

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr115028>

Проблемные вопросы диагностики и лечения дефицита витамина D у пожилых больных

И.Г. Никитин¹, Л.А. Бруцкая², Н.А. Гультяева², А.С. Подхватилина²¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Лечебно-реабилитационный центр, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Витамин D — жирорастворимое соединение, которое человек получает с пищей или синтезирует самостоятельно при воздействии солнечного света с кожей.

Метаболизм витамина D модулируется многими внутренними и внешними факторами, включая генетический полиморфизм, тип кожи (пигментацию), возраст, состояние здоровья, время года, географическую широту, одежду и питание. Некоторые из них являются модифицируемыми, т.е. могут регулироваться человеком.

Для оценки уровня витамина D в организме рекомендуется использовать определение в сыворотке крови концентрации общего 25(OH)D — основной циркулирующей формы, которая отражает как поступление витамина D с пищей и нативными препаратами, так и синтезированный витамин D в коже под воздействием ультрафиолетового облучения.

Статья посвящена вопросам диагностики и лечения дефицита витамина D у пожилых пациентов. Проблема, обусловленная возрастом, связана с более частыми оперативными вмешательствами в анамнезе и хроническими заболеваниями, требующими приёма медикаментозной терапии, которая в свою очередь может влиять на метаболизм этого витамина. Дефицит витамина D у пожилых людей требует постоянного и длительного приёма колекальциферола, однако нельзя забывать о рисках лекарственного взаимодействия и полипрагмазии. Диагностика и терапия дефицита витамина D у пожилых людей должны проходить с учётом всех особенностей этой группы пациентов.

В статье обсуждаются особенности метаболизма витамина D в пожилом возрасте; представлены нозологии, предрасполагающие к развитию дефицита витамина D, способы диагностики и коррекции дефицита этого витамина, в том числе рассматривается взаимосвязь тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 с уровнем витамина D.

Требуется дальнейшее изучение возможных лекарственных взаимодействий и возможных дополнительных эффектов витамина D, а также его вклад в течение сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: витамин D; остеопороз; питание; переломы; диагностика.

Как цитировать

Никитин И.Г., Бруцкая Л.А., Гультяева Н.А., Подхватилина А.С. Проблемные вопросы диагностики и лечения дефицита витамина D у пожилых больных // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 4. С. 230–245. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr115028>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr115028>

Issues of diagnostics and treatment of vitamin D deficiency in older patients

Igor G. Nikitin¹, Ludmila A. Brutskaya², Nadezhda A. Gultiaeva², Anastasiya S. Podkhvatilina²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Federal Centre of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble compound that a person obtains from food or synthesizes independently when the skin is exposed to sunlight.

Vitamin D metabolism is modulated by various intrinsic and extrinsic factors, including genetic polymorphism, skin type (pigmentation), age, health, season, latitude, clothing, and diet. Some of them are modifiable, i.e., they can be controlled by humans.

To assess the vitamin D level in the body, the recommendation was to determine the concentration of total 25(OH)D in the blood serum, the main circulating form, which reflects both the intake of vitamin D from food and native preparations and the synthesized vitamin D in the skin under the influence of ultraviolet irradiation. This study focused on the diagnosis and treatment of vitamin D deficiency in older patients.

The age-related problem is associated with a more frequent history of surgery and chronic diseases requiring drug therapy, which in turn can affect the metabolism of this vitamin. Vitamin D deficiency in older people requires constant and long-term use of cholecalciferol; however, the risks of drug interactions and polypharmacy should not be overlooked.

The diagnosis and treatment of vitamin D deficiency in older people should consider all the characteristics of this group. Moreover, this study presents the features of vitamin D metabolism in older people, nosologies predisposing to the development of vitamin D deficiency, methods for diagnosing and correcting vitamin D deficiency, and relationship between severe COVID-19 and vitamin D levels.

Further study of possible drug interactions, additional effects of vitamin D, and its contribution to comorbidities is warranted.

Keywords: vitamin D; osteoporosis; fractures; bone; food; diagnostic tests.

To cite this article

Nikitin IG, Brutskaya LA, Gultiaeva NA, Podkhvatilina AS. Issues of diagnostics and treatment of vitamin D deficiency in older patients. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(4):230–245. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr115028>

ВВЕДЕНИЕ

Низкий уровень витамина D — достаточно распространенная проблема. Так, дефицит витамина D [концентрация 25(OH)D в плазме крови <20 нг/мл, или 50 нмоль/л] встречается примерно у 40% европейцев, тяжелый дефицит (концентрация в плазме крови <12 нг/мл, или 30 нмоль/л) — у 13% [1]. В Российской Федерации уровни 25(OH)D в плазме крови менее 30 нг/мл (ниже референса большинства лабораторных тестов) выявляются в среднем у 70–95% взрослых лиц [2], что может быть обусловлено как низким уровнем эндогенного синтеза витамина D вследствие недостаточной инсоляции, так и недостаточным потреблением его с пищей. Принятие мер по повышению статуса витамина D и поддержание оптимальной концентрации 25(OH)D в крови у населения позволят улучшить состояние костно-мышечной системы, а также снизить риск развития некоторых хронических заболеваний и смягчить их течение [3].

Витамин D и его метаболические эффекты известны достаточно давно. Рахит как классическое заболевание, связанное с дефицитом витамина D, впервые было описано в XVII в., а в 1928 г. за открытие предшественника витамина D — 7-дегидрохолестерола — Адольфу Виндаусу (Adolf Otto Reinhold Windaus) была присуждена Нобелевская премия по химии [4].

В последние годы широкое освещение потенциальной пользы для здоровья от добавок витамина D в средствах массовой информации привело к значительному повышению интереса к проблемам диагностики и терапии выявленного дефицита этого витамина. Мы рассмотрим одну из самых уязвимых групп риска дефицита этого витамина — пожилых людей, а также особенности диагностики и терапии, с которыми клиницист может столкнуться в этой группе пациентов.

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Витамин D — жирорастворимый витамин, который человек может получать с пищей или синтезировать самостоятельно при воздействии солнечного света с кожей. Витамин существует в двух формах — D₂ и D₃. D₃, или колекальциферол, является наиболее важным источником для животных и вырабатывается в коже человека; D₂, или эргокальциферол, отличается от D₃ метильной группой в C24 и двойной связью в C22–C23, продуцируется растениями и грибами [5]. Эти две формы биологически эквивалентны, исходя из их способности излечивать рахит, и большинство стадий, участвующих в метаболизме колекальциферола и эргокальциферола, идентичны. Однако в высоких дозах витамин D₂ менее эффективен, чем витамин D₃, из-за различий в фармакокинетике [6, 7].

В организме человека D₃ производится из 7-дегидрохолестерина (7DHC) — промежуточного звена в синтезе холестерина. Воздействие бета-лучей ультрафиолетового

света (ultraviolet B, UVB) в диапазоне 290–315 нм осуществляет электроциклическую перестройку кольца в положении C9–C10 с образованием превитамина D (PreD₃). После образования PreD₃ происходит термическая изомеризация в витамин D₃ (VitD₃) со сдвигом атома водорода от C19 до C9 [8]. Синтез колекальциферола зависит от концентрации 7DHC, которая, в свою очередь, зависит от активности 7-дегидрохолестеролредуктазы (DHCR7). Этот фермент катализирует обратимое восстановление 7DHC до холестерина [9].

Биохимическая регуляция DHCR7, согласно мнению большинства авторов, является решающим аспектом в производстве витамина D, поскольку сниженная активность этого фермента может перенаправить путь от холестерина к биосинтезу витамина D [10] (рис. 1).

Метаболизм витамина D модулируется многими внутренними и внешними факторами, включая генетический полиморфизм, тип кожи (пигментацию), возраст, состояние здоровья, поведение на солнце, время года, географическую широту, одежду и питание. Некоторые из них являются модифицируемыми, т.е. могут регулироваться человеком. Например, полное избегание солнца, в том числе из-за страха выйти на улицу, может усугубить дефицит витамина D [11], с другой стороны, длительное пребывание на солнце может спровоцировать развитие рака кожи. Использование солнцезащитного крема для ежедневной и рекреационной фотозащиты не нарушает синтеза витамина D в коже, даже при нанесении в оптимальных условиях [12], что связано с воздействием лучей разной длины волны. В силу географических и климатических особенностей нашей страны вклад синтеза витамина D в коже под действием солнечных лучей значительно ограничен для подавляющего большинства россиян [13].

Колекальциферол (D₃) и эргокальциферол (D₂) биологически инертны. Для активации и превращения в активную форму гормона в организме они должны пройти два этапа гидроксирования [14].

Транспорт метаболитов витамина D приходится в основном на витамин D-связывающий белок (85%), альбумину принадлежат 15% из-за его более низкого сродства [15]. Витамин D-связывающий белок представляет собой высокополимерный белок, содержащий не менее 120 изоформ, выделяемых электрофорезом [16]. Его концентрация в сыворотке крови значительно (до 20 раз) превышает концентрацию метаболитов витамина D, поэтому сайты связывания витамина D заняты только у 5% циркулирующего витамин D-связывающего белка [17, 18].

Первое гидроксирование полученного с пищей или синтезированного в коже витамина D происходит в основном в печени. Там с участием фермента 25-гидроксилазы к колекальциферолу в 25-м положении присоединяется гидроксильная группа и образуется 25-гидроксикальциферол (кальцидиол). Имеется несколько изоформ 25-гидроксилазы, например CYP2R1 и CYP27A1, CYP3A4 и CYP2J3 [19]. Предполагают, что экспрессия CYP2R1 модулируется

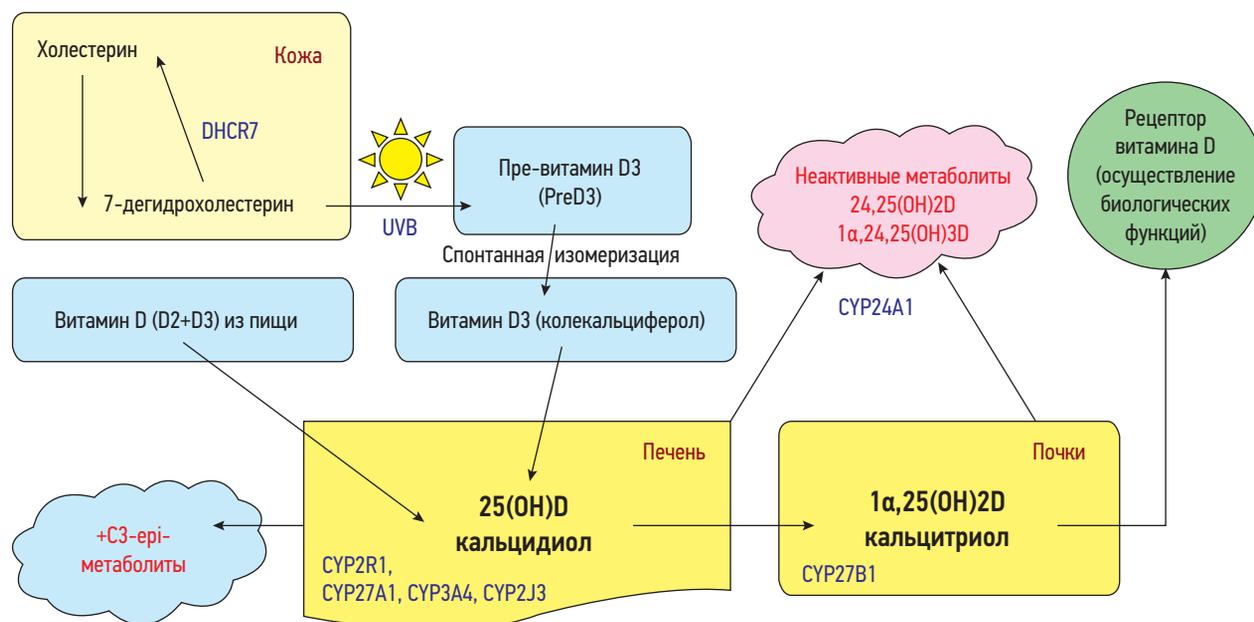


Рис. 1. Основные этапы метаболизма витамина D.

Fig. 1. Main stages of vitamin D metabolism.

возрастом и метаболической средой. Уровни 25ОН витамина D снижаются и менее чувствительны к терапии у пожилых пациентов. J.D. Roizen и соавт. [20] связывают это открытие со снижением активности CYP2R1 при старении, поскольку содержание мРНК и белка CYP2R1 в ткани печени самцов мышей прогрессивно снижалось с возрастом. Более того, отношение 25(OH)D к неактивному колекальциферолу положительно коррелировало с мРНК CYP2R1 и постоянно снижалось с возрастом.

Кальцидиол [25(OH)D] является основной циркулирующей формой витамина D, однако для его активации требуется ещё одно гидроксирование, в результате которого получается кальцитриол [1,25(OH)2D]. Это второе по счёту гидроксирование происходит преимущественно в почках с помощью фермента CYP27B1. Кроме почек, в этой реакции могут участвовать кератиноциты и иммунные клетки, которые экспрессируют CYP27B1. Регуляция продукции 1,25(OH)2D в непечёчных клетках происходит иначе: они способны продуцировать 1,25(OH)2D для собственных нужд аутокринным и/или паракринным способом. Если активность CYP27B1 не контролируется, результатом может быть гиперпродукция 1,25(OH)2D, которая может привести к гиперкальциемии и/или гиперкальциурии (как, например, при саркоидозе) [21]. В почках активность CYP27B1 стимулируется паратгормоном и ингибируется действием фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и 1,25(OH)2D. В других тканях регуляция CYP27B1 происходит главным образом с помощью цитокинов, таких как фактор некроза опухоли и интерферон- γ [22]. Известно также, что дексаметазон ингибирует CYP27B1, снижая не только концентрацию мРНК и белка CYP2R1 в печени

(на 50 и 26% соответственно), но и его продукцию альвеолярными макрофагами [23].

Для поддержания постоянного уровня активного витамина D и защиты от избытка его активных форм в плазме есть ряд реакций инактивации витамина D. Например, процесс 24-гидроксирования, который регулируется реципрокно 1 α -гидроксированию. Фермент CYP24A1 (24-гидроксилаза) превращает 25(OH)D и 1,25(OH)2D в не обладающие биологической активностью метаболиты, выводимые из организма с желчью. Дисфункция CYP24A1 вызывает повышенный уровень 1,25(OH)2D3 в плазме и связана с идиопатической детской гиперкальциемией или камнями в почках [24]. Описаны также другие, второстепенные метаболические пути витамина D. Например, под действием 3-эпимеразы образуются метаболиты, обладающие частичной биологической активностью [25]. Неактивные метаболиты [24,25(OH)2D; 1,24,25(OH)3D] также могут образовываться в печени [26].

Основным медиатором биологического действия витамина D является его рецептор. Рецептор витамина D (vitamin D receptor, VDR) представляет собой полипептид массой 50 000 Да, образованный одной аминокислотной цепью. Он почти повсеместно присутствует в организме, поскольку экспрессируется по крайней мере в 30 тканях, участвующих в метаболизме костей (кишечник, кости, суставы, почки), или в других внескелетных органах (сердце, иммунная система, жировая ткань и многие другие) [26]. Участки его связывания могут быть расположены в различных местах, включая интроны и дистальные межгенные области регулируемых генов. Корегуляторы рецептора витамина D обеспечивают клеточно-специфическую

геномную регуляцию [27, 28]. Рецептор витамина D действует как фактор транскрипции и способен модулировать гены, кодирующие ферменты-модификаторы хроматина, тем самым модулируя эпигеном человека. Одним из примеров является KDM6B/JMJD3, лизиндеметилаза гистона H3, которая играет решающую роль в развитии. Было показано, что он индуцируется 1,25(OH)2D/VDR и, в свою очередь, модулирует метаболизм витамина D. В работе F. Pereira и соавт. показано, что 1,25(OH)2D/VDR индуцирует РНК JMJD3 в клетках рака толстой кишки человека, что свидетельствует о роли 1,25(OH)2D в эпигеномных событиях рака толстой кишки [29].

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Для оценки уровня витамина D в организме рекомендуется использовать определение концентрации общего 25(OH)D в сыворотке крови: это основная циркулирующая форма витамина D со временем полужизни порядка 2–3 нед, которая отражает как поступление витамина D с пищей и нативными препаратами, так и синтезированный витамин D в коже под воздействием ультрафиолетового облучения [30].

Витамин D не подвержен циркадным изменениям, однако его концентрация может зависеть от времени года. Самые низкие значения 25(OH)D определяются весной (для Северного полушария — в марте), а самые высокие — после лета (для Северного полушария — август-сентябрь) [31].

В некоторых клинических случаях, таких как подозрение на дефицит CYP24A1, гипофосфатемический синдром, гранулематозные или лимфопролиферативные заболевания, в качестве дополнительного метода диагностики возможно измерение уровня 1,25(OH)2D и 24,25(OH)2D в сыворотке крови. 1,25(OH)2D циркулирует в крови в концентрациях до 1000 раз ниже, чем концентрация 25(OH)D, и имеет значительно более короткий период полужизни — около 4 ч. Этот метаболит чётко регулируется уровнями паратгормона, белка FGF23, кальция и фосфора крови и не отражает запасы 25(OH)D в организме. Использование этих методов в настоящее время ограничено низкой распространённостью и доступностью этих методов исследования [32–34].

Активно обсуждается возможное использование других маркеров содержания витамина D, таких как свободный 25(OH)D (не связанный с белками-носителями) или соотношение 25(OH)D/24,25(OH)2D. В связи с низкой доказательной базой и относительной дороговизной в клинической практике скрининга дефицита витамина D их использование также не рекомендуется [35], но при подозрении на дефицит 24-гидроксилазы в качестве скринингового метода может быть показан расчёт соотношения 25(OH)D и 24,25(OH)2D, а также определение 24,25(OH)2D [32].

Первые анализы для оценки статуса витамина D у людей проводились вручную. В начале XX в. наиболее популярным биологическим методом анализа витамина D был линейный тест, разработанный E.V. McCollum и соавт. [36]. Этот анализ, полностью основанный на *in vivo* и выполненный на крысах, требовал много времени, был непоследовательным, неточным и громоздким. Первое сообщение о проведении анализа *in vitro* поступило в 1971 г., когда J.G. Haddad с соавт. [37] сообщили о биологическом анализе для измерения 25(OH)D, ставшим известным как анализ конкурентного связывания белка. Спустя три десятилетия, в 2001 г., была выпущена полностью автоматизированная форма анализа (Nichols Advantage) [38], но к 2005 г. анализ в конечном счёте был прекращён, поскольку перекрёстная реактивность витамин D-связывающего белка с другими метаболитами — производными витамина D приводила к завышению значений 25(OH)D. В начале 1980-х г. исследовательская группа B.W. Hollis [39] использовала иммунологический подход, основанный на сродстве между антителами и антигенами для количественного определения концентрации 25(OH)D, который в сравнении с анализом конкурентного связывания улучшил специфичность определения 25(OH)D.

Современные методики определения уровня 25(OH)D в крови можно разделить на две большие группы: основанные на иммуноанализе (радиоиммуноанализ, хемилюминесцентный иммуноанализ, иммуноферментный анализ, электрохемилюминесцентный иммуноанализ) и хроматографические (масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией) [40]. Новейшим методом измерения витамина D является метод одновременного анализа 8 аналогов витамина D с использованием жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии (ЖХ/МС/МС). Новый анализ может одновременно измерять уровни 6 форм витамина D и 2 эпимеров, что является значительным шагом вперёд по сравнению с существующими методами и делает этот анализ полезным в исследованиях и клинической практике, где требуется специфическое и точное измерение различных форм [41]. Чувствительность и специфичность методов определения уровня витамина D за последние годы значительно улучшились, но аналитические различия в образцах из-за эффектов матрицы и специфичности антител по-прежнему вызывают серьёзную озабоченность. Из-за этих неопределённостей ЖХ/МС/МС обеспечивает лучшее разделение и более точное количественное определение 25(OH)D, но её низкая пропускная способность делает метод непрактичным для рутинного и крупномасштабного использования. Высокая стоимость и технические знания, необходимые для работы с оборудованием ВЭЖХ/МС/МС (высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией), делают этот метод доступным только в специализированных лабораториях. Таким образом, объединённый подход или метод, который сочетает в себе производительность и удобство иммунологических анализов с разрешающими

способностями и чувствительностью ЖХ/МС/МС, крайне необходим для удовлетворения растущих потребностей, а также для сокращения времени и затрат на анализы витамина D [42].

Сохраняется также проблема стандартизации определения уровня 25(OH)D различными лабораторными методами. Из-за недостаточного охвата методов определения 25(OH)D стандартизацией затрудняется разработка критериев интерпретации статуса витамина D на всём диапазоне полученных результатов — от дефицита до токсичности [43]. Решением этой проблемы занимается международная коллаборация VDSP (Vitamin D Standardization Program). Согласно её рекомендациям, для обеспечения согласованности результатов различных методов определения 25(OH)D производителям тест-систем и крупным коммерческим или клиническим лабораториям следует участвовать в программе сертификации, разработанной центрами по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), а для менее крупных лабораторий функционируют схемы тестирования производительности и программы внешней оценки качества, такие как Схема внешней оценки качества витамина D (Vitamin D External Quality Assessment Scheme, DEQAS), в том числе разработанные Колледжем американских патологоанатомов (College of American Pathologists, CAP) [44]. В условиях недостаточной доступности стандартизированных методов может быть оправдано использование одного и того же метода для динамической оценки уровня 25(OH)D [2].

В клинических лабораториях для измерения концентрации 25(OH)D чаще других используются иммуноаналитические методы из-за их автоматизации и быстрого получения результатов. Однако при использовании этих методов возможна перекрёстная реактивность между различными метаболитами, в частности с неактивным метаболитом 24,25(OH)2D, что может снизить специфичность анализа. Хроматографические методы, в свою очередь, не всегда определяют 3-epi-25-(OH)D (метаболит, обладающий частичной биологической активностью),

в результате чего снижается чувствительность вышеуказанного метода [45].

Уровни витамина D в плазме могут быть значительно занижены на фоне воспаления: при уровне С-реактивного белка выше 40 мг/л почти все значения 25(OH)D ниже референсных значений, что затрудняет интерпретацию [46]. Оптимальный уровень определяемого витамина D остаётся предметом дискуссий. Большинство исследователей сходятся во мнении, что уровни 25(OH)D ниже 12 нг/мл (30 нмоль/л) признаются явно недостаточными для всех возрастов, поскольку ассоциированы с повышением риска рахита и остеопороза, а уровни выше 100 нг/мл (250 нмоль/л) являются потенциально токсичными, так как повышают риск гиперкальциемии и её последствий [31]. Концентрацию 25(OH)D в крови ниже 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л) большинство авторов считают признаком дефицита витамина D [47, 48]. Классификация уровней витамина D, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), представлена в табл. 1 [2].

При коррекции дефицита витамина D рекомендуется придерживаться целевого диапазона 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л), так как более высокий уровень 25(OH)D не имеет доказательной базы по дополнительному положительному влиянию, а превышение этих значений естественным путём у человека нехарактерно даже в популяциях с круглогодичным воздействием естественного солнечного света [2].

Повторные измерения уровня 25(OH)D в сыворотке не следует проводить ранее чем через 8 нед от начала лечения [49, 50], но, по некоторым данным, может потребоваться даже 12 нед и более [51].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

У пожилых людей чаще встречаются хронические заболевания, оперативные вмешательства в анамнезе и другая патология, в том числе требующая регулярного приёма медикаментозной терапии. Всё это может влиять на метаболизм витамина D.

Таблица 1. Интерпретация концентраций 25(OH)D, согласно Российской ассоциации эндокринологов

Table 1. Interpretation of the concentrations of 25(OH)D, according to the Russian Association of Endocrinologists

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

С возрастом способность кожи синтезировать витамин D снижается. Это было продемонстрировано измерением уровней 7-дегидрохолестерола (провитамина D₃) в определённой области эпидермиса и дермы у людей разного возраста и превитамина D₃ у них в коже после воздействия ультрафиолета [52]. Обнаружено, что способность кожи к продукции витамина D у пожилых лиц в 3 раза ниже по сравнению с молодыми людьми [53], что, вероятно, связано с изменением активности DHCR7, как было описано ранее [10].

Риск развития дефицита витамина D выше у тех, кто реже выходит на улицу и старается полностью избегать пребывания на солнце [54]. Необходимое в таких случаях использование солнцезащитного крема для ежедневной и рекреационной фотозащиты не должно нарушать синтез витамина D, как было сказано ранее [12].

Для пожилых людей характерно низкое потребление продуктов, содержащих витамин D, что связано с относительной непереносимостью лактозы в этой группе пациентов. К недостаточности витамина D из-за нарушения его всасывания предрасполагают также такие состояния, как мальабсорбция, в том числе глютеновая болезнь, синдром короткой кишки, желудочные шунтирования в анамнезе, воспалительные заболевания кишечника, хроническая недостаточность поджелудочной железы и муковисцидоз [55], приём лекарственных средств, нарушающих всасывание его предшественников (холестерина) в кишечнике (Холестирамин, орлистат) [56]. Удаление желчного пузыря в анамнезе на уровень витамина D существенно не влияет [57].

Нарушают процессы синтеза витамина D антиретровирусные препараты [58], препараты, индуцирующие печёночные ферменты р450, которые активируют расщепление витамина D, такие как фенobarбитал, карбамазепин, дексаметазон и другие глюкокортикостероиды, нифедипин, спиронолактон, клотримазол и рифампицин [59].

У людей с хроническими заболеваниями печени, такими как цирроз, может быть нарушено 25-гидроксилирование, что приводит к дефициту активного витамина D [60]. При печёночной недостаточности развитие дефицита витамина D может происходить также вследствие снижения уровня транспортных белков сыворотки и ускорения его катаболизма [61].

Повышенный расход запасов витамина D в организме из-за ускорения его превращения в активную форму [1,25(OH)2D] может быть при хронических гранулематозных заболеваниях, первичном гиперпаратиреозе, некоторых видах лимфом [62, 63].

Нефротический синдром при заболеваниях почек потенцирует потери витамина D с мочой в комплексе со связывающим его белком [64], при хронической болезни почек может быть нарушение активации витамина D [30].

Помимо трудностей в усвоении и метаболизме витамина D, усугубляющих развитие дефицита витамина D у пожилых людей, имеется ряд заболеваний, при которых

оптимальный уровень витамина D может улучшить исход заболевания. В первую очередь дефицит витамина D ассоциирован с остеопорозом. В России у лиц 50 лет и старше остеопороз выявляется примерно в 30% случаев (34% женщин и 27% мужчин), при этом его частота с возрастом увеличивается [65]. Остеопороз может приводить к переломам тел позвонков и других костей скелета, чаще всего длинных трубчатых костей, что влечёт большие материальные затраты в области здравоохранения, приводит к нетрудоспособности, инвалидности и увеличивает смертность [66].

Низкий уровень витамина D может приводить к снижению абсорбции кальция в кишечнике, в результате чего развивается вторичный гиперпаратиреоз с повышением мобилизации кальция из костей, снижением минеральной плотности костей и развитием остеопороза. Витамин D поддерживает формирование и обменные процессы в мышечной ткани, особенно на уровне быстрых мышечных волокон, что обуславливает предрасположенность к падениям лиц с дефицитом этого витамина [67, 68]. Несмотря на это, препараты витамина D не являются лекарственным средством для лечения остеопороза, но должны назначаться в дозах не менее 800 МЕ/сут на фоне противоопоретической терапии вместе с препаратами кальция (500–1000 мг/сут), так как доказанная результатами рандомизированного контролируемого исследования [66] эффективность противоопоретической терапии была продемонстрирована именно в такой комбинации. Комбинация витамина D и кальция также благотворно влияет на предотвращение падений у пожилых людей с уровнем 25(OH)D ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл), что может относиться к мероприятиям по профилактике переломов [69].

Уровень витамина D может влиять и на течение болезни Паркинсона. Это нейродегенеративное заболевание характеризуется гибелью нейронов в области компактной части чёрной субстанции, что снижает способность синтезировать дофамин и приводит к тремору, постуральной нестабильности, брадикинезии и ригидности. Болезнь Паркинсона обычно является заболеванием пожилых людей, причём увеличение возраста является наибольшим фактором риска развития этого состояния [70, 71]. Добавки с витамином D₃ могут улучшить моторные и немоторные симптомы болезни Паркинсона, тем самым улучшая качество жизни [72].

Витамин D участвует в поддержании врождённого и адаптивного типов иммунитета, а нарушение его метаболизма или недостаточный уровень могут приводить к дисрегуляции иммунного ответа [73].

Имеются данные о том, что дефицит витамина D может быть предиктором повышенной заболеваемости острыми респираторными инфекциями у пожилых людей, находящихся в специализированных учреждениях, и добавки с витамином D могут снизить риски заболеваемости [74].

В течение последнего времени активно изучалась взаимосвязь тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции

COVID-19 с уровнем витамина D, при этом не все ретроспективные исследования продемонстрировали подобную корреляцию при корректировке смешанных переменных. Тем не менее доказательств связи тяжести течения и смертности от COVID-19 с обеспеченностью витамином D недостаточно [75]. Затрудняют интерпретацию этих исследований данные о том, что уровни витамина D в плазме могут быть значительно занижены на фоне воспаления: при уровне С-реактивного белка выше 40 мг/л почти все значения 25(OH)D ниже референсных значений [46]. Следовательно, пациенты с более высоким уровнем С-реактивного белка могут быть ошибочно отнесены к группе дефицита витамина D, а высокий уровень С-реактивного белка может потенциально быть маркером тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 [76].

У пожилых людей выявлялась связь между дефицитом витамина D и повышенным риском сердечной недостаточности [77], в том числе имеются данные о том, что добавление витамина D может улучшить показатели депрессии у людей в возрасте старше 60 лет [78]. Авторы объясняют это тем, что в гиппокампе имеется множество рецепторов витамина D, связанных с депрессией, а метаболиты витамина D могут преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Рассматривается также возможная связь дефицита витамина D и саркопении. Однако вопрос о том, оказывает ли приём добавок витамина D на пациентов с саркопенией такие положительные эффекты, как подавление мышечной атрофии и увеличение мышечной силы, остаётся спорным отчасти из-за сложных механизмов, лежащих в основе действия витамина D на мышечную ткань [79]. Вероятно, влияние витамина D на мышечную силу и физическую работоспособность зависит от уровня физической активности пожилых людей, поэтому пожилым людям рекомендуется избегать как отсутствия физической активности, так и дефицита витамина D [80].

Ожирение сопровождается снижением биодоступности витамина D, причём по мере увеличения индекса массы тела у пациентов наблюдается снижение сывороточной концентрации 25(OH)D и повышение уровня паратгормона в крови. При профилактике и лечении дефицита витамина D лицам, страдающим ожирением, требуются более высокие дозы колекальциферола. Патогенетически эта повышенная потребность в витамине D обусловлена распределением витамина в большем объёме жировой ткани [81].

Плейотропное действие витамина D на ткани организма вызывает значительный интерес в связи с возможной ролью его метаболизма в развитии патологических состояний и заболеваний, однако необходимые для достижения внекостных эффектов значения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови могут не совпадать со значениями, достаточными для достижения классических эффектов, в связи с чем в случаях доказанного вклада недостаточного уровня витамина D их следует определять в рамках разработки соответствующих терапевтических мероприятий [82].

Общепопуляционный скрининг дефицита витамина D в настоящее время не рекомендуется, но большинство авторов сходится во мнении, что 25(OH)D необходимо исследовать у пациентов в определённых группах риска.

Группы лиц с высоким риском тяжёлого дефицита витамина D, которым показан биохимический скрининг [2]:

- пожилые лица (>60 лет) с падением или низкоэнергетическим переломом в анамнезе;
- пациенты с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²);
- пациенты с синдромом мальабсорбции, воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), целиакией, муковисцидозом, после бариатрических операций, с радиационным энтеритом;
- пациенты с хронической болезнью почек стадии С3а и выше (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин);
- пациенты с печёночной недостаточностью стадии II–IV;
- пациенты с гранулематозными заболеваниями (саркоидоз, туберкулёз, гистоплазмоз, бериллиоз, коцидиомикоз);
- пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями (лимфомы);
- пациенты с заболеваниями костей (рахит, остеомаляция, остеопороз);
- пациенты с гиперпаратиреозом (любого генеза);
- пациенты с тёмным оттенком кожи;
- пациенты, принимающие глюкокортикоиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, противоэпилептические препараты, Холестирамин, орлистат);
- беременные и кормящие женщины.

Согласно P. Pludowski и соавт. [83], биохимический скрининг показан также пациентам:

- со скелетно-мышечной болью;
- хроническими аутоиммунными заболеваниями (расеянный склероз, ревматоидный артрит);
- госпитализированным;
- пожилым людям с падениями или низкотравматическими переломами в анамнезе.

КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

В качестве добавки большинству людей рекомендуется использовать колекальциферол, а не эргокальциферол [84]. Если пациент по каким-либо соображениям отказывается от приёма колекальциферола (веганство, аллергические реакции в анамнезе), для мониторинга уровней 25(OH)D на фоне терапии эргокальциферолом потребуются измерения, выполненные с помощью ВЭЖХ, стандартизованной VDSP или анализа ЖХ/МС/МС.

Большинство рекомендаций считают оптимальной дозу колекальциферола для взрослого населения не менее 800–1000 МЕ [2, 83, 85]. При сниженном уровне витамина D могут использоваться более высокие дозы колекальциферола (до 6000–7000 МЕ ежедневно) сроком

до 1–3 мес под контролем уровня 25(OH)D крови. Определённым группам пациентов (например, страдающим ожирением и синдромом мальабсорбции, лицам с тёмной пигментацией кожи) может потребоваться до 4000 МЕ ежедневно для профилактики развития дефицита [83].

При хронической болезни почек и некоторых прогрессирующих заболеваниях печени может наблюдаться нарушение активации витамина D, что потребует терапии его активными метаболитами [30]: кальцитриолом — при тяжёлых поражениях печени (поскольку эта форма гормона не нуждается в дополнительных этапах метаболизма для обретения биологической активности), альфа-кальцидолом — у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, сопровождающейся снижением активности 1 α -гидроксилазы [86].

Согласно российским рекомендациям по коррекции дефицита витамина D [2], показаниями к назначению его активных метаболитов являются:

- вторичный гиперпаратиреоз при терминальной стадии хронической болезни почек;
- гипопаратиреоз (аутоиммунный, врождённый, послеоперационный и др.);
- псевдогипопаратиреоз (редкое генетическое заболевание, проявляющееся нарушением фосфорно-кальциевого обмена, обусловленным резистентностью к паратгормону);
- витамин D-резистентный рахит;
- витамин D-зависимый рахит;
- выраженная гипокальциемия.

В качестве относительных показаний возможно использование активных метаболитов витамина D при вторичном гиперпаратиреозе при хронической болезни почек, а также в комбинированной терапии остеопороза [2]. Но даже пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности и наследственными нарушениями метаболизма витамина D, в том числе получающим терапию активными метаболитами витамина D, при установленном снижении концентрации 25(OH)D его коррекция нативным витамином D (колекальциферолом) является обязательным этапом лечения [2].

Активные метаболиты витамина D и их аналоги не определяются в значимых количествах при исследовании концентрации витамина D в сыворотке крови, в связи с чем на фоне приёма этих препаратов необходимо контролировать содержание кальция в сыворотке крови и моче, а также проводить коррекцию дозы препарата в случае гиперкальциемии/гиперкальциурии [87, 88].

Рутинное назначение препаратов витамина K при лечении дефицита и недостаточности витамина D не рекомендуется, и хотя некоторые рандомизированные контролируемые исследования показали возможные преимущества такого назначения (увеличение минеральной плотности костей, снижение уровня недокарбоксилированного остеокальцина), это не позволяет сделать однозначные выводы о его пользе [89].

Для лечения установленного дефицита витамина D мировое эндокринологическое сообщество The Endocrine Society рекомендует 50 000 МЕ витамина D еженедельно в течение 8 нед, затем следует поддержание достаточного количества витамина D с помощью 50 000 МЕ каждые 2 нед постоянно. Важно отметить, что индивидуальные реакции на определённую дозу витамина D значительно различаются в зависимости от массы тела, принимаемых лекарств, состояния здоровья, генетики, метода измерения 25(OH)D и многого другого. Именно по этой причине рекомендуется проверять концентрацию 25(OH)D в сыворотке через 3–6 мес приёма витамина D для возможной коррекции дозы [90].

Возможно использование ежедневных, еженедельных или ежемесячных режимов дозирования, поскольку они приводят к одинаковым концентрациям 25(OH)D в сыворотке [91, 92], однако некоторые эксперты предпочитают ежедневные дозы, так как нативный витамин D сам по себе может быть биологически значимым, а его период полураспада составляет всего около суток. В рандомизированных контролируемых исследованиях, где использовался приём высоких доз витамина D, сообщалось как об отсутствии, так и учащении частоты падений и переломов [93]. Метаанализ добавок витамина D и последствий для здоровья опорно-двигательного аппарата не обнаружил различий между ежедневными и периодическими дозами витамина D [94].

Российские рекомендации по коррекции дефицита витамина D предлагают подбирать оптимальную схему приёма с учётом предпочтений пациента для максимальной ожидаемой приверженности к лечению [2]. Коррекция недостаточности витамина D [уровень 25(OH)D в сыворотке крови ≥ 20 и < 30 нг/мл] рекомендуется с использованием половинной суммарной насыщающей дозы (100 000 МЕ суммарно в течение 1 мес) с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы. Пациентам с ожирением, синдромом мальабсорбции, а также принимающим препараты, нарушающие метаболизм витамина D, рекомендуется приём более высоких (в 2–3 раза) насыщающих доз колекальциферола для лечения дефицита (800 000–1 200 000 МЕ) и недостаточности (400 000–600 000 МЕ) витамина D с переходом на поддерживающую дозу не менее 3000–6000 МЕ/сут [2].

Важно отметить, что в исследовании VITAL не было проблем с безопасностью в отношении гиперкальциемии, камней в почках или почечной недостаточности при ежедневном приёме 50 мкг (2000 МЕ) витамина D [95]. Однократных доз выше 50 000 МЕ витамина D следует избегать [83].

Адекватное получение необходимого количества колекальциферола с пищей затруднено его низким содержанием в продуктах питания, а также низкой доступностью пищи, выращенной в естественных условиях. Для сравнения можно привести в пример некоторые продукты, богатые витамином D (табл. 2) [96].

Таблица 2. Примеры продуктов с высоким содержанием витамина D**Table 2.** Examples of high vitamin D foods

Продукт	Содержание витамина D, МЕ
Масло печени трески	400–1000 в 1 чайной ложке
Лосось, свежеморозованный в дикой природе	600–1000 в 100 г
Лосось свежий, выращенный на ферме	100–250 в 100 г
Лосось консервированный	300–600 в 100 г
Сардины консервированные	300 в 100 г
Скумбрия консервированная	250 в 100 г
Тунец консервированный	236 в 100 г
Яичный желток	20 в 1 желтке

С учётом высокой распространённости среди пожилых людей дефицита и недостаточности витамина D, требующих постоянного и длительного приёма колекальциферола, следует также рассматривать риски лекарственного взаимодействия и полипрагмазии. Например, использование тиазидных диуретиков в сочетании с добавками кальция и витамина D может вызвать гиперкальциемию у пожилых людей или людей с нарушенной функцией почек или с гиперпаратиреозом. Гиполипидемический препарат аторвастатин увеличивает концентрацию 25(OH)D, а одновременное применение витамина D с аторвастатином снижает концентрацию последнего. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования для выяснения потенциального взаимодействия лекарственных препаратов с витамином D, особенно для лекарств, метаболизирующихся цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) [97].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и терапия дефицита витамина D у пожилых людей должны проходить с учётом всех особенностей этой группы пациентов. Требуется дальнейшее изучение возможных лекарственных взаимодействий и возможных дополнительных эффектов витамина D, а также его вклад в течение сопутствующих заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? // *Am J Clin Nutr.* 2016. Vol. 103, N 4. P. 1033–1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике,

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.Г. Никитин, Л.А. Бруцкая — курация, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Н.А. Гуляева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста; А.С. Подхватилина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. I.G. Nikitin, L.A. Brutskaia — curation, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; N.A. Gulyaeva — literature review, collection and analysis of literary sources, writing of the text; A.S. Podkhvatilina — literature review, collection and analysis of literary sources, writing of the text and editing of the article.

лечению и профилактике дефицита витамина D // *Остеопороз и остеопатии.* 2021. Т. 24, № 4. С. 4–26. doi: 10.14341/osteo12937

- Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // *Остеопороз и остеопатии.* 2018. Т. 21, № 3. С. 15–20. doi: 10.14341/osteo10038

4. Berger M.M., Shenkin A., Schweinlin A., et al. ESPEN micronutrient guideline // *Clin Nutr.* 2022. Vol. 41, N 6. P. 1357–1424. doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.015
5. Jäpelt R.B., Jakobsen J. Vitamin D in plants: A review of occurrence, analysis, and biosynthesis // *Front Plant Sci.* 2013. N 4. P. 136. doi: 10.3389/fpls.2013.00136
6. Warner M. Cholecalciferol // *Pharmacy Today.* 2020. Vol. 26, N 6. P. 16.
7. Tripkovic L., Lambert H., Hart K., et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis // *Am J Clin Nutr.* 2012. Vol. 95, N 6. P. 1357–1364. doi: 10.3945/ajcn.111.031070
8. Tian X.Q., Holick M.F. Catalyzed thermal isomerization between previtamin D3 and vitamin D3 via β -cyclodextrin complexation // *J Biol Chem.* 1995. Vol. 270, N 15. P. 8706–8711. doi: 10.1074/jbc.270.15.8706
9. Prabhu A.V., Luu W., Li D., et al. DHCR7: A vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production // *Prog Lipid Res.* 2016. N 64. P. 138–151. doi: 10.1016/j.plipres.2016.09.003
10. Prabhu A.V., Luu W., Sharpe L.J., Brown A.J. Cholesterol-mediated degradation of 7-dehydrocholesterol reductase switches the balance from cholesterol to Vitamin D synthesis // *J Biol Chem.* 2016. Vol. 291, N 16. P. 8363–8373. doi: 10.1074/jbc.M115.699546
11. Goldray D., Mizrahi-Sasson E., Merdler C., et al. Vitamin D deficiency in elderly patients in a general hospital // *J Am Geriatr Soc.* 1989. Vol. 37, N 7. P. 589–592. doi: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb01247.x
12. Passeron T., Bouillon R., Callender V., et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status // *Br J Dermatol.* 2019. Vol. 181, N 5. P. 916–931. doi: 10.1111/bjd.17992
13. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. Москва: Торус Пресс, 2015. 464 с.
14. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications // *Chem Biol.* 2014. Vol. 21, N 3. P. 319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016
15. Bouillon R., Schuit F., Antonio L., Rastinejad F. Vitamin D binding protein: a historic overview // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. N 10. P. 910. doi: 10.3389/fendo.2019.00910
16. Bikle D.D., Schwartz J. Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019. N 10. P. 317. doi: 10.3389/fendo.2019.00317
17. Delanghe J.R., Speeckaert R., Speeckaert M.M. Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 29, N 5. P. 773–786. doi: 10.1016/j.beem.2015.06.006
18. Chun R.F., Peercy B.E., Orwoll E.S., et al. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited // *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014. Vol. 144, Pt A. P. 132–137. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012
19. Cheng J.B., Motola D.L., Mangelsdorf D.J., Russell D.W. Deorphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase // *J Biol Chem.* 2003. Vol. 278, N 39. P. 38084–38093. doi: 10.1074/jbc.M307028200
20. Roizen J.D., Casella A., Lai M., et al. Decreased serum 25-hydroxyvitamin D in aging male mice is associated with reduced hepatic Cyp2r1 abundance // *Endocrinology.* 2018. Vol. 159, N 8. P. 3083–3089. doi: 10.1210/en.2017-03028
21. Larner D.P., Adams J.S., Hewison M. Regulation of renal and extrarenal 1 α -hydroxylase. In: Feldman D., Pike W.J., Bouillon R., et al., editors. *Vitamin D.* 4th ed. Cambridge, MA: Academic Press, 2017.
22. Bikle D.D., Patzek S., Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: case report and review // *Bone Rep.* 2018. N 8. P. 255–267. doi: 10.1016/j.bonr.2018.02.004
23. Bouillon R., Bikle D. Vitamin D metabolism revised: fall of dogmas // *J Bone Miner Res.* 2019. Vol. 34, N 11. P. 1985–1992. doi: 10.1002/jbmr.3884
24. Yasuda K., Nishikawa M., Okamoto K., et al. Elucidation of metabolic pathways of 25-hydroxyvitamin D3 mediated by CYP24A1 and CYP3A using Cyp24a1 knockout rats generated by CRISPR/Cas9 system // *J Biol Chem.* 2021. N 296. P. 100668. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100668
25. Tuckey R.C., Cheng C.Y., Slominski A.T. The serum vitamin D metabolome: what we know and what is still to discover // *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019. N 186. P. 4–21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.09.003
26. Caprio M., Infante M., Calanchini M., et al. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskelatal effects // *Eat Weight Disord.* 2017. Vol. 22, N 1. P. 27–41. doi: 10.1007/s40519-016-0312-6
27. Bikle D., Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action — Addressing the skin as source and target // *Nat Rev Endocrinol.* 2020. Vol. 16, N 4. P. 234–252. doi: 10.1038/s41574-019-0312-5
28. Wan L.Y., Zhang Y.Q., Chen M.D., et al. Relationship of structure and function of DNA-binding domain in vitamin D receptor // *Molecules* 2015. Vol. 20, N 4. P. 12389–12399. doi: 10.3390/molecules200712389
29. Pereira F., Barbáchano A., Silva J., et al. KDM6B/JMJD3 histone demethylase is induced by vitamin D and modulates its effects in colon cancer cells // *Hum Mol Genet.* 2011. Vol. 20, N 23. P. 4655–4665. doi: 10.1093/hmg/ddr399
30. Giustina A., Adler R.A., Binkley N., et al. Consensus statement from 2nd international conference on controversies in vitamin D // *Rev Endocr Metab Disord.* 2020. Vol. 21, N 1. P. 89–116. doi: 10.1007/s11154-019-09532-w
31. Klingberg E., Oleröd G., Konar J., et al. Seasonal variations in serum 25-hydroxy vitamin D levels in a Swedish cohort // *Endocrine.* 2015. Vol. 49, N 3. P. 800–808. doi: 10.1007/s12020-015-0548-3
32. Azer S.M., Vaughan L.E., Tebben P.J., Sas D.J. 24-Hydroxylase deficiency due to CYP24A1 sequence variants: comparison with other vitamin D — mediated hypercalcemia disorders // *J Endocr Soc.* 2021. Vol. 5, N 9. P. bvab119. doi: 10.1210/jendso/bvab119
33. Liberman U.A. Vitamin D-resistant diseases // *J Bone Miner Res.* 2007. Vol. 22, Suppl. 2. P. 105–107. doi: 10.1359/jbmr.07s210
34. Bergwitz C., Jüppner H. Disorders of phosphate homeostasis and tissue mineralisation // *Endocr Dev.* 2009. N 16. P. 133–156. doi: 10.1159/000223693
35. Giustina A., Bouillon R., Binkley N., et al. Controversies in vitamin D: a statement from the third international conference // *JBMR Plus.* 2020. Vol. 4, N 12. P. e10417. doi: 10.1002/jbm4.10417
36. McCollum E.V., Simmonds N., Becker J., et al. Studies on experimental rickets. XXVI. A diet composed principally of purified foodstuffs for use with the “line test” for vitamin D studies // *J Biol Chemistry.* 1925. Vol. 65, N 1. P. 97–100.
37. Haddad J.G., Chyu K.J. Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol // *J Clin Endocrinol Metab.* 1971. Vol. 33, N 6. P. 992–995. doi: 10.1210/jcem-33-6-992

- 38.** Roth H.J., Zahn I., Alkier R., Schmidt H. Validation of the first automated chemiluminescence protein-binding assay for the detection of 25-hydroxycalciferol // *Clin Lab*. 2001. Vol. 47, N 7-8. P. 357–365.
- 39.** Hollis B.W., Napoli J.L. Improved radioimmunoassay for vitamin D and its use in assessing vitamin D status // *Clin Chem*. 1985. Vol. 31, N 11. P. 1815–1819.
- 40.** Máčková L., Bičková M. Vitamin D: current challenges between the laboratory and clinical practice // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 6. P. 1758. doi: 10.3390/nu13061758
- 41.** Shah I., Petroczi A., Naughton D.P. Method for simultaneous analysis of eight analogues of vitamin D using liquid chromatography tandem mass spectrometry // *Chem Cent J*. 2012. Vol. 6, N 1. P. 112. doi: 10.1186/1752-153X-6-112
- 42.** Shah I., Akhtar M.K., Hisaindee S., et al. Clinical diagnostic tools for vitamin D assessment // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018. N 180. P. 105–117. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.10.003
- 43.** Binkley N., Dawson-Hughes B., Durazo-Arvizu R., et al. Vitamin D measurement standardization: the way out of the chaos // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017. N 173. P. 117–121. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.002
- 44.** Sempos C.T., Vesper H.W., Phinney K.W., et al. Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization // *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012. Vol. 72, Suppl. 243. P. 32–40. doi: 10.3109/00365513.2012.681935
- 45.** Carter G.D., Jones J.C., Shannon J., et al. 25-Hydroxyvitamin D assays: potential interference from other circulating vitamin D metabolites // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016. N 164. P. 134–138. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.12.018
- 46.** Duncan A., Talwar D., McMillan D.C., et al. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements // *Am J Clin Nutr*. 2012. Vol. 95, N 1. P. 64–71. doi: 10.3945/ajcn.111.023812
- 47.** 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 // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96, N 1. P. 53–58. doi: 10.1210/jc.2010-2704
- 48.** Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 357, N 3. P. 266–281. doi: 10.1056/NEJMr070553
- 49.** EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D // *EFSA J*. 2016. Vol. 14, N 10. P. e04547. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547
- 50.** Scientific Advisory Committee on Nutrition. Report on vitamin D and health. London, UK: SACN & Public Health England, 2016.
- 51.** Bacon C.J., Gamble G.D., Horne A.M., et al. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly // *Osteoporos Int*. 2009. Vol. 20, N 8. P. 1407–1415. doi: 10.1007/s00198-008-0814-9
- 52.** MacLaughlin J., Holick M.F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3 // *J Clin Invest*. 1985. Vol. 76, N 4. P. 1536–1538. doi: 10.1172/JCI112134
- 53.** Wacker M., Holick M.F. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health // *Dermatoendocrinol*. 2013. Vol. 5, N 1. P. 51–108. doi: 10.4161/derm.24494
- 54.** Naeem Z. Vitamin d deficiency-an ignored epidemic // *Int J Health Sci (Qassim)*. 2010. Vol. 4, N 1. P. V–VI.
- 55.** Czernichow S., Fan T., Nocea G., Sen S.S. Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in France // *Curr Med Res Opin*. 2010. Vol. 26, N 7. P. 1667–1674. doi: 10.1185/03007995.2010.483658
- 56.** Robien K., Oppeneer S.J., Kelly J.A., et al. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature // *Nutr Clin Pract*. 2013. Vol. 28, N 2. P. 194–208. doi: 10.1177/0884533612467824
- 57.** Kweder H., Eidi H. Vitamin D deficiency in elderly: Risk factors and drugs impact on vitamin D status // *Avicenna J Med*. 2018. Vol. 8, N 4. P. 139–146. doi: 10.4103/ajm.AJM_20_18
- 58.** Cozzolino M., Vidal M., Arcidiacono M.V., et al. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D // *AIDS*. 2003. Vol. 17, N 4. P. 513–520. doi: 10.1097/00002030-200303070-00006
- 59.** Gröber U., Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism // *Dermatoendocrinol*. 2012. Vol. 4, N 2. P. 158–166. doi: 10.4161/derm.20731
- 60.** Sizar O., Khare S., Goyal A., Givler A. Vitamin D deficiency. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- 61.** Stokes C.S., Volmer D.A., Grünhage F., Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease // *Liver Int*. 2013. Vol. 33, N 3. P. 338–352. doi: 10.1111/liv.12106
- 62.** Karakelides H., Geller J.L., Schroeter A.L., et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in slack skin disease: evidence for involvement of extrarenal 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase // *J Bone Miner Res*. 2006. Vol. 21, N 9. P. 1496–1499. doi: 10.1359/jbmr.060608
- 63.** Grey A., Lucas J., Horne A., et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency // *J Clin Endocrinol Metab*. 2005. Vol. 90, N 4. P. 2122–2126. doi: 10.1210/jc.2004-1772
- 64.** Schmidt-Gayk H., Grawunder C., Tschöpe W., et al. 25-hydroxyvitamin-D in nephrotic syndrome // *Lancet*. 1977. Vol. 310, N 8029. P. 105–108. doi: 10.1016/s0140-6736(77)90118-0
- 65.** Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. Москва: БИНОМ, Лаборатория знаний; 2003. 523 с.
- 66.** Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. 2021. Т. 24, № 2. С. 4–47. doi: 10.14341/osteo12930
- 67.** Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. 2016. Т. 62, № 4. С. 60–84. doi: 10.14341/probl201662460-84
- 68.** Broe K.E., Chen T.C., Weinberg J., et al. 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. Vol. 55, N 2. P. 234–239. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01048
- 69.** Ling Y., Xu F., Xia X., et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: an updated meta-analysis // *Clin Nutr*. 2021. Vol. 40, N 11. P. 5531–5537. doi: 10.1016/j.clnu.2021.09.031
- 70.** Kalia L., Lang A. Parkinson's disease // *Lancet*. 2015. N 386. P. 896–912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3
- 71.** Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., et al. Parkinson disease // *Nat Rev Dis Primers*. 2017. N 3. P. 17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13
- 72.** Hribar C.A., Cobbold P.H., Church F.C. Potential role of vitamin D in the elderly to resist COVID-19 and to slow progression of Parkinson's disease // *Brain Sci*. 2020. Vol. 10, N 5. P. 284. doi: 10.3390/brainsci10050284
- 73.** Пигарова Е.А., Плещеев А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему // *Иммунология*. 2015. Т. 36, № 1. С. 62–66.

74. Kuwabara A., Tsugawa N., Ao M., et al. Vitamin D deficiency as the risk of respiratory tract infections in the institutionalized elderly: a prospective 1-year cohort study // *Clin Nutr ESPEN*. 2020. N 40. P. 309–313. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.08.012
75. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity // *J Infect Public Health*. 2020. Vol. 13, N 10. P. 1373–1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021
76. Yamada T., Wakabayashi M., Yamaji T., et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis // *Clin Chim Acta*. 2020. N 509. P. 235–243. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.008
77. Porto C.M., De Lima Silva V., da Luz J.S., et al. Association between vitamin D deficiency and heart failure risk in the elderly // *ESC Heart Failure*. 2018. Vol. 5, N 1. P. 63–74. doi: 10.1002/ehf2.12198
78. Alavi N.M., Khademalhosseini S., Vakili Z., Assarian F. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: a randomized clinical trial // *Clin Nutr*. 2019. Vol. 38, N 5. P. 2065–2070. doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.011
79. Uchitomi R., Oyabu M., Kamei Y. Vitamin D and sarcopenia: Potential of vitamin D supplementation in sarcopenia prevention and treatment // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 10. P. 3189. doi: 10.3390/nu12103189
80. Yang A., Lv Q., Chen F., et al. The effect of vitamin D on sarcopenia depends on the level of physical activity in older adults // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020. Vol. 11, N 3. P. 678–689. doi: 10.1002/jcsm.12545
81. Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений // *Consilium Medicum*. 2019. Т. 21, № 4. С. 84–90. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190342
82. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D // *Остеопороз и остеопатии*. 2017. Т. 20, № 3. С. 90–101. doi: 10.14341/osteo2017390-101
83. Pludowski P., Takacs I., Boyanov M., et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: A Central And Eastern European Expert Consensus Statement // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 7. P. 1483. doi: 10.3390/nu14071483
84. Binkley N.C., Wiebe D.A. It's time to stop prescribing ergocalciferol // *Endocrine Pract*. 2018. Vol. 24, N 12. P. 1099–1102. doi: 10.4158/EP-2018-0415
85. Chevalley T., Brandi M.L., Cashman K.D., et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group // *Aging Clin Exp Res*. 2022. Vol. 34, N 11. P. 2603–2623. doi: 10.1007/s40520-022-02279-6
86. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group, et al. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int Suppl*. 2009. Vol. 76, N 113. P. S1–130. doi: 10.1038/ki.2009.188
87. O'Donnell S., Moher D., Thomas K., et al. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls // *J Bone Miner Metab*. 2008. Vol. 26, N 6. P. 531–542. doi: 10.1007/s00774-008-0868-y
88. Nuti R., Brandi M.L., Checchia G., et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures // *Intern Emerg Med*. 2019. Vol. 14, N 1. P. 85–102. doi: 10.1007/s11739-018-1874-2
89. Kuang X., Liu C., Guo X., et al. The combination effect of vitamin K and vitamin D on human bone quality: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Food Funct*. 2020. Vol. 11, N 4. P. 3280–3297. doi: 10.1039/c9fo03063h
90. Kimball S.M., Holick M.F. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries // *Eur J Clin Nutr*. 2020. Vol. 74, N 11. P. 1514–1518. doi: 10.1038/s41430-020-00706-3
91. Ish-Shalom S., Segal E., Salganik T., et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients // *J Clin Endocrinol Metab*. 2008. Vol. 93, N 9. P. 3430–3435. doi: 10.1210/jc.2008-0241
92. Jorde R., Grimnes G. Serum cholecalciferol may be a better marker of vitamin D status than 25-hydroxyvitamin D // *Med Hypotheses*. 2018. N 111. P. 61–65. doi: 10.1016/j.mehy.2017.12.017
93. Pilz S., Zittermann A., Trummer C., et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence // *Endocr Connect*. 2019. Vol. 8, N 2. P. R27–R43. doi: 10.1530/EC-18-0432
94. Bolland M.J., Grey A., Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018. Vol. 6, N 11. P. 847–858. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1
95. Manson J.A., Cook N.R., Lee I.M., et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 380, N 1. P. 33–44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944
96. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96, N 7. P. 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
97. Robien K., Oppeneer S.J., Kelly J.A., Hamilton-Reeves J.M. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature // *Nutr Clin Pract*. 2013. Vol. 28, N 2. P. 194–208. doi: 10.1177/0884533612467824

REFERENCES

1. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873
2. Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Draft federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(4):4–26. (In Russ). doi: 10.14341/osteo12937
3. Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LY. Epidemiology of vitamin D deficiency in the Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(3):15–20. (In Russ). doi: 10.14341/osteo10038
4. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr*. 2022;41(6):1357–1424. doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.015
5. Jäpelt RB, Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Front Plant Sci*. 2013;(4):136. doi: 10.3389/fpls.2013.00136
6. Warner M. Cholecalciferol. *Pharmacy Today*. 2020;26(6):16.
7. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1357–1364. doi: 10.3945/ajcn.111.031070

8. Tian XQ, Holick MF. Catalyzed thermal isomerization between previtamin D3 and vitamin D3 via β -cyclodextrin complexation. *J Biol Chem*. 1995;270(15):8706–8711. doi: 10.1074/jbc.270.15.8706
9. Prabhu AV, Luu W, Li D, et al. DHCR7: A vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production. *Prog Lipid Res*. 2016;(64):138–151. doi: 10.1016/j.plipres.2016.09.003
10. Prabhu AV, Luu W, Sharpe LJ, Brown AJ. Cholesterol-mediated degradation of 7-dehydrocholesterol reductase switches the balance from cholesterol to Vitamin D synthesis. *J Biol Chem*. 2016;291(16):8363–8373. doi: 10.1074/jbc.M115.699546
11. Goldray D, Mizrahi-Sasson E, Merdler C, et al. Vitamin D deficiency in elderly patients in a general hospital. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(7):589–592. doi: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb01247.x
12. Passeron T, Bouillon R, Callender V, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):916–931. doi: 10.1111/bjd.17992
13. Gromova OA, Torshin IY. Vitamin D-paradigm shift. Moscow: Torus Press; 2015. 464 p. (In Russ).
14. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016
15. Bouillon R, Schuit F, Antonio L, Rastinejad F. Vitamin D binding protein: a historic overview. *Front Endocrinol*. 2020;(10):910. doi: 10.3389/fendo.2019.00910
16. Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;(10):317. doi: 10.3389/fendo.2019.00317
17. Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(5):773–786. doi: 10.1016/j.beem.2015.06.006
18. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, et al. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(Pt A):132–137. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012
19. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Deorphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem*. 2003;278(39):38084–38093. doi: 10.1074/jbc.M307028200
20. Roizen JD, Casella A, Lai M, et al. Decreased serum 25-hydroxyvitamin D in aging male mice is associated with reduced hepatic Cyp2r1 abundance. *Endocrinology*. 2018;159(8):3083–3089. doi: 10.1210/en.2017-03028
21. Larner DP, Adams JS, Hewison M. Regulation of renal and extrarenal 1 α -hydroxylase. In: Feldman D, Pike WJ, Bouillon R, et al., editors. Vitamin D. 4th ed. Cambridge, MA: Academic Press; 2018.
22. Bikle DD, Patzek S, Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: case report and review. *Bone Rep*. 2018;(8):255–267. doi: 10.1016/j.bonr.2018.02.004
23. Bouillon R, Bikle D. Vitamin D metabolism revised: fall of dogmas. *J Bone Miner Res*. 2019;34(11):1985–1992. doi: 10.1002/jbmr.3884
24. Yasuda K, Nishikawa M, Okamoto K, et al. Elucidation of metabolic pathways of 25-hydroxyvitamin D3 mediated by CYP24A1 and CYP3A using Cyp24a1 knockout rats generated by CRISPR/Cas9 system. *J Biol Chem*. 2021;(296):100668. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100668
25. Tuckey RC, Cheng CY, Slominski AT. The serum vitamin D metabolome: what we know and what is still to discover. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;(186):4–21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.09.003
26. Caprio M, Infante M, Calanchini M, et al. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord*. 2017;22(1):27–41. doi: 10.1007/s40519-016-0312-6
27. Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action — Addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(4):234–252. doi: 10.1038/s41574-019-0312-5
28. Wan LY, Zhang YQ, Chen MD, et al. Relationship of structure and function of DNA-binding domain in vitamin D receptor. *Molecules*. 2015;20(4):12389–12399. doi: 10.3390/molecules200712389
29. Pereira F, Barbáchano A, Silva J, et al. KDM6B/JMJD3 histone demethylase is induced by vitamin D and modulates its effects in colon cancer cells. *Hum Mol Genet*. 2011;20(23):4655–4665. doi: 10.1093/hmg/ddr399
30. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Consensus statement from 2nd international conference on controversies in vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(1):89–116. doi: 10.1007/s11154-019-09532-w
31. Klingberg E, Oleröd G, Konar J, et al. Seasonal variations in serum 25-hydroxy vitamin D levels in a Swedish cohort. *Endocrine*. 2015;49(3):800–808. doi: 10.1007/s12020-015-0548-3
32. Azer SM, Vaughan LE, Tebben PJ, Sas DJ. 24-Hydroxylase deficiency due to CYP24A1 sequence variants: comparison with other vitamin D — mediated hypercalcemia disorders. *J Endocr Soc*. 2021;5(9):bvab119. doi: 10.1210/jendso/bvab119
33. Liberman UA. Vitamin D-resistant diseases. *J Bone Miner Res*. 2007;22(Suppl. 2):105–107. doi: 10.1359/jbmr.07s210
34. Bergwitz C, Jüppner H. Disorders of phosphate homeostasis and tissue mineralization. *Endocr Dev*. 2009;(16):133–156. doi: 10.1159/000223693
35. Giustina A, Bouillon R, Binkley N, et al. Controversies in vitamin D: a statement from the third international conference. *JBMR Plus*. 2020;4(12):e10417. doi: 10.1002/jbm4.10417
36. McCollum EV, Simmonds N, Becker J, et al. Studies on experimental rickets. XXVI. A diet composed principally of purified foodstuffs for use with the “line test” for vitamin d studies. *J Biol Chemistry*. 1925;65(1):97–100.
37. Haddad JG, Chyu KJ. Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;33(6):992–995. doi: 10.1210/jcem-33-6-992
38. Roth HJ, Zahn I, Alkier R, Schmidt H. Validation of the first automated chemiluminescence protein-binding assay for the detection of 25-hydroxycalciferol. *Clin Lab*. 2001;47(7-8):357–365.
39. Hollis BW, Napoli JL. Improved radioimmunoassay for vitamin D and its use in assessing vitamin D status. *Clin Chem*. 1985;31(11):1815–1819.
40. Máčková L, Bičíková M. Vitamin D: Current challenges between the laboratory and clinical practice. *Nutrients*. 2021;13(6):1758. doi: 10.3390/nu13061758
41. Shah I, Petroczi A, Naughton DP. Method for simultaneous analysis of eight analogues of vitamin D using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Chem Cent J*. 2012;6(1):112. doi: 10.1186/1752-153X-6-112
42. Shah I, Akhtar MK, Hisaindee S, et al. Clinical diagnostic tools for vitamin D assessment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;(180):105–117. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.10.003
43. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, et al. Vitamin D measurement standardization: the way out of the chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;(173):117–121. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.002

44. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, et al. Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;72(Suppl. 243):32–40. doi: 10.3109/00365513.2012.681935
45. Carter GD, Jones JC, Shannon J, et al. 25-Hydroxyvitamin D assays: potential interference from other circulating vitamin D metabolites. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;(164):134–138. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.12.018
46. Duncan A, Talwar D, McMillan DC, et al. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(1):64–71. doi: 10.3945/ajcn.111.023812
47. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53–58. doi: 10.1210/jc.2010-2704
48. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–281. doi: 10.1056/NEJMr070553
49. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. *EFSA J.* 2016;14(10):e04547. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547
50. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Report on vitamin D and health. London, UK: SACN & Public Health England; 2016.
51. Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, et al. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int.* 2009;20(8):1407–1415. doi: 10.1007/s00198-008-0814-9
52. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* 1985;76(4):1536–1538. doi: 10.1172/JCI112134
53. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):51–108. doi: 10.4161/derm.24494
54. Naeem Z. Vitamin d deficiency—an ignored epidemic. *Int J Health Sci (Qassim).* 2010;4(1):V–VI.
55. Czernichow S, Fan T, Nocea G, Sen SS. Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in France. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(7):1667–1674. doi: 10.1185/03007995.2010.483658
56. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, et al. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(2):194–208. doi: 10.1177/0884533612467824
57. Kweder H, Eidi H. Vitamin D deficiency in elderly: Risk factors and drugs impact on vitamin D status. *Avicenna J Med.* 2018;8(4):139–146. doi: 10.4103/ajm.AJM_20_18
58. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, et al. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS.* 2003;17(4):513–520. doi: 10.1097/00002030-200303070-00006
59. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(2):158–166. doi: 10.4161/derm.20731
60. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D deficiency. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
61. Stokes CS, Volmer DA, Grünhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int.* 2013;33(3):338–352. doi: 10.1111/liv.12106
62. Karakelides H, Geller JL, Schroeter AL, et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in slack skin disease: evidence for involvement of extrarenal 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase. *J Bone Miner Res.* 2006;21(9):1496–1499. doi: 10.1359/jbmr.060608
63. Grey A, Lucas J, Horne A, et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2122–2126. doi: 10.1210/jc.2004-1772
64. Schmidt-Gayk H, Grawunder C, Tschöpe W, et al. 25-hydroxyvitamin-D in nephrotic syndrome. *Lancet.* 1977;310(8029):105–108. doi: 10.1016/s0140-6736(77)90118-0
65. Mikhailov EE, Benevolenskaya LI. Guide to osteoporosis. Moscow: BINOM, Laboratoriya znaniy; 2003. 523 p. (In Russ).
66. Belaya ZE, Belova KY, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;24(2):4–47. (In Russ). doi: 10.14341/osteo12930
67. Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya ZE, et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (In Russ). doi: 10.14341/probl201662460-84
68. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, et al. 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;55(2):234–239. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01048
69. Ling Y, Xu F, Xia X, et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: an updated meta-analysis. *Clin Nutr.* 2021;40(11):5531–5537. doi: 10.1016/j.clnu.2021.09.031
70. Kalia L, Lang A. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015;(386):896–912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3
71. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;(3):17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13
72. Hribar CA, Cobbold PH, Church FC. Potential role of vitamin D in the elderly to resist COVID-19 and to slow progression of Parkinson's disease. *Brain Sci.* 2020;10(5):284. doi: 10.3390/brainsci10050284.
73. Pigarova EA, Pleshcheev AV, Dzeranova LK. The effect of vitamin D on the immune system. *Immunology.* 2015;36(1):62–66. (In Russ).
74. Kuwabara A, Tsugawa N, Ao M, et al. Vitamin D deficiency as the risk of respiratory tract infections in the institutionalized elderly: A prospective 1-year cohort study. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;(40):309–313. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.08.012
75. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health.* 2020;13(10):1373–1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021
76. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;(509):235–243. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.008
77. Porto CM, de Lima Silva V, da Luz JS, et al. Association between vitamin D deficiency and heart failure risk in the elderly. *ESC Heart Failure.* 2018;5(1):63–74. doi: 10.1002/ehf2.12198
78. Alavi NM, Khademalhosseini S, Vakili Z, Assarian F. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2019;38(5):2065–2070. doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.011
79. Uchitomi R, Oyabu M, Kamei Y. Vitamin D and sarcopenia: Potential of vitamin D supplementation in sarcopenia prevention and treatment. *Nutrients.* 2020;12(10):3189. doi: 10.3390/nu12103189
80. Yang A, Lv Q, Chen F, et al. The effect of vitamin D on sarcopenia depends on the level of physical activity in older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(3):678–689. doi: 10.1002/jcsm.12545

- 81.** Pigarova EA, Mazurina NV, Troshina EA. Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):84–90. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2019.4.190342
- 82.** Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):90–101. (In Russ). doi: 10.14341/osteo2017390-101
- 83.** Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: A Central And Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483
- 84.** Binkley NC, Wiebe DA. It's time to stop prescribing ergocalciferol. *Endocrine Pract*. 2018;24(12):1099–1102. doi: 10.4158/EP-2018-0415
- 85.** Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(11):2603–2623. doi: 10.1007/s40520-022-02279-6
- 86.** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group et al. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;76(113):S1–130. doi: 10.1038/ki.2009.188
- 87.** O'Donnell S, Moher D, Thomas K, et al. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab*. 2008;26(6):531–542. doi: 10.1007/s00774-008-0868-y
- 88.** Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med*. 2019;14(1):85–102. doi: 10.1007/s11739-018-1874-2
- 89.** Kuang X, Liu C, Guo X, et al. The combination effect of vitamin K and vitamin D on human bone quality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*. 2020;11(4):3280–3297. doi: 10.1039/c9fo03063h
- 90.** Kimball SM, Holick MF. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1514–1518. doi: 10.1038/s41430-020-00706-3
- 91.** Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3430–3435. doi: 10.1210/jc.2008-0241
- 92.** Jorde R, Grimnes G. Serum cholecalciferol may be a better marker of vitamin D status than 25-hydroxyvitamin D. *Med Hypotheses*. 2018;(111):61–65. doi: 10.1016/j.mehy.2017.12.017
- 93.** Pilz S, Zittermann A, Trummer C, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect*. 2019;8(2):R27–R43. doi: 10.1530/EC-18-0432
- 94.** Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):847–858. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1
- 95.** Manson JA, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33–44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944
- 96.** Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
- 97.** Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(2):194–208. doi: 10.1177/0884533612467824

ОБ АВТОРАХ

* **Подхватилина Анастасия Сергеевна;**

адрес: Россия, 125367, Ивановское шоссе, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5050-6390>;
eLibrary SPIN: 2818-8561; e-mail: nansy.rezerpin@gmail.com

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;
eLibrary SPIN: 3595-1990; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Бруцкая Людмила Алексеевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5192-6212>;
eLibrary SPIN: 1654-0859; e-mail: ludmila3to@mail.ru

Гулятьева Надежда Анатольевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-0077>;
eLibrary SPIN: 4311-8989; e-mail: primlrc@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Anastasiya S. Podkhvatilina**, MD;
address: 3, Ivankovskoe highway, Moscow, 125367, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5050-6390>;
eLibrary SPIN: 2818-8561; e-mail: nansy.rezerpin@gmail.com

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;
eLibrary SPIN: 3595-1990; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Ludmila A. Brutskaya, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5192-6212>;
eLibrary SPIN: 1654-0859; e-mail: ludmila3to@mail.ru

Nadezhda A. Gultiaeva, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-0077>;
eLibrary SPIN: 4311-8989; e-mail: primlrc@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author