

Референтные значения статуса витамина D: почему все не так однозначно

С. В. Хабаров^{1,2,3}, О. В. Денисова¹, А. В. Далинская¹

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

²Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула

³ВитроКлиник, сеть клиник ЭКО «Геном», группа компаний «Медма», Москва

РЕЗЮМЕ

Витамин D играет важную роль в поддержании здоровья человека и обладает множеством положительных свойств. Его недостаток может негативно сказываться на организме и ухудшать качество жизни. В масштабах всего мира дефицит этого витамина является широко распространенной проблемой. Различные государства устанавливают свои референтные значения уровня витамина D для своего населения. В статье рассмотрены обоснования, лежащие в основе установления рекомендаций по его уровню и основные единицы измерения 25(OH)D. Понимание различий в нормальных значениях витамина D между странами позволяет более точно адаптировать рекомендации к конкретным популяциям и обеспечить достижение оптимального уровня витамина D, необходимого для поддержания здоровья населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D, дефицит витамина D, 25-гидроксивитамин D, 1,25-дигидроксивитамин D, кальцидиол, стандартизация, доказательная медицина.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Reference values of vitamin D status: Why is everything not so clear

S. V. Khabarov^{1,2,3}, O. V. Denisova¹, A. V. Dalinskaya¹

¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

²Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

³VitroClinic, Network of Clinics for Assisted Reproduction 'Genom', Medical Group 'Medma', Moscow, Russia

SUMMARY

Vitamin D plays an important role in maintaining human health and has many positive properties. Its deficiency can negatively affect the body and worsen the quality of life. Worldwide, deficiency of this vitamin is a widespread problem. Different states set their own reference values of vitamin D levels for their populations. The article considers the justifications underlying the establishment of recommendations for its level and the basic units of measurement of 25(OH)D. Understanding the differences in normal vitamin D values between countries makes it possible to more accurately adapt recommendations to specific populations and ensure that optimal vitamin D levels are achieved, which is necessary to maintain the health of the population.

KEYWORDS: vitamin D, vitamin D deficiency, 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, calcidiol, standardization, evidence-based medicine

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Дефицит витамина D представляет глобальную проблему общественного здравоохранения, затрагивающую людей всех возрастных групп. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 1 миллиарда людей по всему миру страдают от недостатка или дефицита этого микронутриента. Эта пандемия дефицита витамина D объясняется современным образом жизни и факторами, препятствующими его синтезу в организме [1, 2].

Оценка научных работ о влиянии витамина D на здоровье представляет сложность из-за разнообразия аналитических подходов и факторов, которые часто приводят к противоречивым результатам. Исследования включают различные типы заболеваний с различной чувствительно-

стью к влиянию микронутриента, что усложняет изучение и интерпретацию. Однако для достоверной оценки влияния витамина D на здоровье необходимо учитывать ряд факторов, включая в том числе уровень его метаболитов в сыворотке крови [3–6].

История

5 февраля 1928 года немецкому химику-органику Адольфу Виндаусу (Adolf Otto Reinhold Windaus) из Геттингенского университета была присуждена Нобелевская премия за цикл исследований по изучению строения стероидов, в частности эргостерина, и образования из него под действием ультрафиолетового облучения

витамина D, что позволило будущему лауреату синтезировать чистый витамин D₂ – эргокальциферол. При этом изучением веществ, недостаток которых в организме вызывал те или иные заболевания, занимались одновременно многие ученые в разных странах, что не позволяет говорить об одной группе или человеке как об открывших те или иные нутриенты, позднее по предложению польско-американского биохимика Казимежа Функа (Kazimierz Funk) названных «витаминами». Так и обнаружение витамина D явилось итогом научной деятельности множества исследователей, однако большую часть этой фундаментальной работы проделали Эльмер Вернер Макколлум (Elmer Verner McCollum) и его коллеги. Ранее, в 1913 году, они экспериментально доказали, что в некоторых жирах содержится очень важная субстанция, которую Э. Макколлум назвал «фактором А», впоследствии переименованная в «витамин А». И именно Э. Макколлум и его ученица Корнелла Кеннеди (Cornella Kennedy) в 1916 году предложили обозначить открытые к тому времени витамины буквами латинского алфавита (А, В₁, С).

Еще в XVI столетии в перенаселенных городах с загрязненным воздухом было отмечено появление тяжелого разрушительного заболевания, деформирующего кости, позднее ставшего широко известным как рахит, или «английская болезнь», от которого уже к началу XX века страдали от 80 до 90 % детей, живущих на промышленно развитых территориях Европы и Соединенных Штатов.

Британский врач Эдвард Мелланби (Edward Mellanby) предположил, что в развитии рахита тоже может быть виноват недостаток какого-то витамина. Заметив, что шотландцы болели рахитом чаще британцев, живущих на побережье и питающихся морепродуктами, он провел эксперимент, переведя подопытных собак на типичную шотландскую диету с преобладанием овсянки. Это быстро вызвало у них рахит. Тогда исследователь, включая в ежедневный рацион рыбий жир из печени трески, который, как уже было известно, содержал витамин А, добился быстрого исчезновения у собак симптомов заболевания. Мелланби пришел к выводу, что недостаток витамина А вызывает не только ксерофтальмию, но еще и рахит [7].

Однако у Макколлума анализ результатов работы своего коллеги вызвал сомнения в этом предположении и в 1922 году он решил продолжить эксперименты. Поэтому он и его группа начали нагревать и аэрировать рыбий жир, разрушая тем самым витамин А, и давать его крысам, получавшим простую зерновую пищу, которая вызывала рахит. Ксерофтальмия быстро проявила себя поражением роговицы и конъюнктивы, однако рахит у животных так и не развился. Исследователь пришел к выводу, что рыбий жир, помимо витамина А, содержит еще и иное, антирахитическое питательное вещество, названное им по следующей (четвертой) свободной букве алфавита витамином D.

В 1923 году американский биохимик Гарри Стинбок (H. Steenbock) доказал возможность увеличения содержания витамина D в пищевых продуктах (дрожжи, злаки, крупы, масла, жиры, молоко) при облучении их ультрафиолетовым светом и запатентовал этот способ [8, 9].

В 1925 году Альфред Фабиан Гесс (A. Hess) открыл, что при световом воздействии на 7-дегидрохолестерин образуется форма жирорастворимого микронутриента (известная теперь как D₃).

В 1969 году исследователями Тони Норманом (Anthony W. Norman) и Марком Хаусслером (Mark R. Haussler) в кишечнике был выделен специфический белок, связывающий витамин D, названный рецептором витамина D (VDR). В 1971–1972 годах одновременно с ними (и независимо от них) командой Майкла Ф. Холика (Michael F. Holick), которая тоже занималась витамином D в лаборатории Гектора ДеЛука (H. DeLuca), были изучены дальнейшие обменные процессы витамина D до его активных форм (кальцифедиол и кальцитриол). Позднее, используя метод эксклюзионной гель-хроматографии как особый вариант высокоэффективной жидкостной хроматографии, М. Холик в Университете Висконсин-Мэдисон сумел рассчитать величину основной циркулирующей в сыворотке крови формы витамина D₃–25-гидроксивитамина D₃ (кальцидиол / 25-гидроксиколекальциферол / 25[ОН]D₃), и предложил считать концентрацию этого метаболита основным показателем содержания витамина D в организме [10, 11].

Новый взгляд на статус витамина D

В мировом научном сообществе продолжает вызывать дискуссии оценка адекватности обеспечения витамином D конкретного человека. На сегодня наиболее универсальным лабораторным индикатором статуса данного микронутриента считается уровень в сыворотке крови 25-гидроксиколекальциферола, поскольку отражает общую величину данного микронутриента, синтезируемого в коже и получаемого с пищей, а также имеет длительный, до 3 недель, период полувыведения [5, 12].

По сравнению с 25(ОН)D, активная форма витамина D, 1,25(ОН)₂D, не может являться показателем запасов микронутриента из-за слишком короткого, менее 4 часов, периода полураспада и выраженного ингибирующего влияния в зависимости от содержания в организме кальция и фосфора со стороны паратиреоидного гормона (ПТГ) и фактора роста фибробластов 23 [12]. Как правило, концентрация сывороточного кальцитриола начинает снижаться, когда дефицит витамина D достигнет критического уровня. Поэтому анализ не используется для скрининга той или иной недостаточности витамина D. Оценку значения 1,25-дигидроксивитамина D рекомендуется проводить в дополнение к определению 25(ОН)D лишь в случаях, связанных с нарушением метаболизма кальция и (или) витамина D для более точной диагностики и мониторинга эффективности лечения [2, 13–18].

В 2010 году Институтом медицины США (IOM) (ныне Национальная академия медицины США [NAM]) был опубликован 1132-страничный отчет с результатами проведенного им изучения дефицита витамина D. В отчете, в частности, было сказано, что уровень микронутриента, начиная с 20 нг/мл, получаемый людьми естественным путем, является достаточным для обеспечения костного здоровья у подавляющего большинства населения в мировой популяции (а после 100 нг/мл начинается передозировка).

Таблица
Классификация дефицита, недостаточности и оптимальных уровней витамина D

Рекомендации и консенсусы профессиональных организаций	Дефицит витамина D	Недостаточное содержание витамина D	Достаточное содержание витамина D
Международное эндокринное общество, 2011 г. [20]	< 20 нг/мл	≥ 20 и < 30 нг/мл	≥ 30 нг/мл
Центрально-Европейский научный комитет по витамину D, 2013 г. [23]	< 20 нг/мл	≥ 20 и ≤ 30 нг/мл	30 и ≤ 50 нг/мл
Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ), 2016 г. [24]	Дефицит: < 20 нг/мл Выраженный дефицит: < 10 нг/мл	≥ 20 и < 30 нг/мл	≥ 30 нг/мл*
Испанское общество исследования костей и минерального обмена (SEIOMM), 2011 г. [25]	< 20 нг/мл	≥ 20 и < 30 нг/мл	≥ 30 нг/мл
Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) при поддержке Международного фонда остеопороза (IOF), 2013 г. [26]	< 10 нг/мл	< 20 нг/мл	20–30 нг/мл В некоторых случаях и для достижения максимального эффекта (↓ переломы, падения, летальность) > 30 нг/мл
Эндокринное общество США (ES), 2011 г. [27]	< 20 нг/мл	≥ 20 и ≤ 30 нг/мл	> 30 нг/мл
Институт медицины США (IOM), (ныне Национальная академия медицины США [NAM]), 2010 г. [19]	< 12 нг/мл	≥ 12 и < 20 нг/мл* достаточно для удовлетворения потребностей 97,5% населения	≥ 20 нг/мл
Общественное здравоохранение Англии (PHE) / Национальное общество Великобритании по борьбе с остеопорозом (NOS) (ныне Королевское общество по борьбе с остеопорозом [ROS]), 2014 г. [28]	< 12 нг/мл	≥ 12 и ≤ 20 нг/мл	> 20 нг/мл
Австралийское и Новозеландское общество костей и минералов (ANZBMS) / Общество остеопороза Австралии (OA) и Эндокринное общество Австралии (ESA) [27, 28]	Легкий дефицит: ≥ 12,0 и < 19,5 нг/мл Умеренный дефицит: ≥ 5 и < 12 нг/мл Тяжелый дефицит: < 5 нг/мл		20 нг/мл в конце зимы; 24–28 нг/мл в конце лета с учетом сезонного снижения

Примечание: * – рекомендуемый референтный интервал для лабораторий: 30–100 нг/мл.

Дополнительно принимать его незачем и даже вредно. Исследователи рекомендовали медицинским работникам определять уровень сывороточного витамина D лишь при наличии у пациента остеопороза или иных костных заболеваний [19].

Спустя всего несколько месяцев, в 2011 году, М. Холиком в «Журнале клинической эндокринологии и метаболизма» была опубликована статья, в которой автор утверждал, что «недостаток витамина очень распространен среди американцев всех возрастных групп и рас». Кроме того, в опубликованной работе им была названа новая оптимальная величина 25-гидроксикальциферола в крови – 30 нг/мл, на целых 10 нг больше, чем считала Национальная академия. Более высокие пороговые значения были рекомендованы для поддержания оптимального общего состояния здоровья из-за сильной связи между дефицитом витамина D и многими заболеваниями [20]. Статья М. Холика стала основой новых рекомендаций Международного эндокринного общества (Endocrine Society) относительно уровня витамина D, согласно которым нормальными значениями микроэлемента следует считать его уровень от 30 нг/мл и выше, в отличие от прежнего значения 20 нг/мл. Концентрация 25-гидроксивитамина D менее 20 нг/мл указывает на дефицит витамина, при выраженном дефиците его величина снижается еще ниже, до уровня менее 10 нг/мл. Значения от 20 до 30 нг/мл свидетельствуют о недостаточной обеспеченности организма данным микроэлементами.

Ученый предложил этот диапазон показателей на основании данных возрастного анализа, продемонстрировавшего высокую распространенность рахита у детей и остеомаляции у взрослых пациентов с концентрацией 25(ОН)D менее 20 нг/мл и обнаружения повышения минерализованного остеоида у здоровых мужчин и женщин, уровень кальцидиола у которых находился между 20 и 30 нг/мл. Поэтому нормальная величина витамина D при его достаточной обеспеченности организма, по мнению исследователя, должна располагаться в интервале от 30 до 100 нг/мл. Кроме того, М. Холик включил в документ большой список иных состояний и болезней, от которых, по данным его исследований, должен был защитить адекватный уровень витамина D в крови. Рекомендации не только внесли изменения в практику стандартных назначений, но и увеличили количество пациентов, которым эти назначения теперь потребовались [1].

В данный момент многими экспертами в мире признано физиологически обоснованным значение 25(ОН)D более 30 нг/мл, что подтверждается гарантированным подавлением такой концентрацией кальцидиола у большинства людей избыточного уровня секреции ПТГ. Анализ проведенных исследований также продемонстрировал ассоциацию уровня 25-гидроксивитамина D в зоне менее 30 нг/мл с повышением частоты остеопении, остеопороза, клинически проявляющихся хроническими болями в опорно-двигательном аппарате, мышечной слабостью, повышенным риском падения, патологическими перело-

мами у пожилых [9, 21, 22]. Данные проявления относятся к важным проблемам общественного здравоохранения с точки зрения заболеваемости, качества жизни и затратам на медицинские услуги.

Для поддержания оптимального здоровья населения различные страны разработали свои рекомендации относительно нормальных значений уровня рассматриваемого микронутриента. В *таблице* представлены данные о референтных показателях концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови с точки зрения ряда международных и национальных профессиональных медицинских сообществ.

Аналогичные значения витамина D указаны в рекомендациях Всемирной медицинской ассоциации (WMA), Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартроза и скелетно-мышечных заболеваний (ESCEO), Научной комиссии Европейского управления по безопасности пищевых продуктов (EFSA NDA), Испанского общества исследования костей и минерального обмена (SEIOMM), Федеральной комиссии по питанию Швейцарии (FCN), Совета министров Северных стран (NNR) [12, 14, 25, 29, 30].

Эти выводы также нашли отражение в консенсусе по оптимальным величинам 25(OH)D в сыворотке крови в странах Центральной Европы, включая Польшу, Венгрию, Беларусь, Эстонию, Чехию и Украину [4, 23].

Такие же референтные значения рекомендует Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) [24, 31].

Таким образом, согласно большинству рекомендаций, в настоящее время оптимальным считается уровень 25-гидроксивитамина D в пределах от 30 до 60 нг/мл.

Клиническими исследованиями подтверждено, что величина серозного 25(OH)D в диапазоне 40–60 нг/мл причастна ко многим некальциемическим приоритетам для здоровья, в том числе к снижению риска ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, нейрокогнитивной дисфункции, отдельных видов рака и инфекционных поражений [32].

В то же время, по мнению ряда ученых, подтвердить, что 30 нг/мл действительно необходимы, чтобы риск переломов оставался низким, а также однозначно установить дополнительную пользу от достижения значений выше 30 нг/мл в клинических исследованиях не удалось. Более того, даже те люди, которые ежедневно специально принимали большие дозы витамина D, чтобы еще сильнее поднять его уровень, находились в той же когорте, что и все остальные [15].

Использование исследователями различных методик при изучении влияния витамина D на костную систему также сохранило несовпадение их взглядов относительно значений, определяющих дефицит и недостаточность уровня витамина D. В ряде случаев оценка референтного интервала проводилась с помощью анализа концентрации витамина D у здоровой популяции с расчетом 95-го перцентиля. Однако из-за высокой распространенности дефицита микронутриента этот метод не является экономически оправданным. С учетом физиологии процесса, более обоснован анализ биопсийного материала костной

ткани с оценкой уровня ее минерализации и определением содержания витамина D, при котором этот биохимический порядок не нарушен. Однако указанная методика относится к инвазивным и массово в клинической практике не применяется. В настоящее время при проведении научных работ используется определение величины ПТГ, позволяющее оценить концентрацию витамина D, которая блокирует излишнюю выработку гормона.

Верхняя граница нормального уровня микронутриента определена на основании экспериментальных данных, свидетельствующих об отсутствии повышения концентрации сывороточного 25(OH)D выше 100 нг/мл даже при чрезмерной инсоляции. При этом большинство исследователей считают, что при коррекции дефицита витамина D рекомендуемые целевые значения 25-гидроксивитамина D должны находиться в более узком диапазоне – от 30 до 60 нг/мл. Это вызвано отсутствием доказательной базы по дополнительному положительному клиническому влиянию микронутриента при уровне кальцидиола более 60 нг/мл, а также крайне редким превышением у человека данного показателя естественным путем, даже в популяциях с высоким уровнем природной освещенности.

Британские исследователи с этим не согласились и оставили свою норму в 20 нг/мл [33]. Национальное общество по остеопорозу (NOS) в 2013 году опубликовало документ «Витамин D и здоровье костей: практическое клиническое руководство по ведению пациентов», в котором установило следующие пороговые значения сывороточного 25(OH)D: менее 12 нг/мл – дефицит; 12–20 нг/мл может быть недостаточным для некоторых людей; более 20 нг/мл достаточно почти для всего населения [29]. Причем в Великобритании нет четкого консенсуса по поводу оценки дефицита витамина D: Научно-консультативным комитетом по вопросам питания (SACN) Великобритании значение кальцидиола в сыворотке крови, равное 10 нг/мл, рекомендуется как величина, обуславливающая поддержание нормального состояния костно-мышечного аппарата [17].

Однако Национальная академия медицины США (NAM) в 2022 году в «Рекомендациях по потреблению с пищей» вновь обозначила предельный нормальный уровень содержания витамина D в 20 нг/мл, подчеркнув неопределенность относительно необходимости стремиться к существенно более высокому содержанию 25-гидроксивитамина D в крови (превышающему 30 нг/мл), так как доказательства, связанные с этими уровнями функциональных исходов, по мнению NAM, неоднозначны [35]. Это мнение разделяет и Экспертный комитет Совета по пищевым продуктам и питанию США (FNB), считающий, что вероятность дефицита витамина D возникает лишь при концентрации сывороточного 25(OH)D менее 12 нг/мл. Уровень 12–20 нг/мл свидетельствует о его недостаточности. Для большинства людей рекомендуется поддерживать уровень витамина D, равный 20 нг/мл или выше. Эксперты комитета также отметили, что концентрации, превышающие 50 нг/мл, могут быть связаны с побочными эффектами [34]. Поэтому в США так и продолжают существовать одновременно два варианта референтных значений – от Endocrine Society и от IOM (NAM).

Величина 12 нг/мл как нижняя граница уровня 25-гидроксивитамина D при нормальной обеспеченности данным микронутриентом также принята в Нидерландах и ряде других государств [22].

Канадские эксперты из Vitamin D Society рекомендуют в качестве нормального значения уровень активного метаболита 40–60 нг/мл [14].

Отсутствие единых норм витамина D по всему миру обусловлено рядом факторов и ограничений. Некоторые из этих ограничений включают многообразие исследовательских подходов при оценке данного нутриента, таких как дизайн работы, аналитическую методологию и объем статистической выборки. Каждое государство, разрабатывая рекомендации по референтным значениям витамина D, опирается на различные научные данные. Также важно учитывать влияние многочисленных факторов на уровень витамина D в организме и сложность полностью контролировать их в проводимых исследованиях. Кроме того, различные популяции имеют свои уникальные потребности и реакции на витамин D, что также влияет на установление референтных значений [3, 4].

Использование различных методов, реактивов и анализаторов в лабораториях вносит вариабельность в полученные результаты. Кроме того, отсутствие общепринятых стандартов и разнообразие терминологии, используемой для описания статуса витамина D, создают несоответствия в предельных уровнях и определении «нормы» [1, 20, 22].

Определенные неудобства имеет и различие в единицах измерения 25(OH)D в разных странах. Наиболее распространенные из них – нанограмм на миллилитр (нг/мл) и наномоль на литр (нмоль/л). Для преобразования между этими единицами используется коэффициент конвертации: 1 нг/мл равен 2,496 нмоль/л. Биологическая активность обсуждаемого микронутриента измеряется в международных единицах (МЕ) и связана с его способностью удовлетворять потребности организма в витамине D для оптимального осуществления физиолого-биохимических процессов в организме. 1 мкг витамина D составляет 40 МЕ [2, 16, 22, 32, 34].

В своей статье, опубликованной в 2023 году в журнале *Nutrients*, М. Холик вновь указал, что для достижения здорового скелета циркулирующая концентрация 25(OH)D должна составлять не менее 20 нг/мл. Однако поддержание максимального здоровья костей и предотвращение любых признаков остеопении требует уровня витамина D не менее 30 нг/мл. Появляется все больше свидетельств, основанных на рандомизированных контролируемых испытаниях, что при величине 25-гидроксивитамина D в крови не менее 30 нг/мл влияние данного микронутриента на некальциемическое здоровье становится более очевидным [32].

В медицинском мире продолжают сосуществовать две нормы границ референтных значений уровня витамина в крови, а значит – и две тактики ведения пациентов при одних и тех же показателях концентрации 25(OH)D. Даже ВОЗ до сих пор не может сделать выбор между нормами, и это мешает не только получить статистические данные

о количестве людей с дефицитом витамина, но и провести им адекватную терапию [27]. Споры продолжаются, и консенсус пока не достигнут.

Заключение

Таким образом, на сегодня не подлежит сомнению тот факт, что дефицит витамина D и его недостаточный уровень относится к актуальной проблеме в сфере всемирного здравоохранения, решение которой затрагивает состояние не только опорно-двигательной системы, но и широкий спектр острых и хронических некальциемических нарушений.

Продолжающаяся стандартизация референтных значений и их измерений в исследованиях витамина D будет способствовать созданию более надежной базы фактических данных для разработки эффективных клинических рекомендаций и оценки практик внедрения в различных странах, на основе которых можно будет определять политику общественного здравоохранения в этой области. Для более точного понимания данного вопроса необходимо проведение дальнейших обширных и хорошо продуманных исследований, а также согласование международных стандартов и методологии анализа.

Список литературы / References

- Charoenngam N., Shirvani A., Holick M.F. Vitamin D for skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*. 2019; 10 (6): 1082–1093. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.07.004>
- Руденко Э.В. Современные тенденции в диагностике, профилактике и лечении дефицита витамина D. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021; 2: 70–81.
- Rudenko E.V. Current trends in the diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency. *International reviews: clinical practice and health*. 2021; 2: 70–81. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-tendentsii-v-diagnostike-profilaktike-i-lechenii-defitsita-vitamina-d> [дата обращения: 29.08.2023].
- Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88 (7): 720–755. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>
- Pludowski P., Kos-Kudła B., Walczak M., Fal A., Zozulińska-Ziótkiewicz D., Sierożewski P., Peregud-Pogorzelski J., Lauterbach R., Targowski T., Lewiński A., Spaczyński R., Wielgoś M., Pinkas J., Jackowska T., Helwich E., Mazur A., Ruchata M., Zygmunt A., Szalecki M., Bossowski A., Czech-Kowalska J., Wójcik M., Pyrzak B., Żmijewski M.A., Abramowicz P., Konstantynowicz J., Marciniowska-Suchowierska E., Bleizys A., Karas S.N., Grant W.B., Carlberg C., Pilz S., Holick M.F., Misiorowski W. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023 Jan 30; 15 (3): 695. <https://doi.org/10.3390/nu15030695>
- Cannell J. J., Grant W. B., Holick M. F. Vitamin D and inflammation. *Dermato-endocrinol*. 2015; 6 (1): e983401. <https://doi.org/10.4161/19381980.2014.983401>
- Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020; 12 (7): 2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
- Mellanby E. *Nutrition Classics. The Lancet*. 1919; 1: 407–412. An experimental investigation of rickets. *Edward Mellanby, Nutr Rev*. 1976 Nov; 34 (11): 338–340. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1976.tb05815.x> PMID: 794773
- Steenbock H., Wirick A.M., Riising B.M. Fat Soluble Vitamins. XXXIII. The Determination of Vitamin A and its Stability in Butter Fat to Ultra Violet Radiations*. *Journal of Dairy Science*. May 1931; 14 (3), 229–249. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(31\)93468-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(31)93468-1)
- Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr; 87 (4 suppl): 1080S–10806S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>
- Holick M.F., DeLuca H.F., Avioli L.V. Isolation and Identification of 25-Hydroxycholecalciferol From Human Plasma. *Arch Intern Med*. 1972; 129 (1): 56–61. <https://doi.org/10.1001/archinte.1972.00320010060005>
- Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006; 116 (8): 2062–2072. <https://doi.org/10.1172/JCI29449>
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. 2016; 14 (10): e04547. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547>
- Хабаров С.В., Вислоцкий Н.А., Денисова О.В., Навасардяныч Н.Г. Современные тенденции в аналитическом определении витамина D. Медицинский алфавит. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-5-54-58>
- Khabarov S.V., Vislotskiy N.A., Denisova O.V., Navasardyan G.G. Current trends in the analytical determination of vitamin D. *Medical Alphabet*. 2020; 5: 54–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-5-54-58>
- Вислоцкий Н.А., Хабаров С.В. Международный опыт применения препаратов витамина D с целью профилактики осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2020; 3: 47–53. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16704>

- Vislitskiy N.A., Khabarov S.V. International experience in the use of vitamin D preparations for the prevention of pregnancy complications and adverse perinatal outcomes (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2020; 3: 47–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16704>
15. Пильц С., Зиттерманн А., Труммер К., Тейлер-Швевц В., Лерхбаум Э., Мартин Х.К., Мартин Р.Г., Мерц В., Пандис М. Определение витамина D и лечение его дефицита: обзор имеющихся данных. *Лабораторная служба*. 2021; 10(2): 55–72. <https://doi.org/10.17116/labs20211002155>
 - Pilz S., Zittermann A., Trummer C., Theiler-Schwetz V., Lerchbaum E., Martin H.K., Martin R.G., März W., Pandis M. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Laboratory Service*. 2021; 10 (2): 55–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs20211002155>
 16. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батуринов А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017; 2: 47–62. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00033>
 - Kodencova V.M., Mendel' O.I., Hotimchenko S.A., Baturin A.K., Nikityuk D.B., Tutel'yan V.A. Physiological need and effective doses of vitamin D to correct its deficiency. The current state of the problem. *Nutrition Issues*. 2017; 2: 47–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs20211002155>
 17. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and health. 2016. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/537616/SACN_Vitamin_D_and_Health_report.pdf (дата обращения: 11.08.2023).
 18. Хабаров С.В., Хадарцева К.А., Волков В.Г. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 20 (5): 45–53. <https://doi.org/10.17116/rosakush202005145>
 - Khabarov S.V., Khadarceva K.A., Volkov V.G. Vitamin D and women's reproductive health. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020; 20 (5): 45–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush202005145>
 19. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21796828.
 20. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (7): 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
 21. Bischoff-Ferrari H., L'Allemand D., Burckhardt P., Quack-Loetscher K. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012. <https://doi.org/10.5167/uzh-76899>
 22. Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*. 2014; 39 (4): 322–350. <https://doi.org/10.1111/nbu.12108>
 23. Плудовский П., Карчмаревич Э., Байер М., Картер Г., Хлебна-Сокол Д., Чеховальская Ю., Дебски Р., Дечи Т., Добжанска А., Франек Э., Глушко П., Грант У.Б., Холик М.Ф., Янковская Л., Константинович Е., Ксызых Я.Б., Ксезопольска-Орловская К., Левински А., Литвин М., Лохнер Шимонетта, Лоренс Р.С., Лукаш-кевич Я., Марциновска-Суховерска Е., Милевич А., Мисировски В., Новицки М., Пильц С., Поворознюк В., Розентрит П., Руденька Э., Шоэнфельд Е., Соха П., Солынича Б., Шалеши М., Талайя М., Варбирос Ш., Змиевски М. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе – рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. *Журнал Гродненского медицинского университета*. 2014; 2: 109–118.
 - Pludovskiy P., Karchmarevich E., Bajer M., Carter G., Hlebna-Sokol D., Cherkhval'skaya Yu., Debbski R., Dechi T., Dobzhanska A., Franek E., Glushko P., Grant U.B., Holik M.F., Yankovskaya L., Konstantinovich E., Ksyazhyk Y.A.B., Ksezopol'ska-Orlovskaya K., Levinski A., Litvin M., Lohner Shimonetta, Lorenc R.S., Lukashkevich Y.A., Marcinovska-Suhoverska E., Milevich A., Misirovski V., Novicki M., Pil'c S., Povoroznyuk V., Rozentrit P., Ruden'ka E., Shoenfel'd E., Soha P., Sol'nica B., Shalecki M., Talalaj M., Varbiro S.H., Zmievski M. Practical recommendations for vitamin D intake and treatment of its deficiency in Central Europe – Recommended intake of vitamin D among the general population and at risk groups for vitamin D deficiency. *Grodno Journal of Medical University*. 2014; 2: 109–118 (In Russ.).
 24. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62 (4): 60–61. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
 - Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Il'in A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Endocrinology Issues*. 2016; 62(4): 60–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
 25. Gómez de Tejada Romero M.J., Sosa Henríquez M., Del Pino Montes J., Jódar Gimeno E., Quesada Gómez J.M., Cancelo Hidalgo M.J., Díaz Curiel M., Mesa Ramos M., Muñoz Torres M., Carpintero Benítez P., Navarro Ceballos C., Valdés Y. Llorca C., Giner Ruiz V., Blázquez Cabrera J.A., García Vadillo J.A., Martínez Rodríguez M.E., Peña Arrebola A., Palacios Gil-Antuñano S. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. Documento de posición sobre las necesidades niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011; 3: 53–64.
 26. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L., Bruyère O., Cooper C., Kanis J.A., Kaufman J.M., Ringe J.D., Weryha G., Reginster J.Y. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*. 2013; 29 (4): 305–313. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.766162>
 27. Rockwell M., Kraak V., Hulver M., Epling J. Clinical Management of Low Vitamin D: A Scoping Review of Physicians' Practices. *Nutrients*. 2018; 10 (4): 493. <https://doi.org/10.3390/nu10040493>
 28. Nowson C.A., McGrath J.J., Ebeling P.R., Haikarwal A., Daly R.M., Sanders K.M., Seibel M.J., Mason R.S.; Working Group of Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Endocrine Society of Australia and Osteoporosis Australia. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: A position statement. *Med J Aust*. 2012; 196 (11): 686–687. <https://doi.org/10.5694/mja11.10301>
 29. Aspray T.J., Bowring C., Fraser W., Gittoes N., Javadi M.K., Macdonald H., Patel S., Selby P., Tanna N., Francis R.M. National Osteoporosis Society. National Osteoporosis Society Vitamin D guideline summary. *Age Ageing*. 2014; 43 (5): 592–595. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu093>
 30. World Medical Association (WMA). Statement on vitamin D insufficiency. 2017. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-vitamin-d-insufficiency> (дата обращения: 20.08.2023).
 31. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: учебное пособие М.: Тверь: Трида: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 2020; 48 с.
 - Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention: textbook M.: Tver: Triada: NMIC of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia. 2020; 48 p.
 32. Holick M.F. The One-Hundred-Year Anniversary of the Discovery of the Sunshine Vitamin D3: Historical, Personal Experience and Evidence-Based Perspectives. *Nutrients*. 2023 Jan 23; 15 (3): 593. <https://doi.org/10.3390/nu15030593>
 33. Draft Vitamin D and Health Report. Scientific Consultation: 22 July to 23 September 2015 SACN. URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/44740/Draft_SACN_Vitamin_D_and_Health_Report.pdf (дата обращения: 14.08.2023).
 34. National Institutes of Health (NIH). Vitamin D. Fact sheet for health professionals. 2014. Updated August, 2022. URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional> (дата обращения: 06.08.2023).
 35. The Vitamin D Society. 2022. URL: <https://www.vitamindsociety.org/about-us.php> (дата обращения: 09.08.2023).
 36. The Nordic Nutrition Recommendations 2023 (NNR2023). Vitamin D. 2023. Nordic Council of Ministers 1 URL: <https://www.norden.org/publications/1/pub@norden.org> (дата обращения: 15.07.2023).

Статья поступила / Received 04.09.23
Получена после рецензирования / Revised 08.09.23
Принята в печать / Accepted 15.09.23

Сведения об авторах

Хабаров Сергей Вячеславович, д.м.н., доцент, заслуженный врач России, проф. кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии¹, проф. кафедры акушерства и гинекологии², гл. врач³. E-mail: s.v.habarov@mail.ru. SPIN-code: 1896–1300. Scopus AuthorID: 57220038210. AuthorID: 1025053. Researcher ID: ABB-2726–2021. ORCID: 0000-0002-1736-9408

Денисова Ольга Владимировна, к.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии¹. E-mail: denisova_ov@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-6896-6122

Далинская Алиса Викторовна, аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии¹. E-mail: alisenok5@mail.ru

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

²Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула

³ВитроКлиник, сеть клиник ЭКО («Геном»), группа компаний «Медма», Москва

Автор для переписки: Хабаров Сергей Вячеславович. E-mail: s.v.habarov@mail.ru

About authors

Khabarov Sergei V., DM Sci (habil.), Honored Doctor of Russia, associate professor, professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy¹, professor at Dept of Obstetrics and Gynecology², chief physician³.

E-mail: s.v.habarov@mail.ru. SPIN-code: 1896–1300. Scopus AuthorID: 57220038210. AuthorID: 1025053. Researcher ID: ABB-2726–2021. ORCID: 0000-0002-1736-9408

Denisova Olga V., PhD Med., associate professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy¹. E-mail: denisova_ov@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-6896-6122

Dalinskaya Alice V., postgraduate student at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy¹. E-mail: alisenok5@mail.ru

¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

²Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

³VitroClinic, Network of Clinics for Assisted Reproduction 'Genom', Medical Group 'Medma', Moscow, Russia

Corresponding author: Khabarov Sergei V. E-mail: s.v.habarov@mail.ru

Для цитирования: Хабаров С.В., Денисова О.В., Далинская А.В. Референтные значения статуса витамина D: почему все не так однозначно. *Медицинский алфавит*. 2023; (23): 34–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-34-39>

For citation: Khabarov S.V., Denisova O.V., Dalinskaya A.V. Reference values of vitamin D status: Why is everything not so clear. *Medical alphabet*. 2023; (23): 34–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-34-39>