DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-244-252

Современные аспекты применения витамина D в клинической практике

С.В. Мальцев

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

При решении проблем общественного здравоохранения возрос интерес к частоте дефицита витамина D, его роли в патогенезе различных заболеваний, а также к способам коррекции дефицита этого витамина. В статье представлены современные данные о метаболизме витамина D — его классическом и некальциемическом действии. Подчеркнуты эффекты отдельных метаболитов, а также других участников витамин-D-гормональной системы: гидролазы, витамин-D-рецепторов, витамин-D-связывающего белка. Витамин D оказывает геномные и негеномные эффекты, в том числе иммуномодулирующее действие. В частности, освещена роль витамина D у пациентов с COVID-19. Особое значение имеет витамин-D-гормональная система для беременных и детей всех возрастов. Акцентировано внимание на современных данных об обеспеченности витамином D, индивидуальной вариабельности ответа на одну и ту же его дозу, а также на новой области исследований — присутствии метаболитов витамина D в продуктах животного происхождения. Представлены сведения об интоксикации витамином D, развитие которой чаще отражает нарушение регуляции метаболизма витамина D. Показана клиническая эффективность препаратов колекальциферола.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колекальциферол, метаболизм витамина D, витамин-D-гормональная система, беременные, дети, подростки, обеспеченность витамином D, индивидуальная реакция на витамин D, продукты животного происхождения, интоксикация витамином D, гипервитаминоз витамина D.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Мальцев С.В. Современные аспекты применения витамина D в клинической практике. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(3):244–252. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-244-252.*

Current perspectives of using vitamin D in clinical practice

S.V. Maltsev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

An approach to problem solving in public health has revived interest to the prevalence rate of vitamin D deficiency, its role in the pathogenesis of various disease, and strategies for treating vitamin D deficiency. The article presents updates on vitamin D metabolism — its classical and non-calcemic actions. The emphasis is made on the effects of its individual metabolites and other components of the vitamin D endocrine system, such as hydrolase, vitamin-D receptors, and vitamin-D-binding protein (VDBP). The functions of vitamin D are characterized as genomic and non-genomic, including immunomodulatory effect. In particular, the role of vitamin D in patients with COVID-19 is elucidated. The vitamin-D endocrine system plays a special role during pregnancy and in children of all age groups. The article highlights the latest data on vitamin D provision, individual variability in the responses to the same vitamin D dose, as well as the findings of a new research area relating to the content of vitamin D metabolites in food of animal origin. Also, it describes vitamin D intoxication which is usually linked to the impaired regulation of vitamin D metabolism. The clinical efficacy of cholecalciferol agents is demonstrated.

KEYWORDS: cholecalciferol, vitamin D metabolism, vitamin D-endocrine system, pregnant women, children, adolescents, vitamin D provision, individual response to vitamin D, food of animal origin, vitamin D intoxication, hypervitaminosis D.

FOR CITATION: *Maltsev S.V. Current perspectives of using vitamin D in clinical practice. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(3):244–252 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-244-252.*

Введение

19 июня 1922 г. газета Times сообщила, что группа исследователей под руководством знаменитого биохимика доктора Э.В. Макколлума (E.V. McCollum) сделала «открытие огромной важности — выделила неизвестный ранее витамин, установила его влияние на рост костей и профилактику болезни, известной как рахит, и назвала его витамином D» [1]. На момент написания настоящей статьи в валидированной библиографической базе Национальной медицинской библиотеки США (US National Library of Medicine) PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) по запросу "vitamin D [Title/Abstract]" обнаружилось 24 032 ссылки за последние 5 лет. Таким образом, высокая частота научных публикаций свидетельствует об актуальности использования витамина D в медицине.

Метаболизм витамина D

В течение многих десятилетий витамин D рассматривался как антирахитический витамин, а понятия «рахит» и «гиповитаминоз D» были синонимами [2].

В 70-х годах прошлого века H.F. DeLuca [3] и M.F. Holick et al. [4] установили, что витамин D_3 (колекальциферол), образующийся в коже под влиянием ультрафиолетовых

лучей типа B, проходит в организме превращения с образованием большого числа активных метаболитов. Основные процессы биотрансформации витамина D происходят в печени и почках. Витамин D_3, образующийся в коже, поступающий с пищей и при приеме препаратов, переносится в печень, где подвергается гидроксилированию. В купферовских клетках печени под воздействием мембранного фермента семейства цитохрома P450 25-гидроксилазы (CYP2R1) колекальциферол превращается в первый активный метаболит — 25(OH)D (25-гидроксиколекальциферол, или кальцидиол) — основную транспортную форму витамина D в организме. В этой реакции задействованы также и другие изоферменты цитохрома P-450: CYP2C9 и CYP2D6. Витамин D_2 — эргокальциферол — поступает в организм в основном с пищей и аналогично трансформируется в печени с образованием 25-гидроксиэргокальциферола — 25(OH)D [5].

Процесс образования 25(OH)D в печени может нарушаться в случаях незрелости органов пищеварения, при хронических заболеваниях кишечника и печени, синдроме мальабсорбции, холестазе. Образование метаболита может также снижаться при генетически детерминированном нарушении активности 25-гидроксилаз, приеме лекарственных препаратов (люминала и других противосудорожных препаратов, глюкокортикоидов, рифампицина), конкурирующих за связь с конвертирующим ферментом. В подобных случаях может развиваться рахит, обусловленный этими нарушениями, т. е. эндогенный витамин-D-дефицитный рахит (подобные случаи называют еще печеночным рахитом).

Представители негроидной расы имеют более низкие уровни 25(OH)D, у них чаще выявляют дефицит витамина D, однако по сравнению с представителями европеоидной расы они имеют более высокую минеральную плотность костной ткани и более низкий риск переломов [6].

В настоящее время содержание 25(OH)D в крови является общепризнанным и наиболее точным индикатором уровня витамина D в организме. Достаточный уровень 25(OH)D колеблется от 30 до 70 нг/мл, недостаточный — от 21 до 29 нг/мл, дефицит наступает при содержании витамина D ниже 20 нг/мл, выраженный дефицит — менее 10 нг/мл [7].

В последующем в почках при участии 1α-гидроксилазы (CYP27B1) из 25(OH)D образуется главный метаболит витамина D — кальцитриол ($1,25(OH)_2D$). Его синтез зависит от состояния функций почек (снижается при хронической болезни почек), уровня паратиреоидного и половых гормонов (эстрогенов и андрогенов), кальцитонина, пролактина, гормона роста, фактора роста фибробластов и концентрации в крови кальция и фосфора. Образование $1,25(OH)_2D$ подавляют некоторые лекарственные средства, в частности противоэпилептические и глюкокортикостероиды.

Эффекты витамина D реализуются при его взаимодействии с рецепторами (vitamin D receptor, VDR). В настоящее время признано, что почти все ткани и клетки в организме человека имеют VDR и многие из них проявляют также активность 1α-гидроксилазы (CYP27B1), т. е. способность генерировать $1,25(OH)_2D$ во внепочечных тканях. Фактические данные показывают, что в дополнение к классическому пути активации 25(OH)D в $1,25(OH)_2D$ существует периферический аутокринный путь, который приводит к синтезу кальцитриола в различных периферических (непочечных) тканях. Основная часть ежедневного метаболического пула $1,25(OH)_2D$ проходит через периферический аутокринный путь [8].

Роль витамина D в развитии различных заболеваний

Как при дефиците витамина D, так и при нарушении функций VDR могут развиваться различные заболевания. Более 11 000 генов определены в качестве мишеней для VDR, контролируя многие ключевые механизмы, такие как метаболизм, адгезия клеток, дифференциация тканей, развитие и ангиогенез. Экспрессия рецептора витамина D и его генетический полиморфизм отличаются вариабельностью в различных популяциях, а также зависят от возраста и пола. Полиморфизм VDR связан с рядом заболеваний [9].

Активированные VDR связываются с чувствительными к витамину D элементами с образованием гетеродимера, который может регулировать прямо или косвенно экспрессию около 3% генома человека [10].

Некоторые лиганды VDR имеют значительную терапевтическую эффективность. Известны возможности терапевтического применения лигандов VDR при ревматоидном артрите, псориазе, остеопорозе, лейкемии, новообразованиях, рассеянном склерозе, трансплантации органов. С учетом этого в настоящее время разработаны фармацевтические подходы к восстановлению функций рецепторов витамина D — антиоксидант ресвератрол, флавоноид кверцетин, эфирные масла (имбирь, куркумин), цинк и парикальцитол [11].

Все это позволяет сделать ключевой вывод: функционирование всех клеток организма невозможно без витамина D [12].

Не меньшей значимой активностью обладает и витамин-D-связывающий белок (ВДСБ) — основной транспортный белок для метаболитов витамина D. Этот многофункциональный белок играет важную роль в регуляции врожденной иммунной системы — защищает организм от последствий повреждения клеток при ишемии ткани, воспалении или механическом повреждении. Его активность повышается при сахарном диабете (СД), некоторых формах онкологической патологии, эпилепсии, синдромах Альцгеймера и Паркинсона [9].

К настоящему времени сформировано представление о **витамин-D-гормональной системе** (см. рисунок), роль которой в организме чаще рассматривается в целом как влияние витамина D.

К настоящему времени известно более 50 метаболитов витамина D, входящих в витамин-D-гормональную систему и определяющих ее деятельность. Но на сегодня только два метаболита витамина D — 25(OH)D и $1,25(OH)_2D$ получили наибольшее внимание исследователей, хотя 25(OH)D представляет 0,03%, а 1,25(OH)2D 0,4% от общего количества метаболитов.

Установлено, что метаболиты $1,24R,25(OH)_3D$, $1,25S,26(OH)_3D$, $1,25(OH)_2D$ стимулируют адсорбцию кальция костной тканью и характеризуются синергическим противорахитическим эффектом, 25(OH)D оказывает противовоспалительный эффект. Кальцитроевая кислота (продукт окончательной деградации витамина D) может активировать VDR-опосредованную транскрипцию, а также обеспечивает защитные свойства витамина D против рака толстой

кишки. Метаболит $24,25(OH)_2D$ является одним из центральных факторов созревания хряща, особенно в период раннего постнатального развития [13].

Более 3000 синтетических аналогов метаболитов витамина D разработано для применения в терапии гиперпролиферативных заболеваний, таких как различные типы рака, псориаз, аутоиммунные заболевания кожи, разнообразная костная патология, однако до сих пор только небольшое число соединений витамина D применяется в клинической практике. Аналоги витамина D представляют собой группу соединений, которые могут быть использованы для регулирования экспрессии генов и гомеостаза кальция и фосфора, а также регуляции клеточного роста и дифференцировки широкого спектра клеток: кальцитриол, альфакальцидол, кальципотриол, максакальцитол, эльдекальцитол и др. [13].

В последние годы получены новые данные об особой роли кожи в эффектах витамин-D-гормональной системы. Показано, что в эпидермисе происходит продукция витамина D_3 из 7-дегидрохолестерола, который связан с активностью 7-дегидрохолестеролредуктазы (DHCR7). Мутации в гене *DHCR7* клинически характеризуются морфогенными и врожденными аберрациями, когнитивной отсталостью и измененным поведением — синдром Смита — Лемли — Опица (SLOS-синдром). Описана 151 мутация этого гена, а генетический локус *DHCR7/NADSYN1* был признан определяющим статус витамина D. Этот фермент является первой линией регуляции биосинтеза витамина D в коже. Эпидермис также содержит митохондриальный фермент CYP27A1, который гидроксилирует витамин D до 25(OH)D, и CYP27B1 — фермент, который определяет продукцию $1,25(OH)_2D$. Эпидермальные кератиноциты называют единственными клетками в организме, в которых происходит полный цикл метаболизма витамина D. Эти данные позволили предложить альтернативный метод введения препаратов витамина D — чрескожно [5].

Наиболее хорошо изучено влияние витамина D на фосфатно-кальциевый обмен и моделирование кости. Помимо витамина D в этом процессе участвуют ионы кальция и фосфатов, остеотропные макро- и микроэлементы, гормоны (в первую очередь паратиреоидный гормон, ПТГ), фактор роста фибробластов, фактор некроза опухолей (ФНО), простагландины и интерлейкины.

Роль витамина D не ограничивается «классическими» костными (кальциемическими) эффектами. Многочисленными исследованиями установлено плейотропное действие витамина D. Показано, что дефицит витамина D связан с сердечно-сосудистыми, неврологическими, метаболическими, онкологическими заболеваниями. Причем дозы колекальциферола для осуществления внекостных (некальциемических) эффектов требуются бóльшие, чем для проявления костных (кальциемических) функций.

Витамин D осуществляет [14]:

- модуляцию воспаления за счет того, что:
  - ингибирует активность ядерного фактора κB;
  - регулирует уровни цитокинов (интерлейкинов 6, 8, 17A, 10 и трансформирующего фактора роста β);
  - подавляет активность макрофагов, дендритных клеток, Т- и В-клеток;
- регулирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) за счет супрессии биосинтеза ренина, ангиотензина II, альдостерона;

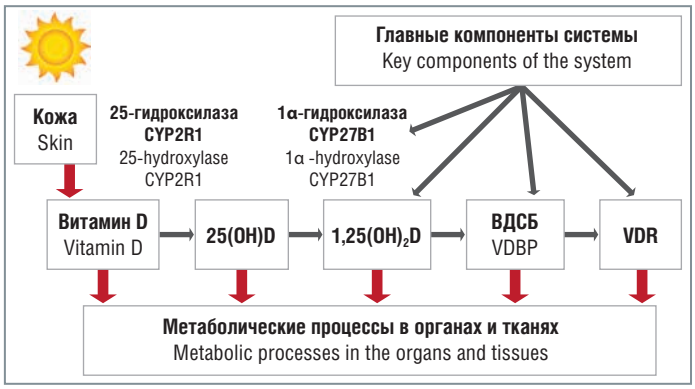


Рисунок. Витамин-D-гормональная система [8].
ВДСБ — витамин-D-связывающий белок, VDR — рецепторы витамина D (vitamin-D receptors)

Fig. Vitamin-D endocrine system [8].
VDBP — vitamin-D-binding protein, VDR — vitamin-D receptors

- контроль выработки ПТГ и избыток кальция в клетках;
- регуляцию пролиферации и гипертрофии сердечных миоцитов;
- регуляцию гладкой мускулатуры сосудов.

Витамин D оказывает геномные и негеномные эффекты. Геномные влияния реализуются через VDR, которые определяют экспрессию генов, синтез гормонов, факторов роста и воспаление. Негеномные эффекты — это воздействие метаболитов витамина D на сигнальные пути в клетках иммунной, нервной системы, жировой ткани и др. [15].

Во многом эффекты витамина D обусловлены иммуномодулирующими свойствами метаболитов витамин-D-гормональной системы. Обеспеченность витамином D существенно влияет на иммунитет, в том числе на противовирусную и противомикробную защиту организма [16, 17]. Он регулирует воспалительные процессы, влияя на транскрипцию генов иммунного ответа в макрофагах, Т-клетках и дендритных клетках. На это указывает открытие VDR почти во всех типах клеток иммунной системы, в том числе в нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, а также Т-лимфоцитах (CD4 и CD8) и В-лимфоцитах, модулирующих врожденный и приобретенный иммунный ответ. $1,25(OH)_2D$ — иммуномодулятор, ориентированный на различные клетки иммунной системы. Помимо прямого модулирующего действия на различные клетки иммунной системы, имеется еще механизм, обеспечивающий иммунотропное действие витамина D на продукцию антимикробных пептидов: кателицидина и дефензинов [18]. Дефицит витамина D способствует воспалительному иммунному ответу с участием Th1/Th17-клеток. $1,25(OH)_2D$ снижает выработку провоспалительных цитокинов (ФНО, интерферонов), увеличивает экспрессию макрофагами противовоспалительных цитокинов, способствует индукции Т-регуляторных клеток, ингибирующих воспалительные процессы, усиливает экспрессию генов, ассоциированных с антиоксидантной функцией, а именно глутатионредуктазы и модифицированной субъединицы глутамат-цистеин-лигазы [19–21]. Доказанная профилактическая роль витамина D при многих инфекционных заболеваниях дыхательных путей указывает на то, что такую же роль он должен играть и при инфекции SARS-CoV-2. Витамин D ингибирует «цитокино-

вый шторм», переключая провоспалительный ответ Th1 и Th17 на противовоспалительный ответ Th2 и Treg [19].

Витамин D является важным фактором, определяющим состав микробиома кишечника. Как было сказано выше, снижение продукции $1,25(OH)_2D$ или экспрессии VDR меняет транскрипцию кателицина и дефензинов, которые влияют на микробиом, способствуют увеличению колонизации протеобактерий и усилению воспалительного процесса при патологии кишечника [22].

Обеспеченность витамином D является лабильным фактором, а потенциальные терапевтические преимущества приема препаратов витамина D для профилактики заболеваний и поддержания здоровой микробиоты подтверждены рядом исследований. После приема витамина D_3 наблюдалось увеличение количества полезных бактерий в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, снижение числа патогенных микробов и активности воспалительных проявлений в кишечнике [23].

В зонтичном обзоре 74 метаанализов исследований по изучению содержания витамина D в плазме, 87 метаанализов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности коррекции дефицита витамина D при 137 нозологических формах (костных, злокачественных, сердечно-сосудистых, аутоиммунных, инфекционных, метаболических и других заболеваниях) показано снижение риска развития патологии на 50–70% [24].

В 1981 г. профессор R. Scragg предположил, что увеличение сердечно-сосудистых заболеваний, обычно наблюдаемое зимой, может быть результатом низких уровней 25(OH)D из-за снижения воздействия ультрафиолетового излучения [25]. В настоящее время установлена связь между обеспеченностью витамином D и развитием сердечно-сосудистой патологии [26]. Показано влияние витамина D на развитие воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, активации РААС, гипертрофии и фиброза миокарда [27]. При дефиците витамина D общий риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается на 44% (относительный риск (ОР) 1,44, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,24–1,69), а риск сердечно-сосудистой смертности увеличивается на 54% (ОР 1,54, 95% ДИ 1,29–1,84) [28].

Метаанализ 25 исследований (11 231 участник) показал, что назначение препаратов витамина D привело к статистически значимому снижению числа острых инфекций дыхательных путей (отношение шансов (ОШ) 0,88, 95% ДИ 0,81–0,96, $p<0,001$). Ежедневное или еженедельное применение витамина D без добавления болюсных доз защищало от острых инфекций дыхательных путей, в то время как схемы, предполагавшие только применение болюсных доз, не давали такого эффекта. Таким образом, данное исследование установило новое важное показание к применению витамина D — профилактику острой инфекции дыхательных путей [17].

Витамин D и COVID-19

В настоящее время в большом количестве исследований установлено, что дефицит/недостаточность витамина D повышает вероятность заражения и тяжелого течения COVID-19 [29].

Пациенты с дефицитом витамина D (<20 нг/мл) в 14 раз чаще имели тяжелое течение заболевания или находились в критическом состоянии, чем пациенты с содержанием 25(OH)D ≥40 нг/мл (ОШ 14, 95% ДИ 4–51, $p<0,001$) [30]. Метаанализ показал, что вероятность развития тяжелых стадий COVID-19 в 5 раза выше у пациентов с дефицитом витамина D [31].

В европейских странах, у населения которых уровень витамина 25(OH)D в среднем был меньше или равен 50 нмоль/л, летальность при COVID-19 была выше, чем в странах, у населения которых уровень 25(OH)D был выше 50 нмоль/л (ОР 2,155, 95% ДИ 1,068–4,347, $p=0,032$) [32].

Оптимальный уровень 25(OH)D (30–60 нг/мл) в крови уменьшает риски, связанные с COVID-19, — риски инфицирования, тяжелого течения и смерти. Препараты витамина D недороги, имеют низкий риск токсичности и оказывают очевидный эффект. Рекомендуемая суточная доза витамина D_3 — 1000–2000 МЕ для детей и 4000–5000 МЕ для взрослых [29, 33]. K. Amrein et al. [34] провели анализ научной литературы и пришли к заключению, что назначение витамина D, вероятнее всего, эффективно только при его дефиците.

Значение витамина D для беременных и детей

Известно, что метаболизм витамина D усиливается в периоды беременности и лактации. Обеспеченность витамином D в детстве влияет на состояние здоровья ребенка в течение всей жизни. Эффекты витамина D проявляются уже в перинатальном периоде. Этот витамин — лидер эпигенетического потенциала, связи между событиями в жизни плода и болезнями во взрослой жизни. 25(OH)D преодолевает плацентарный барьер и представляет собой основной пул витамина D у плода. Дефицит витамина D на ранних сроках беременности связан с увеличением риска преэклампсии, нарушением толерантности к глюкозе и развитием метаболического синдрома, повышением риска развития гестационного диабета на поздних сроках беременности и увеличением частоты спонтанных преждевременных родов. Во время беременности VDR и ферменты, осуществляющие регуляцию метаболизма витамина D, экспрессируются в плаценте и децидуальной оболочке, что указывает на его роль в иммуномодуляции в системе «мать — плод». Дефицит витамина D у беременных и детей раннего возраста повышает риск задержки формирования структур мозга, риск развития атопических и аутоиммунных заболеваний, сердечно-сосудистой патологии, а также препятствует полноценному развитию костной системы на протяжении всей жизни. Установлена связь дефицита витамина D с развитием нейродегенеративной патологии, а также с другими нейростероидами [35–38].

По данным R. Wierzejska et al. [39], средняя концентрация витамина D в материнской крови составляла 19,3±7,9 нг/мл и была тесно связана с временем года: 16,5±8,2 нг/мл зимой и 22,2±6,5 нг/мл летом ($p<0,001$).

В 2018 г. был проведен метаанализ 24 РКИ с участием беременных женщин (n=5405), получавших витамин D и не получавших его. Установлено, что прием витамина D во время беременности связан со снижением риска низкой массы тела для данного гестационного возраста и улучшением роста младенцев без риска возникновения внутриутробного или неонатального летального исхода или врожденных аномалий плода. Прием витамина D в дозах 2000 МЕ/сут или ниже во время беременности может снизить риск внутриутробной или неонатальной смертности [40].

Дефицит витамина D и подходы к его коррекции

Еще в 2006 г. B.W. Hollis писал: «Кто бы мог подумать, что «простое питательное вещество» может обладать таким глобальным потенциалом здоровья?» [41].

Недостаточное поступление витамина D является глобальной проблемой здравоохранения, связанной с тяжелыми заболеваниями, в основном затрагивающими детей, подростков, беременных, людей с темной пигментацией кожи (по Фитцпатрику), пациентов, страдающих от недоедания, синдромов мальабсорбции или ожирения, а также пожилых людей [42].

Солнечный свет необходим для нормального синтеза витамина D в коже, однако при этом повышает риск возникновения рака.

В разных регионах России частота дефицита/недостаточности витамина D у детей раннего возраста колеблется от 58–53% в Москве и Екатеринбурге до 85–87% в Казани и Владивостоке [7, 43]. Лишь у 6% девочек-подростков, включенных в исследование, обеспеченность витамином D была достаточной (>30 нг/мл) [44]. При обследовании 10 707 взрослых и детей частота низкой обеспеченности витамином D в Москве и Московской области в 2021 г. составила 82,9%, причем самые низкие значения 25(OH)D зарегистрированы в зимне-весенний период [45]. При обследовании взрослых в РФ в 2014 г. дефицит уровня 25(OH)D установлен у 87% женщин и 100% мужчин [46]. Среди здоровых детей дошкольного возраста две трети имеют сниженный уровень 25(OH)D [47, 48].

Дефицит витамина D в странах Персидского залива имеют до 87% жителей, что может способствовать высокой частоте неинфекционных заболеваний (артериальная гипертензия, СД и ожирение), которые широко распространены в этом регионе [49].

К причинам дефицита витамина D относятся недостаточное поступление витамина D в организм (недостаточная инсоляция, дефицит в пище, отсутствие дотации витамина D, из которого образуются активные метаболиты 25(OH)D и $1,25(OH)_2D$) и снижение его синтеза (снижение почечной продукции $1,25(OH)_2D$ нередко выявляют при остеопорозе, заболеваниях почек, дефиците половых гормонов, гипопаратиреозе, под влиянием глюкокортикостероидов и противоэпилептических средств). При дефиците витамина D нарушается деятельность VDR. Рассматривается возможность резистентности к $1,25(OH)_2D$, связанная с возрастом (>65 лет), что обусловлено снижением числа VDR в тканях-мишенях и прежде всего в кишечнике, почках и скелетных мышцах.

Уровень витамина D в крови полностью зависит от способности организма к его усвоению. Нарушается синтез витамина D при недостатке магния, низком уровне витамина K_2, низкожировых диетах, нарушении функций печени или почек, ожирении, особенно у лиц старше 65 лет. Снижение 25(OH)D лишь на 10 нг/мл увеличивает риск смерти от всех причин на 16% [50].

Синтез витамина D снижается при использовании солнцезащитных средств, УФ-защищающих кремов и закрытой одежды. Дефицит витамина D чаще определяется у лиц с заболеваниями кишечника (целиакия, болезнь Крона, муковисцидоз), при ожирении и зависит от типа кожи (от ее природного оттенка зависит чувствительность к солнечным лучам и скорость усвоения витамина D) и возраста (к 70 годам почти на 70% снижается способность организма к синтезу витамина D). Некоторые фармацевтические препараты снижают концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови путем активации прегнан X рецептора [38]. К таким препаратам относятся противоэпилептические, антинеопластические, антибиотики, противовоспалительные, антигипертензивные, антиретровирусные, эндокринные и некоторые фитопрепараты. Применение фармацевтических препаратов обычно увеличивается с возрастом, и возможной причиной повышения риска дефицита витамина D у пожилых людей может быть повышенное число хронических заболеваний [51].

Существует индивидуальная вариабельность ответа на одну и ту же дозу витамина D [52]. При назначении витамина D_3 в дозе 2000 МЕ группе взрослых жителей Швеции и определении через 1 мес. уровня 25(OH)D были выделены 3 категории: 23,9% с низким уровнем ответа, 50,7% со среднем уровнем ответа, 25,4% с максимальным ответом [53].

По нашим данным, при обследовании детей раннего возраста с исходным уровнем 25(OH)D менее 10 нг/мл (т. е. с глубоким дефицитом витамина D) при повторном обследовании через 1 мес. ожидаемый (высокий) уровень метаболита (50–80 нг/мл) отмечен лишь у 35% детей, средний ответ (30–50 нг/мл) у 22%, а у 43% детей уровень метаболита повысился лишь незначительно — от 15 до 30 нг/мл [43].

Уровень 25(OH)D всегда следует контролировать и корректировать по динамике его роста. В зависимости от исходного уровня следует подбирать дозу препарата с оценкой степени ответа через 1 мес. (высокий, средний и низкий). При высоком ответе дозу следует снизить, при среднем — прием продолжить, а при низком — увеличить с последующим контролем.

Индекс ответа на витамин D позволяет более точно отслеживать его эффекты в клинических условиях, таких как профилактика остеопороза, саркопении, аутоиммунных заболеваний и, возможно, даже рака. Индекс зависит от генетического и эпигенетического статуса человека, но не зависит от обеспеченности его витамином D и определяется, прежде всего, изменениями транскриптома (т. е. транскрипцией мРНК генов — мишеней витамина D) тканей, реагирующих на витамин D [54], образующийся под действием солнечных лучей.

Даже регулярное пребывание на солнце не гарантирует того, что в организме есть достаточная концентрация витамина D. Известно, что он может поступать в организм с природными источниками, к которым относятся рыбий жир, сыр, яичный желток, рыба (скумбрия, лосось, тунец), говядина, печень (табл. 1) [55].

Современные исследования показали, что продукты животного происхождения (мясо, птица и яйца) обычно содержат дополнительно к витамину D некоторое количество 25(OH)D, причем этот метаболит примерно в 5 раз более эффективен для повышения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, чем исходный витамин (табл. 2) [56].

Витамин D_3, присутствующий в молоке, нестабилен при пастеризации и стерилизации [57]. Негативный эффект Ca^{2+} на биодоступность витамина D_3 показан при совместном инкапсулировании ионов кальция и витамина D_3. Этот эффект был приписан образованию нерастворимого кальциевого мыла на стадии пищеварения в тонком кишечнике. Наличие ионов кальция в кишеч-

Таблица 1. Пищевые источники витамина D [55]
Table 1. Food sources of vitamin D [55]

Естественные пищевые источники Natural food sources	Содержание витамина D, МЕ (D_2 или D_3) Vitamin D, IU (D_2 or D_3)
Дикий лосось (100 г) / Wild salmon (100 g)	600–1000
Лосось, выращенный на ферме (100 г) Farmed salmon (100 g)	100–250
Сельдь (100 г) / Herring (100 g)	294–1676
Сом (100 г) / Catfish (100 g)	500
Консервированные сардины (100 г) Canned sardines (100 g)	300–600
Консервированная макрель (100 г) Canned mackerel (100 g)	250
Консервированный тунец (100 г) Canned tuna (100 g)	236
Рыбий жир (столовая ложка) Fish oil (table spoon)	400–1000
Грибы, облученные УФ (100 г) UV-irradiated mushroom (100 g)	446
Грибы, не облученные УФ (100 г) non-UV-irradiated mushrooms (100 g)	10–100
Сливочное масло (100 г) / Butter (100 g)	52
Молоко (стакан) / Milk (glass)	2
Молоко, обогащенное витамином D (стакан) Vitamin D fortified milk (glass)	80–100
Сметана (100 г) / Sour cream (100 g)	50
Яичный желток (1 шт.) / Egg yolk (per piece)	20
Сыр (100 г) / Cheese (100 g)	44
Говяжья печень (100 г) / Beef liver (100 g)	45–15

Таблица 2. Содержание витамина D и его метаболита в продуктах животного происхождения [56]
Table 2. Content of vitamin D and its metabolites in animal food [56]

Продукт Food	Витамин D, нг/мл Vitamin D, ng/ml	25(OH)D, нг/мл 25(OH)D, ng/ml
Говядина, стейк жареный Beef — fried stake	0,10±0,003	0,26±0,009
Говядина, стейк сырой Beef — raw stake	0,07±0,002	0,22±0,04
Свиные отбивные Tenderized pork	0,77±0,04	0,25±0,03
Куриное темное мясо Chicken dark meat	0,18±0,07	0,22±0,04
Яйцо большое сырое Large raw egg	2,50±0,7	0,65±0,08

ной жидкости снижает содержание свободных жирных кислот и биодоступность витамина D_3 из-за ингибирования процесса мицеллизации [58].

Интоксикация витамином D

Основными признаками интоксикации витамином D являются гиперкальциурия, гиперкальциемия, подавление ПТГ и концентрация 25(OH)D >150 нг/мл (375 нмоль/л). Высокие концентрации 25(OH)D чрезмерно насыщают ВДСБ и повышают биодоступность $1,25(OH)_2D$ для ядра клеток-мишеней. Симптомы интоксикации могут включать нейропсихические проявления, такие как трудности с концентрацией внимания, спутанность сознания, депрессия, а также желудочно-кишечные (рвота, боль в животе, запор), сердечно-сосудистые и почечные симптомы [59].

Наиболее распространенной причиной интоксикации является случайная передозировка витамина D из-за халатности, неосведомленности и/или производственной ошибки [60].

По данным определения сывороточного уровня 25(OH)D у 282 932 пациентов, гипервитаминоз D (25(OH)D >88 нг/мл) был отмечен у 1311 (0,5%) пациентов. Основная причина — продолжительный неконтролируемый прием витамина D в дозах выше профилактических. По данным авторов, безопасный уровень витамина D для постоянного ежедневного приема составляет 4000 МЕ. Острая токсичность витамина D обычно наблюдается при приеме 10 000 МЕ/сут в течение нескольких недель и более. Использование болюсной дозы витамина D связано с повышенным риском переломов и увеличением случаев гипервитаминоза D [61].

В некоторых исследованиях гиперкальциемия в основном не сопровождалась гипервитаминозом D и интоксикацией [60], не наблюдалось также высокой корреляции между уровнем 25(OH)D и содержанием кальция в крови [61].

При определении содержания 25(OH)D у 5527 пациентов из Индии дефицит и недостаточность витамина D наблюдались у 59,4% и 77,3% соответственно. Однако за 5 лет (с 2011 по 2016 г.) отмечен существенный рост числа случаев гипервитаминоза D — с 1,48% до 7,82%. Гипервитаминоз D (25(OH)D >250 нмоль/л) отмечен у 225 (4,1%) пациентов, из которых 151 (2,7%) имел интоксикацию витамином D (25(OH)D >375 нмоль/л). Тенденция к росту случаев гипервитаминоза D выявлена в Ирландии, Англии, Канаде и Австралии [62].

Интоксикация/гиперчувствительность к витамину D отражает нарушение регуляции метаболизма витамина D. Эндогенная интоксикация витамином D может быть обусловлена избыточной продукцией метаболитов витамина D — 25(OH)D и $1,25(OH)_2D$ — при саркоидозе, туберкулезе, грибковых заболеваниях, полимиозите, бериллиозе, некоторых лимфомах, а также сниженной деградацией этого метаболита при идиопатической детской гиперкальциемии, гиперчувствительности к витамину D вследствие нарушения регуляции его метаболизма (синдром Вильямса) [62–64].

Эндогенными факторами развития гипервитаминоза D являются [59, 65, 66]:

- прием чрезвычайно высоких доз фармакологических препаратов;
- чрезмерное образование активного метаболита витамина D — $1,25(OH)_2D$ при гранулематозных состояниях;

- сниженная метаболизация $1,25(OH)_2D$ при идиопатической инфантильной гиперкальциемии;
- чрезмерное образование 25(OH)D и $1,25(OH)_2D$ при врожденных состояниях, таких как синдром Вильямса — Бьюрена (гиперкальциемия, обызвествление сосудов, нарушение метаболизма кальцитонина и эластина), при повышенной активности 1α-гидроксилазы, подавлении активности 24-гидроксилазы, увеличении числа рецепторов витамина D, насыщении ВДСБ.

Препараты витамина D: фокус на безопасность и эффективность

Научное сообщество РФ не рекомендует назначать БАД, содержащие витамин D, для профилактики, лечения и поддерживающей терапии дефицита и недостаточности витамина D по следующим причинам:

- в отличие от лекарственных средств они предназначены для нормализации состава пищевого рациона с целью обеспечения обычной пищевой потребности организма человека в витамине D;
- система контроля и обеспечения качества БАД не может обеспечить эффективность и безопасность их применения в лечебных и поддерживающих дозах;
- в соответствии с действующим законодательством БАД с витамином D в РФ могут применяться в дозах, не превышающих 400 МЕ/сут для детей старше 3 лет и 200 МЕ — для детей от 1,5 года до 3 лет, что недостаточно для лечения и поддерживающей терапии дефицита и недостаточности витамина D [67].

Суточные дозы витамина D детям — от 400 до 600 МЕ и взрослым — от 600 до 800 МЕ — рекомендуются лишь для поддержания здоровья костей и нормального метаболизма кальция у здоровых людей [67]. Для профилактики, лечения заболеваний или реабилитации рассматриваются только лекарственные средства (Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (последняя редакция). Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (зарегистрирован в Минюсте России 23.08.2016, рег. № 43357)). Европейский консенсус по витамину D рекомендует детям и взрослым дозу препарата от 800 до 2000 МЕ/сут для обеспечения достаточного статуса витамина D. Для лечения дефицита используются более высокие дозы витамина D (до 6000 МЕ/сут) в течение 4–12 нед. до достижения концентраций метаболита от 50 до 75 нг/мл [68].

Лечение, поддерживающую терапию и профилактику дефицита и недостаточности витамина D следует проводить путем назначения лекарственных средств, содержащих витамин D (предпочтительно колекальциферол) в качестве действующего вещества.

Хорошую степень всасывания витамина D независимо от состава пищи, приема лекарств, а также возраста и состояния желудочно-кишечного тракта обеспечивают водные (мицеллярные) растворы витамина D [7].

При использовании водного раствора улучшается всасывание и метаболизм колекальциферола у здоровых детей, а также у недоношенных детей, при перинатальных поражениях центральной нервной системы, при незрелости или заболеваниях пищеварительной системы, при желтухе [43]. К мицеллированным растворам витамина D относится препарат Аквадетрим® (капли для приема внутрь, 1 капля содержит 500 МЕ колекальциферола). Для профилактики и лечения дефицита витамина D можно также использовать колекальциферол в лекарственной форме «таблетки растворимые» (Аквадетрим, таблетка содержит 500 МЕ колекальциферола). Рекомендуемые дозы витамина D для профилактики и лечения недостаточности/дефицита витамина D представлены в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2021) [7].

Заключение

При решении проблем общественного здравоохранения в последние годы сохраняется высокий интерес к частоте и роли дефицита витамина D и путям его коррекции. Витамин D является третьим (после оптимального питания и физической активности) наиболее важным фактором, влияющим на здоровье. Большое количество проведенных исследований, в том числе метаанализов, связывают многие заболевания с дефицитом витамина D. Оптимальная обеспеченность витамином D и его метаболитами стала важным аспектом политики здравоохранения, ориентированной на увеличение продолжительности жизни на фоне высокой частоты хронических заболеваний, негативных изменений в пищевых привычках и образе жизни. Поддержание оптимальной обеспеченности витамином D — одна из лучших инвестиций в долгосрочное здоровье.

Литература / References

1. Finds vitamin D is bone protector. (Electronic resource.) URL: https://www.nytimes.com/1922/06/19/archives/finds-new-vitamin-is-bone-protector-johns-hopkins-biochemist.html. (access date: 26.05.2022).
2. Святкина К.А., Хвуль А.М., Рассолова М.А. Рахит. Под ред. проф. П.А. Пономаревой. М.: Медицина; 1964.
[Svyatkina K.A., Khvul A.M., Rassolova M.A. Rickets. Ed. prof. P.A. Ponomareva. M.: Medicine; 1964 (in Russ.)].
3. DeLuca H.F. Vitamin D: the vitamin and the hormone. Fed Proc. 1974;33(11):2211–2219.
4. Holick M.F., Garabedian M., DeLuca H.F. 1,25-dihydroxycholecalciferol: metabolite of vitamin D3 active on bone in anephric rats. Science. 1972;176(4039):1146–1147. DOI: 10.1126/science.176.4039.1146.
5. Bikle D.D. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. J Endocr Soc. 2020;4(2):bvz038. DOI: 10.1210/jendso/bvz038.
6. Powe C.E., Evans M.K., Wenger J. et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. N Engl J Med. 2013;369(21):1991–2000. DOI: 10.1056/NEJMoa1306357.
7. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2021.
[National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". M.: Pediatr; 2021 (in Russ.)].
8. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289(1):F8–28. DOI: 10.1152/ajprenal.00336.
9. Malik S., Fu L., Juras D.J. et al. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013;50(1):1–22. DOI: 10.3109/10408363.2012.750262.
10. Clark A., Mach N. Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. Front Immunol. 2016;7:627. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00627.
11. Takada I., Makishima M. Therapeutic application of vitamin D receptor ligands: an updated patent review. Expert Opin Ther Pat. 2015;25(12):1373–1383. DOI: 10.1517/13543776.2015.1093113.
12. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. М.: ТОРУС ПРЕСС; 2015.

[Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D is a paradigm shift. Gusev E.I., Zakharova I.N., eds. Moscow: TORUS PRESS; 2015 (in Russ.)].
13. Kuhn D. Robert. Chapter 14. Endocrine, Metabolic, and Nutritional Diseases. In: Marchiori D.M., ed. Clinical Imaging. Third Ed. Mosby; 2014.
14. Liu W., Zhang L., Xu H.J. et al. The anti-inflammatory effects of Vitamin D in Tumorigenesis. Int J Mol Sci. 2018;19(9):2736. DOI: 10.3390/ijms19092736.
15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. Медицинский совет. 2016;1:12–21.
[Gromova O.A., Torshin I.Yu., Spirichev V.B. The genome-wide analysis of the vitamin D receptor binding sites evidences a wide range of potential therapeutic applications of vitamin D. Medical Council. 2016;1:12–21 (in Russ.)].
16. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. J Laryngol Otol. 2010;124(5):465–469. DOI: 10.1017/S0022215109992684.
17. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017;356:i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
18. Gombart A.F., Borregaard N., Koeffler H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. FASEB J. 2005;19(9):1067–1077. DOI: 10.1096/fj.04-3284com.
19. Tomaszewska A., Rustecka A., Lipińska-Opałka A. et al. The Role of Vitamin D in COVID-19 and the Impact of Pandemic Restrictions on Vitamin D Blood Content. Front Pharmacol. 2022;13:836738. DOI: 10.3389/fphar.2022.836738.
20. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. Proc Nutr Soc. 2012;71(1):50–61. DOI: 10.1017/S0029665111001650.
21. Holick M.F. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. Curr Drug Targets. 2011;12(1):4–18. DOI: 10.2174/138945011793591635.
22. Tabatabaeizadeh S.A., Tafazoli N., Ferns G.A. et al. Vitamin D, the gut microbiome and inflammatory bowel disease. J Res Med Sci. 2018;23:75. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_606_17.
23. Charoenngam N., Shirvani A., Kalajian T.A. et al. The Effect of Various Doses of Oral Vitamin D3 Supplementation on Gut Microbiota in Healthy Adults: A Randomized, Double-blinded, Dose-response Study. Anticancer Res. 2020;40(1):551–556. DOI: 10.21873/anticanres.13984.
24. Theodoratou E., Tzoulaki I., Zgaga L. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomized trials. BMJ. 2014;348:g2035. DOI: 10.1136/bmj.g2035.
25. Scragg R. Vitamin D and Cardiovascular Disease: are we at a tipping point? (Electronic resource.) URL: https://niwa.co.nz/sites/niwa.co.nz/files/vit_d_and_cvd.pdf (access date: 26.05.2022).
26. Cosentino N., Campodonico J., Milazzo V. et al. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Current Evidence and Future Perspectives. Nutrients. 2021;13(10):3603. DOI: 10.3390/nu13103603.
27. Rai V., Agrawal D.K. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017;46(4):1039–1059. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.009.
28. Gholami F., Moradi G., Zareei B. et al. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular diseases: a meta-analysis of prospective cohort studies. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19:248. DOI: 10.1186/s12872-019-1236-7.
29. Dissanayake H.A., de Silva N.L., Sumanatilleke M. et al. Prognostic and Therapeutic Role of Vitamin D in COVID-19: Systematic Review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(5):1484–1502. DOI: 10.1210/clinem/dgab892.
30. Dror A.A., Morozov N., Daoud A. et al. Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness. PLoS One. 2022;17(2):e0263069. DOI: 10.1371/journal.pone.0263069.
31. Ghasemian R., Shamshirian A., Heydari K. et al. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract. 2021;75(11):e14675. DOI: 10.1111/ijcp.14675.
32. Ahmad A., Heumann C., Ali R., Oliver T. Mean Vitamin D levels in 19 European Countries & COVID-19 Mortality over 10 months. MedRxiv. 2021;03:11:21253361. DOI: 10.1101/2021.03.11.21253361.
33. Vitamin D: advice for all age groups. (Electronic resource.) URL: https://www.gov.scot/publications/vitamin-d-advice-for-all-age-groups/ (access date: 27.05.2022).
34. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1498–1513. DOI: 10.1038/s41430-020-0558-y.
35. Thandrayen K., Pettifor J.M. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(2):303–220. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.006.
36. Ashley B., Simner C., Manousopoulou A. et al. Placental uptake and metabolism of 25(OH)vitamin D determine its activity within the fetoplacental unit. Elife. 2022;11:e71094. DOI: 10.7554/eLife.71094.
37. Karras S.N., Wagner C.L., Castracane V.D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. Metabolism. 2018;86:112–123. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.001.
38. Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N. et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(9):3517–3522. DOI: 10.1210/jc.2007-0718.
39. Wierzejska R., Jarosz M., Sawicki W. et al. Vitamin D Concentration in Maternal and Umbilical Cord Blood by Season. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(10):1121. DOI: 10.3390/ijerph14101121.
40. Bi W.G., Nuyt A.M., Weiler H. et al. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and meta-analysis. JAMA Pediatr. 2018;172(7):635–645. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.0302.
41. Hollis B.W., Wagner C.L. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. CMAJ. 2006;174(9):1287–1290. DOI: 10.1503/cmaj.060149.
42. Parva N.R., Tadepalli S., Singh P. et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Associated Risk Factors in the US Population (2011–2012). Cureus. 2018;10(6):e2741. DOI: 10.7759/cureus.
43. Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей раннего возраста из группы медико-социального риска. Практическая медицина. 2016;1:29–37.
[Maltsev S.V., Zakirova A.M., Mansurova G.Sh. Provision of vitamin D in young children from the group of medical and social risk. Practical medicine. 2016;1:29–37 (in Russ.)].
44. Захарова И.Н., Соловьева Е.А., Творогова Т.М., Сугян Н.Г Дифференцированный подход к коррекции низкого статуса витамина D у девочек-подростков г. Москвы. Медицинский совет. 2021;17:256–263. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-256-263.
[Zakharova I.N., Solovieva E.A., Tvorogova T.M., Sugyan N.G. A differentiated approach to correcting low vitamin D status in adolescent girls in Moscow. Medical council. 2021;17:256–263 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-256-263.
45. Одинаева Н.Д., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В. и др. Сезонные колебания уровня витамина D у детей и взрослых при различных заболеваниях. Вопросы детской диетологии. 2022;20(2):29–37. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-29-37.
[Odinaeva N.D., Kondratieva E.I., Loshkova E.V. Seasonal fluctuations in vitamin D levels in children and adults with various diseases. Pediatric Nutrition. 2022;20(2):29–37 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-29-37.
46. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D: диагностика, лечение, профилактика». М.; 2014.
[Clinical guidelines "Vitamin D deficiency: diagnosis, treatment, prevention". M.; 2014 (in Russ.)].
47. Chen Z., Lv X., Hu W. et al. Vitamin D Status and Its Influence on the Health of Preschool Children in Hangzhou. Front Public Health. 2021;9:675403. DOI: 10.3389/fpubh.2021.675403.
48. Taylor S.N. Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. Ann Nutr Metab. 2020;76(Suppl 2):30–41. DOI: 10.1159/000505635.
49. Sampat N., Al-Bulushi B., Al-Subhi L. et al. Vitamin D: Public Health Status Regional Gulf Region. Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis. 2019;9(4):117–135.
50. Мальцев С.В. Современные данные о витамине D — метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача. Практическая медицина. 2020;18(4):8–22. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-8-22.

[Maltsev S.V. Modern data on vitamin D — metabolism, role in the body, features of use in the practice of a doctor. Practical medicine. 2020;18(4):8–22 (in Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-8-22.
51. Chowdhury R., Kunutsor S., Vitezova A. et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. BMJ. 2014;348:g1903. DOI: 10.1136/bmj.g1903.
52. Rusińska A., Płudowski P., Walczak M. et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:246. DOI: 10.3389/fendo.2018.00246.
53. Carlberg C., Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018;175:12–17. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.011.
54. Carlberg C. Nutrigenomics of Vitamin D. Nutrients. 2019;11(3):676. DOI: 10.3390/nu11030676.
55. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Клинические рекомендации «Дефицит витамина D». 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf (дата обращения: 26.05.2022).
[Public organization "Russian Association of Endocrine nologs". Clinical guidelines "Vitamin D deficiency". 2021. (Electronic resource.) URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf (access date: 05.26.2022) (in Russ.)].
56. Feldman D., Pike J.W., Adams J. Vitamin D Health. 3th ed. Elsevier; 2018.
57. Zhou H., Zheng B., Zhang Z. et al. Fortification of Plant-Based Milk with Calcium May Reduce Vitamin D Bioaccessibility: An In Vitro Digestion Study. J Agric Food Chem. 2021;69(14):4223–4233. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c01525.
58. Dima C., Dima S. Bioaccessibility study of calcium and vitamin D3 co-microencapsulated in water-in-oil-in-water double emulsions. Food Chem. 2020;303:125416. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.125416.
59. Tebben P.J., Singh R.J., Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Endocr Rev. 2016;37(5):521–547. DOI: 10.1210/er.2016-1070.
60. Marcinowska-Suchowierska E., Kupisz-Urbańska M., Łukaszkiewicz J. et al. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:550. DOI: 10.3389/fendo.2018.00550.
61. Batman A., Saygili E.S., Yildiz D. et al. Risk of hypercalcemia in patients with very high serum 25-OH vitamin D levels. Int J Clin Pract. 2021;75(7):e14181. DOI: 10.1111/ijcp.14181.
62. Sharma L.K., Dutta D., Sharma N., Gadpayle A.K. The increasing problem of subclinical and overt hypervitaminosis D in India: An institutional experience and review. Nutrition. 2017;34:76–81. DOI: 10.1016/j.nut.2016.09.014.
63. Lin T.H., Lu H.J., Lin C.H. et al. Nephrocalcinosis in children who received high-dose vitamin D. Pediatr Nephrol. 2022;37(10):2471–2478. DOI: 10.1007/s00467-022-05512-6.
64. Farnaghi F., Hassanian-Moghaddam H., Zamani N. et al. Vitamin D toxicity in a pediatric toxicological referral center; a cross-sectional study from Iran. BMC Pediatr. 2020;20(1):350. DOI: 10.1186/s12887-020-02240-4.
65. Wan M., Patel J., Rait G., Shroff R. Hypervitaminosis D and nephrocalcinosis: too much of a good thing? Pediatr Nephrol. 2022;37(10):2225–2229. DOI: 10.1007/s00467-022-05513-5.
66. Taylor P.N., Davies J.S. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(6):1121–1127. DOI: 10.1111/bcp.13573.
67. Мельниченко Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Громова О.А. и др. Профилактика и лечение дефицита витамина D: выбор оптимального подхода. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(4):338–345. DOI: 10.15690/vsp.v20i4.2246.
[Melnichenko G.A., Namazova-Baranova L.S., Gromova O.A. Prevention and treatment of vitamin D deficiency: the choice of the optimal approach. Questions of modern pediatrics. 2021;20(4):338–345 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v20i4.2246.
68. 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:
Мальцев Станислав Викторович — *заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии имени Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-6203-2134.*
Контактная информация: *Мальцев Станислав Викторович, e-mail: maltc@mail.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *30.06.2022.*
Поступила **после рецензирования** *25.07.2022.*
Принята в печать *17.08.2022.*

ABOUT THE AUTHOR:
Stanislav V. Maltsev — *Honored Scientist of RF, Dr. Sc. (Med.), Professor of the G.N. Speransky Department of Pediatrics and Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6203-2134.*
Contact information: *Stanislav V. Maltsev, e-mail: maltc@mail.ru.*
Financial Disclosure: *the author has no financial or property interest in any material or method mentioned.*
There is no **conflict of interests**.
Received *30.06.2022.*
Revised *25.07.2022.*
Accepted *17.08.2022.*