1912-5. Epub 2013 Dec 20.
115. Olausson H, Goldberg GR, Laskey MA, Schoenmakers I, Jarjou LM, Prentice A. Calcium economy in human pregnancy and lactation. *Calcium economy in human pregnancy and lactation*.
116. Инструкция по применению препарата Аквадетрим. Доступно по интернет ссылке от 17.01.2014: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=8592&t=&isOld=1>
117. Инструкция по применению препарата Вигантол. Доступно по интернет ссылке от 17.01.2014: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=146523&isOld=0&t=
118. Roth DE. Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials. *J Perinatol*. 2011 Jul;31(7):449-59. doi: 10.1038/jp.2010.203. Epub 2011 Jan 20.
119. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*. 2011 Oct;26(10):2341-57. doi: 10.1002/jbmr.463.

120. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, Cole Z, Tinati T, Godfrey K, Dennison E, Bishop NJ, Baird J, Cooper C. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2014 Jul;18(45):1-190. doi: 10.3310/hta18450.
121. Heaney RP: The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 15: 15.
122. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, Thummel KE. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest*. 2006 Jun;116(6):1703-12.
123. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, Saltzman E, Dawson-Hughes B. Vitamin D3 in fat tissue. *Endocrine*. 2008 February; 33(1): 90–94. doi: 10.1007/s12020-008-9051-4.
124. Adams JS, Hewison M. Extrarenal Expression of the 25-Hydroxyvitamin D-1-Hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*. 2012 July 1; 523(1): 95–102. doi: 10.1016/j.abb.2012.02.016.
125. Evans KN, Taylor H, Zehnder D, Kilby MD, Bulmer JN, Shah F, Adams JS, Hewison M. Increased expression of 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase in dysgerminomas: a novel form of humoral hypercalcemia of malignancy. *Am J Pathol*. 2004 Sep;165(3):807-13.
126. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ: Human serum 25-hydroxychole-calciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(1): 204-10.
127. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med*. 2009 Oct 26;169(19):1806-8. doi: 10.1001/archinternmed.2009.361.
128. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):157-61.
129. Mellanby E. The rickets-producing and anti-calcifying action of phytate. *J Physiol*. 1949 Sep;109(3-4):488-533, 2 pl.
130. Pettifor J. International perspectives of rickets. ICE/ENDO 2014, M43 Endocrine case management pp. 45-49.
131. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза. *Consilium Medicum №04* 2014: 82-87.

132. Keller JL, Lanou AJ, Barnard ND. The consumer cost of calcium from food and supplements. *Journal of the American Dietetic Association*. 2002;102(11):1669–71.
133. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutrition in Clinical Practice*. 2007;22(3):286–96.
134. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011 Apr 19;342:d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.
135. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. The molecular biology and pathophysiology of vascular calcification. *Postgrad Med*. 2014 Mar;126(2):54-64. doi: 10.3810/pgm.2014.03.2740.
136. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, Chen JS, Simpson JM, Lappe JM, Mosekilde L, Prentice RL, Prince RL. The Effects of Calcium Supplementation on Verified Coronary Heart Disease Hospitalization and Death in Postmenopausal Women: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Bone Miner Res*. 2014 Jul 10. doi: 10.1002/jbmr.2311.
137. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med*. 2010 Mar 2;152(5):315-23. doi: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00010.
138. Davidson ZE, Walker KZ, Truby H. Clinical review: Do glucocorticosteroids alter vitamin D status? A systematic review with meta-analyses of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar;97(3):738-44. doi: 10.1210/jc.2011-2757.
139. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. *BMJ*. 2003 Mar 1;326(7387):469.
140. Ringe JD, Schacht E.: Prevention and therapy of osteoporosis: the respective roles of plain vitamin D and alfacalcidol.// *Rheumatol Int*, 2004, Vol. 24, pp. 189-197.
141. Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Сосунова НВ. Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева) – препарат с многокомпонентным действием на снижение риска переломов// *Ж. Остеопороз и остеопатии*, 2008, №1, стр. 22-28.
142. 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.// *Calcific Tissue International*, 2008, 82, 102-107.

143. Del Valle E, Negri AL, Fradinger E, Canalis M, Bevione P, Curcelegui M, Bravo M, Puddu M, Marini A, Ryba J, Peri P, Rosa Diez G, Sintado L, Gottlieb E. Weekly high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency/insufficiency in hemodialysis patients: A pilot trial. *Hemodial Int.* 2014 Sep 17. doi: 10.1111/hdi.12209.
144. Mager DR, Jackson ST, Hoffmann MR, Jindal K, Senior PA. "Vitamin D supplementation and bone health in adults with diabetic nephropathy: the protocol for a randomized controlled trial". *BMC Endocr Disord.* 2014 Aug 12;14:66. doi: 10.1186/1472-6823-14-66.