

Применение высокодозного витамина D матричной формы выпуска для профилактики и лечения дефицита витамина D, в том числе у коморбидных пациентов

22 мая 2024 г. в г. Москве состоялся Междисциплинарный совет экспертов «Новая глава в терапии дефицита и недостаточности витамина D: 50 000 МЕ в одной матричной таблетке – открываем потенциал вместе», посвященный преимуществам и особенностям использования недавно появившегося на российском рынке инновационного высокодозного витамина D (Девилам 5000 и 50 000 МЕ в одной таблетке матричной формы выпуска), с участием ведущих экспертов различных медицинских специальностей, в рамках которого обсудили новые возможности применения высокодозного витамина D у коморбидных пациентов, нуждающихся в быстрой и эффективной коррекции имеющегося дефицита или недостаточности витамина D.

Для цитирования: Применение высокодозного витамина D матричной формы выпуска для профилактики и лечения дефицита витамина D, в том числе у коморбидных пациентов. Терапевтический архив. 2024;96(10):992–1006. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.203016 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CONSENSUS

Use of high-dose matrix formulation of vitamin D for the prevention and treatment of vitamin D deficiency, including in comorbid patients

On May 22, 2024, an Interdisciplinary Expert Council, "A new chapter in the treatment of vitamin D deficiency and insufficiency: 50,000 IU in one matrix tablet – discovering the potential together", was held in Moscow, dedicated to the advantages and features of the innovative high-dose vitamin D recently launched on the Russian market (Devilam 5000 and 50,000 IU in one matrix tablet), with the participation of leading experts of various medical specialties. During the Council, new opportunities for the use of high-dose vitamin D in comorbid patients in need of rapid and effective correction of preexisting vitamin D deficiency or insufficiency were discussed.

For citation: Use of high-dose matrix formulation of vitamin D for the prevention and treatment of vitamin D deficiency, including in comorbid patients. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10):992–1006. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.203016

Введение

Необходимость в создании междисциплинарного консенсуса обусловлена отсутствием согласованности узкопрофильных алгоритмов дозирования витамина D, не учитывающих в достаточной мере коморбидность пациентов.

Несмотря на то что существующие рекомендации и руководства по терапии недостаточности/дефицита витамина D у пациентов с наличием тех или иных заболеваний включают подходы к коррекции недостаточности/дефицита витамина D в практике врачей-эндокринологов, ревматологов, акушеров-гинекологов, геронтологов и других

Эксперты

Сопредседатели

Трошина Екатерина Анатольевна, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра – дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, Москва

Ткачева Ольга Николаевна, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования, дир. Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», гл. внештатный специалист-гериатр Минздрава России, президент Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Москва

Насонов Евгений Львович, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), засл. деят. науки РФ, президент Ассоциации ревматологов России, кавалер Ордена Пирогова, Москва

Члены экспертного совета

Алексеева Людмила Ивановна, д-р мед. наук, нач. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Беловалова Ирина Михайловна, канд. мед. наук, помощник президента ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», отв. секретарь исполкома Российской ассоциации эндокринологов, Москва

Бордан Наталья Семеновна, канд. мед. наук, бариатрический хирург, пластический хирург АО «Институт пластической хирургии и косметологии», председатель общества бариатрических хирургов России, Москва

Дзгоева Фатима Халжимуратовна, канд. мед. наук, доц., рук. отд. диетологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва

Дудинская Екатерина Наильевна, д-р мед. наук, проф. каф. болезней старения Института непрерывного образования и профессионального развития фак-та дополнительного профессионального образования, зав. лаб. возрастных метаболических эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

Духанин Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф., проф. каф. молекулярной фармакологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

Еремкина Анна Константиновна, канд. мед. наук, зав. отд. патологий околоститовидных желез и нарушений минерального обмена отд. терапевтической эндокринологии, доц. каф. трансляционной и персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва

специальностей, они нуждаются в междисциплинарной согласованности [1–10].

Дефицит $[25(\text{OH})\text{D} \leq 20 \text{ нг/мл}]$ или **недостаточность** $[25(\text{OH})\text{D} \leq 30 \text{ нг/мл}]$ **витамина D** – это состояние, характеризующееся снижением концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в крови ниже оптимального уровня, которое может приводить к снижению всасывания кальция в кишечнике, развитию вторичного гиперпаратиреоза, **остеопорозу и повышению риска переломов** вследствие нарушения минерализации скелета (остеомалации), миопатии. Вместе с тем наличие рецептора к D-гормону во многих органах и тканях позволило говорить о его множественных **плейотропных (внеклеточных) эффектах** [1, 2, 11–14].

В целом ряде когортных исследований показана **связь между низким уровнем витамина D и риском развития тяжелых заболеваний, таких как онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), остеопороз и гиперпаратиреоз, сахарный диабет (СД), инфекционные и аутоиммунные заболевания, депрессия и даже летальность**. Результаты данных исследований привели к существенному повышению интереса к витамину D и оценке его возможностей для профилактики многих заболеваний, в том числе социально значимых [13–26].

Основным механизмом образования витамина D является его синтез в коже под **действием ультрафиолетовых лучей**, однако имеющиеся рекомендации по сокращению времени пребывания на солнце и **применению солнцезащитных средств, уменьшающих выработку витамина D в коже на 95–98%**, вносят существенный вклад в развитие его дефицита. Кроме того, продукция витамина D существенно уменьшается с возрастом, в частности у **пожилых лиц** она может быть в 3 раза ниже по сравнению с молодыми людьми. Люди с темным **тоном кожи** имеют естественную защиту от ультрафиолетового излучения, соответственно, им требуется как минимум в 3–5 раз более длительная экспозиция солнечного излучения, чтобы выработать такое же количество витамина D, как человеку со светлой кожей [1, 2].

Другим значимым фактором риска дефицита витамина D является **низкое содержание его в большинстве про-**

дуктов питания. Вероятность дефицита повышается при аллергии на молочный белок, непереносимости лактозы, вегетарианстве или строгой диете с целью быстрого снижения массы тела [27].

Важно отметить **географическое положение** большей части Российской Федерации в северной широте выше 35-й параллели, при котором из-за более острого угла падения солнечных лучей и их рассеивания в атмосфере в период с ноября по март кожа практически не вырабатывает витамин D, вне зависимости от времени, которое человек проводит на солнце [1].

Соответственно, с учетом географического положения России, ее климатических особенностей и отсутствия обогащения витамином D продуктов питания проблема дефицита витамина D является чрезвычайно актуальной. Очевидно, что устранение дефицита любого нутриента должно оказывать положительное влияние на здоровье населения, а устранение дефицита витамина D, который участвует во многих процессах как D-гормон, может иметь значительно больший терапевтический эффект и положительное влияние на здоровье нации.

Появление на рынке Российской Федерации инновационного высокодозного витамина D **Девилам (5000 и 50 000 МЕ в одной таблетке матричной формы выпуска)** диктует необходимость четкого обозначения показаний к его использованию, создания единых алгоритмов назначения и мониторинга эффективности и безопасности, что имеет принципиальное значение для решения многих междисциплинарных вопросов.

С целью выработки единого мнения и рекомендаций по применению высокодозных форм колекальциферола в практике врачей различных специализаций в России принято решение об организации и проведении междисциплинарного экспертного совета ведущих специалистов. Ключевой задачей экспертов стало формирование **«портретов» пациентов для терапии высокодозным витамином D**, что позволит врачам разных специальностей определять группы риска для назначения препаратов витамина D в целях восполнения его дефицита/недостаточности без предварительной лабораторной диагностики, особенно во время

Эксперты

Зырянов Сергей Кенсаринович, д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы», Москва

Каронова Татьяна Леонидовна, д-р мед. наук, гл. науч. сотр., рук. Научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии, проф. каф. эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. каф. терапии факультетской ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», член президиума Российской ассоциации по остеопорозу, Санкт-Петербург

Котовская Юлия Викторовна, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

Неймарк Александр Евгеньевич, канд. мед. наук, доц., вед. науч. сотр., рук. Научно-исследовательской лаборатории хирургии метаболических нарушений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

Пигарова Екатерина Александровна, д-р мед. наук, дир. Института высшего и дополнительного профессионального образования, вед. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва

Потиевская Вера Исааковна, д-р мед. наук, проф., зав. научной группой кардиоонкологии, зав. отд-нием кардиологии и медицинской реабилитации Московского научного исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. кардиологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНЦК, Москва

Протасова Анна Эдуардовна, д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», глав. врач онкологической клиники ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург

Рутякина Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф. каф. неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ, председатель Новосибирской ассоциации эндокринологов, Новосибирск

Суплотова Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, врач высшей категории, гл. внештатный эндокринолог Тюменской области, Тюмень

приема пациентов во взрослой амбулаторной сети и в течение короткого времени, отведенного стандартами обязательного медицинского страхования для приема.

Эпидемиология дефицита витамина D

Проведены эпидемиологические исследования населения, проживающего в разных регионах Российской Федерации, отличающихся по уровню инсоляции, среднегодовой температуре. Согласно полученным результатам у 37% пациентов, не имеющих факторов риска, уровень витамина D определен как крайне низкий. При этом доля населения с дефицитом и недостаточностью витамина D среди различных половых, возрастных и физиологических групп, таких как дети, взрослые, беременные, мужчины, женщины, составляла 56–96% [28] (рис. 1).

Распространенность дефицита витамина D не зависела от экономических условий (например, в Чебоксарах и Москве встречаемость дефицита одинакова – 96%). Определенная взаимосвязь прослеживалась для времени года, однако даже в самые благополучные периоды частота дефицита витамина D оставалась высокой, в том числе у молодых людей [28] (рис. 2).

Подобная картина наблюдается и в **детской популяции**. Несмотря на то что для детей принята программа профилактики рахита, при обычном питании у детей старше 3 лет при формировании костной ткани наблюдается достаточно тяжелый дефицит витамина D. Крупнейшее исследование «РОДНИЧОК», посвященное распространенности дефицита витамина D среди детского населения в РФ, включило 1230 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, наблюдающихся в 7 ведущих региональных исследовательских центрах, охватывающих территории Северо-Запада, Центра, Юга, Приволжья, Урала, Сибири и Дальнего Востока РФ. Достаточное обеспечение витамином D [уровень 25(ОН)D>30 нг/мл] отмечается лишь у каждого 3-го ребенка первых 3 лет жизни. Наиболее высокая частота недостаточных уровней витамина D (<30 нг/мл) отмечена во Владивостоке – у 88%, Казани – у 83%, Новосибирске – у 80%, Ставрополе – у 76% детей, что связано с низкой частотой применения препаратов колекальциферола. Самая низкая частота дефицита витамина D зарегистрирована в Москве – 58%, Екатеринбурге – 52%, Архангельске – 55%. При этом наибольший процент детей с достаточными уровнями витамина D отмечен в возрасте от 6 мес до 1 года – 59,6%, а среди детей более старшего возраста показано снижение процента обеспеченности витамином D (у детей второго года жизни – 28,7%, у детей третьего года жизни – лишь 13,2%) [29].

Беременные и кормящие женщины, так же как дети и подростки, относятся к группам риска по развитию недостаточности/дефицита витамина D. Низкие показатели 25(ОН)D наблюдаются более чем у 1/2 матерей и новорожденных практически повсеместно. Метаанализ, посвященный распространенности низкого уровня витамина D среди беременных женщин (n=2649) в Средиземноморском регионе, выявил, что в среднем нецелевые показатели отмечаются в 50–65% случаев. При этом в различных регионах разброс по частоте в группах недостаточности витамина D [25(ОН)D 20≥ и <30 нг/мл (50≥ и <75 нмоль/л)] составил от 9 до 41%, а в группе его дефицита – от 23 до 90% [30–32].

Дефицит витамина D оказывает негативное влияние на здоровье женщин в более старшей возрастной группе, а его распространенность в **период постменопаузы** может составлять 31–70%. Неадекватные уровни 25(ОН)D в сыворотке связаны с такими важными факторами риска сердечно-сосудистой патологии, как СД, высокий уровень триглице-

ридов, гипертония, ожирение и высокий риск смертности. В исследовании NHANES от 2023 г. отмечено, что дефицит и недостаточность витамина D могут быть связаны с более ранним возрастом наступления менопаузы [33, 34].

Ввиду особенностей метаболизма витамина D распространенность дефицита витамина D ожидаемо **увеличивается с возрастом**. С учетом ускоряющегося старения населения РФ невозможно обойтись без соответствующих корректирующих мер по устранению его дефицита/недостаточности. Своевременная и адекватная терапия витамином D пожилых пациентов с наличием дефицита может способствовать улучшению заживления переломов, профилактике падений и коррекции саркопении. Кроме того, имеются данные о более высокой летальности в когортах населения с выраженным дефицитом витамина D по сравнению с населением с нормальным уровнем 25(ОН)D [35–38].

Активно изучается вопрос распространенности недостаточного уровня витамина D при **различных эндокринопатиях**. У пациентов с **нарушениями углеводного обмена и вторичным гиперпаратиреозом** дефицит витамина D составляет 89%, недостаточность – 10%, а оптимальный уровень 25(ОН)D имеет лишь 1% [39].

При **СД 2-го типа** (СД 2) недостаточность (20–29,9 нг/мл) витамина D составляет 24% изученной популяции, дефицит (10–19,9 нг/мл) – 49%, выраженный дефицит (0–9,9 нг/мл) – 27%, а **при первичном гиперпаратиреозе** (ПГПТ) – 39, 57 и 4% соответственно. Высокая распространенность «неоптимального» уровня витамина D также продемонстрирована и для гормонально активных аденом гипофиза – **при болезни Иценко–Кушинга** (27, 46 и 22% соответственно) и **акромегалии** (23, 50 и 23% соответственно) [40].

Группы лиц с высоким риском тяжелого дефицита витамина D

Принимая во внимание результаты эпидемиологических исследований, **население РФ**, независимо от возраста, пола и региона проживания, **находится в группе высокого риска дефицита/недостаточности витамина D**. Тем не менее можно выделить отдельные популяции с еще более высокой распространенностью дефицита витамина D. Совет экспертов отметил необходимость **скрининга на дефицит витамина D** в данных «наиболее уязвимых» **группах пациентов** (табл. 1).

Витамин D и его мультифакторное влияние: фокус на эндокринные заболевания

Хорошо изучены классические эффекты витамина D на организм человека, такие как участие в фосфорно-кальциевом обмене, синтезе паратиреоидного гормона (ПТГ), дифференцировке и функции остеокластов и остеобластов. Вместе с тем к неклассическим, но не менее важным эффектам витамина D относятся **антипролиферативный, антибактериальный, противовоспалительный, анальгетический, анаболический, липолитический и гипотензивный, а также эффекты влияния на апоптоз, пролиферацию клеток и регуляцию неопластогенеза**.

Витамин D обладает несколькими эндокринными, паракринными и аутокринными эффектами в отношении множества тканей и органов, эффектами по поддержанию фосфорно-кальциевого гомеостаза, а также он играет ключевую роль в развитии таких заболеваний, как рахит, остеопороз и остеопороз, что и легло в основу применяющейся в настоящее время классификации уровней витамина D. В то же время витамин D имеет биологические эффекты далеко за пределами скелета – в развитии эндокринных заболеваний с различным



Рис. 1. Распространенность недостаточности/дефицита витамина D в различных регионах Российской Федерации, % [28].

Fig. 1. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in various regions of the Russian Federation, % [28].

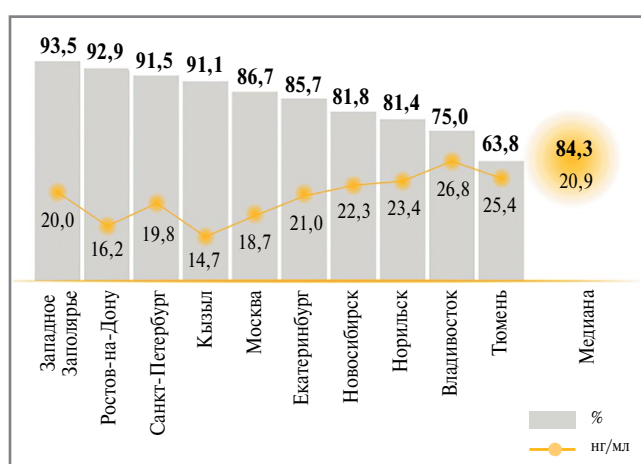


Рис. 2. Медиана уровня 25(OH) витамина D в различных регионах Российской Федерации.

Fig. 2. Median level of 25(OH)-vitamin D in residents of various regions of the Russian Federation.

патогенезом, таких как СД 1-го типа (СД 1) и СД 2, ожирение, заболевания щитовидной железы и др. [41, 42].

Связь витамина D с остеопорозом и патологией околощитовидных желез

Под воздействием витамина D происходит ремоделирование костной ткани (костеобразование, минерализация). Активно участвуют в данном процессе **околощитовидные железы**, в которых происходит выработка ПТГ, который стимулирует превращение 25(OH)D в кальцитриол [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], индуцируя секрецию почечного фермента 1- α -гидроксилазы. В свою очередь, **кальцитриол** способствует поддержанию оптимального кальциевого гомеостаза за счет усиления **абсорбции кальция в кишечнике и реабсорбции в почках**. В условиях дефицита витамина D усваивается только 10–15% кальция из продуктов питания и 60% фосфора, в то время как при его оптимальном уровне их усвоение повышается до 30–40 и 80% соответственно [43].

Вместе с тем, по принципу обратной связи, кальцитриол подавляет избыточный синтез ПТГ, препятствуя его резорбтивным эффектам на костную ткань. Имеются данные об анаболических эффектах витамина D на скелет. Кальцитриол стимулирует экспрессию трансформирующе-

щего фактора роста β и инсулиноподобный фактор роста 2-го типа, а также повышает плотность рецепторов к инсулиноподобному фактору роста 1-го типа, что обеспечивает пролиферацию остеобластов и их дифференцировку. Параллельно ускоряется синтез коллагена I типа и белков костного матрикса (остеокальцина и остеопонтин), необходимых для минерализации [43].

Помимо прямой регуляции фосфорно-кальциевого обмена витамин D косвенно способствует **накоплению костной массы**, стимулируя **развитие мышечной ткани**. **Накопление костной массы** начинается во время жизни плода и продолжается в течение всего периода детства и юности до зрелого возраста с достижением пиковой костной массы. Недостаток витамина D в детском и подростковом возрасте приводит к снижению набора костной массы, который в последующем уже невозможно наверстать [42].

Снижение уровня витамина D в крови может быть ассоциировано с **риском переломов и остеопорозом**. В исследовании «случай-контроль» продолжительностью 7,1 года с участием более чем 800 человек показано, что более низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке связаны с повышенным риском перелома бедра – скорректированное отношение шансов на каждое снижение на 12,5 нг/мл составило 1,33, что означает повышение риска переломов на 33%. Соответственно, концентрация 25(OH)D в сыворотке крови ~20 нг/мл связана с более высоким риском перелома бедра, что подтверждается и результатами других наблюдательных и кросс-секционных исследований, включенных в различные метаанализы. Предполагается, что уровни 25(OH)D <20 нг/мл повышают риск падения у пожилых и ассоциированы с большей частотой переломов [44–47].

Точные патогенетические механизмы, объясняющие взаимосвязь между ПГПТ и низким уровнем 25(OH)D, остаются не известными. Повышенные уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ при ПГПТ могут подавлять дальнейший синтез активного витамина D из предшественников в коже и печени. Период полувыведения 25(OH)D также может быть сокращен при ПГПТ из-за повышенной инактивации кальцитриола в неактивные метаболиты в печени. Вместе с тем сам хронический дефицит витамина D рассматривается в качестве предположительного механизма для запуска и усиления гиперплазии околощитовидных желез с последующим приобретением автономной секреции ПТГ и трансформацией в аденому. Имеются данные о том, что тяжесть ПГПТ возрастает при наличии сопутствующего тяжелого дефицита витамина D, в связи с тем что последний ассоциирован с более высокими показателями ПТГ и кальция, увеличени-

Таблица 1. Группы лиц с высоким риском тяжелого дефицита/недостаточности витамина D, которым показан биохимический скрининг

Table 1. Groups of individuals at high risk of severe vitamin D deficiency/insufficiency who are indicated for blood chemistry screening

Группы риска		Специальность врача, чаще всего встречающего данную патологию
Заболевания опорно-двигательного аппарата	Остеопороз; рахит, остеомалация; остеоартрит; проксимальная миопатия; аутоиммунный миозит, рецидивирующий полихондрит; синдром Шегрена; пациенты со скелетно-мышечной болью	Эндокринолог, ревматолог, гинеколог, терапевт, геронтолог
Нарушения углеводного и жирового обмена	Метаболический синдром, СД 1 и СД 2; ожирение (ИМТ≥30 кг/м²); болезнь Иценко–Кушинга	Терапевт, эндокринолог, кардиолог, бариатрический хирург, диетолог
Иные заболевания эндокринной системы	ПГПТ и вторичный гиперпаратиреоз; некомпенсированный гипотиреоз; акромегалия; гипогонадизм	Эндокринолог
Синдром мальабсорбции	Бариатрические операции, целиакия, хронический панкреатит, хронический холецистит, стеатогепатит, цирроз, хронический неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, муковисцидоз, радиационный и «химиотерапевтический» энтерит	Терапевт, гастроэнтеролог, гепатолог, онколог
Заболевания почек	Хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин) различной этиологии	Нефролог, терапевт, эндокринолог
Заболевания печени	Печеночная недостаточность (стадии II–IV)	Гастроэнтеролог, гепатолог, терапевт
Хронические аутоиммунные заболевания	РА; СКВ; системная склеродермия; рассеянный склероз	Ревматолог, терапевт, невролог
Беременные и кормящие женщины	–	Акушер-гинеколог, терапевт, педиатр
Пожилые люди старше 60 лет	Пациенты домов престарелых или иных специализированных социальных учреждений; пожилые люди с падениями или нетравматическими переломами в анамнезе; пациенты с хронической болью; пациенты с саркопенией / саркопеническим ожирением; пациенты со снижением когнитивного статуса / деменцией; пациенты со старческой астенией	Геронтолог, терапевт, эндокринолог
ОРВИ	Пациенты с тяжелыми вирусными инфекциями, включая новую коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, и/или часто болеющие ОРВИ	Терапевт, инфекционист, иммунолог
Онкологические и лимфопролиферативные заболевания	Онкозаболевание текущее либо в анамнезе, лимфомы	Онколог, онкогематолог
Гранулематозные заболевания	Саркоидоз, гистиоцитоз Лангерганса, туберкулез, гистоплазмоз, бериллиоз, кокцидиомикоз	Инфекционист, пульмонолог, фтизиатр
Заболевания центральной нервной системы	Пациенты с болезнью Альцгеймера и сосудистыми нарушениями в анамнезе	Невролог, терапевт
Долгосрочная терапия препаратами, влияющими на метаболизм витамина D	Глюкокортикоиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, противоэпилептические препараты, холестирамин, орлистат	Психиатр, фтизиатр, терапевт, ревматолог, инфекционист, дерматолог, кардиолог, диетолог
Особенности питания	Пациенты, придерживающиеся вегетарианства/веганства или строгой диеты с целью быстрого снижения массы тела	Эндокринолог, диетолог, терапевт
Темный оттенок кожи	Пациенты азиатского, африканского, латиноамериканского происхождения (с темной кожей, иммигрировавшие из другого региона)	Врачи всех специальностей

ем массы аденомы, более низкой минеральной плотностью костей, повышенным метаболизмом костной ткани и, как следствие, риском низкоэнергетических переломов [48].

Сопутствующий дефицит витамина D может способствовать развитию в раннем послеоперационном периоде «синдрома голодных костей», характеризующегося тяжелой и стойкой гипокальциемией вследствие резкого снижения уровня ПТГ и усиленного «оттока» кальция в обедненную костную ткань. Терапия колекальциферолом перед проведением хирургического вмешательства может снизить риск **послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ**. Учитывая то, что, как правило, время на подготовку перед операцией ограничено, использование высокодозного витамина D может иметь ряд существенных преимуществ (при отсутствии значимых противопоказаний, в частности при уровне кальция до операции <3 ммоль/л в соответствии с действующими клиническими рекомендациями) [49].

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, включая тиреозит Хашимото [аутоиммунный тиреоидит – АИТ, болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб – ДТЗ)], являются наиболее частыми органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, характеризующимися инфильтрацией лимфоцитов щитовидной железы и выработкой специфических аутоантител. Предположительно, недостаточный уровень витамина D в сыворотке может быть связан с течением АИТ, однако не является независимым фактором прогрессирования заболевания в манифестный гипотиреоз. Согласно результатам исследований с назначением препаратов витамина D при АИТ уровни 25(ОН)D в сыворотке обратно коррелировали с уровнями антител к тиреопероксидазе исходно, а титр антител дополнительно снижался в среднем на 20,3% после 4 мес перорального приема витамина D в дозе 1200–4000 МЕ/сут [50].

Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и ДТЗ изучали в нескольких исследованиях. Так, показано, что распространенность дефицита витамина D при ДТЗ в 2 раза выше, чем у лиц контрольной группы. Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови имела отрицательную связь с объемом щитовидной железы ($r=-0,45$; $p=0,05$), уровнями антител к рецепторам тиреотропного гормона и была ниже у пациентов без достижения ремиссии ДТЗ через 1 год, что, безусловно, подтверждает наличие патогенетической связи между статусом витамина D и повышением аутоиммунитета щитовидной железы у пациентов с ДТЗ [51–53].

Связь витамина D с ожирением и СД

Плейотропное действие витамина D предполагает его участие в развитии двух главных патофизиологических процессов, лежащих в основе СД 2, – инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток. Витамин D участвует в **регуляции физиологического действия инсулина**, вызывая стимуляцию секреции и снижение инсулинорезистентности в периферических тканях. Множество наблюдательных исследований показывают стойкую связь низких уровней 25(ОН)D с СД, предиабетом, метаболическим синдромом, ожирением. Следует сказать о том, что приведенные исследования не позволяют выявить причинно-следственной связи, временных отношений между развитием указанных состояний, участия искажающих факторов. Во множественных метаанализах прием витамина D показал снижение риска развития СД 2, в том числе среди лиц с повышенным риском (предиабетом), а у лиц с манифестным СД 2 некоторые исследования показывают **положительное влияние приема витамина D, особенно совместно с**

кальцием, на контроль гликемии и уровень инсулинорезистентности, снижение частоты и улучшение течения диабетических осложнений, таких как нефро- и нейропатия [24, 54–60].

Согласно клиническим рекомендациям по витамину D в группу лиц с высоким риском тяжелого дефицита витамина D включены пациенты с **ожирением** (индекс массы тела – ИМТ >30 кг/м²) и пациенты с **синдромом мальабсорбции после проведенной бариатрической операции** [1, 2].

Более высокий процент общего жира в организме приводит к снижению уровня 25(ОН)D за счет увеличения циркулирующего объема распределения витамина D и его накоплению, разрушению жировой ткани. Наряду с увеличением ИМТ долговременное снижение физической активности также может быть фактором низкой концентрации 25(ОН)D. Следовательно, **аккумуляция и секвестрация витамина D жировой тканью** являются важными триггерами дефицита витамина D в когорте людей с ожирением [61].

Низкий уровень витамина D при выраженном ожирении часто сочетается с более высокими концентрациями ПТГ, которые могут нарушать метаболизм кальция и приводить к ухудшению состояния костной ткани и развитию хронических заболеваний, включая СД, ССЗ и гипертоническую болезнь. **Распространенность дефицита витамина D достигает более 70% среди пациентов, которым рекомендована бариатрическая операция** [62].

Известно, что приблизительно 40–80% пациентов с морбидным ожирением имеют сниженный уровень витамина D [63–65].

Во время предоперационного обследования перед проведением бариатрического лечения ожирения часто диагностируется исходный дефицит витамина D [66].

К **бариатрическим операциям**, наиболее значимо влияющим на всасывание витамина D, относятся желудочное и билиопанкреатическое шунтирование. У бариатрического пациента **снижение уровня 25(ОН)D после бариатрической операции связано** с нарушением всасывания нутриентов, отсутствием наблюдения за ним и его пищевым поведением на амбулаторном этапе, уменьшением объема пищи, отсутствием комплаентности в отношении рекомендованного приема витаминно-минеральных добавок. **Дефицит витамина D определяется более чем у 50% пациентов, принимающих в послеоперационном периоде витамин D. В связи с низкой комплаентностью лечению и с целью компенсации исходного дефицита для пациентов до и после бариатрических операций показано назначение высокодозного витамина D** [67].

Для пациентов **перед бариатрической операцией** применение высокодозного витамина D позволяет быстро компенсировать его дефицит. **После операции** использование высоких доз витамина D позволяет поддерживать необходимый уровень витамина у низкокомплаентных пациентов, пропускающих ежедневный прием препаратов [68–70].

Таким образом, высокодозный витамин D, с точки зрения специалиста-эндокринолога, предпочтителен в следующих группах: взрослые пациенты 18+ лет (осенне-зимний период) и особенно пожилые пациенты 60+ лет (круглогодично); пациенты с анамнезом падений/низкоэнергетических переломов; пациенты с ожирением (ИМТ >30 кг/м²); пациенты до/после бариатрических операций; пациенты с различными типами нарушений углеводного и жирового обмена, метаболическим синдромом, некомпенсированным гипотиреозом; пациенты с наличием

ем факторов риска либо уже диагностированными метаболическими заболеваниями и/или ССЗ (СД, диабетической полинейропатией, диабетической нефропатией, артериальной гипертензией, дислипидемией, неалкогольной жировой болезнью печени, хронической сердечной недостаточностью); пациенты с вторичным гиперпаратиреозом и ППТТ на этапе подготовки к операции; женщины в период подготовки к беременности; женщины старше 50 лет в период пре-, пери- и постменопаузы / мужчины с гипогонадизмом; пациенты на постоянной терапии препаратами, влияющими на метаболизм витамина D (например, противосудорожными, глюкокортикостероидами, лекарствами от синдрома приобретенного иммунодефицита, противогрибковыми средствами, холестирамином, гиполипидемическими препаратами, орлистатом); пациенты, придерживающиеся вегетарианства/веганства, находящиеся на строгой диете с целью быстрого снижения массы тела.

Витамин D и его влияние на иммунную систему

В настоящее время хорошо изучены механизмы влияния витамина D на иммунную систему человека, связанные с подавлением синтеза провоспалительных и повышением синтеза противовоспалительных агентов иммунной системы [71–73].

Приведенные механизмы лежат в основе **эффективности витамина D для профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ)**. Некоторые исследования связывают дефицит витамина D с более высокой подверженностью инфекционным заболеваниям верхних дыхательных путей. Особенно сильно данная тема доказала свою актуальность во время эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2 [74–78].

Согласно результатам метаанализа P. Bergman и соавт. (11 исследований, 5660 пациентов) прием витамина D **снижает относительный риск возникновения респираторных инфекций**, таких как ОРВИ, грипп, острый средний отит, бронхит и пневмония, **на 36%** [79].

В другом метаанализе 20 исследований (9902 пациента), проведенном A. Abiye и соавт., **прием витамина D снижает как риск развития ОРВИ, так и продолжительность симптомов ОРВИ** [75].

Во время пандемии COVID-19 в ряде исследований показана значительная распространенность дефицита витамина D на территории РФ, однако не выявлено значимой связи низкого уровня 25(OH)D в сыворотке крови с риском инфицированности вирусом SARS-CoV-2 [80, 81].

В то же время накопленные данные свидетельствуют о том, что **недостаточный уровень обеспеченности витамином D ассоциирован с более тяжелым течением COVID-19 и является независимым фактором риска летального исхода, а применение колекальциферола в болюсной дозе в дополнение к стандартной терапии COVID-19 оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания и уровень воспалительных маркеров**. Госпитализированные пациенты с острым течением COVID-19 имеют не только очень низкий уровень 25(OH)D, но и глубокие нарушения метаболизма витамина D независимо от клинического течения заболевания. Приведенные изменения могут усугубить существующий дефицит витамина D и его негативное воздействие на исход заболевания [82–86].

Более того, в исследовании D. de Smet и соавт. (2021 г.) **дефицит витамина D**, выявленный при поступлении в

стационар пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2, **ассоциировался с повышением смертности**, независимо от возраста и предшествующего наличия хронического заболевания легких [87].

Следовательно, высокодозный витамин D с точки зрения влияния на иммунитет и течение ОРВИ, предпочтителен в следующих группах: пациенты с тяжелыми вирусными инфекциями, включая COVID-19; пациенты, перенесшие COVID-19; пациенты, часто болеющие ОРВИ.

Витамин D и его мультифакторное влияние: фокус на ревматологические заболевания

С учетом возможности витамина D влиять на иммунные процессы исследуется связь «статуса витамина D», в том числе его уровня в детском возрасте, а также материнского уровня, с развитием хронических воспалительных заболеваний, среди которых можно выделить астму, атеросклероз и аутоиммунные заболевания, в том числе аутоиммунные ревматические болезни, рассеянный склероз и СД 1 [88].

Важным фактором в развитии ревматических заболеваний помимо низкой обеспеченности витамином D может выступать полиморфизм рецептора витамина D (VDR) [89].

При ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ) терапия витамином D ассоциирована со снижением активности аутоиммунного процесса, но не влияет на конечный исход заболеваний [88].

Доказано влияние **высоких доз витамина D (50 000 МЕ/нед в течение 12 нед)** на уменьшение боли по Визуальной аналоговой шкале и **эффективное снижение DAS28** (шкалы активности заболевания РА) по сравнению с другими схемами приема колекальциферола [90].

При остеоартрите терапия витамином D, в том числе высокими дозами (**50 000 МЕ/нед**), также **снижала боль в коленных суставах и улучшала их функцию по индексу WOMAC** [91].

У больных с наличием дефицита витамина D, подвергшихся тотальному эндопротезированию коленного сустава, высокие дозы (**50 000 МЕ/нед в течение 4 нед до операции**) более эффективно корректировали D-дефицит по сравнению с другим режимом дозирования [92].

При аутоиммунных (РА, СКВ, системная склеродермия) и деформирующих ревматических (остеоартрит, остеоартроз) заболеваниях, особенно у пациентов на терапии стероидами, рекомендуется адекватное потребление витамина D для поддержания уровня 25(OH)D в сыворотке **не менее 30 нг/мл в целях предотвращения остеопении, вторичного остеопороза и переломов**. В данной группе пациентов в качестве целевого предложен уровень 25(OH)D **40–60 нг/мл** в связи с положительными эффектами витамина D на иммунитет и общее состояние здоровья [89].

Терапия витамином D оказывает важное **воздействие на скелетную мускулатуру**, влияя на экспрессию сократительных белков и дифференциацию волокон мышц, что приводит к **нормальной форме поперечнополосатых и гладкомышечных клеток мышечных волокон, нормальному и эффективному сокращению мышц и нормальному митохондриальному метаболизму мышечной массы** [93, 94].

Таким образом, **высокодозный витамин D, с точки зрения специалиста-ревматолога, может быть предпочтителен в следующих группах:** пациенты с аутоиммунными заболеваниями, такими как РА, аутоиммунный миозит,

смешанное заболевание соединительной ткани, рецидивирующий полихондрит; пациенты с синдром Шегрена, СКВ, системной склеродермией, пациенты с анамнезом падений/низкоэнергетических переломов; пациенты с остеопорозом/остеомаляцией; пациенты с остеоартритом; пациенты со скелетно-мышечной болью [71–73, 89].

Высокодозный витамин D в терапии пожилых пациентов

Известно, что лица пожилого и старческого возраста составляют группу риска дефицита витамина D, что обусловлено влиянием **возраст-ассоциированных изменений синтеза витамина D**. Среди них можно выделить снижение абсорбции кальция и витамина D в желудочно-кишечном тракте, наличие кишечной резистентности к циркулирующему $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, снижение активности рецепторов витамина D, снижение почечной активации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ «старейшими» почками, снижение синтеза витамина D в коже, перераспределение состава тела, развитие саркопении и саркопенического ожирения. К внешним причинам развития дефицита витамина D можно отнести субстратный дефицит витамина D, наличие стоматологических проблем (протезов, отсутствия зубов), ношение закрытой одежды даже летом [95].

Приведенные особенности учтены в гериатрической практике, а необходимость биохимического скрининга дефицита витамина D у пожилых лиц определена в следующих клинических рекомендациях Минздрава России: «Старческая астения» 2024 г., «Падения у лиц пожилого и старческого возраста» 2021 г., «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» 2021 г. [96–98].

Поскольку низкий уровень витамина D тесно связан не только с **развитием остеопороза**, но и с другими гериатрическими синдромами, такими как **падения, когнитивные нарушения, старческая астения**, методы его коррекции могут привести к улучшению функционального статуса пожилого человека. На данный момент имеется немало доказательств о влиянии коррекции дефицита витамина D на **снижение риска падений**: применение только витамина D достоверно снижает риск падений на 6% у пожилых. Кроме того, применение витамина D вместе с добавками кальция может снизить частоту переломов на 14% [36].

Восполнение дефицита витамина D в дозе 400–4000 МЕ/сут или 150 000–600 000 МЕ болюсом **повышает мобильность у пожилых**, сокращая время выполнения теста «Встань и иди» на 0,3 с [37].

Коррекция дефицита витамина D **увеличивает мышечную массу, мышечную силу и выносливость у пожилых лиц** [37].

У пожилых женщин прием витамина D связан с **улучшением когнитивных функций** в целом и **внимательности** (непрерывности внимания), а у пожилых мужчин прием витамина D ассоциирован с **лучшей точностью внимания** [23].

В то же время длительное использование больших доз витамина D (более 100 000 МЕ/мес) у пожилых пациентов для лечения остеопороза может приводить к увеличению риска падений и переломов [24, 99, 100].

Таким образом, **высокодозный витамин D, с точки зрения специалиста-геронтолога, может использоваться среди лиц пожилого возраста**, однако применение данных форм должно быть ограничено по времени и проводиться под контролем родственников/сиделок или иного обслуживающего персонала, особенно у пожилых пациентов с деменцией или иными когнитивными нарушениями.

Высокодозный витамин D в терапии онкологических пациентов

Основным направлением развития онкологической помощи в мире является снижение показателей заболеваемости и смертности больных. Первичная профилактика направлена на снижение заболеваемости злокачественными новообразованиями, а поддержание нормального уровня витамина D является одним из таких методов. **Снижение смертности онкологических больных** достигается эффективным лечением, а доказательная медицина подтверждает **роль витамина D как вспомогательного лечения**.

Рак – это «**болезнь генома**». Злокачественные опухоли возникают из-за патологических изменений в генах, отвечающих за рост и деление клеток. Витамин D связывается со своим рецептором в **2776 участках человеческого генома**, многие из которых расположены рядом с генами, ассоциированными с развитием онкологических заболеваний [101, 102].

В исследовании, представленном в 2022 г. С. Carlberg и соавт., описаны **противоопухолевые эффекты витамина D, развивающиеся на тканевом и молекулярном уровне**. Витамин D ингибирует пролиферацию клеток, способствует дифференцировке клеток, активирует апоптоз, общую иммунную защиту организма человека, замедляет неопластический рост в ткани опухоли [102].

Наиболее хорошо исследованным свойством витамина D, имеющим противоопухолевое значение, является **подавление роста пролиферирующих эпителиальных клеток кожи, ободочной кишки, молочной и предстательной желез**. Лежащие в основе этого свойства механизмы варьируют от остановки клеточного цикла и предотвращения пролиферации клеток до индукции апоптоза и активации или подавления синтеза молекул клеточной адгезии и факторов роста, способствующих «хоумингу» клеток и образованию метастазов [103].

Многочисленные исследования на культурах клеток и моделях рака на животных подтверждают роль пищевого витамина D и кальцитриола в замедлении развития и прогрессирования рака, однако данные, полученные в больших исследованиях на человеке, пока остаются противоречивыми [104, 105].

Результаты наблюдательных исследований показывают наибольшую связь между сниженным уровнем витамина D и развитием **колоректального рака**. Р. McCullough и соавт. в 2019 г. продемонстрировали корреляцию низкого уровня витамина D в крови и увеличения риска развития **рака молочной железы, предстательной железы, прямой кишки, поджелудочной железы, яичника, желудка, мочевого пузыря, матки, миеломы, лимфом** [101, 106].

Актуальны новые эпидемиологические и интервенционные исследования для оценки влияния коррекции дефицита витамина D в снижении заболеваемости и повышении эффективности терапии онкологических больных.

Соответственно, высокодозный витамин D, с точки зрения специалиста-онколога, предпочтителен в следующих группах: пациенты с онкозаболеванием текущим или в анамнезе; пациенты с лимфомами.

Клиническая фармакология, эффективность и безопасность приема высоких доз витамина D

Первый и самый важный этап в абсорбции витамина D энтероцитами – перенос молекулы витамина через апикальную мембрану эпителия кишечника. Жирорастворимый витамин D не всасывается в масле, он должен от него освободиться, чтобы начать свой путь в организме, свою фармако-

кинетику. Транспорт молекулы витамина D через клеточную мембрану осуществляется двумя механизмами [107, 108].

В обычных суточных дозах витамина D транспорт осуществляется с помощью белков-переносчиков CD36 (трансмембранного гликопротеина, скавенджер-рецептора) и NPC1L1 (белка Ниманна-Пика) и является строго контролируемым процессом [109].

При высоких дозах транспортная способность переносчиков насыщается, и начинают преобладать механизмы простой диффузии витамина D, менее контролируемые реакции [110].

Чтобы сохранить эффективность и безопасность высокодозной лекарственной формы витамина D на этапе абсорбции в желудочно-кишечном тракте, требуется выполнение двух задач: максимально задействовать белки-переносчики и минимизировать участие механизмов простой диффузии активного начала. Необходимым условием для реализации поставленных задач является **равномерное высвобождение активного вещества** (витамина D) из лекарственной формы, исключающее пиковые плазменные уровни свободного витамина D.

Решение лежит в области новых фармацевтических технологий – **создания матричной формы выпуска высокодозного витамина D**. Условиями, обеспечивающими сохранение безопасности высокодозных форм витамина D, являются **точность дозирования и высокая биодоступность**, которые обеспечиваются за счет маршрутизации молекул витамина D по регулируемым специфическим транспортным потокам. Важным физиологическим вкладом в безопасность высокодозной формы витамин D служит **высокая буферная емкость витамин D-связывающего белка (VDBP)**: насыщение сайтов связывания циркулирующего витамин D-связывающего белка метаболитами витамина D не превышает 5% [111].

Фармакокинетика высокодозного витамина D

Абсорбция. Колекальциферол (витамин D₃) при пероральном приеме практически полностью всасывается (80%) в тонкой кишке. После однократного приема внутрь колекальциферол максимальная концентрация в сыворотке крови основной формы достигается примерно через 7 дней.

Распределение. Колекальциферол накапливается в печени, костях, скелетных мышцах, почках, надпочечниках, миокарде, жировой ткани. Максимальная концентрация в тканях достигается через 4–5 ч, после чего концентрация его снижается, сохраняясь длительное время на постоянном уровне. Колекальциферол подвергается кишечно-печеночной рециркуляции. Концентрация в сыворотке крови неактивного метаболита 25(OH)D₃ может быть увеличена в течение нескольких месяцев после приема колекальциферол в больших дозах. Гиперкальциемия, вызванная передозировкой, может сохраняться в течение нескольких недель. Колекальциферол, не связанный с белками, преодолевает плацентарный барьер и проникает в грудное молоко.

Биотрансформация. Колекальциферол в плазме крови связывается с α-2-глобулинами и частично с альбуминами, транспортируется в печень, где происходит микросомальное гидроксилирование с образованием неактивного метаболита 25(OH)D₃ (кальцидиол). Концентрация циркулирующего в крови кальцидиола является показателем уровня витамина D в организме. Кальцидиол подвергается повторному гидроксилированию в почках с образованием

доминирующего активного метаболита 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриол).

Выведение. 25(OH)D₃ медленно выводится с периодом полувыведения около 50 дней. Основным путем выведения колекальциферола, а также его метаболитов является желчь (кал), и не менее 2% указанных веществ выделяется почками с мочой.

Особенности высокодозного витамина D Девилам 5000 и 50 000 МЕ в матричной форме выпуска

Девилам – новый высокодозный препарат витамина D с содержанием колекальциферола 5000 и 50 000 МЕ в одной таблетке. Данный препарат имеет **преимущества формы выпуска (в виде матричной таблетки), что позволяет обеспечивать сохранность от воздействия факторов окружающей среды и более равномерное всасывание колекальциферола, точность дозирования и высокую биодоступность лекарственного препарата** с достижением максимальной концентрации витамина D от начала получения терапевтических доз уже через 7 сут* [112].

Форма выпуска данного препарата в виде матричной таблетки представляет в своей основе матричный каркас – многоуровневую ячеистую структуру из натурального желатина. Из порошка колекальциферола формируются сыпучие микрочастицы, покрытые липидными комплексами и, путем напыления под высоким давлением, колекальциферол, покрытый липидными комплексами, в виде «бусин» помещается в ячейки матрикса. Множество матричных слоев соединяются между собой и формируют таблетку. Таблетка покрывается снаружи пленочной оболочкой, резистентной к воздействию кислой среды желудочного сока.

Таким образом, выход колекальциферола из матричной таблетки происходит в тонком кишечнике путем равномерной диффузии из матричного каркаса покрытых липидной оболочкой молекул колекальциферола, что и позволяет обеспечить равномерность всасывания и точность дозирования препарата.

В рамках Междисциплинарного совета экспертов рассмотрены международные и российские клинические рекомендации по профилактике и лечению дефицита витамина D [1, 2, 4].

Профилактические и лечебные схемы приема высокодозного колекальциферола в различных группах населения через призму российских и международных клинических рекомендаций [1, 2, 113–118]

В целом, суточная **профилактическая доза** колекальциферола составляет 800–4000 МЕ, но может быть увеличена до 5000–10 000 МЕ у лиц с факторами риска развития дефицита (например, с морбидным ожирением и синдромом мальабсорбции). При этом доза колекальциферола с профилактическими целями может быть рекомендована 1 раз в неделю или 1 раз в месяц, например 2000 МЕ в день = 14 000 МЕ/нед или 50 000 МЕ 1 раз в месяц, что может существенно повысить комплаентность пациентов.

Для лечения дефицита витамина D [уровень 25(OH)D₃ ≤ 20 нг/мл] у взрослых наиболее часто рекомендуется применение 50 000 МЕ 1 раз в неделю в течение 8 нед с последующим обязательным переходом на прием профилактических доз витамина D.

*Лекарственный препарат Девилам. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d0d5e5a-37a5-4fa8-8261-888e9194cd06. Ссылка активна на 28.08.2024.

Таблица 2. Примеры режимов дозирования препарата Девилам для профилактики, лечения дефицита/недостаточности и поддержания целевых уровней витамина D
Table 2. Examples of Devilam dosing regimens for prevention, treatment of deficiency/insufficiency and maintenance of target vitamin D levels

Режим дозирования колекальциферола	Таблетки Девилам 5000 ME	Таблетки Девилам 50 000 ME
Профилактика дефицита витамина D		
Колекальциферол: 800–4000 ME/сут ИЛИ 5000–30 000 ME/нед ИЛИ 25 000–50 000 ME/мес	1 таблетка через день ИЛИ от 1 до 6 таблеток в неделю	1 таблетка 1 раз в месяц ИЛИ 1 таблетка 1 раз в 2 недели в зависимости от массы тела пациента
Профилактика дефицита витамина D у лиц с морбидным ожирением или тяжелым нарушением функции кишечника: 5000–10 000 ME/сут	1 таблетка ежедневно	1 таблетка 1 раз в 2 недели
Лечение установленного дефицита/ недостаточности витамина D (<30 нг/мл)	10 таблеток еженедельно в течение 4 нед – при уровне витамина D 20–30 нг/мл, в течение 8 нед – при уровне витамина D<20 нг/мл, далее перейти на поддерживающие дозы колекальциферола	1 таблетка 1 раз в неделю в течение 4 нед – при уровне витамина D 20–30 нг/мл, в течение 8 нед – при уровне витамина D<20 нг/мл, далее перейти на поддерживающие дозы колекальциферола

Для лечения недостаточности витамина D [уровень 25(ОН)D 20–29 нг/мл] у взрослых необходимо принимать по 50 000 ME 1 раз в неделю в течение 4 нед с последующим обязательным переходом на прием профилактических доз витамина D.

Очевидно, что необходимость профилактического применения препарата зависит от обеспеченности региона ультрафиолетом. Согласно современным российским и международным рекомендациям профилактические дозы колекальциферола следует принимать с ноября по апрель – для всего населения, круглогодично – для лиц старше 60–65 лет, в связи с тем что в этом возрасте витамин D в коже практически не синтезируется [1, 2].

Назначение лечебных доз препарата колекальциферола (50 000 ME) возможно также однократно у лиц, перенесших низкотравматичный перелом, с диагностированным остеопорозом, остеопенией и другой костной патологией – перед назначением антирезорбтивной терапии (в том числе при невозможности определить уровень витамина D), а далее – в соответствии с рекомендованными дозами в комплексе с препаратами для лечения остеопороза.

При выявлении дефицита витамина D и назначении лечебных доз колекальциферола показан контроль эффективности проводимой терапии через 2 мес (контроль проводить через 3–4 дня после приема последней терапевтической дозы препарата) [1, 2].

Исследования показали, что прием высоких доз колекальциферола 50 000 ME более эффективно повышает уровни 25(ОН)D в сыворотке крови, чем при низкодозных курсах [68, 119].

С точки зрения безопасности показано, что высокодозная схема приема витамина D безопасна и эффективна у коморбидных пациентов, в том числе с метаболическим синдромом [120].

Варианты приема таблеток высокодозного витамина D в соответствии с рекомендуемыми профилактическими и лечебными дозами колекальциферола представлены в табл. 2.

Заключение

Результатом проведенного Междисциплинарного совета экспертов стал Междисциплинарный консенсус совета

экспертов, содержащий «портреты» пациентов, обладающих факторами риска и нуждающихся в своевременной и эффективной коррекции дефицита/недостаточности витамина D с использованием высокодозных матричных форм витамина D.

Дефицит витамина D остается значимой проблемой в Российской Федерации, а его устранение имеет огромное значение не только в поддержании оптимального костного обмена, но и в сопутствующей реализации других внескелетных положительных эффектов D-гормона. Применение высокодозных таблеток Девилам 5000 и 50 000 ME позволяет добиться достаточной концентрации витамина D в сыворотке крови, существенно повысить комплаентность пациентов и улучшить удобство приема, что особенно актуально у коморбидных пациентов с большим количеством препаратов, принимаемых ежедневно.

Эксперты рекомендовали широко использовать данный препарат в качестве:

- препарата высокодозного витамина D в рамках зарегистрированной инструкции по применению;
- препарата выбора для профилактики, лечения дефицита/недостаточности и поддержания целевых уровней витамина D с учетом: быстрого достижения терапевтического эффекта; хорошей переносимости и безопасности препарата, связанной с особым механизмом высвобождения действующего вещества, удобства интермитирующего приема для достижения большей комплаентности пациентов проводимому лечению.

Эксперты пришли к единому мнению, что препараты колекальциферола, в частности препарат Девилам в форме матричной таблетки с дозировкой 5000 и 50 000 ME, могут быть востребованы в Российской Федерации в рамках профилактики, устранения недостаточности/дефицита и поддержания целевых уровней витамина D у широких слоев населения (прил. 1).

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ОАО «Авексима».
Funding source. This study was supported by Avexima JSC.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Типичные «портреты» пациентов, обладающих факторами риска и нуждающихся в своевременной и эффективной коррекции дефицита/недостаточности витамина D с использованием высокодозных матричных форм витамина D
Typical "portraits" of patients with risk factors and in need of timely and effective correction of vitamin D deficiency/insufficiency using high-dose matrix formulations of vitamin D

Специальность врача	«Портреты» пациентов
Эндокринолог	Взрослые пациенты 18+ лет (осенне-зимний период) и, особенно, пожилые пациенты 60+ лет (круглогодично); пациенты с анамнезом падений / низкоэнергетических переломов; пациенты с ожирением (ИМТ>30 кг/м²); пациенты до/после бариатрических операций; пациенты с различными типами нарушений углеводного и жирового обмена, метаболическим синдромом, некомпенсированным гипотиреозом; пациенты с наличием факторов риска либо с уже диагностированными метаболическими заболеваниями и/или ССЗ (предиабетом, СД, диабетической полинейропатией, диабетической нефропатией, АГ, дислипидемией, НАЖБП, ХСН); женщины в период подготовки к беременности; женщины старше 50 лет в период пре-, пери- и постменопаузы / мужчины с гипогонадизмом
Терапевт	Метаболический синдром; дислипидемия; гипертензия; предиабет и СД 2; ожирение; остеоартроз/остеоартрит; пациенты с синдромом мальабсорбции (целиакией, хроническим панкреатитом, нарушением секреции желчных кислот, холестазом, стеатогепатитом, циррозом, воспалительными заболеваниями кишечника – хроническим неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона, муковисцидозом); хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин); пожилые пациенты старше 60 лет; пациенты с тяжелыми вирусными инфекциями, включая COVID-19, и/или часто болеющие ОРВИ; пациенты с болезнью Альцгеймера и сосудистыми нарушениями в анамнезе; женщины старше 50 лет в период пре-, пери- и постменопаузы / мужчины с гипогонадизмом
Специалисты по бариатрической помощи	Пациенты с ожирением (ИМТ>30 кг/м²) в период подготовки к оперативному вмешательству; пациенты с синдромом мальабсорбции после проведенной бариатрической операции
Ревматолог	Пациенты с аутоиммунными заболеваниями, такими как РА, аутоиммунный миозит, смешанное заболевание соединительной ткани, рецидивирующий полихондрит; пациенты с синдромом Шегрена, СКВ, системной склеродермией, пациенты с анамнезом падений / низкоэнергетических переломов; пациенты с остеопорозом/остеомаляцией; пациенты с остеоартритом; пациенты со скелетно-мышечной болью
Геронтолог	Остеопороз; остеомаляция; остеоартрит; лица со скелетно-мышечной болью; пациенты, которым необходима быстрая коррекция недостаточности витамина D перед введением инъекционной антирезорбтивной терапии для лечения остеопороза; пациенты домов престарелых или иных специализированных социальных учреждений; пожилые люди с падениями или нетравматическими переломами в анамнезе; пациенты с хронической болью; пациенты с саркопенией / саркопеническим ожирением; пациенты со снижением когнитивного статуса / деменцией; пациенты со старческой астенией; пациенты с болезнью Альцгеймера и сосудистыми нарушениями в анамнезе; пациенты с наличием факторов риска либо с уже диагностированными метаболическими заболеваниями и/или ССЗ (метаболическим синдромом, СД 2, предиабетом, НАЖБП, АГ, дислипидемией, ХСН)
Онколог	Пациенты с онкозаболеванием текущим или в анамнезе; пациенты с лимфомами; пациенты с синдромом мальабсорбции на фоне развившегося радиационного и/или «химиотерапевтического» энтерита
Врачи всех специальностей	Долгосрочная терапия препаратами, влияющими на метаболизм витамина D, такими как противосудорожные препараты, глюкокортикоиды, лекарства от синдрома приобретенного иммунодефицита, противогрибковые, гиполипидемические средства, холестирамин, орлистат. Особенности питания: пациенты, придерживающиеся вегетарианства/веганства или строгой диеты с целью быстрого снижения массы тела. Темный оттенок кожи: пациенты азиатского, африканского, латиноамериканского происхождения (с темной кожей, иммигрировавшие из другого региона)

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия	СД – сахарный диабет
АИТ – аутоиммунный тиреоидит	СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
ДТЗ – диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)	СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ИМТ – индекс массы тела	СКВ – системная красная волчанка
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ПППТ – первичный гиперпаратиреоз	COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2
ПТТГ – паратиреоидный гормон	
РА – ревматоидный артрит	

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

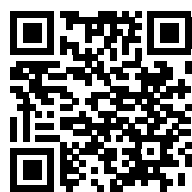
- Дефицит витамина D. Клинические рекомендации РАЭ. М. 2021 [Defisit vitamina D. Klinicheskie rekomendatsii RAE. Moscow. 2021 (in Russian)].
- Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022;14(7). DOI:10.3390/nu14071483
- Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):403-8 [Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations). *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):403-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-403-408
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(4):60-84 [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201662460-84
- Баранов И.И., Дорофейников В.В., Зазерская И.Е., и др. Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – E55). Под ред. Е.Н. Гриневой, И.Ю. Коран, Е.В. Уваровой. СПб.: Эко-Вектор, 2020 [Baranov II, Dorofeynikov VV, Zazerskaia IE, et al. Mezhdistsiplinarnoe rukovodstvo po profilaktike i lecheniiu defitsita vitamina D v pregravidarnom periode, vo vremia beremennosti i posle rodov (kod po Mezhdunarodnoi klassifikatsii boleznei 10-go peresmotra – E55). Pod red. EN Grinevoi, Iu Kogan, EV Uvarovoi. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2020 (in Russian)].
- Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция для взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации РАОП. 2016 [Profilaktika, diagnostika i lechenie defitsita vitamina D i kal'tsida dlia vzroslogo naseleniia i u patsientov s osteoporozom. Rekomendatsii RAOP. 2016 (in Russian)].
- Нормальная беременность. Клинические рекомендации Минздрава России. 2023. Режим доступа: <https://oagrt.ru/clinicalrec>. Ссылка активна на 28.08.2024 [Normal'naia beremennost'. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2023. Available at: <https://oagrt.ru/clinicalrec>. Accessed: 28.08.2024 (in Russian)].
- Падения у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020 [Padeniia u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2020 (in Russian)].
- Старческая астения. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020 [Starcheskaia asteniia. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2020 (in Russian)].
- Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации Минздрава России. 2021 [Khronicheskaia bol' u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2021 (in Russian)].
- Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022;59(8):517-54. DOI:10.1080/10408363.2022.2070595
- Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D. *Остеопороз и остеопатии*. 2017;20(3):90-101 [Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):90-101 (in Russian)]. DOI:10.14341/osteo2017390-101
- Ginde AA, Blatchford P, Breese K, et al. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(3):496-503. DOI:10.1111/jgs.14679
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, 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
- Sha S, Chen LJ, Brenner H, Schöttker B. Associations of 25-hydroxyvitamin D status and vitamin D supplementation use with mortality due to 18 frequent cancer types in the UK Biobank cohort. *Eur J Cancer*. 2023;191:113241. DOI:10.1016/j.ejca.2023.113241
- Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, et al. Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(10). DOI:10.3390/antiox9100936
- Goddek S. Vitamin D3 and K2 and their potential contribution to reducing the COVID-19 mortality rate. *Int J Infect Dis*. 2020;99:286-90. DOI:10.1016/j.ijid.2020.07.080
- Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4(8):765-76. DOI:10.1001/jamacardio.2019.1870
- Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4673. DOI:10.1136/bmj.l4673
- Gallagher JC. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(2):319-2. DOI:10.1016/j.ecl.2013.02.004
- Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults – the PROVIDE study. *Clin Nutr*. 2018;37(2):551-5. DOI:10.1016/j.clnu.2017.01.005
- Jia J, Hu J, Huo X, et al. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood Aβ-related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(12):1347-32. DOI:10.1136/jnnp-2018-320199
- Harse JD, Zhu K, Bucks RS, et al. Investigating Potential Dose-Response Relationships between Vitamin D Status and Cognitive Performance: A Cross-Sectional Analysis in Middle- to Older-Aged Adults in the Busselton Healthy Ageing Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):450. DOI:10.3390/ijerph19010450
- Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1961-94. DOI:10.1210/clinem/dgae312
- Рунова Г.Е., Голоунина О.О., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Первичный гиперпаратиреоз и дефицит витамина D. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1221-6 [Runova GE, Golounina OO, Glinkina IV, Fadeev VV. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(10):1221-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.10.201081
- Алексеева Н.С. Лечение метаболического синдрома у молодых пациентов с дефицитом витамина D. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):34-9 [Aleksееva NS. Treatment of metabolic syndrome in young patients with vitamin D deficiency. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(10):34-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.10.000370
- Духанин А.С. Препараты витамина D: от действующего начала к терапевтическим эффектам. *Лечащий Врач*. 2022;9(25):66-71 [Dukhanin AS. Vitamin D drug formulation: from active substance to therapeutic effects. *Lechaschi Vrach*. 2022;9(25):66-71 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2022.25.9.001
- Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1209-16 [Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, et al. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(10):1209-16 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.10.201071
- Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению не-

- достаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2015;94(1):62-7 [Zaharova IN, Maltsev SV, Borovik TE, et al. Results of a multicenter research "Rodnichok" for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. *Pediatrics n.a. GN Speransky*. 2015;94(1):62-7 (in Russian)].
30. Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2016;12(4):647-8. DOI:10.1111/mcn.12210
 31. Платонова Н.М., Рыбакова А.А., Никанкина Л.В., и др. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(6):81-7 [Platonova NM, Rybakova AA, Nikankina LV, et al. Vitamin D and pregnancy: current state of the problem in the central regions of the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(6):81-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12693
 32. Karras S, Paschou SA, Kandaraki E, et al. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(9):979-86. DOI:10.1038/ejcn.2016.12
 33. Purdue-Smithe AC, Whitcomb BW, Szegda KL, et al. Vitamin D and calcium intake and risk of early menopause. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1493-501. DOI:10.3945/ajcn.116.145607
 34. Alinia T, Sabour S, Hashemipour M, et al. Relationship between vitamin D levels and age of menopause and reproductive lifespan: Analysis based on the National health and nutrition examination survey (NHANES) 2001-2018. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;289:183-8. DOI:10.1016/j.ejogrb.2023.09.003
 35. Hirani V, Cumming RG, Naganathan V, et al. Longitudinal Associations Between Vitamin D Metabolites and Sarcopenia in Older Australian men: The Concord Health and Aging in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;73(1):131-3. DOI:10.1093/gerona/glx086
 36. Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, et al. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21506. DOI:10.1097/MD.00000000000021506
 37. Rosendahl-Riise H, Spielau U, Ranhoff AH, et al. Vitamin D supplementation and its influence on muscle strength and mobility in community-dwelling older persons: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(1):3-15. DOI:10.1111/jhn.12394
 38. De Spiegeleer A, Beckwée D, Bautmans I, et al. Pharmacological Interventions to Improve Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older People: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *Drugs Aging*. 2018;35(8):719-34. DOI:10.1007/s40266-018-0566-y
 39. Авдеева В.А., Сячина С.Н., Суплотова Л.А. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом: роль дефицита витамина D. *Остеопороз и остеопатии*. 2024;27(1):35-41 [Avdeeva VA, Syachina SN, Suplotova LA. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus: the role of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2024;27(1):35-41 (in Russian)]. DOI:10.14341/osteo13152
 40. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Высокая распространенность низких уровней витамина D при эндокринных заболеваниях. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):398-405 [Pigarova EA, Dzeranova LK. High prevalence of low vitamin D levels in endocrine disorders. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(4):398-405 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12799
 41. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации РАЭ. М.-Тверь: Триада, 2020 [Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Klinicheskie rekomendatsii RAE. Moscow-Tver: Triada, 2020 (in Russian)].
 42. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D при эндокринных заболеваниях. *Лабораторная служба*. 2021;10(2):34-46 [Pigarova EA, Povaliaeva AA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. The role of vitamin D in endocrine diseases. *Laboratory Service*. 2021;10(2):34-46 (in Russian)]. DOI:10.17116/labs20211002134
 43. Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Курбанова В.В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита. *Медицинский Совет*. 2018;4(4):90-9 [Salukhov VV, Kovalevskaya EA, Kurbanova VV. Osteal and extraosteal effects of vitamin D and its opportunities of medication correction of its deficiency. *Medical Council*. 2018;4(4):90-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-4-90-99
 44. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med*. 2008;149(4):242-50. DOI:10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00005
 45. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis – a clinical update. *J Intern Med*. 2006;259(6):539-2. DOI:10.1111/j.1365-2796.2006.01655.x
 46. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1415-23. DOI:10.1210/jc.2006-1404
 47. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):E1283-304. DOI:10.1210/jc.2013-1195
 48. Маганева И.С., Пигарова Е.А., Шульпекова Н.В., и др. Оценка фосфорно-кальциевого обмена и метаболитов витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне болюсной терапии колекальциферолом. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(6):68-79 [Maganeva IS, Pigarova EA, Shulpekova NV, et al. Vitamin D metabolite and calcium phosphorus metabolism in in patients with primary hyperparathyroidism on the background of bolus therapy with colecalciferol. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):68-79 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12851
 49. Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Реброва О.Ю., и др. Ассоциация предоперационной терапии колекальциферолом и гипокальциемии после паратиреоидэктомии у больных с первичным гиперпаратиреозом. *Проблемы Эндокринологии*. 2024;70(1):38-45 [Elfimova AR, Eremkina AK, Rebrova OYu, et al. Association between preoperative cholecalciferol therapy and hypocalcemia after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(1):38-45 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13324
 50. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, et al. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med*. 2015;18(3):222-7.
 51. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(3):243-7. DOI:10.1038/cmi.2010.73
 52. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine*. 2012;42(3):739-41. DOI:10.1007/s12020-012-9679-y
 53. Zhang H, Liang L, Xie Z. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Graves Disease. *Endocr Pract*. 2015;21(3):258-63. DOI:10.4158/EP14191.OR
 54. Pilz S, Kienreich K, Rutters F, et al. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013;13(2):261-70. DOI:10.1007/s11892-012-0358-4
 55. Zhang Y, Tan H, Tang J, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1650-68. DOI:10.2337/dc19-1708
 56. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Glycemic Control, and Insulin Resistance in Prediabetics: A Meta-Analysis. *J Endocr Soc*. 2018;2(7):687-709. DOI:10.1210/je.2017-00472
 57. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3097-110. DOI:10.1210/jc.2017-01024
 58. Azmi S, Ferdousi M, Kalteniece A, et al. Diagnosing and managing diabetic somatic and autonomic neuropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018819826890. DOI:10.1177/2042018819826890
 59. Zhang B, Zhao W, Tu J, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and type 2 diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(48):e18118. DOI:10.1097/MD.00000000000018118
 60. Wang Y, Yang S, Zhou Q, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Renal Function, Inflammation and Glycemic Control in Patients

- with Diabetic Nephropathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(1):72-87. DOI:10.1159/000498838
61. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine.* 2023;79(1):31-44. DOI:10.1007/s12020-022-03208-3
 62. Haghighat N, Sohrabi Z, Bagheri R, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Vitamin D Status of Patients with Severe Obesity in Various Regions Worldwide. *Obes Facts.* 2023;16(6):519-39. DOI:10.1159/000533828
 63. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(6):389-94. DOI:10.1097/MED.0000000000000371
 64. Borges JLC, Miranda ISM, Sarquis MMS, et al. Obesity, Bariatric Surgery, and Vitamin D. *J Clin Densitom.* 2018;21(2):157-62. DOI:10.1016/j.jocd.2017.03.001
 65. Peterson LA, Cheskin LJ, Schweitzer MA, et al. Treatment for Vitamin D Deficiency Prior to Bariatric Surgery: a Prospective Cohort Study. *Obes Surg.* 2016;26(5):1146-9. DOI:10.1007/s11695-016-2115-2
 66. Pellegrini M, Rahimi F, Boschetti S, et al. Pre-operative micronutrient deficiencies in patients with severe obesity candidates for bariatric surgery. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(7):1413-43. DOI:10.1007/s40618-020-01439-7
 67. Slater GH, Ren CJ, Siegel N, et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg.* 2004;8(1):48-55; discussion 54-5. DOI:10.1016/j.gassur.2003.09.020
 68. De Niet S, Coffiner M, Da Silva S, et al. A Randomized Study to Compare a Monthly to a Daily Administration of Vitamin D₃ Supplementation. *Nutrients.* 2018;10(6). DOI:10.3390/nu10060659
 69. Galyean S, Syn D, Subih HS, Boylan M. Improving vitamin D status in bariatric surgery subjects with monthly high-dose ergocalciferol. *Int J Vitam Nutr Res.* 2022;92(2):109-17. DOI:10.1024/0300-9831/a000728
 70. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, et al. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(4):444-9. DOI:10.1016/j.soard.2008.08.004
 71. Iruretagoyena M, Hirigoyen D, Naves R, Burgos PI. Immune Response Modulation by Vitamin D: Role in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2015;6:513. DOI:10.3389/fimmu.2015.00513
 72. Charoenngam N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19). DOI:10.3390/ijms221910659
 73. Shipton EA, Shipton EE. Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities. *Pain Res Treat.* 2015;904967. DOI:10.1155/2015/904967
 74. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019;23(2):1-44. DOI:10.3310/hta23020
 75. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2021;6(1). DOI:10.1136/bmjgh-2020-003176
 76. Jordan T, Siuka D, Rotovnik NK, Pfeifer M. COVID-19 and Vitamin D – a Systematic Review. *Zdr Varst.* 2022;61(2):124-32. DOI:10.2478/sjph-2022-0017
 77. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(5):1308-36. DOI:10.1080/10408398.2020.1841090
 78. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020;12(4). DOI:10.3390/nu12040988
 79. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2013;8(6):e65835. DOI:10.1371/journal.pone.0065835
 80. Каронова Т.Л., Руденко Е.В., Радаева О.А., и др. Обеспеченность населения витамином D в период пандемии COVID-19: опыт России и Беларуси. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2022;19(4):424-32 [Karonova TL, Rudenko EV, Radaeva OA, et al. Vitamin D status during the COVID-19 pandemic: the experience of Russia and Belarus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2022;19(4):424-32 (in Russian)]. DOI:10.29235/1814-6023-2022-19-4-424-432
 81. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Головатюк К.А., и др. Инфицированность SARS-CoV-2 в зависимости от уровня обеспеченности витамином D. *Проблемы Эндокринологии.* 2021;67(5):20-8 [Karonova TL, Andreeva AT, Golovatyuk KA, et al. SARS-CoV-2 morbidity depending on vitamin D status. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(5):20-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12820
 82. Karonova TL, Kudryavtsev IV, Golovatyuk KA, et al. Vitamin D Status and Immune Response in Hospitalized Patients with Moderate and Severe COVID-19. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(3). DOI:10.3390/ph15030305
 83. Karonova TL, Golovatyuk KA, Kudryavtsev IV, et al. Effect of Cholecalciferol Supplementation on the Clinical Features and Inflammatory Markers in Hospitalized COVID-19 Patients: A Randomized, Open-Label, Single-Center Study. *Nutrients.* 2022;14(13). DOI:10.3390/nu14132602
 84. Karonova TL, Mikhaylova AA, Golovatyuk KA, et al. Vitamin D Metabolism Parameters and Cytokine Profile in COVID-19 Patients with Bolus Cholecalciferol Supplementation. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(13). DOI:10.3390/diagnostics14131408
 85. Мараева И.С., Бондаренко А.С., Милутина А.П., и др. Динамика показателей минерального обмена у госпитализированных пациентов с COVID-19, влияние этиотропной и патогенетической терапии. *Проблемы Эндокринологии.* 2023;69(4):77-86 [Maganeva IS, Bondarenko AS, Miliutina AP, et al. Dynamics the parameters of mineral metabolism in hospitalized patients with COVID-19, the impact of etiologic and pathogenetic therapy. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(4):77-86 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13304
 86. Povaliaeva A, Bogdanov V, Pigarova E, et al. Impaired Vitamin D Metabolism in Hospitalized COVID-19 Patients. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(8). DOI:10.3390/ph15080906
 87. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, et al. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol.* 2021;155(3):381-8. DOI:10.1093/ajcp/aqaa252
 88. Dupuis ML, Pagano MT, Pierdominici M, Ortona E. The role of vitamin D in autoimmune diseases: could sex make the difference? *Biol Sex Differ.* 2021;12(1):12. DOI:10.1186/s13293-021-00358-3
 89. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012;19(4):387-95. DOI:10.1097/gme.0b013e31824d8f40
 90. Guan Y, Hao Y, Guan Y, et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:596007. DOI:10.3389/fmed.2020.596007
 91. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(11):2603-63. DOI:10.1007/s40520-022-02279-6
 92. Mouli VH, Schudrowitz N, Carrera CX, et al. High-Dose Vitamin D Supplementation Can Correct Hypovitaminosis D Prior to Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2022;37(2):274-7. DOI:10.1016/j.arth.2021.10.016
 93. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, et al. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev.* 2013;34(1):33-83. DOI:10.1210/er.2012-1012
 94. Molina P, Carrero JJ, Bover J, et al. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *J Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2017;8(5):686-701. DOI:10.1002/jcsm.12218.
 95. Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Дефицит витамина D у пожилых лиц с синдромом старческой астении. *Профилактическая медицина.* 2019;22(5):118-24 [Machekhina LV, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Vitamin D deficiency in elderly people

- with senile asthenia. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(5):118-24 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed201922051118
96. Старческая астения. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024 [Starcheskaia asteniia. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2024 (in Russian)].
 97. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Мильто А.С., и др. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(2):153-85 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Mil'to AS, et al. Falls in older and senile patients. Clinical giudelines. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(2):153-85 (in Russian)]. DOI:10.37586/2686-8636-2-2021-148-174
 98. Ткачева О.Н., Наумов А.В., Котовская Ю.В., и др. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(3):275-320 [Tkacheva ON, Naumov AV, Kotovskaya YuV, et al. Chronic pain in older and senile patients. Clinical guidelines. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(3):275-320 (in Russian)]. DOI:10.37586/2686-8636-3-2021-275-312
 99. Wanigatunga AA, Sternberg AL, Blackford AL, et al. The effects of vitamin D supplementation on types of falls. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(10):2851-84. DOI:10.1111/jgs.17290
 100. Camargo CA, Sluyter J, Stewart AW, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Acute Respiratory Infections in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020;71(2):311-1. DOI:10.1093/cid/ciz801
 101. McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D₃ using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;189:228-39. DOI:10.1016/j.jsbmb.2018.12.010
 102. Carlberg C, Velleuer E. Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis. *Biochem Pharmacol*. 2022;196:114735. DOI:10.1016/j.bcp.2021.114735
 103. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients*. 2013;5(10):3993-4021. DOI:10.3390/nu5103993
 104. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(5):342-57. DOI:10.1038/nrc3691
 105. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44. DOI:10.1056/NEJMoa1809944
 106. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012;33(3):456-92. DOI:10.1210/er.2012-1000
 107. Maurya VK, Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *J Food Sci Technol*. 2017;54(12):3753-75. DOI:10.1007/s13197-017-2840-0
 108. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Яценко Д.А. Витамин D – вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):123-33 [Pigarova EA, Dzeranova LK, Yatsenko DA. Absorption and metabolism of vitamin D in health and in gastrointestinal tract diseases. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):123-33 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12835
 109. Reboul E, Goncalves A, Comera C, et al. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(5):691-702. DOI:10.1002/mnfr.201000553
 110. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(9):1193-205. DOI:10.1080/10408398.2012.688897
 111. Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Романова А.А., и др. Витамин D-связывающий белок как многофункциональный компонент сыворотки крови. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(1):103-10 [Povaliaeva AA, Pigarova EA, Romanova AA, et al. Vitamin D-Binding Protein: Multifunctional Component of Blood Serum. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):103-10 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1396
 112. Коцур Ю.М., Флисюк Е.В. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением. *Формулы Фармации*. 2020;2(1):36-43 [Kotsur JM, Flisyuk EV. Modern polymers in prolonged release tablet technology. *Pharmacy Formulas*. 2020;2(1):36-43 (in Russian)]. DOI: 10.17816/phf21267
 113. Sahota O, Munday MK, San P, et al. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone*. 2004;35(1):312-9. DOI:10.1016/j.bone.2004.02.003
 114. Priemel M, von Demarus C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*. 2010;25(2):305-12. DOI:10.1359/jbmr.090728
 115. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30. DOI:10.1210/jc.2011-0385
 116. Giustina A, Bouillon R, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference. *JBMR Plus*. 2020;4(12):e10417. DOI:10.1002/jbm4.10417
 117. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(8):466-79. DOI:10.1038/nrendo.2017.31
 118. Fraile Navarro D, López García-Franco A, Niño de Guzmán E, et al. Vitamin D recommendations in clinical guidelines: A systematic review, quality evaluation and analysis of potential predictors. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14805. DOI:10.1111/ijcp.14805
 119. Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, et al. Monthly high-dose vitamin D₃ supplementation and self-reported adverse events in a 4-year randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2019;38(4):1581-57. DOI:10.1016/j.clnu.2018.07.034
 120. Karampela I, Sakelliou A, Vallianou N, et al. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr Obes Rep*. 2021;10(2):162-80. DOI:10.1007/s13679-021-00433-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.09.2024



OMNIDOCTOR.RU