

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНСЕНСУС

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

(эндокринология, ревматология, диетология, онкология, гематология, кардиология, геронтология, абдоминальная хирургия (бариатрия), клиническая фармакология, терапия)

22 мая 2024 года в Москве состоялся Междисциплинарный Совет Экспертов "**Новая глава в терапии дефицита и недостаточности витамина D: 50000 МЕ в одной матричной таблетке - открываем потенциал вместе**", посвященный преимуществам и особенностям использования недавно появившегося на российском рынке инновационного высокодозного витамина D (Девилам, 50 000 МЕ и 5 000 МЕ в одной таблетке матричной формы выпуска), с участием ведущих экспертов различных медицинских специальностей, в рамках которого были обсуждены новые возможности применения высокодозного витамина D у коморбидных пациентов, нуждающихся в быстрой и эффективной коррекции имеющихся дефицита или недостаточности витамина D.

Эксперты:

Сопредседатели:

Насонов Евгений Львович, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, президент общероссийской организации «Ассоциация ревматологов России», кавалер Ордена Пирогова, научный руководитель ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой», профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист - гериатр Минздрава России, директор Российского геронтологического НКЦ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, президент Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров», заведующая кафедрой болезней старения факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Заместитель директора – директор института клинической эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, г. Москва

Члены экспертного совета:

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИР имени В.А. Насоновой», профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

Беловалова Ирина Михайловна, к.м.н., помощник президента ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, ответственный секретарь исполкома общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», г. Москва

Бордан Наталья Семеновна, к.м.н., бариатрический хирург, пластический хирург Института пластической хирургии и косметологии Института пластической хирургии и косметологии, председатель общества бариатрических хирургов России, г. Москва

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна, к.м.н., доцент, руководитель отдела диетологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Дудинская Екатерина Наильевна, д.м.н., профессор кафедры болезней старения Института непрерывного образования и профессионального развития ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Духанин Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры молекулярной фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения России, г. Москва

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н., заведующая отделением патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена отдела терапевтической эндокринологии, доцент кафедры трансляционной и персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Зырянов Сергей Кенсаринovich, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель НИЛ клинической эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, профессор кафедры терапии факультетской ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, член президиума Российской Ассоциации по остеопорозу, г. Санкт-Петербург

Котовская Юлия Викторовна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

Неймарк Алесандр Евгеньевич, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, руководитель НИЛ хирургии метаболических нарушений ФГБУ НМИЦ им. Алмазова, г. Санкт-Петербург

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н., заместитель директора - директор института высшего и дополнительного профессионального образования ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии отдела терапевтической эндокринологии, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Потиевская Вера Исааковна, д.м.н., профессор, заведующая научной группой кардиоонкологии, заведующая отделением кардиологии и медицинской реабилитации, Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва

Протасова Анна Эдуардовна, д.м.н., профессор кафедры онкологии СПбГУ, профессор кафедры акушерства и гинекологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, главный врач онкологической клиники ООО «АВА-ПЕТЕР», г. Санкт-Петербург

Руюткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и нефропатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, председатель Новосибирской ассоциации эндокринологов, г. Новосибирск

Суплотова Людмила Александровна, д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, врач высшей категории, главный внештатный эндокринолог Тюменской области, г. Тюмень

Введение

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

Очевидно, что 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 т.д., они нуждаются в междисциплинарной согласованности [1-10].

Дефицит ($25(\text{OH})\text{D} \leq 20$ нг/мл) **и недостаточность** ($25(\text{OH})\text{D} \leq 30$ нг/мл) **витамина D** – это состояние, характеризующееся снижением концентрации 25(OH)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), а также миопатии. Вместе с тем, наличие рецептора к D-гормону во многих органах и тканях позволило говорить о его множественных **плейотропных (внескелетных) эффектах** [1, 2, 11-14].

Целый ряд когортных исследований показал **связь между низким уровнем витамина D и риском развития тяжелых социально-значимых заболеваний, таких как онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), остеопороз и гиперпаратиреоз, сахарный диабет (СД), инфекционные и аутоиммунные заболевания, депрессия и даже летальность**. Результаты этих исследований привели к существенному повышению интереса к витамину D и оценке его возможностей для профилактики многих, в т.ч. социально-значимых заболеваний [13-24].

Основным механизмом образования витамина D является его синтез в коже под **действием ультрафиолетовых лучей**, однако, имеющиеся на сегодняшний день 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, существенное уменьшение продукции витамина D наблюдается с возрастом, и более того, **у пожилых лиц** может быть в 3 раза ниже в сравнении с молодыми людьми. Люди с темным **тоном кожи** имеют естественную защиту от ультрафиолетового излучения и 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].

Другой значимый фактор риска дефицита витамина D - **низкое содержание в большинстве продуктов питания**. Вероятность дефицита повышается при аллергии на молочный белок, непереносимости лактозы, вегетарианстве или строгой диете с целью быстрого снижения веса [25].

Важно отметить **географическое расположение** большей части Российской Федерации (РФ) в северной широте выше 35 параллели, при котором из-за более острого угла падения солнечных лучей и их рассеивания в атмосфере в период с ноября по март

кожа практически не вырабатывает витамин D, вне зависимости от времени, которое проводится человеком на солнце [1].

Таким образом, с учетом географического расположения РФ, ее климатических особенностей и отсутствия обогащения витамином D продуктов питания, проблема дефицита витамина D является чрезвычайно актуальной. Очевидно, что устранение дефицита любого нутриента должно нести 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.

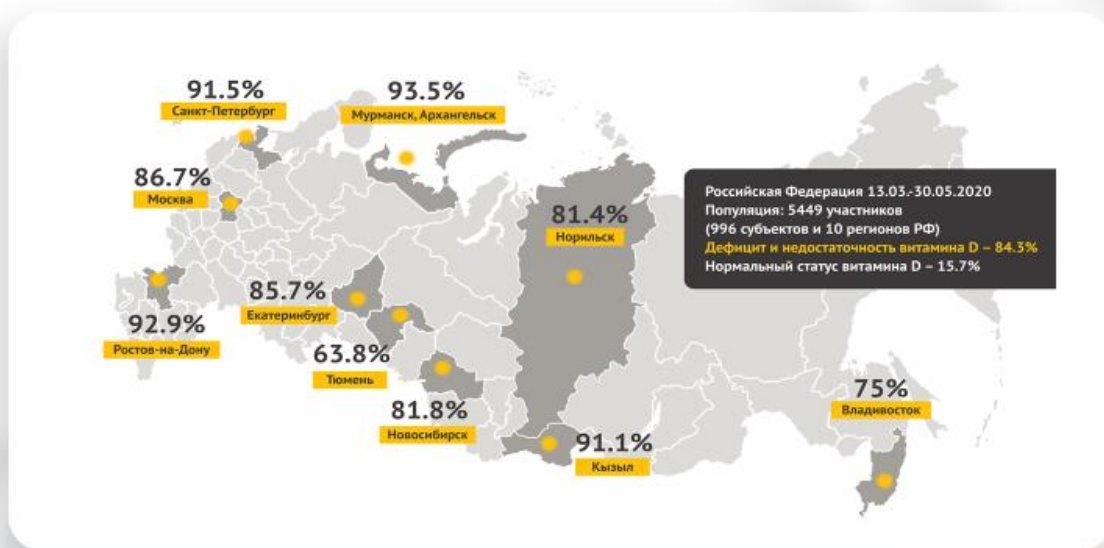
Появление на рынке Российской Федерации (РФ) инновационного высокодозного витамина D **Девилам (5000 МЕ и 50000 МЕ в одной таблетке матричной формы выпуска)** диктует необходимость четкого обозначения показаний к его использованию, создания единых алгоритмов назначения и мониторинга эффективности и безопасности. Это 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 РФ, было принято решение об организации и проведении междисциплинарного экспертного совета ведущих специалистов. Ключевой задачей экспертов стало формирование **«портретов» пациентов для терапии высокодозным витамином D. Создание таких «портретов» пациентов позволит** врачам разных специальностей определять группы риска для назначения препаратов витамина D для восполнения его дефицита/недостаточности без предварительной лабораторной диагностики, особенно во время приема пациентов во взрослой амбулаторной сети и в течение короткого времени, отведенного стандартами ОМС для приема.

Эпидемиология дефицита витамина D

Проведены эпидемиологические исследования населения, проживающего на различных территориях РФ, отличающихся по уровню инсоляции, а также среднегодовой температуре. Согласно полученным результатам у 37% пациентов, не имеющих факторов риска, уровень витамина D был определен как крайне низкий. При этом доля населения с дефицитом и недостаточностью витамина D среди различных половых, возрастных и физиологических групп (дети, взрослые, беременные, мужчины, женщины) варьировала в пределах от 56% до 96% [26] (рис. 1).

Рисунок 1 Распространенность недостаточности/дефицита витамина D в различных регионах Российской Федерации

Распространенность недостаточности и дефицита витамина D



Султанова Л.А., Аадева В.А., Пыладова Е.А., Фокинская Л.В., Коронцов Т.Л., Трошина Е.А. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистрационное исследование по измерению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. Терапевтический вестник. 2021;93(10): 1209–1216.

Распространенность дефицита витамина D не зависела от экономических условий (например, в Чебоксарах и Москве встречаемость дефицита одинакова - 96%). Определённая взаимосвязь прослеживалась для времени года, однако, даже в самые благополучные периоды частота дефицита витамина D оставалась высокой, в том числе у молодых людей [26] (рис. 2).

Рисунок 2 Медиана уровня 25(ОН)витамина D в различных регионах Российской Федерации.

Распространенность недостаточности и дефицита витамина D



Султанова Л.А., Аадева В.А., Пыладова Е.А., Фокинская Л.В., Коронцов Т.Л., Трошина Е.А. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистрационное исследование по измерению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. Терапевтический вестник. 2021;93(10): 1209–1216.

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 месяца 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 третьего ребенка первых 3 лет жизни. Наиболее высокая частота недостаточных уровней витамина D (менее 30 нг/мл) отмечена во Владивостоке – у 88% детей, в Казани – у 83% детей, в Новосибирске – у 80% детей, в Ставрополе – у 76% детей, что связано с низкой частотой применения препаратов колекальциферола в этих регионах. Самая низкая частота дефицита витамина D зарегистрирована в Москве (58%), Екатеринбурге (52%) и Архангельске (55%). При этом наибольший процент детей с достаточными уровнями витамина D отмечен среди детей в возрасте от 6 месяца до 1 года (59,6%); среди детей более старшего возраста показано снижение процента обеспеченности витамином D (у детей 2-го года – 28,7%, у детей 3-го года жизни лишь 13,2%) [27].

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 половины матерей и новорожденных практически повсеместно. Мета-анализ, 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 $20 \geq$ и < 30 нг/мл ($50 \geq$ и < 75 нмоль/л)) составил от 9% до 41%, а в группе его дефицита - от 23% до 90% [28-30].

Дефицит витамина D оказывает негативное влияние на здоровье женщин в более старшей возрастной группе, 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 сахарный диабет, высокий уровень триглицеридов, 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 [31, 32].

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 [33-36].

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%, и лишь 1% пациентов имеют оптимальный уровень 25(ОН)D [37].

При СД 2 типа 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%; при первичном гиперпаратиреозе 39%, 57%, 4%, соответственно. Высокая распространенность «неоптимального» уровня витамина D также продемонстрирована и для гормонально активных аденом гипофиза - при болезни Иценко-Кушинга (27%, 46%, 22%, соответственно) и акромегалии (23%, 50%, 23%, соответственно) [38].

Группы лиц с высоким риском тяжелого дефицита витамина D

Принимая во внимание результаты эпидемиологических исследований, население РФ, в независимости 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).

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

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, сахарный диабет 1 и 2 типа; ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²); болезнь Иценко-Кушинга;	Терапевт, эндокринолог, кардиолог, бариатрический хирург, диетолог,
Иные заболевания эндокринной системы	Первичный 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	<i>хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин) различной этиологии</i>	<i>Нефролог, терапевт, эндокринолог</i>
Заболевания печени	<i>печеночная недостаточность (стадии II-IV)</i>	<i>Гастроэнтеролог, гепатолог, терапевт</i>
Хронические аутоиммунные заболевания	<i>ревматоидный артрит; системная красная волчанка; системная склеродермия; рассеянный склероз</i>	<i>Ревматолог, терапевт, невролог</i>
Беременные и кормящие женщины		<i>Акушер-гинеколог, терапевт, педиатр</i>
Пожилые люди старше 60 лет	<i>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</i>	<i>Геронтолог, терапевт, эндокринолог</i>
Острые респираторно-вирусные инфекции	<i>пациенты с тяжелыми вирусными инфекциями, включая COVID-19 и/или часто болеющие ОРВИ</i>	<i>Терапевт, инфекционист, иммунолог</i>
Онкологические и лимфопролиферативные заболевания	<i>онкозаболевание текущее либо в анамнезе, лимфомы</i>	<i>Онколог, онко-гематолог</i>
Гранулематозные заболевания	<i>саркоидоз, гистиоцитоз Лангерганса, туберкулез, гистоплазмоз, бериллиоз, коццидиомикоз</i>	<i>Инфекционист, пульмонолог: фтизиатр</i>
Заболевания ЦНС	<i>пациенты с болезнью Альцгеймера и сосудистыми нарушениями в анамнезе</i>	<i>Невролог, терапевт</i>
Долгосрочная терапия препаратами, влияющими на метаболизм витамина D	<i>Глюкокортикоиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, противоэпилептические препараты, холестирамин, орлистат</i>	<i>Психиатр, фтизиатр, терапевт, ревматолог, инфекционист, дерматолог, кардиолог, диетолог</i>
Особенности питания	<i>пациенты, придерживающиеся вегетарианства/веганства или строгой диеты с целью быстрого снижения веса</i>	<i>Эндокринолог, диетолог, терапевт</i>

Темный оттенок кожи	<i>пациенты азиатского, африканского, латиноамериканского происхождения (с темной кожей, иммигрировавшие из другого региона).</i>	<i>Все специальности</i>
----------------------------	---	--------------------------

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, синтез паратгормона, дифференцировка 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 и пролиферацию клеток и регуляцию неоангиогенеза.**

Витамин D обладает несколькими эндокринными, паракринными и аутокринными эффектами в отношении множества тканей и органов. Он обладает эффектами по поддержанию кальций-фосфорного гомеостаза и играет ключевую роль в развитии таких заболеваний, как рахит, остеомалация 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 патогенезом, таких как СД 1-го и 2-го типов, ожирение, заболевания щитовидной железы и другие [39-40].

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 паратиреоидного гормона (ПТГ). ПТГ стимулирует превращение 25(OH)D в кальцитриол (1,25(OH)₂ D₃), 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 [41].

С другой стороны, 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 трансформирующего фактора роста- β и инсулиноподобный фактор роста 2 типа, а также повышает плотность рецепторов к инсулиноподобному фактору роста 1 типа, что обеспечивает пролиферацию остеобластов и их дифференцировку. Параллельно ускоряется синтез коллагена I типа и белков костного матрикса (остеокальцина и остеопонтин), необходимых для минерализации [41].

Помимо прямой регуляции кальций-фосфорного 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 [40].

Уровни витамина D в крови могут быть ассоциированы с **риском переломов и остеопорозом**. В исследовании «случай—контроль» продолжительностью 7,1 года с участием более чем 800 человек было показано, что более низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке были 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%. Таким образом, концентрация 25(OH)D в сыворотке крови ~20 нг/мл связана с более высоким риском перелома бедра. Это подтверждается и результатами других наблюдательных и кросс-секционных исследований, включенных в различные метаанализы. Предполагается, что уровни 25(OH)D ниже 20 нг/мл повышают риск падения у пожилых и ассоциированы с большей частотой переломов [42-45].

Точные патогенетические механизмы, объясняющие взаимосвязь между первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) и низким уровнем 25(OH)D, остаются не известны. Повышенные уровни 1,25(OH)₂D 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 кальцидиола в неактивные метаболиты в печени. С другой стороны, 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, так как последний ассоциирован с более высокими показателями ПТГ и кальция, увеличением массы аденомы, более низкой минеральной плотностью костей, повышенным метаболизмом костной ткани и, как следствие, риском низкоэнергетических переломов [46].

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, что как правило время на подготовку перед операцией ограничено, использование высокодозного витамина D может иметь ряд существенных преимуществ (при отсутствии значимых противопоказаний – уровне кальция до операции менее 3 ммоль/л в соответствии с действующими клиническими рекомендациями) [47].

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, включая **тиреоидит Хашимото (аутоиммунный тиреоидит (АИТ))** и **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. По результатам исследований с назначением препаратов витамина D при АИТ

было продемонстрировано, что уровни 25(OH)D в сыворотке обратно коррелировали с уровнями анти-ТПО исходно и титр антител дополнительно снижался в среднем на 20,3% после 4 мес перорального приема витамина D в дозе 1200—4000 МЕ/сут [48].

Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и ДТЗ изучалась в нескольких исследованиях. Так, было показано, что распространенность дефицита витамина D при ДТЗ в 2 раза выше, чем у лиц контрольной группы. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови имела отрицательную связь с объемом щитовидной железы ($r = -0,45$; $p = 0,05$), уровнями анти-рецТТГ 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 [49-51].

Связь витамина D с **ожирением и сахарным диабетом**. Плейотропное действие витамина D предполагает его участие в развитии двух главных патофизиологических процессов, лежащих в основе СД 2 типа (СД2) – 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(OH)D с СД, предиабетом, метаболическим синдромом, ожирением. Хотя надо сказать, что эти исследования не позволяют выявить причинно-следственной связи, временных отношений между развитием указанных состояний, участия искажающих факторов. В множественных мета-анализах прием витамина D показал снижение риска развития СД2, в том числе среди лиц с повышенным риском (предиабетом), а у лиц с манифестным СД2 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, 52-58].

Согласно Клиническим рекомендациям по витамину D, в группу лиц с высоким риском тяжелого дефицита витамина D включены пациенты с **ожирением** (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(OH)D за счет увеличения циркулирующего объема распределения витамина D и его накоплению и разрушению жировой тканью. Наряду с увеличением ИМТ, долговременное снижение физической активности также может быть фактором низкой концентрации 25(OH)D. Таким образом, **аккумуляция и секвестрация витамина D жировой тканью** является важным триггером дефицита витамина D в когорте людей с ожирением [59].

Низкие уровни витамина D при выраженном ожирении часто сочетаются 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 гипертонию. **Распространенность дефицита витамина D достигает более 70% среди пациентов, которым рекомендована бариатрическая операция** [60].

Известно, что приблизительно 40–80% пациентов с морбидным ожирением имеют сниженный уровень витамина D [61-63].

А во время предоперационного обследования перед проведением бариатрического лечения ожирения часто диагностируется исходный дефицит витамина D [64].

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 пациентом 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 к лечению и с целью компенсации исходного дефицита для пациентов до и после бариатрических операций показано назначение высокодозного витамина D [65].

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 [66-68].

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 факторов риска либо уже диагностированными метаболическими и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями (сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, диабетическая нефропатия, артериальная гипертензия, дислипидемия, НАЖБП, ХСН); пациентам с вторичным гиперпаратиреозом и первичным гиперпаратиреозом 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 СПИДа, противогрибковыми средствами, холестирамином, гиполипидемическими препаратами, орлистатом); пациенты, придерживающиеся вегетарианства/веганства, находящиеся на строгой диете с целью быстрого снижения веса.

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 [69-71].

Эти механизмы лежат в основе **эффективности витамина D для профилактики ОРВИ.** Некоторые исследования связывают дефицит витамина D с более высокой подверженностью инфекционным заболеваниям верхних дыхательных путей. Особенно сильно данная тема доказала свою актуальность в эпидемию COVID-19 [72-76].

По результатам мета-анализа Bergman P. и соавт. (11 исследований, 5 660 пациентов), прием витамина D **снижает относительный риск возникновения респираторных**

инфекций, таких как ОРВИ, грипп, острый средний отит, бронхолит и пневмонию **на 36%** [77].

В другом мета-анализе 20 исследований (9 902 пациента), проведенному Abioye AI. и соавт., **прием витамина D снижает как риск развития ОРВИ, так и сокращает продолжительность симптомов ОРВИ** [78].

Во время пандемии COVID-19 в ряде исследований было показана значительная распространенность дефицита витамина D на территории РФ, однако не было выявлено значимой связи низкого уровня 25(OH)D сыворотки крови с риском инфицированности вирусом SARS-CoV-2 [79, 80].

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. Эти изменения могут усугубить существующий дефицит витамина D и его негативное воздействие на исходы заболевания [81-85].

Более того, в исследовании Smet D. et al. **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 [86].

Таким образом, **высокодозный витамин D с точки зрения влияния на иммунитет и течение острых респираторно-вирусных заболеваний, предпочтителен в следующих группах: пациенты с тяжелыми вирусными инфекциями, включая COVID-19; пациенты, перенесшие COVID-19 инфекцию; часто болеющие ОРВИ пациенты**

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 СД1** [87].

Важным фактором в развитии ревматических заболеваний помимо низкой обеспеченности витамином D может выступать полиморфизм рецептора витамина D (VDR) [88].

При **ревматоидном артрите и системной красной волчанке (СКВ)** терапия витамином D ассоциирована со **снижением активности аутоиммунного процесса**, но не влияет на конечный исход заболеваний [87].

Доказано влияние **высоких доз витамина D - 50 000 МЕ в неделю в течение 12 недель** – на уменьшение боли по шкале **ВАШ** (визуально-аналоговая шкала) и **эффективное снижение DAS28** (шкала активности заболевания ревматоидным артритом) по сравнению с другими схемами приема колекальциферола [89].

При остеоартрите терапия витамином D, в том числе высокими дозами - **50 000 МЕ в неделю, также снижала боль в коленных суставах и улучшала их функцию по индексу WOMAC** [90].

У больных с наличием дефицита витамина D, подвергшихся тотальному эндопротезированию коленного сустава, высокие дозы - **50 000 МЕ в неделю в течение 4 недель до операции** более эффективно корректировали D-дефицит по сравнению с другим режимом дозирования [91].

При аутоиммунных (ревматоидный артрит, СКВ, системная склеродермия) и деформирующих ревматических заболеваниях (остеоартрит, остеоартроз), особенно у пациентов на терапии стероидами, рекомендуется адекватное потребление витамина D для поддержания уровня 25(OH)D в сыворотке **не менее 30 нг/мл для 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 состояния здоровья** [88].

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** [92].

Таким образом, **высокодозный витамин D, с точки зрения специалиста-ревматолога может быть предпочтителен в следующих группах: пациенты с аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, аутоиммунный миозит, смешанное заболевание соединительной ткани, рецидивирующий полихондрит; пациенты с синдром Шегрена, системной красной волчанкой, системной склеродермией, пациенты с анамнезом падений/низкоэнергетических переломов; пациенты с остеопорозом/остеопенией; пациенты с остеоартритом; пациенты со скелетно-мышечной болью** [69-71, 88].

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 ЖКТ, наличие кишечной резистентности к циркулирующему 1,25(OH)2D, снижение активности рецепторов к витамину D (VDR), снижение почечной активации 1,25(OH)2D «стареющими» почками, снижение синтеза витамина D в коже, перераспределение состава тела и развитие саркопении и саркопенического ожирения. К внешним причинам развития дефицита витамина D можно отнести субстратный дефицит витамина D, наличие стоматологических проблем (протезы, отсутствие зубов), ношение закрытой одежды даже летом [93].

Данные особенности учтены в гериатрической практике и необходимость биохимического скрининга дефицита витамина D у пожилых лиц определена в 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 [94-96].

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. А применение витамина D вместе с добавками кальция может значительно снизить частоту переломов на 14% [97].

Восполнение дефицита витамина D в дозе от 400 до 4000 МЕ/сут или 150 000-600 000 МЕ болюсом **повышает мобильность у пожилых**, сокращая время выполнения теста «Встань и иди» на 0,3 секунды [98].

Кроме того, коррекция дефицита витамина D **увеличивает мышечную массу, мышечную силу и выносливость у пожилых лиц** [98].

У пожилых женщин прием витамина D связан с **улучшением когнитивных функций** в целом и **внимательности** (непрерывность 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 в месяц) у пожилых пациентов для лечения остеопороза может приводить к увеличению риска падений и переломов [24, 100, 101].

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

Высокодозный витамин D в терапии онкологических пациентов

Основными направлениями развития онкологической помощи в мире являются **снижение показателей заболеваемости и смертности больных. Первичная профилактика** направлена на снижение заболеваемости злокачественными новообразованиями, и 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 **2 776 участках человеческого генома**, многие из которых расположены рядом с генами, ассоциированными с развитием онкологических заболеваний [102, 103].

В исследовании, представленном в 2022 г. Carlberg С. и Velleuer E., описаны **противоопухолевые эффекты витамина D, развивающиеся на тканевом и молекулярном уровне**. Витамин D ингибирует пролиферацию клеток, способствует дифференцировке клеток, активирует апоптоз, замедляет неоангиогенез в ткани опухоли, активирует общую иммунную защиту организма человека [103].

Наиболее хорошо исследованное свойство витамина D, имеющее противоопухолевое значение – **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 [104].

Множественные исследования на культурах клеток и моделях рака на животных подтверждают роль пищевого витамина D и кальцитриола в замедлении развития и прогрессирования рака, но данные, полученные в больших исследованиях на человеке, пока остаются противоречивыми [105, 106].

Результаты наблюдательных исследований показывают наибольшую связь между сниженным уровнем витамина D и развитием **колоректального рака**. McCullough с соавторами в 2019 г. продемонстрировали корреляцию низкого уровня витамина D в крови и увеличение риска развития **рака молочной железы, предстательной железы, прямой кишки, поджелудочной железы, яичника, желудка, мочевого пузыря, матки, миеломы, лимфом** [102, 107].

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

Таким образом, 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 фармакокинетику. Транспорт молекулы витамина D через клеточную мембрану осуществляется двумя механизмами [108, 109].

В обычных суточных дозах витамина D транспорт осуществляется с помощью белков-переносчиков CD 36 (трансмембранный гликопротеин, скавенджер-рецептор) и NPC1L1 (белок Ниманна-Пика) - это строго контролируемый процесс [110].

При высоких дозах транспортная способность переносчиков насыщается и начинают преобладать механизмы простой диффузии витамина D, менее контролируемые реакции [111].

Чтобы сохранить эффективность и безопасность высокодозной лекарственной формы витамина D на этапе абсорбции в ЖКТ 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** (витамин D) из лекарственной формы, исключающее пиковые плазменные уровни свободного витамина D.

Решение лежит в области новых фармацевтических технологий: **создание матричной формы выпуска высокодозного витамина D (матричной таблетки Девилам)**. 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 VDBP метаболитами витамина D не превышает 5% [112].

Фармакокинетика высокодозного витамина D

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

Распределение. Колекальциферол накапливается в печени, костях, скелетных мышцах, почках, надпочечниках, миокарде, жировой ткани. Стах в тканях достигается через 4–5 ч, после чего концентрация несколько 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 колекальциферола 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 и 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 $T_{1/2}$ 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 МЕ и 50000 МЕ в матричной форме выпуска

Девилам – новый высокодозный препарат витамина D с содержанием колекальциферола 5000 МЕ и 50000 МЕ в одной таблетке. Препарат Девилам имеет **преимущества формы выпуска (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 суток [113, 114].

Форма выпуска препарата Девилам 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 слоёв 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 как раз 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, 115-120].

В целом суточная **профилактическая доза** колекальциферола составляет 800-4000 МЕ, но может быть увеличена до 5000-10000 МЕ у лиц с факторами риска развития дефицита (например лиц 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 = 14000 МЕ в неделю или 50000 МЕ 1 раз в месяц, что может существенно повысить комплаентность пациентов.

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

Для лечения недостаточности витамина D (уровень 25(OH)D 20-29 нг/мл) у взрослых необходимо принимать по 50 000 МЕ 1 раз в неделю в течение 4 недель, 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, и круглогодично - для лиц**

старше 60-65 лет, так как в этом возрасте витамин D в коже практически не синтезируется [1, 2].

Назначение лечебных доз препарата колекальциферола (50 000 МЕ) возможно также однократно у лиц, перенесших низкотравматичный перелом, с диагностированным остеопорозом, остеомалацией и другой костной патологией - перед назначением антирезорбтивной терапии (в том числе при невозможности определить уровень витамина D), а далее — в соответствии с выше 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 месяца (контроль проводить через 3-4 дня после приема последней терапевтической дозы препарата) [1, 2].

Исследования показали, что прием высоких доз колекальциферола 50 000 МЕ более эффективно повышает уровни 25(OH)D в сыворотке крови, чем при низкодозных курсах [66, 121].

С точки зрения безопасности было показано, что высокодозная схема приема витамина D безопасна и эффективна у коморбидных пациентов, в том числе с метаболическим синдромом [122].

В таблице 2 представлены варианты приема таблеток Девилам в соответствии с рекомендуемыми профилактическими и лечебными дозами колекальциферола.

Таблица 2. Примеры режимов дозирования препарата Девилам для профилактики, лечения дефицита/недостаточности и поддержания целевых уровней витамина D

Доза колекальциферола	Таблетки Девилам 5000	Таблетки Девилам 50 000
Профилактика дефицита витамина D: Колекальциферол: 800-4000 МЕ в сутки ИЛИ 5000-30000 МЕ в неделю ИЛИ 25000-50000 МЕ в месяц	Девилам 5000 через день ИЛИ Девилам 5000 от 1 до 6 таблеток в неделю	Девилам 50 000 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	Девилам 5000 МЕ ежедневно	Девилам 50 000 МЕ 1 таблетка 1 раз в 2 недели

Доза колекальциферола	Таблетки Девилам 5000	Таблетки Девилам 50 000
5000-10000 МЕ в сутки		
Лечение установленного дефицита/недостаточности витамина D (<30 нг/мл)	Девилам 5000 МЕ x 10 таблеток, еженедельно, в течение 4 недель - при уровне витамина D (20-30 нг/мл), в течение 8 недель - при уровне витамина D < 20 нг/мл, далее перейти на поддерживающие дозы колекальциферола	Девилам 50 000 МЕ 1 таб 1 раз в неделю, в течение 4 недель - при уровне витамина D (20-30 нг/мл), в течение 8 недель - при уровне витамина D < 20 нг/мл, далее перейти на поддерживающие дозы колекальциферола

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

Эксперты рекомендовали широко использовать препарат Девилам (50 000 МЕ, 5 000 МЕ) в качестве:

- препарата высокодозного витамина D в рамках зарегистрированной инструкции по применению;
- в качестве 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 **50 000 МЕ и 5 000 МЕ** может быть востребован в Российской Федерации в рамках **профилактики, устранения**

недостаточности/дефицита и поддержания целевых уровней витамина D у широких слоев населения (Приложение 1).

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 (Девилам 5000 МЕ и 50 000 МЕ)

Специальность врача	«Портреты» пациентов
Эндокринолог	<i>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 уже диагностированными метаболическими и/или ССЗ (предиабет, СД, диабетическая полинейропатия, диабетическая нефропатия, артериальная гипертензия, дислипидемия, НАЖБП, ХСН); женщины в период подготовки к беременности; женщины старше 50 лет в период пре-, пери- и постменопаузы / мужчины с гипогонадизмом</i>
Терапевт	<i>метаболический синдром; дислипидемия; гипертензия; предиабет и СД2; ожирение; остеоартроз/остеоартрит; пациенты с синдромом мальабсорбции (целиакия, хронический панкреатит, нарушение секреции желчных кислот, холестаза, стеатогепатит, цирроз, воспалительные заболевания кишечника – хронический неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, муковисцидоз); хроническая болезнь почек (СКФ <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.</i>
Специалисты по бариатрической помощи	<i>пациенты с ожирением (ИМТ>30 кг/м²) в период подготовки к оперативному вмешательству; пациенты с синдромом мальабсорбции после проведенной бариатрической операции.</i>
Ревматолог	<i>пациенты с аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, аутоиммунный миозит, смешанное заболевание соединительной ткани, рецидивирующий полихондрит; пациенты с синдром Шегрена, системной красной волчанкой,</i>

	<i>системной склеродермией, пациенты с анамнезом падений/низкоэнергетических переломов; пациенты с остеопорозом/остеопениями; пациенты с остеоартритом; пациенты со скелетно-мышечной болью.</i>
Геронтолог	<i>остеопороз; остеопения; 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 уже диагностированными метаболическими и/или ССЗ (метаболический синдром, СД2, преддиабет, НАЖБП, артериальная гипертензия, дислипидемия, v ХСН).</i>
Онколог	<i>пациенты с онкозаболеванием текущим или в анамнезе; пациенты с лимфомами; пациенты с синдромом мальабсорбции на фоне развившегося радиационного и/или «химиотерапевтического» энтерита.</i>
Все специальности	Долгосрочная терапия препаратами, влияющими на метаболизм витамина D: противосудорожные препараты, глюкокортикоиды, лекарства от СПИДа, противогрибковые, гиполипидемические средства, холестирамин, орлистат. Особенности питания: пациенты, придерживающиеся вегетарианства/веганства или строгой диеты с целью быстрого снижения веса; Темный оттенок кожи: пациенты азиатского, африканского, латиноамериканского происхождения (с темной кожей, иммигрировавшие из другого региона).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

Список сокращений:

DAS28 – шкала активности заболевания ревматоидным артритом

VDBP - витамин D-связывающий белок

VDR - рецептора витамина D

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

ДТЗ – диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)

МЕ – международные единицы

ПГПТ - первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон

РФ – Российская Федерация

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Клинические рекомендации РАЭ. Дефицит витамина D*. НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ, 2021
2. *Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, Zherdova N, Rasa I, Payer J, Pilz S. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. Nutrients. 2022. doi: 10.3390/nu14071483*
3. *Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В., Гильманов А.Ж., Гуркина Е.Ю., Дорофейков В.В., Еришова О.Б., Зазерская И.Е., Зоткин Е.Г., Каронова Т.Л., Марченкова Л.А., Назарова А.В., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Сафонова Ю.А., Скрипникова И.А., Ширинян Л.В., Юренева С.В., Якушевская О.В. 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):403-408. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-403-408>*
4. *Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Piyin A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. Probl. Endocrinol. 2016. doi: 10.14341/probl201662460-84*
5. *Баранов И.И., Дорофейников В.В., Зазерская И.Е., Заплатников А.Л., Зазхарова И.Н., Каронова Т.Л., Климов Л.Я., Корсак В.С., Кузнецова Л.В., Курьянинова В.А., Лесняк О.М., Мальцев С.В., Мальцева Л.И., Никитина И.Л., Новикова Т.В., Первунина Т.М., Пигарова Е.А., Радзинский В.Е., Рожинская Л.Я., Серов В.Н., Сычев Д.А., Хазова Е.Л., Чернуха Г.Е., Шелепова Е.С., Юренева С.В., Ярмолинская М.И. 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. Гриневой Е.Н., Коган И.Ю., Уваровой Е.В. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2020. 79 с. ISBN 978-5-907201-27-9*
6. *Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция для взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации РАОП 2016*
7. *Клинические рекомендации «Нормальная Беременность», МЗ РФ, 2023г, <https://oagrt.ru/clinicalrec>*
8. *Клинические рекомендации Минздрава России «Падения у лиц пожилого и старческого возраста» 2020г.*
9. *Клинические рекомендации Минздрава России «Старческая астения» 2020 г.*
10. *Клинические рекомендации Минздрава России «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» 2021 г*
11. *Janoušek J. 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 //Critical reviews in clinical laboratory sciences. – 2022. – Т. 59. – №. 8. – С. 517-554*
12. *Пигарова Е. А., Петрушкина А. А. Неклассические эффекты витамина D //Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20. – №. 3. – С. 90-101*
13. *Ginde AA, Blatchford P, Breese K, Zarrabi L, Linnebur SA, Wallace JI, Schwartz RS. 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 Mar;65(3):496-503. doi: 10.1111/jgs.14679*

14. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583. PMID: 28202713; PMCID: PMC5310969
15. Sha S. et al. Associations of 25-hydroxyvitamin D status and vitamin D supplementation use with mortality due to 18 frequent cancer types in the UK Biobank cohort // *European Journal of Cancer*. – 2023. – T. 191. – С. 113241
16. Beltrán-García J. et al. Oxidative stress and inflammation in COVID-19-associated sepsis: the potential role of anti-oxidant therapy in avoiding disease progression. vol. 9. *Antioxidants*, Basel, Switzerland 2020 <https://doi.org/10.3390/antiox9100936>
17. Goddek S. Vitamin D3 and K2 and their potential contribution to reducing the COVID-19 mortality rate. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct;99:286-290
18. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, Yelang A, Sundus S, Bachuwa G, Alkotob ML, Manson JE. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019 Aug 1;4(8):765-776. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1870
19. William B. Grant Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2019; 366 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4673>
20. Gallagher JC. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Jun; 42(2):319-32
21. Verlaan, Sjors et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults – the PROVIDE study. *Clinical Nutrition* 2018, vol. 37, issue 2, 551-557
22. Jia J. et al. Effects of Vitamin D supplementation on cognitive function and blood A β -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. -2019.-T.90-№12- c.1347-1352
23. Harse JD, Zhu k, Bucks RS, Hunter M, Lim EM, Cooke BR, Walsh JP, Murrain K. 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 Heals*. 2021 Dec 31;19(1):450
24. Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, Saadi S, Farah M, Zhu Y, Firwana M, Seisa M, Wang Z, Scragg R, Kiely ME, Lips P, Mitchell DM, Demay MB, Pittas AG, Murad MH. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jul 12;109(8):1961-1974. doi: 10.1210/clinem/dgae312
25. Духанин А. С. Препараты витамина D: от действующего начала к терапевтическим эффектам // *Лечащий врач*. – 2022. – №. 9. – С. 66-71
26. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пугарова Е.А., Рожинская Л.Я., Каронова Т.Л., Трошина Е.А. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т.93. — №10. — С.1209–1216. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071>
27. Захарова И.Н., Мальцев С.В. и др. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия*, 2015, том 94, №1, 62-67.
28. Saraf R, Morton SMB, Camargo CAJ, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2016 Oct;12(4):647–68.
29. Платонова НМ, Рыбакова АА, Нуканкина ЛВ, Малышева НМ, Андреева ЕН, Покусаева ВН, et al. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ. *Проблемы Эндокринологии*; Том 66, № 6 [Internet]. 2020 Dec 30; Available from: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12693>
30. Karras S, Paschou SA, Kandaraki E, Anagnostis P, Annweiler C, Tarlatzis BC, et al. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2016 Sep;70(9):979–86.
31. 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):1493-1501. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.145607>
32. 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;289:183-189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.09.003>

33. Vasant Hirani, Robert G Cumming, et al., Longitudinal Associations Between Vitamin D Metabolites and Sarcopenia in Older Australian men: The Concord Health and Aging in Men Project, *The Journals of Gerontology: Series A, Volume 73, Issue 1, January 2018, Pages 131–138*
34. 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 Aug 21;99(34):e21506.
35. 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: 3–15.
36. De Spiegeleer A, Beckwee 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: 719–734
37. Авдеева В.А., Сячина С.Н., Сулотова Л.А.. Остеопороз и остеопатии, 2024г. In press
38. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Высокая распространенность низких уровней витамина D при эндокринных заболеваниях // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 398-405
39. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие: Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. – М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2020. – 48с
40. 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. <https://doi.org/10.17116/labs20211002134>
41. Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Курбанова В.В. Костные и внекостные эффекты витамина d, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита // *МС*. 2018. №4.
42. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med*. 2008;149:242-250.
43. 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):539-552. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01655.x>
44. 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):1415-1423. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1404>
45. 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-E1304. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1195>
46. Маганева И.С., Пигарова Е.А., Шульпекова Н.В., Дзеранова Л.К., Еремкина А.К., Милютин А.П., Жуков А.Ю., Поваляева А.А., Богданов В.П., Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г. Оценка фосфорно-кальциевого обмена и метаболитов витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне болюсной терапии колекальциферолом // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №6. — С. 68-79. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12851>.
47. Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г. Ассоциация предоперационной терапии колекальциферолом и гипокальциемии после паратиреоидэктомии у больных с первичным гиперпаратиреозом // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 38-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13324>
48. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med*. 2015;18:222-227.
49. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Dankó K, Szekanecz Z, Langevitz P, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid Diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011;8:243-247. <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.73>
50. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, Miyatsuka T, Kitamura T, Katakami N, Kawamori D, et al. Serum vitamin D levels are Decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' Disease. *Endocrine*. 2012;42:739-741. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9679-y>
51. Zhang H, Liang L, Xie Z. Low vitamin D status is associated with increased thyrotropin-receptor antibody titer in Graves' Disease. *Endocr Pract*. 2015;21:258-263. <https://doi.org/10.4158/EPI14191.OR>
52. Pilz S, Kienreich K, Rutters F, et al. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2012;13(2):261-270. doi: 10.1007/s11892-012-0358-4

53. Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, Feng Y, Lunsford LD, Xu P, Jia D, Fang F. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1650-1658. doi: 10.2337/dc19-1708. PMID: 33534730.
54. 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 May 25;2(7):687-709. doi: 10.1210/je.2017-00472. PMID: 29951596; PMCID: PMC6016617.
55. 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 Sep 1;102(9):3097-3110. doi: 10.1210/jc.2017-01024. PMID: 28957454.
56. Azmi S, Ferdousi M, Kalteniece A, Al-Muhannadi H, Al-Mohamedi A, Hadid NH, Mahmoud S, Bhat HA, Gad HYA, Khan A, Ponirakis G, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Diagnosing and managing diabetic somatic and autonomic neuropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019 Feb 4;10:2042018819826890. doi: 10.1177/2042018819826890. PMID: 30783521; PMCID: PMC6365998.
57. Zhang B, Zhao W, Tu J, Wang X, Hao Y, Wang H, Zhao Y, Mizuno K, Tseng Y, Bu H. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and type 2 diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(48):e18118. doi: 10.1097/MD.00000000000018118. PMID: 31770239; PMCID: PMC6890351.
58. Wang Y, Yang S, Zhou Q, Zhang H, Yi B. 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. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30808855.
59. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P, Marcocci C, Bilezikian JP. Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine*. 2023 Jan;79(1):31-44.
60. Haghghat N, Sohrabi Z, Bagheri R, Akbarzadeh M, Esmaeilnezhad Z, Ashtary-Larky D, Barati-Boldaji R, Zare M, Amini M, Hosseini SV, Wong A, Foroutan H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Vitamin D Status of Patients with Severe Obesity in Various Regions Worldwide. *Obes Facts*. 2023;16(6):519-539
61. National Institutes of Health (Office of Dietary Supplements). Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(6):389-94.
62. Borges JLC, Miranda ISM, Sarquis MMS, Borba V, Maeda SS, Lazaretti-Castro M, et al. Obesity, Bariatric Surgery, and Vitamin D. *J Clin Densitom*. 2018;21(2):157-62.
63. Peterson LA, Cheskin LJ, Schweitzer MA, Magnuson TH, Steele KE. Treatment for vitamin D deficiency prior to bariatric surgery: a prospective cohort study. *Obes Surg*. 2016;26(5): 1146-9
64. Pellegrini, M.; Rahimi, F.; Boschetti, S.; Devecchi, A.; De Francesco, A.; Mancino, M.V.; Toppino, M.; Morino, M.; Fanni, G.; Ponzio, V.; et al. Pre-operative micronutrient deficiencies in patients with severe obesity candidates for bariatric surgery. *J. Endocrinol. Investig*. 2021, 44, 1413-1423
65. Slater GH, Ren CJ, Siegel N, et al. Serum fat-soluble vitamin D deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg*. 2004;8:48-55.
66. De Niet, S., Coffiner, M., Da Silva, S., Jandrain, B., Souberbielle, J. C., & Cavalier, E. (2018). A Randomized Study to Compare a Monthly to a Daily Administration of Vitamin D₃ Supplementation. *Nutrients*, 10(6), 659. <https://doi.org/10.3390/nu10060659>
67. Galyean et al. Improving vitamin D status in bariatric surgery subjects with monthly high-dose ergocalciferol. *Randomized Controlled Trial*. *Int J Vitam Nutr Res*. 2022 Mar;92(2):109-117. doi: 10.1024/0300-9831/a000728. Epub 2021 Sep 15.
68. Carlin et al. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial *Surg Obes Relat Dis*. 2009 Jul-Aug;5(4):444-9. doi: 10.1016/j.soard.2008.08.004. Epub 2008 Aug 14.
69. Iruretagoyena M, Hirigoyen D, Naves R and Burgos PI (2015) Immune response modulation by vitamin D: role in systemic lupus erythematosus. *Front. Immunol*. 6:513.
70. Charoenngam, N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 10659.
71. Edward A. Shipton and Elspeth E. Shipton *Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities Pain Research and Treatment Volume 2015*
72. Martineau AR, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019 Jan;23(2):1-44.

73. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and metaanalysis. *BMJ Global Health* 2021;6:e003176.
74. Jordan T., Siuka D. et al. COVID-19 and vitamin D— a systematic review. *Slovenian Journal of Public Health*, 2022, vol. 61, issue 2;
75. Pereira M, Dantas Damascena A, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(5):1308-1316. doi: 10.1080/10408398.2020.1841090. Epub 2020 Nov 4.
76. Grant WB, Lahore H. et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020, 12(4), 988; <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
77. 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 Jun 19;8(6)
- 78.** Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and metaanalysis. *BMJ Global Health* 2021;6:e003176.
79. Каронова Т.Л., Руденко Е.В., Радаева О.А., Черникова А.Т., Головатюк К.А., Шляхто Е.В. Обеспеченность населения витамином D в период пандемии COVID-19: опыт России и Беларуси. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2022;19(4):424-432. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-424-432>;
80. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Головатюк К.А., Быкова Е.С., Скибо И.И., Гринева Е.Н., Шляхто Е.В. Инфицированность SARS-CoV-2 в зависимости от уровня обеспеченности витамином D. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(5):20-28. <https://doi.org/10.14341/probl12820>.
81. 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):305. Published 2022 Mar 2. doi:10.3390/ph15030305
82. 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):2602. Published 2022 Jun 23. doi:10.3390/nu14132602;
83. 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):1408. Published 2024 Jul 2. doi:10.3390/diagnostics14131408
84. Маганева И.С., Бондаренко А.С., Милютин А.П., Елфимова А.П., Бибик Е.Е., Никанкина Л.В., Тарбаева Н.В., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Динамика показателей минерального обмена у госпитализированных пациентов с COVID-19, влияние этиотропной и патогенетической терапии. *Проблемы Эндокринологии*. 2023;69(4):77-86. <https://doi.org/10.14341/probl13304>;
85. Povaliaeva A, Bogdanov V, Pigarova E, Dzeranova L, Katamadze N, Malysheva N, Ioutsy V, Nikankina L, Rozhinskaya L, Mokrysheva N. Impaired Vitamin D Metabolism in Hospitalized COVID-19 Patients. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Jul 22;15(8):906. doi: 10.3390/ph15080906.
86. Smet D. et al. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(3):381-388
87. Dupius M.L., Pagano M.T. et al. The role of vitamin D in autoimmune diseases: could sex make the difference? *Biol Sex Differ*. 2021 Jan 12;12(1):12. doi: 10.1186/s13293-021-00358-3
88. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012 Apr;19(4):387-95.
89. Yuanyuan Guan *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 596007. Published online 2020 Oct 30 *The Effect of Vitamin D Supplementation on Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*
90. Thierry Chevalley· Maria Luisa Brandi · Kevin D. Cashman· Etienne Cavalier. 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 Clinical and Experimental Research* (2022) 34:2603–2623 <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02279-6>
91. Vibav H Mouli, Natalie Schudrowitz, Christopher X Carrera, Akachimere C Uzosike, Wolfgang Fitz, Sean S Rajae. High-Dose Vitamin D Supplementation Can Correct Hypovitaminosis D Prior to Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2022 Feb;37(2):274-278. doi: 10.1016/j.arth.2021.10.016. Epub 2021 Nov 2
92. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013;34:33–83. 2. Carrero, Jordi Bover, Philippe Chauveau et

- al. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2017.
93. Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Дефицит витамина D у пожилых лиц с синдромом старческой астении. *Профилактическая медицина*. 2019;22(5):118-124.
 94. Клинические рекомендации «Старческая астения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2024 г.
 95. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Мильто А.С., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Дудинская Е.Н., Мачехина Л.В., Воробьева Н.М., Розанов А.В., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашикина Н.В., Ховасова Н.О., Тюхменев Е.А., Бабенко И.В., Лесняк О.М., Белова К.Ю., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клинические рекомендации. Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(2):153-185. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2021-148-174>
 96. Ткачева О.Н., Наумов А.В., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Мильто А.С., Алексанян Л.А., Ховасова Н.О., Мороз В.И., Маневич Т.М., Розанов А.В., Остапенко В.С., Мешков А.Д. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клинические рекомендации. Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(3):275-320. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2021-275-312>
 97. 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 Aug 21;99(34):e21506. doi: 10.1097/MD.00000000000021506
 98. 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: 3–15. doi: 10.1111/jhn.12394. Epub 2016 Jul 27
 99. De Spiegeleer A, Beckwee 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: 719–734. doi: 10.1007/s40266-018-0566-y
 100. Wanigatunga AA, Sternberg AL, Blackford AL, Cai Y, Mitchell CM, Roth DL, Miller ER 3rd, Szanton SL, Juraschek SP, Michos ED, et al. The effects of vitamin D supplementation on types of falls. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(10):2851–64.
 101. 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):311-317.
 102. McCullough, P. J., Lehrer, D. S., & Amend, J. (2019). 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. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 189, 228–239. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.12.010>
 103. Carlberg C, Velleuer E. Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis. *Biochem Pharmacol*. 2022 Feb;196:114735. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114735.
 104. Moukayed M, Grant W. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients*. 2013;5(10):3993-4021. doi: 10.3390/nu5103993
 105. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer*. 2014 May;14(5):342-57. doi: 10.1038/nrc3691. Epub 2014 Apr 4. PMID: 24705652.
 106. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE; VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
 107. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: An Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*. 2012;33(3):456-492. doi: 10.1210/er.2012-1000
 108. Maurya VK, Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *J Food Sci Technol*. 2017 Nov;54(12):3753-3765.
 109. Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Yatsenko D.A. Absorption and metabolism of vitamin D in health and in gastrointestinal tract diseases. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):123-133. (In Russ.)
 110. Reboul E et al (2011) Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol Nutr Food Res* 55:691–702

111. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(9):1193-1205.
112. Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Романова А.А., Дзеранова Л.К., Жуков А.Ю., Рожинская Л.Я. Витамин D-связывающий белок как многофункциональный компонент сыворотки крови // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2021. – Т. 76. – № 1. – С. 103-110. doi:10.15690/vramn1396
113. Коцур Ю.М., Флисюк Е.В. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением, *Формулы Фармации*, 2(1):36-43
114. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Девилам. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d0d5e5a-37a5-4fa8-8261-888e9194cd06
115. Sahota O, Mundy MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone.* 2004 Jul;35(1):312-9. doi: 10.1016/j.bone.2004.02.003
116. Priemel M, von Demarsh C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Püschel K, Amling M. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res.* 2010 Feb;25(2):305-12. doi: 10.1359/jbmr.090728
117. 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;96:1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385;
118. Giustina A., Bouillon R., Binkley N., Sempos C., Adler R.A., Bollerslev J., Dawson-Hughes B., Ebeling P.R., Feldman D., Heijboer A., et al. *Controversies in Vitamin D: A Statement from the Third International Conference.* *JBMR Plus.* 2020;4:e10417. doi: 10.1002/jbm4.10417;
119. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13:466–479. doi: 10.1038/nrendo.2017.31;
120. Fraile Navarro D., Lopez Garcia-Franco A., Nino de Guzman E., Rabassa M., Zamanillo Campos R., Pardo-Hernandez H., Ricci-Cabello I., Canelo-Aybar C., Meneses-Echavez J.F., Yepes-Nunez J.J., et al. Vitamin D recommendations in clinical guidelines: A systematic review, quality evaluation and analysis of potential predictors. *Int. J. Clin. Pract.* 2021;75:e14805. doi: 10.1111/ijcp.14805
121. Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, Huang Y, Waayer D, Toop L, Khaw KT, Camargo CA, Scragg R. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019 Jun 1;109(6):1578-1587
122. Karampela I, Sakelliou A, Vallianou N, Christodoulatos GS, Magkos F, Dalamaga M. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr Obes Rep.* 2021 Jun;10(2):162-180