

Витамин D: что нам известно к 2024 году?

Обзор данных о влиянии дополнительного приема витамина D на организм человека

С. В. Орлова^{1,2}, Е. А. Никитина^{1,2,3}, А. Н. Водолазкая⁴, Т. Т. Батышева^{1,2}, М. В. Алексеева²,
Н. В. Балашова^{1,5}, Ю. А. Пигарева⁶, Е. В. Прокопенко⁷

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

⁵ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁶ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁷ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Витамин D играет важную роль в регуляции кальциево-фосфорного обмена, метаболических процессов и клеточного цикла. За прошедшие годы хорошо изучены механизмы молекулярного действия витамина D в различных клетках, органах и тканях. Широкая распространенность дефицита витамина D, установленная на основе лабораторной диагностики, привела к разработке и внедрению программ по коррекции гиповитаминоза D. Однако вопрос о клинической эффективности данных программ остается открытым. В данной статье мы проводим обзор исследований и метаанализов данных, оценивавших профилактическую и лечебную эффективность и безопасность приема физиологических и высоких доз витамина D.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D, 25(OH)D, холекальциферол, смертность, заболеваемость, профилактика, режим дозирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Vitamin D: What do we know by 2024? A review of the evidence on the effects of vitamin D supplementation on the human body

S. V. Orlova^{1,2}, E. A. Nikitina^{1,2,3}, A. N. Vodolazkaya⁴, T. T. Batysheva^{1,2}, M. V. Alekseeva²,
N. V. Balashova^{1,5}, Yu. A. Pigareva⁶, E. V. Prokopenko⁷

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴ Austrian Clinic of Micronutrient Therapy Biogena, Moscow, Russia

⁵ MONIKI M. F. Vladimirovskii Moscow Regional Scientific Research Institute, Moscow, Russia

⁶ City Clinical Hospital named after V. V. Vinogradov, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

⁷ INVITRO LLC, Moscow, Russia

SUMMARY

Vitamin D plays an important role in the regulation of calcium-phosphorus metabolism, metabolic processes and the cell cycle. Over the years, the mechanisms of molecular action of vitamin D in various cells, organs and tissues have been well studied. The widespread prevalence of vitamin D deficiency, established on the basis of laboratory diagnostics, has led to the development and implementation of programs for the correction of hypovitaminosis D. However, the question of the clinical effectiveness of these programs remains open. In this article, we review studies and meta-analyses of data that have assessed the preventive and therapeutic efficacy and safety of physiological and high doses of vitamin D.

KEYWORDS: vitamin D, 25(OH)D, cholecalciferol, mortality, morbidity, prevention, dosage regimen.

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

The publication was supported by the RUDN Strategic Academic Leadership Program.

Введение

Витамин D – жирорастворимое вещество, по структуре сходное со стероидными гормонами, присутствующее в природе в пяти формах и само по себе не обладающее биологической активностью.

Активная форма, кальцитриол, образующаяся после последовательного двукратного гидроксирования витаминов D2 и D3, вызывает в организме множество эффектов, подразделяемых на классические и неклассические. Основным и наиболее хорошо изученным действием кальцитриола является участие в поддержании постоянства концентраций кальция и фосфата в крови. Учитывая, что от концентрации кальция в плазме зависят нервная передача и мышечное сокращение, тонус сосудов и гормональная секреция, витамин D является одним из тайных дирижеров множества физиологических и патологических процессов. Для повышения концентрации кальция в крови кальцитриол использует три механизма: самостоятельно усиливает абсорбцию кальция в кишечнике, а также совместно с паратгормоном (ПТГ) стимулирует мобилизацию кальция из костей и реабсорбцию кальция в дистальных канальцах почек. При повышении концентрации кальция выше нормальных значений образование ПТГ снижается, активизируется синтез кальцитонина, блокирующего костную резорбцию, при этом кальцитриол подавляет транскрипцию гена ПТГ и пролиферацию клеток паращитовидной железы, усиливая механизм отрицательной обратной связи. Многочисленные неклассические эффекты кальцитриола опосредуются через рецепторы витамина D (VDR), обнаруживаемые в ядрах большинства клеток организма, включая клетки кожи, ЖКТ, сосудов, экзо- и эндокринных желез. С их помощью кальцитриол регулирует более 11 000 генов, из которых 43 % связаны с метаболизмом, 19 % – с морфологией клеток и тканей, 10 % – с клеточным соединением и адгезией, 10 % – с дифференцировкой и развитием, 9 % – с ангиогенезом и 5 % – с эпителиально-мезенхимальным переходом [1]. Помимо этого, VDR могут регулировать различные микроРНК и длинные некодирующие РНК, напрямую или косвенно включающие экспрессию многочисленных белков [2]. Несмотря на то что витамин D был открыт около ста лет назад, весь спектр его действия и точки приложения до сих пор не изучены.

Источники витамина D

Учитывая важную роль витамина D в функционировании практически всех клеток организма, как напрямую, так и опосредовано через метаболизм кальция, в организме человека действуют два механизма обеспечения витамином D – эндогенный синтез и экзогенное поступление с пищей. Собственно говоря, кальциферол даже нельзя считать истинным витамином, так как в условиях достаточной инсоляции эндогенный синтез полностью покрывает потребности человека. В коже под воздействием ультрафиолетового излучения В (УФ-В) с длиной волны 290–320 нм из 7-дегидрохолестерина образуется превитамин D3, который затем подвергается термической изомеризации с образованием кальциферола. В швейцарском исследовании

было показано, что летом и весной, когда 22 % поверхности кожи не покрыто одеждой, за 10–15 минут пребывания на солнце у взрослых синтезируется 1000 МЕ витамина D [3]. Воздействие УФ-В-излучения повышает сывороточную концентрацию 25(OH)D на 6–16,8 нг/мл как у людей с дефицитом, так и с нормальным статусом витамина D. У людей, проводящих много времени на открытом воздухе, при переходе от зимних месяцев к летним концентрация 25(OH)D в крови увеличивается приблизительно на треть [4]. Однако эндогенный синтез зависит от множества факторов, включая географическое положение, время года, пигментацию кожи, время, проведенное на солнце, тип кожи, использование солнцезащитных средств и площадь открытой кожи. Географическая широта и время года являются базовыми факторами, влияющими на эндогенный синтез витамина. Зимой и осенью, учитывая, что поверхность открытой кожи сокращается до 8–10 %, адекватный синтез витамина D без риска солнечных ожогов часто недостижим, так как для этого может потребоваться до 6,5 ч пребывания на солнце [3]. Образование витамина D3 в коже не происходит на протяжении большей части 3–4 зимних месяцев севернее и южнее 40° [5].

Экзогенное поступление витамина D возможно из пищи, биологически активных добавок к пище или лекарственных препаратов. Натуральных пищевых источников витамина D крайне мало, к ним относятся печень рыб и морских животных, жирная морская рыба и некоторые грибы [6]. Во многих странах мира также действуют программы обязательного или добровольного обогащения витамином D отдельных групп пищевых продуктов: молока, масла, маргарина, хлопьев и др. [7]. Содержание витамина D в яйцах, молоке и выращенной рыбе напрямую зависит от того, применялось ли обогащение кормов и какая именно форма витамина D использовалась для обогащения [8].

Географически вся территория Российской Федерации расположена севернее 41° северной широты, что создает объективные трудности для адекватного синтеза витамина D в коже на протяжении года. Содержание витамина D в продуктах, полученных от сельскохозяйственных животных, птицы и рыбы, не регламентируется. В РФ отсутствует система обязательного обогащения пищевых продуктов витамином D. Витамин D встречается на регулярной основе только в отдельных категориях обогащенных продуктов для детского питания (молочные продукты, хлопья для завтраков). В связи с этим для жителей РФ на первое место выходит необходимость индивидуальной профилактики и коррекции гиповитаминоза D. Однако вопрос о том, что считать гиповитаминозом, остается дискуссионным.

Статус обеспеченности витамином D и нормы его потребления

За последние 30 лет несколько раз менялось отношение к тому, что считать нормальным статусом витамина D. С 1997 г. в качестве основного маркера обеспеченности витамином D используется определение содержания в сыворотке крови транспортной формы витамина D – 25-гидроксикальциферола (25(OH)D, кальцидиол) [5]. Концентрация 25(OH)D в сыворотке считается наилучшим индикатором,

поскольку она является достаточно стабильным показателем, отражающим сумму синтезируемого в коже витамина D и перорально принимаемых витаминов D2 и D3. В отличие от кальцидиола концентрации кальциферола и кальцитриола в крови зависят от действия множества факторов и не являются надежными индикаторами статуса витамина D.

Референсные границы «нормальной» концентрации 25(OH)D в крови многократно пересматривались. В 10-м издании Рекомендуемых норм потребления США от 1989 г. говорилось, что при обследовании больших групп здоровых людей среднее значение 25(OH)D колеблется ~ от 25 до 30 нг/мл [9]. В руководстве от 1997 г. нормальным диапазоном 25(OH)D в сыворотке считались значения от 10 до 55 нг/мл для всех половозрастных групп. Диапазон рассчитывался как средняя концентрация 25(OH)D $\pm$ 2 стандартных отклонения у группы здоровых людей, при этом нижняя граница нормы варьировалась от 8 до 15 нг/мл в зависимости от географического местоположения, где были получены образцы крови [5].

В 2011 году экспертным комитетом Института медицины (с 2015 г. – Национальная медицинская академия) США было принято решение, что люди подвержены риску дефицита витамина D при содержании 25(OH)D в сыворотке ниже 12 нг/мл, а некоторые, но не все, потенциально подвержены риску недостаточности при значениях 25(OH)D 12–20 нг/мл. Практически все люди получают достаточно витамина D при уровне 25(OH)D в сыворотке 20 нг/мл и выше, а значения 25(OH)D выше 30 нг/мл не связаны с повышенной пользой для здоровья [4]. Именно эти критерии используются для оценки статуса витамина D у детей. В 2016 г. были опубликованы Глобальные консенсусные рекомендации по профилактике и лечению алиментарного рахита, в которых были установлены пороговые значения для определения дефицита, недостаточности и достаточности витамина D у детей на значениях <12 нг/мл, 12–20 нг/мл и >20 нг/мл соответственно [10].

В начале XXI в. была выведена корреляция между концентрацией 25(OH)D и другими показателями, влияющими на обмен в костной ткани. Было показано, что усвоение кальция достигает максимума и выходит на плато при концентрации 25(OH)D 32 нг/мл и выше. При концентрации 25(OH)D 34,4 нг/мл абсорбция кальция на 65 % выше, чем при 20 нг/мл [11], что важно для профилактики остеопороза, особенно в пожилом возрасте. На основе полученных данных в 2011 г. были выпущены рекомендации американского Эндокринологического общества по оценке, лечению и профилактике дефицита витамина D. В этом документе было рекомендовано проводить скрининговое обследование лиц с риском дефицита витамина D и рассматривать концентрацию 25(OH)D выше 30 нг/мл как целевое значение, обеспечивающее максимальное воздействие витамина D на метаболизм кальция, костей и мышц, а также способное «иметь дополнительные преимущества для здоровья, снижая риск распространенных видов рака, аутоиммунных заболеваний, диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и инфекционных заболеваний». Тогда же было предложено использовать в качестве

критерия дефицита витамина D значение 25(OH)D ниже 20 нг/мл и трактовать как недостаточность витамина D значения 25(OH)D от 21 до 29 нг/мл [12]. За следующие десять лет эти рекомендации широко разошлись по миру и в той или иной степени были приняты большей частью медицинского сообщества [13, 14].

Важно понимать, что концентрация 25(OH)D отражает в первую очередь именно концентрацию промежуточной формы витамина D, образующуюся из кальциферола в печени под действием ферментов CYP2R1 и CYP27A1, имеющих разные аллели и работающих в комплексе с рядом микронутриентов (железо, магний, витамины группы B) [15, 16]. В связи с этим возникает ряд проблем.

Во-первых, низкая концентрация 25(OH)D не всегда означает, что в организм поступает недостаточно витамина D. Причина может заключаться в мальабсорбции, генетически обусловленной или вторичной низкой активности 25-гидроксилазы, а также в недостаточном содержании в организме микронутриентов, принимающих участие в синтезе 25(OH)D. Например, у детей с железодефицитной анемией наблюдается более высокая распространенность дефицита витамина D и значительная положительная корреляция между уровнем ферритина и уровнем 25(OH)D в сыворотке [17]. В исследовании Cheung MM. и соавт. (2022) у людей с избыточной массой тела и ожирением дополнительный прием магния повышал концентрацию 25(OH)D [18].

Во-вторых, высокая концентрация 25(OH)D не гарантирует какого-либо клинического эффекта, так как кальцидиол, так же, как и витамин D, не обладает самостоятельной биологической активностью. Образование активного кальцитриола не коррелирует напрямую с потреблением витамина D, строго контролируется гормональной системой и также зависит от полиморфизма генов 25(OH)D-1 α -гидроксилазы (CYP27B1) и обеспеченности витаминами и минералами. Даже при наличии очень низкой концентрации 25(OH)D в крови уровень кальцитриола может быть нормальным или даже повышенным в результате активации фермента 1 α -гидроксилазы. Помимо этого, клинический эффект может зависеть от полиморфизма генов рецепторов витамина D, функции почек, наличия воспаления и множества других факторов.

В связи с вышеизложенным оставался вопрос, можно ли использовать концентрацию 25(OH)D в качестве предиктора какого-либо профилактического или лечебного эффекта. Отражает ли низкий 25(OH)D в сыворотке причинно-следственную связь между недостаточным потреблением витамина D и развитием заболеваний, или наблюдаемые в многочисленных эпидемиологических исследованиях связи носят исключительно ассоциативный характер? [4]

По мере появления новых данных о роли витамина D в регуляции обмена кальция изменялось отношение к нормам физиологической потребности населения в витамине D. Известно, что безусловными клиническими симптомами дефицита витамина D являются рахит у детей и остеомалация у взрослых [4]. В 1969 г. Dent CE и Smith R. обнаружили при обследовании 7 взрослых британок, страдающих от остеомалации на фоне различных элиминационных диет, что те потребляли в среднем

меньше 1,75 мкг (70 МЕ) витамина D в день, а дополнительный прием небольшого количества витамина D приводил к улучшению усвоения кальция. На основании этого и других наблюдений за аналогичными пациентами было сделано предположение, что потребность взрослых в витамине D составляет ~2,5 мкг (100 МЕ) в день [19].

В 1980 и затем в 1989 г. взрослым старше 22–24 лет было рекомендовано получать в день 5 мкг (200 МЕ) витамина D, что рассматривалось как «щедрая рекомендуемая норма потребления», учитывая, что фактическое потребление витамина D в 1977–1978 гг. в США составляло в среднем 1,25–1,75 мкг/день [9]. В руководстве 1989 г. беременным, кормящим женщинам и людям в возрасте от 6 месяцев до 24 лет рекомендовалось получать 400 МЕ витамина D в сутки. В руководстве 1997 г. сохранились рекомендации по адекватному уровню потребления для трудоспособного населения (19–50 лет) на уровне 200 МЕ витамина D в день, но были увеличены рекомендуемые уровни потребления для людей старше 50 лет до 400–600 МЕ/д [5]. Тогда же был установлен верхний допустимый уровень потребления витамина D для взрослых на уровне 2000 МЕ/д, как не вызывающий гиперкальциемию при ежедневном приеме на протяжении 6 месяцев. С 2011 г. в США рекомендуемая норма потребления для мужчин и женщин составляет 600 МЕ, для лиц старше 70 лет – 800 МЕ в сутки [4].

Схожие нормы применялись и в отечественном здравоохранении. В «Нормах физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР» от 1982 и 1991 гг. суточная потребность в витамине D для взрослых была установлена на значении 100 МЕ, при беременности и кормлении грудью, а также при малом солнечном облучении (жители северных районов) – до 500 МЕ [20, 21]. В 2004 г. норма для взрослых была увеличена до 200 МЕ [22], в 2008 – до 400 МЕ до 60 лет и 600 МЕ для лиц старше 60 лет [23], в 2021 – до 600 МЕ у взрослых до 65 лет и до 800 МЕ для людей старше 65 лет в сутки [24].

Основываясь на величине 25(ОН)D в крови, гиповитаминоз D был признан одной из наиболее актуальных медицинских проблем в мире, широко распространенной среди людей всех климатогеографических зон, половозрастных и социально-экономических групп [25, 26]. По расчетам, недостаточность витамина D затрагивает почти половину населения земного шара, и около миллиарда человек имеют дефицит витамина D [27]. В России, по данным многоцентровых исследований, значение 25(ОН)D менее 30 нг/мл выявлялось у 69,14–72,1 % обследованных [28, 29].

Исходя из полученных данных, в общемировую практику начали активно внедряться меры по коррекции недостаточности и дефицита витамина D, которые привели в 2016 г. к созданию в РФ соответствующих клинических рекомендаций [30]. Для коррекции недостаточности и дефицита витамина D было предложено использовать высокие, абсолютно не физиологичные, курсовые дозы холекальциферола – 200000 и 400000 МЕ соответственно, разделенные на ежедневный, еженедельный или ежемесячный режим приема. Для поддержания уровней

витамина D выше 30 нг/мл предполагался прием витамина D по 1000–2000 МЕ ежедневно или 6000–14000 МЕ однократно в неделю.

Однако ввиду отсутствия крупных клинических исследований оставался открытым вопрос, может ли дополнительный прием витамина D и повышение концентрации 25(ОН)D до оптимальных величин (>30 нг/мл) снизить риск развития одного или многих заболеваний, а также повлиять на смертность при наличии острой или хронической патологии. Или дополнительный прием витамина D приведет только к повышению цифры в лабораторном анализе?

По результатам многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ) в 2024 г. Эндокринологическое общество выпустило новое руководство, в котором больше не рекомендует поддерживать целевой уровень 25(ОН)D 30 нг/мл и выше и не поддерживает ранее предложенные конкретные значения 25(ОН)D для определения достаточности, недостаточности и дефицита витамина D у здоровых людей [31]. Новое руководство предлагает отказаться от рутинного скрининга 25(ОН)D, в том числе у взрослых и детей с ожирением, с темным цветом кожи и во время беременности. Согласно заключению Эндокринологического общества «не было обнаружено никаких клинических доказательств в поддержку рутинного скрининга на 25(ОН)D среди населения в целом, а также среди людей с ожирением или смуглым цветом кожи, и не было никаких четких доказательств, определяющих оптимальный целевой уровень 25(ОН)D, необходимый для профилактики заболеваний в рассматриваемых группах населения». Рекомендация касается в целом здоровых людей, у которых нет других установленных показаний для тестирования на 25(ОН)D (например, гипокальциемии).

Профилактическое действие витамина D

По результатам крупных РКИ Эндокринологическое общество также пересмотрело свои ранее сделанные рекомендации, указав на то, что *прием витамина D выше текущей рекомендуемой нормы потребления здоровым взрослым людям до 75 лет, в том числе с ожирением и темным цветом кожи, не рекомендуется в связи с отсутствием убедительных данных о снижении риска заболеваний. Здоровым людям в возрасте 18–65 лет рекомендовано получать в день 600 МЕ, людям в возрасте 65–75 лет – 800 МЕ* [31].

Для людей, проживающих в странах, где обогащение продуктов питания витамином D не является обязательной практикой, для обеспечения базовой потребности необходимо использовать биологически активные добавки и другие специализированные продукты питания – источники витамина D.

Дополнительный прием витамина D в дозе, превышающей рекомендуемые нормы потребления, может быть рекомендован только четырем группам лиц: людям в возрасте 1–18 лет и старше 75 лет, беременным и лицам с предиабетом [31].

Новые рекомендации не применяются к людям с сопутствующими заболеваниями, которые отрицательно влияют на физиологию витамина D. К группам риска относятся

лица с мальабсорбцией (синдром короткого кишечника, желудочное шунтирование, воспалительные заболевания кишечника), с усиленным катаболизмом витамина D (прием определенных лекарств) и с повышенными потерями витамина D почками (нефротический синдром и т. п.).

Дети и подростки

У детей и подростков добавки витамина D способствуют профилактике алиментарного рахита и снижению риска острых респираторных заболеваний.

В соответствии с глобальными консенсусными рекомендациями для профилактики рахита и остеопении достаточно и рекомендуется получать витамин D в дозе 400 МЕ/д (10 мкг) всем детям от рождения до 12 месяцев независимо от способа вскармливания. Начиная с 12-го месяца и вплоть до старческого возраста необходимо получать не менее 600 МЕ/д (15 мкг) за счет диеты и/или добавок [10]. Эти международные рекомендации согласуются с принятыми в РФ нормами физиологической потребности в витамине D для детей в возрасте 0–1 год – 400 МЕ, с 1 до 18 лет – 600 МЕ в сутки [24].

При изучении 14 разных режимов дозирования витамина D, начатых в первые 6 недель жизни, было выявлено, что все схемы приема витамина с дозами ≥ 400 МЕ/д увеличивают среднюю концентрацию 25(OH)D по сравнению с отсутствием вмешательства и любые дозы ≥ 800 МЕ/д повышают риск гипервитаминоза D и гиперкальциемии [32].

Рутинное исследование крови на содержание 25(OH)D здоровым детям не рекомендуется, и, следовательно, для этой группы населения не установлено конкретного порогового значения 25(OH)D для приема добавок витамина D. Кокрейновский обзор от 2010 г. показал, что добавки витамина D у здоровых детей с нормальным уровнем витамина D не влияют на плотность костей, но могут быть клинически полезны у детей с дефицитом [33]. Схожие результаты наблюдались в метаанализе 11 РКИ у детей и подростков 1–19 лет. Дополнительный прием добавок витамина D в течение года не оказывал существенного влияния на минеральную плотность костной ткани у здоровых детей при отсутствии серьезного исходного дефицита. Исследования включали в основном белокожих девушек в постпубертатном возрасте со средним исходным уровнем 25(OH)D 14,5 нг/мл, поэтому результаты не применимы к тем, у кого исходный уровень 25(OH)D выходит за пределы изучаемого диапазона или у кого наблюдается симптоматический дефицит витамина D (рахит) [34].

Дополнительный прием более высоких доз витамина D в возрасте старше 12 месяцев необходимо назначать детям с симптоматическим дефицитом витамина D в анамнезе, требующим лечения, а также детям и взрослым, относящимся к группам высокого риска дефицита витамина D, имеющим факторы или состояния, которые снижают синтез или потребление витамина D. При выявлении симптомов алиментарного рахита минимальная лечебная доза витамина D составляет 2000 МЕ/д, назначаемая не менее чем на 3 месяца, а также необходимо обеспечить поступление с пищей или добавками кальция в дозе 500 мг в день независимо от возраста или веса [10].

Механизмы противовоспалительного и иммуномодулирующего действия витамина D хорошо изучены, и в клинических исследованиях доказана его эффективность в отношении предупреждения инфекций дыхательных путей у детей. В опубликованном в 2021 г. метаанализе исследований, посвященных профилактическому действию добавок витамина D в отношении ОРЗ, в подгрупповом анализе было показано, что витамин D снижает риск развития ОРЗ именно в детской возрастной группе (от 1 до 16 лет). Витамин D наиболее эффективно действовал при ежедневном приеме на протяжении до 12 месяцев в суточных дозах, эквивалентных 400–1000 МЕ [35]. В анализе Wang CH. статистически значимый профилактический эффект наблюдался в группе до 7 лет при приеме витамина D в дозе от 400 до 1200 МЕ/д [36]. Вместе с тем большинство исследований, оценивающих эффективность витамина D в лечении уже развившейся инфекции нижних дыхательных путей у детей, не выявили однозначного положительного клинического эффекта, включая сокращение продолжительности госпитализации [37].

Влияние витамина D на другие показатели заболеваемости у детей неоднозначные. Отдельные исследования указывают на положительный эффект от приема добавок витамина D при синдроме дефицита внимания и гиперактивности [38], атопическом дерматите [39] и других аллергических состояниях [40]. Хотя недавний обновленный Кокрейновский обзор не нашел доказательств, подтверждающих эффективность добавок витамина D в снижении риска обострений или улучшении контроля астмы ни у детей, ни у взрослых [41].

При обследовании детей и подростков с избыточным весом/ожирением было показано, что витамин D в дозе >4000 МЕ/д снижал индекс НОМА-IR (MD: -0,74; 95 % ДИ: от -1,45 до -0,04) и С-реактивный белок (СРБ) (MD: -18,99; 95 % ДИ: от -21,60 до -16,38), действуя сильнее, чем плацебо и более низкие дозы витамина D [42]. Вместе с тем влияние добавок витамина D на антропометрические показатели у детей с избыточной массой тела и ожирением неоднозначно. Предполагают, что добавление витамина D может привести к увеличению массы тела, но снижению ИМТ у детей и подростков, предположительно, за счет увеличения роста скелета. Для получения более определенных доказательств в этом отношении необходимы длительные высококачественные РКИ [43].

Таким образом, детям и подросткам необходимо регулярно получать витамин D в физиологическом количестве (400–600 МЕ/д) для профилактики рахита и немного более высокие дозировки (до 1000–1200 МЕ/д) для профилактики ОРЗ курсами не более 12 месяцев. При невозможности получения необходимого количества витамина D из натуральных продуктов питания для оптимизации рациона необходимо использовать специализированные продукты питания для детей или биологически активные добавки к пище – источники витамина D.

Беременные

Тестирование на содержание 25(OH)D во время беременности не показано, так как в ходе клинических исследований не удалось установить концентрации 25(OH)D,

которые обеспечивают преимущества для исхода беременности. Руководство Эндокринологического общества предлагает отказаться от рутинного измерения 25(ОН)D у здоровых беременных для принятия решений о приеме витамина D и определения дозировки витамина D [31].

Добавки витамина D потенциально могут оказывать положительное влияние на течение беременности и родов, однако результаты неоднородны и зависят от множества факторов, включая время начала приема витамина D, режим дозирования и исходное состояние женщины.

В обзоре AlSubai A. по результатам 10 РКИ и 24 наблюдательных исследований была установлена связь между низким статусом витамина D и повышенным риском развития преэклампсии. Концентрации 25(ОН)D <10 нг/мл, <20 нг/мл и <30 нг/мл были ассоциированы с повышенным в 4,3, 1,7 и 1,6 раза риском развития преэклампсии соответственно (ОР: 4,30; 95 % ДИ: 2,57–7,18; $p < 0,00001$), (ОР: 1,71; 95 % ДИ: 1,27–2,32; $p = 0,0005$) и (ОР: 1,61; 95 % ДИ: 1,21–2,16; $p = 0,001$) [44].

При анализе 16 систематических обзоров и метаанализов, включавших 250569 женщин, прием добавок витамина D во время беременности способствовал увеличению массы тела новорожденных и снижал риск гестационного диабета, преэклампсии, выкидыша, эмбриональной и неонатальной смертности, а также вероятности появления синдрома дефицита внимания и гиперактивности и расстройства аутистического спектра у детей. У женщин с гестационным сахарным диабетом добавки витамина D во время беременности снижали риск гипербилирубинемии у матери, многоводия, макросомии, дистресса плода и госпитализации новорожденного. Авторы отметили, что в отношении разных эффектов могут потребоваться разные дозы витамина D. Так, прием витамина D в дозе >2000 МЕ/д снижал риск развития ГСД по сравнению с приемом более низких доз (≤ 2000 МЕ/день) (ОР: 0,7; 95 % ДИ: 0,51–0,95). В то же время прием витамина D в дозе ≤ 2000 МЕ/д снижал риск преэклампсии по сравнению с плацебо (ОР: 0,29; 95 % ДИ: 0,09–0,95). Для снижения риска преждевременных родов, эмбриональной и неонатальной смертности достаточно принимать витамин D в низких дозах (>400 МЕ/д) [45].

В кокрейновском метаанализе 30 исследований ($n = 7033$ женщины) от 2019 г. также был сделан вывод о том, что добавление беременным женщинам витамина D, вероятно, снижает риск преэклампсии, гестационного диабета и рождения маловесного ребенка [46].

Однако обновленный в 2024 г. Кокрейнровский обзор перевел 20 из этих 30 исследований в «ожидающие классификации» после оценки достоверности и еще одно исследование было исключено. Был сделан вывод о том, что доказательства положительного влияния витамина D в отношении профилактики преэклампсии, гестационного диабета, преждевременных родов и заболеваний почек крайне неопределенные. Метаанализ данных 8 исследований ($n = 2313$ беременных) показал, что витамин D может способствовать снижению риска развития преэклампсии на 47 % (ОР: 0,53; 95 % ДИ: 0,21–1,33), гестационного диабета также на 47 % (ОР: 0,53; 95 % ДИ: 0,03–8,28), преждевременных родов (<37 недель) – на 24 % (ОР: 0,76;

95 % ДИ: 0,25–2,33), нефритического синдрома – на 83 % (ОР: 0,17; 95 % ДИ: 0,01–4,06), однако все эти результаты были статистически недостоверными. Также в одном исследовании сообщалось о том, что прием витамина D может снизить риск тяжелого послеродового кровотечения у матери, что нуждается в дальнейшем подтверждении. Влияние добавок витамина D на массу тела ребенка при рождении также неоднозначно. Несмотря на то что в метаанализе было показано снижение риска рождения детей с низкой массой тела (ОР: 0,69; 95 % ДИ: 0,44–1,08), верхняя граница доверительного интервала предполагает, что нельзя исключать увеличение такого риска [47].

Влияние приема добавок витамина D во время беременности на состояние ребенка изучалось также в обзоре 23 исследований с 5390 женщинами. Было показано увеличение длины тела ребенка при рождении (MD: 0,14; 95 % ДИ: 0,04–0,24; $I^2 = 24\%$; $p = 0,005$) и более высокая концентрация 25(ОН)D в пуповинной крови (MD: 48,74; 95 % ДИ: 8,47–89,01; $I^2 = 100\%$; $p = 0,02$). При подгрупповом анализе было показано, что сильнее всего на длину новорожденного влияет прием витамина D в дозах ≤ 1000 МЕ/д и ≥ 4001 МЕ/д, а также прием витамина D в третьем триместре. Добавление витамина D во втором триместре было ассоциировано с увеличением массы тела новорожденного [48].

Согласно Национальной программе по коррекции недостаточности витамина D у детей и подростков Российской Федерации с целью антенатальной профилактики дефицита витамина D всем женщинам назначается по 2000 МЕ в течение всей беременности вне зависимости от срока гестации [49]. Однако метаанализ, посвященный оценке влияния приема добавок витамина D во время беременности на минеральную плотность костной ткани (МПК) у потомства, сделал вывод о недостаточном количестве РКИ и их непоследовательности по методологии и результатам, хотя и предположил, что прием умеренной или высокой дозы витамина D во время беременности может повысить МПК у детей в дошкольном возрасте [50].

В Российских клинических рекомендациях по ведению нормальной беременности для снижения риска акушерских осложнений рекомендовано назначать витамин D только беременным из групп высокого риска. Им показан пероральный прием холекальциферола как монопрепарата или в составе витаминно-минеральных комплексов в дозе 500 МЕ в 1–2-м триместре и 1000 МЕ/д с 28-й недели до конца беременности с целью профилактики дефицита витамина D. К группе высокого риска гиповитаминоза витамина D относятся женщины с темной кожей, витилиго, имеющие ограничения пребывания на солнце, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, с недостаточным питанием, ожирением, анемией или диабетом. В группе низкого риска гиповитаминоза витамина D его назначение не снижает риск развития преэклампсии, задержки роста плода и ГСД [51].

Таким образом, единой позиции в отношении оптимальных доз и режима приема витамина D во время беременности для профилактики осложнений у беременной, плода или ребенка в постнатальном периоде не существует. Учитывая, что физиологическая потребность

в витамине D женщины во время беременности и лактации составляет 600 МЕ в день [24], это количество может быть рекомендовано дополнительно всем беременным женщинам в составе БАД к пище или специализированных продуктов для питания беременных и кормящих женщин. Считается, что это обеспечит адекватное содержание 25(ОН)D у матери, особенно у женщин с риском дефицита, для предотвращения повышения уровня щелочной фосфатазы в пуповинной крови, увеличения размера родничка, неонатальной гипокальциемии и врожденного рахита, а также для улучшения формирования зубной эмали [14]. В метаанализе Эндокринологического общества статистически достоверного профилактического эффекта от приема более высоких доз витамина D выявлено не было. Однако, оценив умеренную пользу и минимальный вред, группа экспертов пришла к выводу, что баланс между желательными и нежелательными эффектами, вероятно, благоприятствует эмпирическому добавлению витамина D. Беременным был рекомендован дополнительный прием витамина D для снижения риска преэклампсии, внутриутробной смертности, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела для гестационного возраста и неонатальной смертности. В клинических исследованиях, включенных в систематический обзор, дозировки витамина D варьировались от 600 МЕ до 5000 МЕ в суточном эквиваленте, обычно принимаемые ежедневно или еженедельно. Оценочное средневзвешенное значение принимаемого витамина D составило ~2500 МЕ в день [31].

Смертность

Потребность в витамине D увеличивается в старшей возрастной группе, достигая максимума к 75 годам. К факторам, способствующим развитию дефицита витамина D в старшей возрастной группе, относятся снижение синтеза витамина D в коже, уменьшение потребления пищевых источников витамина и увеличение распространенности сопутствующих заболеваний. Предполагают, что в старческом возрасте дополнительный прием витамина D потенциально может снижать смертность. В статистическом анализе Эндокринологического общества было показано снижение смертности на 4 % (ОР: 0,96; 95 % ДИ: 0,93–1,00), с предполагаемой абсолютной величиной эффекта на 6 смертей меньше на 1000 человек (от 11 меньше до 0 больше). Анализ подгрупп не выявил различий в зависимости от пола, приема кальция, дозы витамина D (высокая против стандартной) или условий проживания. При ограничении анализа исследованиями, которые включали самостоятельно проживающих пожилых людей, наблюдалось схожее снижение смертности (ОР: 0,95; 95 % ДИ: 0,90–0,99). Среди участников исследования с низким статусом витамина D (<20 нг/мл) результаты соответствовали результатам, наблюдаемым в более широкой популяции (ОР смертности: 0,88; 95 % ДИ: 0,46–1,67). Витамин D предпочтительнее принимать ежедневно в невысоких дозах, чем периодически болюсно. В клинических исследованиях, в которых сообщалось о положительном влиянии, дозировка витамина D

варьировала от 400 до 3333 МЕ в суточном эквиваленте. Оценочное средневзвешенное значение составило ~900 МЕ в день, при этом во многих исследованиях участникам разрешалось продолжать принимать собственные добавки, включающие до 800 МЕ витамина D в день. Достоверного влияния витамина D на другие показатели заболеваемости и смертности в руководстве Эндокринологического общества выявлено не было [31].

Приведенные выше данные коррелируют с результатами Кокрейновского обзора 2014 г. В нем были проанализированы результаты 56 исследований, включивших 95286 участников в возрасте от 18 до 107 лет, принимавших добавки витамина D в среднем в течение 4,4 года. Авторами было сделано предположение о том, что прием витамина D3 способствует снижению смертности от всех причин (ОР: 0,94; 95 % ДИ: 0,91–0,98; $p=0,002$; $I^2=0\%$) и смертности от рака (ОР: 0,88; 95 % ДИ: 0,78–0,98; $p=0,02$; $I^2=0\%$), в то время как другие формы витамина D (D2, альфакальцидол и кальцитриол) не оказали значительного влияния на смертность. Не было обнаружено существенных различий во влиянии на смертность витамина D3 в дозах менее 800 и более 800 МЕ/д [52].

В ряде наблюдательных исследований было показано, что зависимость между показателями общей смертности и концентрацией 25(ОН)D в сыворотке носит U-образный характер [53, 54]. При этом в крупнейшем датском исследовании CopD Study с 247574 участниками наименьшие показатели смертности наблюдались при значениях 25(ОН)D 20–24 нг/мл [55]. В исследовании NHANES (2007–2016 гг.) среди 11119 взрослых участников 50–79 лет более высокая смертность от всех причин была ассоциирована с концентрацией 25(ОН)D ниже 20 нг/мл, но не различалась в группах участников с 25(ОН)D 20–30 нг/мл и >30 нг/мл [56].

В метаанализе данных 4 РКИ по ежемесячному приему больших доз витамина D3 (>800 МЕ в суточном эквиваленте на протяжении 0,5–5 лет) было показано, что такой режим значительно повышает концентрацию 25(ОН)D в сыворотке к 6-му месяцу и в дальнейшем позволяет поддерживать ее выше 30 нг/мл. Однако он не снижал смертность от всех причин (ОР: 0,95; 95 % ДИ: 0,87–1,04), риск падений (ОР: 1,02; 95 % ДИ: 0,98–1,05) и переломов (ОР: 0,95; 95 % ДИ: 0,87–1,04) [57].

Был проведен метаанализ данных 80 РКИ, включавших 82210 участников, получавших добавки витамина D, и 80921, получавших плацебо или не получавших терапии. Возраст участников варьировал от 36,7 до 85,2 года (в среднем, 66,1 года), большая часть (68,6 %) были женщинами, среднее время приема составило 2,2 года. В этом возрастном диапазоне прием добавок витамина D приводил к небольшому, но статистически достоверному снижению смертности от всех причин (ОР: 0,95; 95 % ДИ: 0,91–0,99; $p=0,013$), предположительно, за счет снижения смертности от несердечно-сосудистых заболеваний. Прием добавок витамина D не снижал риск развития сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта, инсульта, сердечной недостаточности) или смерти от ССЗ [58]. В метаанализ были включены исследования, в которых

применялись разные дозы и разные формы витамина D (D3, D2, альфакальцидол и кальцитриол), что создает трудности для интерпретации результатов и разработки рекомендаций по приему витамина D для снижения смертности.

В самом крупном на данный момент метаанализе, объединившем 116 РКИ с 149 865 участниками, прием добавок витамина D был ассоциирован со снижением смертности от рака органов дыхания (ОР: 0,56; 95 % ДИ: 0,33–0,96), смертности от всех причин у пациентов с COVID-19 (ОР: 0,54; 95 % ДИ: 0,33–0,88) или с заболеваниями печени (ОР: 0,64; 95 % ДИ: 0,50–0,81), особенно циррозом. В популяции в целом, а также при таких состояниях, как хроническая болезнь почек, критические состояния, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, сепсис, СД 2 типа, значимой связи между витамином D и смертностью от всех причин обнаружено не было. Авторами был сделан вывод о том, что гипотеза о снижении смертности при приеме витамина D требует дальнейшего изучения. Также было указано, что в отдельных исследованиях высокие дозы витамина D повышали риск переломов и падений, комбинация с кальцием приводила к повышению риска образования камней в почках, а высокий уровень 25(ОН)D в сыворотке был ассоциирован с раком простаты, раком поджелудочной железы и смертностью от всех причин [59].

Снижение смертности от онкологических заболеваний на 12 % было показано в метаанализе Kuznia S. и соавт. при ежедневном приеме витамина D3, в то время как болюсный прием больших доз витамина D не оказывал положительного действия. У пациентов, получавших витамин D ежедневно, наиболее выраженные результаты наблюдались в возрастной группе старше 70 лет (ОР: 0,83; 95 % ДИ: 0,77–0,98) и у тех людей, кто принимал витамин D до постановки диагноза рака (ОР: 0,87; 95 % ДИ: 0,69–0,99). При ежедневном приеме дозы менее 1000 МЕ/д и 1000–2000 МЕ/д показали одинаковую эффективность [60]. Вместе с тем прием добавок витамина D не снижает риск возникновения онкологических заболеваний (ОР: 0,96; 95 % ДИ: 0,86–1,07; $p=0,46$; $I^2=31\%$), как было показано еще в одном метаанализе 10 РКИ с 79 055 участниками [61]. На профилактическую эффективность витамина D может оказывать влияние масса тела пациента. В метаанализе Keum N. (2022) снижение онкологической заболеваемости было выявлено только при ежедневном приеме витамина D у людей с нормальной массой тела [62].

Падения и переломы

Остеопоротические переломы, в первую очередь в результате падений, являются одной из основных причин инвалидизации и преждевременной смерти пожилых людей. Стремление нормализовать обмен кальция и состояние костной ткани лежали в основе изменения референсных границ 25(ОН)D и норм физиологической потребности витамина D. За прошедшие годы была доказана важная роль витамина D в регуляции состояния опорно-двигательного

аппарата и нервно-мышечной передачи, однако вопрос о профилактическом и лечебном действии витамина D в отношении падений и переломов остается дискуссионным. Одной из главных проблем при этом остается выбор оптимального режима дозирования.

В метаанализе 35 РКИ с участием 58 937 человек в возрасте 59–89 лет добавки витамина D в дозе 800–1000 МЕ/д продемонстрировали способность снижать риск падений по сравнению с плацебо или отсутствием вмешательства на 15 % (ОР: 0,85; 95 % ДИ: 0,74–0,95). В этой дозе витамин D, принимаемый монокомпонентно или в сочетании с кальцием, сильнее предупреждал падения, чем монопрепараты кальция. Высокие дозы (>1000 МЕ/д), напротив, повышали риск падений по сравнению с 800–1000 МЕ/д витамина D. При подгрупповом анализе ежедневный прием 800–1000 МЕ/д витамина D был связан со снижением риска падений на 22 % (ОР: 0,78; 95 % ДИ: 0,64–0,92), тогда как периодический прием витамина D не оказывал профилактического эффекта. Кроме того, 800–1000 МЕ/д витамина D статистически значимо снижали риск падений у пожилых людей с 25(ОН)D ≤ 20 нг/мл (ОР: 0,69; 95 % ДИ: 0,52–0,86), но не при более высоких исходных значениях 25(ОН)D [63].

В метаанализе Wei FL. (2022) прием витамина D в дозе 700–2000 МЕ/д был связан с более низким риском падения среди пожилых людей, в отличие от плацебо и более низких доз витамина D (<700 МЕ/д). Подгрупповой анализ показал, что статистически значимый профилактический эффект достигается только у людей старше 80 лет, при ежедневном режиме дозирования, приеме витамина D менее 12 месяцев и при его сочетании с кальцием (500–1200 мг/д) [64].

Влияние добавок витамина D в отношении профилактики переломов изучалось в большом количестве исследований. Один из последних метаанализов объединил результаты 7 РКИ ($n=12\,620$), в которых люди старше 65 лет ежедневно получали 800 МЕ витамина D3 в сочетании с кальцием. Метаанализ данных показал снижение риска развития перелома шейки бедра (ОШ: 0,75; 95 % ДИ: 0,64–0,87; $p=0,0003$) и невертебральных переломов (ОШ: 0,80; 95 % ДИ: 0,72–0,89; $p<0,0001$). Витамин D был наиболее эффективен при ежедневном приеме в комбинации с 1200 мг/д кальция ($n=5676$ участников; ОШ: 0,69; 95 % ДИ: 0,58–0,82; $p<0,0001$) по сравнению с 1000 мг/д кальция ($n=6555$, ОШ: 1,08; 95 % ДИ: 0,74–1,56; $p=0,70$). Вместе с тем прием добавок витамина D3 и кальция не оказал достоверного влияния на МПК шейки бедра [65].

Еще в одном обзоре оценивались результаты 7 РКИ с 71 899 здоровых людей (51,2 % женщины) в возрасте 60 лет и старше, исходно не имевших костной патологии, включая остеопороз. При сравнении с плацебо добавки витамина D в дозе, превышающей 800 МЕ/д, не снижали общую частоту переломов (ОР: 1,03; 95 % ДИ: 0,93–1,14; $p=0,56$; $I^2=58\%$), частоту падений, невертебральных или остеопоротических переломов у пожилых здоровых людей, но, напротив, увеличивали частоту переломов шейки бедра у пожилых здоровых женщин (ОР: 1,34; 95 % ДИ:

1,06–1,70; $p=0,01$; $I^2=0\%$) [66]. Большая часть участников (78,2%) получали витамин D в дозе, превышающей 1500 МЕ/д. При сравнении доз менее 1500 МЕ/д и более 1500 МЕ/д различия в отношении переломов не выявлялось [67]. Авторы метаанализа предлагают воздержаться от назначения высоких прерывистых доз витамина D без кальция людям от 60 лет и старше с неизвестной концентрацией витамина D в сыворотке или статусом остеопороза и недостаточным потреблением кальция.

Прием витамина D в дозе, эквивалентной 2000 МЕ/д, изучался в трех крупных долгосрочных РКИ: австралийском исследовании D-Health (21 315 участников 60–84 лет) [68], американском VITAL (25 871 участников, средний возраст 67,1 года) [69] и европейском исследовании DO-HEALTH (2157 женщин и мужчин ≥ 70 лет) [70]. Несмотря на положительное влияние на величину 25(ОН)D в сыворотке, ни ежемесячный прием 60 000 МЕ витамина D, ни ежедневный прием 2000 МЕ в день на протяжении 3–5 лет не оказывали достоверного влияния на частоту падений или переломов [71]. В метаанализе Ostry T. (2023) прием добавок витамина D также не показал положительного влияния в отношении снижения частоты падений и переломов среди пожилых людей, независимо от дозы (<2000 МЕ/д против 2000–4000 МЕ/д) [72].

Физическая работоспособность и когнитивные способности

При анализе действия витамина D в среднесуточной дозе 2000 МЕ/д ни ежемесячный, ни ежедневный длительный прием не улучшал физическую работоспособность у исходно здоровых пожилых людей [71]. Добавки витамина D также не влияют на симптомы саркопении и могут ухудшить некоторые аспекты физической работоспособности [73].

Метаанализ 24 исследований с участием 7557 человек в возрасте 21,45–85,5 года (ср. возраст 65,21 года; 78,54% женщины) показал, что дополнительный прием витамина D оказывает небольшое, но статистически значимое положительное влияние на когнитивные способности [74]. У пожилых людей прием добавок витамина D в дозе 800 МЕ/д на протяжении года способствовал улучшению когнитивных функций, памяти и внимания при легких когнитивных нарушениях [75] и при болезни Альцгеймера [76]. Более высокие дозы (≥ 1200 МЕ/д) не показали положительного влияния на когнитивные функции ни у здоровых пожилых людей [77, 78], ни у людей с легкими когнитивными нарушениями [79].

Люди с нарушениями углеводного обмена

Эндокринологическое общество рекомендует людям с предиабетом (нарушенная гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, повышенный гликированный гемоглобин [HbA1c]) наряду с изменением образа жизни дополнительный прием витамина D с целью снижения риска развития сахарного диабета 2 типа. При этом оптимальные дозы витамина D для рассматриваемых групп населения остаются неясными, так как в проведенных

исследованиях дозировки витамина D варьировались от 842 до 7543 МЕ в суточном эквиваленте. Оценочное средневзвешенное значение составило приблизительно 3500 МЕ в день. Участникам некоторых испытаний разрешалось продолжать принимать обычные добавки, включая до 1000 МЕ витамина D в день [31].

В метаанализе 8 исследований с 4896 пациентами с предиабетом добавки витамина D значительно снижали риск развития СД2 (ОР: 0,89; 95% ДИ: 0,80–0,99; $I^2=0\%$). Эффект наблюдался только у людей без ожирения (ИМТ <30 кг/м²) (ОР: 0,73; 95% ДИ: 0,57–0,92). Добавки витамина D увеличили частоту возврата предиабета в нормогликемию (ОР: 1,48; 95% ДИ: 1,14–1,92; $I^2=0\%$) [80].

У пациентов с СД 2 дополнительный прием способствует улучшению углеводного обмена. Метаанализ 39 РКИ с участием 2982 пациентов продемонстрировал снижение концентрации глюкозы (WMD: -0,49; 95% ДИ: от -0,69 до -0,28 ммоль/л) и инсулина натощак (WMD: -1,31; 95% ДИ: от -2,06 до -0,56 мкМЕ/мл), гликированного гемоглобина HbA1c (WMD: -0,30%; 95% ДИ: от -0,43 до -0,18) и индекса HOMA-IR (WMD: -0,39; 95% ДИ: от -0,64 до -0,14). Эффект был особенно выражен, когда витамин D принимался в краткосрочной (≤ 3 месяцев) высокой (>2000 МЕ/д) дозировке пациентами с дефицитом витамина D (25(ОН)D <20 нг/мл), имеющими избыточную массу тела или с исходным уровнем HbA1c $\geq 8\%$ [81].

Витамин D также способствует улучшению липидного спектра у пациентов с СД2. Метаанализ 20 РКИ ($n=1711$) показал повышение концентрации ЛПВП в сыворотке (MD: 1,63 мг/дл; 95% ДИ: 0,19–3,08; $p=0,03$) и снижение триглицеридов (MD: -8,56 мг/дл; 95% ДИ: -15,23–1,89; $p=0,01$) на фоне приема витамина D без существенного изменения концентрации ЛПНП и общего холестерина. Наиболее выраженное улучшение липидного профиля наблюдалось в группах, где использовались высокие дозы витамина D (≥ 5000 МЕ/д), непродолжительное время приема (<24 недель), у пациентов с индексом массы тела <30 кг/м² и с исходной концентрацией 25(ОН)D ≥ 20 нг/мл [82].

Еще один обзор наряду с улучшением углеводного и липидного обмена показал способность добавок витамина D незначительно снижать величину систолического артериального давления (SMD: -0,06; 95% ДИ: -0,16 – -0,05; $I^2: 39,63\%$; $p=0,23$) у пациентов с СД2 [83].

Необходимо отметить, что положительное влияние добавок витамина D на метаболизм выявлено и при стационарном сахарном диабете. Дополнительный прием 400–1000 МЕ/д витамина D и 800–1000 мг кальция способствовал снижению уровня глюкозы в плазме натощак (SMD: -0,67; 95% ДИ: -0,93 до -0,41; $p<0,00001$), инсулина в плазме (SMD: -1,09; 95% ДИ: -1,89 до -0,29; $p=0,007$) и ЛПНП (SMD: -0,35; 95% ДИ: -0,63 до -0,06; $p=0,02$) [84].

У пациентов с сахарным диабетом, осложненным диабетической стопой, дополнительный прием витамина D ускоряет заживление язв за счет улучшения углеводного обмена, подавления воспаления и окислительного стресса. В метаанализ вошли результаты 7 исследований с участием 580 пациентов [85].

Интересно, что при оценке зависимости между статусом витамина D и смертностью у пациентов с СД 2 типа также было показано, что она носит U-характер. Самые низкие показатели смертности от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдались при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови около 24 нг/мл. При этом прием добавок с витамином D не снижал риск смерти от всех причин (ОР: 0,96; 95 % ДИ: 0,79–1,16) или показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [86].

Таким образом, людям с нарушениями углеводного обмена могут потребоваться более высокие, лечебные, дозы витамина D для замедления прогрессирования заболевания и/или улучшения метаболических показателей. Вопрос о конкретных дозах и длительности приема должен решаться индивидуально.

Соматическая заболеваемость

Добавки витамина D не снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, их осложнений или смертности от ССЗ. По данным 29 рандомизированных клинических исследований, объединивших более 134 000 человек, дополнительный прием витамина D не снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ОР: 0,99; 95 % ДИ: 0,95–1,03; $p=0,77$; $I^2=0\%$) и смертность от них (ОР: 0,97; 95 % ДИ: 0,90–1,05; $p=0,72$; $I^2=0\%$) по сравнению с плацебо [87]. Аналогичные данные получены в метаанализе 36 РКИ, включающих 493 389 участников. Прием добавок витамина D не снижал риск сердечно-сосудистой смертности (ОР: 1,01; 95 % ДИ: 0,94–1,08; $p=0,80$), инсульта или cerebrovasкулярных событий (ОР: 1,03; 95 % ДИ: 0,95–1,11; $p=0,48$), инфаркта миокарда (ОР: 0,98; 95 % ДИ: 0,91–1,06; $p=0,65$), cerebrovasкулярной смертности (ОР: 1,00; 95 % ДИ: 0,68–1,46; $p=0,99$), аритмий (ОР: 0,98; 95 % ДИ: 0,66–1,44; $p=0,90$), а также геморрагического или ишемического инсульта [88]. Эти данные подтверждают результаты и предшествующих метаанализов [89, 90].

В отличие от детей у людей старше 50 лет добавки витамина D не снижают риск развития ОРЗ, независимо от исходной концентрации 25(OH)D, режима дозирования и состояния участников [91]. Добавки витамина D также не облегчают симптомы депрессии у пожилых людей [92], не оказывают существенного влияния на обмен веществ или состояние печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [93] и неэффективны при ХОБЛ [94].

Лечебные дозы витамина D

Как уже было показано, в большинстве долгосрочных клинических исследований прием больших доз витамина D не приводил к значительному снижению заболеваемости и смертности. Однако в краткосрочных исследованиях, в первую очередь у пациентов, находящихся в критических состояниях, были получены иные результаты.

Метаанализ 16 РКИ с 2449 тяжелооболеченными пациентами продемонстрировал положительное влияние больших доз витамина D (300 000–540 000 МЕ и больше), вводимых однократно или в течение короткого промежутка времени. Прием витамина D снижал общую

смертность (ОР: 0,78; 95 % ДИ: 0,62–0,97; $p=0,03$; $I^2=30\%$), сокращал продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (средняя разница – 3,13 дня; 95 % ДИ: от -5,36 до -0,89; $n=1250$; $p=0,006$; $I^2=70\%$) и искусственной вентиляции легких (средняя разница – 5,07 дня; 95 % ДИ: от -7,42 до -2,73; $n=572$; $p<0,0001$; $I^2=54\%$). У этой группы пациентов парентеральное введение витамина действовало эффективнее, чем энтеральный прием [95].

Метаанализ 10 исследований показал, что однократная высокая (100 000 МЕ) доза витамина D3 может принести пользу пациентам в возрасте 50–85 лет, находящимся в отделениях интенсивной терапии, и пациентам с раком кожи в стадии ремиссии [96]. У пациентов с сепсисом прием витамина D сокращал продолжительность искусственной вентиляции легких и пребывания в отделении интенсивной терапии, не влияя на смертность [97].

Лечебные дозы витамина D широко применялись во время пандемии COVID-19 у пациентов с тяжелым течением инфекции. Метаанализ данных 21 исследования с участием 4553 человек показал улучшение клинических результатов на фоне приема витамина D за счет снижения смертности и частоты госпитализаций в отделение интенсивной терапии. Показатели смертности снижались на 28 % (ОР: 0,72; 95 % ДИ: 0,54–0,94; $I^2=54\%$; $p=0,02$), частота госпитализации в отделение интенсивной терапии – на 42 % (ОР: 0,58; 95 % ДИ: 0,38–0,88; $I^2=74\%$; $p=0,01$). Наибольшая эффективность наблюдалась при непрерывном, а не однократном приеме витамина D с общей дозой менее 100 000 МЕ в течение 14 дней, а также среди пациентов с исходно низким статусом витамина D (25(OH)D <30 нг/мл) [98]. Необходимо также отметить, что прием витамина D в дозе более 100 000 МЕ, однократный или суммарный за счет ежедневного приема ≥ 10000 МЕ, безопасен и хорошо переносится, но нецелесообразен, так как он не улучшает клинические результаты у больных с коронавирусной инфекцией [99].

Гипервитаминоз D и побочные эффекты

Гипервитаминоз D не встречается в природе в естественных условиях, так как натуральных пищевых источников витамина D крайне мало, а эндогенный синтез не приводит к чрезмерному образованию активной формы витамина D даже в условиях избыточной инсоляции. Клиническая картина гипервитаминоза была смоделирована на животных за счет использования больших доз синтетического витамина D3, а позднее наблюдалась в педиатрической практике при неправильно проводимой профилактике рахита. Острый гипервитаминоз D приводит к гиперкальциемии, судорогам, диспепсии, а при длительном применении – к кальцификации мягких тканей и, как следствие, к повреждению почек и сердечно-сосудистой системы [4]. Допустимая максимальная суточная доза потребления витамина D составляет 4000 МЕ/д [100]. В РФ в составе специализированных пищевых продуктов и БАД к пище разрешено использовать не более 600 МЕ витамина D [101].

Длительный прием витамина D в высоких дозировках может иметь как пользу, так и риски для организма. Хотя витамин D играет важную роль в поддержании здоровья, длительный прием высоких доз витамина D может быть связан с рядом нежелательных последствий, включая гиперкальциемию, токсичность, увеличенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и возможный риск развития рака (поджелудочной железы). Однако данные по этому вопросу все еще противоречивы и требуются дополнительные исследования для более точного определения возможной связи. При назначении высоких доз витамина D необходимо тщательно взвешивать пользу и риск, а также учитывать индивидуальные особенности пациента. Дополнительные исследования требуются для более точного определения оптимальных доз витамина D для различных групп пациентов.

Влияние добавок витамина D на образование камней в почках тесно связано с влиянием на метаболизм кальция и гормональным обменом и на данный момент не до конца изучено. В исследовании Women's Health Initiative ежедневный прием 400 МЕ витамина D3 и 1000 мг кальция на протяжении 7 лет привел к повышению на 17% частоты образования камней в мочевыводящих путях у женщин в постменопаузе по сравнению с плацебо [102]. При сравнении трех режимов дозирования (400, 4000 и 10000 МЕ/д) при приеме витамина D в течение 3 лет гиперкальциурия выявлялась у 17, 22 и 31% участников соответственно ($p=0,01$), умеренная гиперкальциемия – у 3% участников в группе, получавшей 4000 МЕ/д, и у 9% в группе 10000 МЕ/д ($p=0,002$) [103]. В метаанализе 48 исследований с 19833 участниками, принимавшими витамин D в течение ≥ 24 недель, камни в почках были зарегистрированы только в 9 исследованиях, при этом в группе витамина D выявлялась тенденция к меньшей частоте нефролитиаза по сравнению с плацебо (ОР: 0,66; 95% ДИ: 0,41–1,09; $p=0,10$). В 37 исследованиях сообщалось о более высокой распространенности гиперкальциемии в группе витамина D (ОР: 1,54; 95% ДИ: 1,09–2,18; $p=0,01$) и в 14 исследованиях – о более частой встречаемости гиперкальциурии (ОР: 1,64; 95% ДИ: 1,06–2,53; $p=0,03$). Однако риск развития нефролитиаза, повышенного уровня кальция в крови или моче не зависел от исходного уровня 25(OH)D, дозы и продолжительности приема витамина D или дополнительного приема кальция [104].

Заключение

Таким образом, всем здоровым людям разных возрастных групп необходимо получать витамин D в соответствии с физиологической потребностью. Физиологическая потребность в витамине D составляет 400 МЕ в возрасте до года, 600 МЕ/д – в возрасте до 65 лет и 800 МЕ/д – для лиц старше 65 лет. Учитывая низкий уровень инсоляции на большей части РФ, это количество витамина D целесообразно получать в форме ежедневного приема монопрепаратов холекальциферола или, лучше, в составе витаминно-минеральных комплексов, подходящих по полу и возрасту.

Обследование с целью выявления гиповитаминоза D и более высокие дозы витамина D целесообразно использовать только в отдельных группах риска развития гиповитаминоза, таких как лица с мальабсорбцией (синдром короткого кишечника, желудочное шунтирование, воспалительные заболевания кишечника), с усиленным катаболизмом витамина D, в том числе ятрогенного характера, или при повышенной потере витамина D почками, например, при нефротическом синдроме. При наличии факторов риска гиповитаминоза или выявлении признаков гиповитаминоза (например, гипокальциемии) необходимо определять концентрацию 25(OH)D и решать вопрос о назначении лечебных доз холекальциферола. Согласно последним рекомендациям, наличие темной кожи, ожирения или беременности не является основанием для проведения скрининга 25(OH)D.

Прием витамина D в более высоких, чем физиологические, дозах (1000 и более МЕ/д) может быть показан отдельным группам населения, в первую очередь детям и подросткам до 18 лет, пожилым людям старше 75 лет, беременным женщинам, а также людям с нарушениями углеводного обмена. Подбор конкретной дозы решается индивидуально, однако оптимальным режимом является курсовой ежедневный пероральный прием витамина D. Учитывая данные исследований о влиянии витамина D на костную ткань, целесообразно рассмотреть вопрос о его применении в комбинации с другими нутриентами, такими как кальций или витамин K2 [105].

Сверхвысокие дозы витамина D (100000 МЕ/д и более) могут применяться короткими курсами у тяжелобольных пациентов в критическом состоянии, однако вопрос об их эффективности требует дальнейшего изучения.

Список литературы / References

1. Saccone D, Asani F, Bormann L. Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, genetics and epigenetics. *Gene*. 2015 May 1; 561 (2): 171–80. DOI: 10.1016/j.gene.2015.02.024
2. Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, Banfi G, Bikle DD, Binkley NC, Bollerslev J, Bouillon R, Brandi ML, Casanueva FF, di Filippo L, Donini LM, Ebeling PR, Fuleihan GE, Fassio A, Frara S, Jones G, Marcocci C, Martineau AR, Minisola S, Napoli N, Procopio M, Rizzoli R, Schafer AL, Sempas CT, Ulivi FM, Vitanen JK. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocr Rev*. 2024 Sep 12; 45 (5): 625–654. DOI: 10.1210/edrv/bnae009
3. Religi A, Backes C, Chatelan A, Bullard JL, Vuilleumier L, Moccozet L, Bochud M, Vernez D. Estimation of exposure durations for vitamin D production and sunburn risk in Switzerland. *J. Expo Sci. Environ Epidemiol*. 2019 Oct; 29 (6): 742–752. DOI: 10.1038/s41370-019-0137-2. Epub 2019 Apr 16. Erratum in: *J. Expo Sci. Environ Epidemiol*. 2019 Oct; 29 (6): 862. DOI: 10.1038/s41370-019-0143-4.
4. Institute of Medicine 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/13050>
5. Institute of Medicine 1997. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/5776>
6. Cardwell G, Bormann JF, James AP, Black LJ. A Review of Mushrooms as a Potential Source of Dietary Vitamin D. *Nutrients*. 2018 Oct 13; 10 (10): 1498. DOI: 10.3390/nu10101498
7. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, Grant WB, Pludowski P, Hilgsmann M, Trummer C, Schwetz V, Lerchbaum E, Pandis M, Tomaschitz A, Grubler MR, Gaksch M, Verheyen N, Hollis BW, Reinmark L, Karras SN, Hahn A, Bischoff-Ferrari HA, Reichrath J, Jorde R, Elmadfa I, Vieth R, Scragg R, Calvo MS, van Schoor NM, Bouillon R, Lips P, Ilkkonen ST, Martineau AR, Lamberg-Allardt C, Zittermann A. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 17; 9: 373. DOI: 10.3389/fendo.2018.00373
8. Guo J, Lovegrove JA, Givens DJ. 25(OH)D3-enriched or fortified foods are more efficient at tackling inadequate vitamin D status than vitamin D3. *Proc. Nutr. Soc.* 2018 Aug; 77 (3): 282–291. DOI: 10.1017/S0029665117004062
9. NRC (National Research Council). 1989. Recommended Dietary Allowances: 10th Edition. Report of the Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs, Food and Nutrition Board, and the Commission on Life Sciences. Washington, DC: National Academy Press.

10. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tio-sano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Svendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 Feb; 101 (2): 394–415. DOI: 10.1210/jc.2015-2175
11. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J. Am. Coll. Nutr.* 2003 Apr; 22 (2): 142–6. DOI: 10.1080/07315724.2003.10719287
12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Jul; 96 (7): 1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
13. Bischoff-Ferrari H, Burckhardt P, Quack-Loetscher K, et al. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012. <http://www.iccid.org/p142000804.html>
14. Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan – proposal by an expert panel supported by Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society [Opinion]. *Endocr J.* 2017 Jan 30; 64 (1): 1–6. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0548
15. Qiu F, Li R, Gu S, Zhao Y, Yang L. The effect of iron dextran on vitamin D3 metabolism in SD rats. *Nutr Metab (Lond)*. 2022 Jul 16; 19 (1): 47. DOI: 10.1186/s12986-022-00681-5
16. Вржешинская О.А., Леоненко С.Н., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Сокольников А.А., Шевякова Л.В., Зорин С.Н., Жилинская Н.В. Эффективность коррекции дефицита витамина D в зависимости от обеспеченности крыс витаминами группы B. *Вопросы питания.* 2021; 90 (2): 91–99. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-91-99>
17. Vrzhesinskaya O.A., Leonenko S.N., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Sokolnikov A.A., Shevyakova L.V., Zorin S.N., Zhilinskaya N.V. Efficiency of vitamin D deficit correction depending on rats' supply with B vitamins. *Vopr Pitan.* 2021; 90 (2): 91–99. (In Russ.). DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-2-91-99
18. Al-Zuhairi SH, Darweesh MA, Othman MA, Al-Zuhairi NAS. Vitamin D deficiency in young children with iron deficiency in Misan province, Iraq. *J. Med. Life.* 2022 Mar; 15 (3): 387–391. DOI: 10.25122/jml-2021-0264
19. Cheung MM, Dall RD, Shewokis PA, Altasan A, Volpe SL, Amori R, Singh H, Sukumar D. The effect of combined magnesium and vitamin D supplementation on vitamin D status, systemic inflammation, and blood pressure: A randomized double-blinded controlled trial. *Nutrition.* 2022 Jul-Aug; 99–100: 111674. DOI: 10.1016/j.nut.2022.111674
20. Dent CE, Smith R. Nutritional osteomalacia. *Q J. Med.* 1969 Apr; 38 (150): 195–209. PMID: 5305235.
21. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. М3 СССР. М., 1982. <https://base.garant.ru/71315544/#friends>
22. Norms of physiological requirements for nutrients and energy for various population groups of the USSR. M3 USSR. Moscow, 1982. (In Russ.). <https://base.garant.ru/71315544/#friends>
23. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. М3 СССР. М., 1991. https://e-ecology.ru/docs/csktcr5CMH4b54nd2Hnga?utm_referrer=https%3A%2F%2Fyandex.ru%2F
24. Norms of physiological requirements for nutrients and energy for various population groups of the USSR. M3 USSR. Moscow, 1991. (In Russ.). https://e-ecology.ru/docs/csktcr5CMH4b54nd2Hnga?utm_referrer=https%3A%2F%2Fyandex.ru%2F
25. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ Методические рекомендации. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 46 с. <https://docs.cntd.ru/document/1200037560>
26. Recommended levels of consumption of food and biologically active substances. Methodical recommendations. M.: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2004. 46 p. (In Russ.). <https://docs.cntd.ru/document/1200037560>
27. МР 2.3.1.2432-08. 2.3.1. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации (утв. Роспотребнадзором 18.12.2008). <https://legalacts.ru/doc/mr-2312432-08-normy-fiziologicheskikh-potrebnostei-v-energii/>
28. MR2.3.1.2432-08. 2.3.1. Rational nutrition. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Methodological recommendations (approved by Rosпотребнадзор on 18.12.2008). (In Russ.). <https://legalacts.ru/doc/mr-2312432-08-normy-fiziologicheskikh-potrebnostei-v-energii/>
29. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021 г.). https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979
30. Methodical recommendations MR 2.3.1.0253-21 "Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation", approved by the Head of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation 22.07.2021. (In Russ.). https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979
31. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr. Metab. Disord.* 2017 Jun; 18 (2): 153–165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1
32. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, Calvo MS, Cashman KD, Combs G, De-Regil LM, Jefferds ME, Jones KS, Kapner H, Martineau AR, Neufeld LM, Schleicher RL, Thacher TD, Whiting SJ. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Oct; 1430 (1): 44–79. DOI: 10.1111/nyas.13968
33. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The (sunshine) vitamin. *J. Pharmacol Pharmacother.* 2012 Apr; 3 (2): 118–26. DOI: 10.4103/0976-500X.95506
34. Karonova T.L., Golovatyuk K.A., Mikhaylova A.A., Suplotova L.A., Troshina E.A., Rozhinskaya L.Ya. The first Russian multicenter non-interventional registry Phase III Study of vitamin D deficiency and insufficiency prevalence among adults in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2023; 26 (1): 13–23. (In Russ.). DOI: 10.14341/osteol2964
35. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова 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; 93 (10): 1209–1216. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201071
36. Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Karonova T.L., Troshina E.A. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation. *Tera-pevicheskii arkhiv.* 2021; 93 (10): 1209–1216. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201071
37. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Бела Я.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016; 62 (4): 60–84. <https://doi.org/10.14341/probl20162460-84>
38. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya J.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. 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 Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl20162460-84>
39. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, Lips P, Mitchell DM, Murad MH, Powers S, Rao SD, Scragg R, Tayek JA, Valent AM, Walsh JME, McCartney CR. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2024 Jul 12; 109 (8): 1907–1947. DOI: 10.1210/clinem.dgae290
40. Abiramalatha T, Ramaswamy VV, Thanigainathan S, Yadav B, Bandyopadhyay T, Shaik NB, Devi U, Pullattayil AK, Sasidharan R, Gupta N. Comparative efficacies of vitamin D supplementation regimens in infants: a systematic review and network meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2024 Sep 16; 1–13. DOI: 10.1017/S00071145240001685
41. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6; (10): CD006944. DOI: 10.1002/14651858.CD006944.pub2
42. Wu F, Fuleihan GE, Cai G, Lamberg-Allardt C, Viljakainen HT, Rahme M, Grønberg IM, Andersen R, Khadilkar A, Zulf MM, Mølgaard C, Lærkjær A, Zhu K, Riley RD, Winzenberg T. Vitamin D supplementation for improving bone density in vitamin D-deficient children and adolescents: systematic review and individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2023 Sep; 118 (3): 498–506. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2023.05.028
43. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, Bergman P, Bischoff-Ferrari HA, Borutsky A, Damsgaard CT, Dubnov-Raz G, Espósito S, Gilham C, Ginde AA, Golán-Tripoli I, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Hibbs AM, Janssens W, Khadilkar AV, Laaksi I, Lee MT, Loeb M, Maguire JL, Majak P, Mauger DT, Manaseki-Holland S, Murdoch DR, Nakashima A, Neale RE, Pham H, Rake C, Rees JR, Rosendahl J, Scragg R, Shah D, Shimizu Y, Simpson-Yap S, Trilok-Kumar G, Urashima M, Martineau AR. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 May; 9 (5): 276–292. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6
44. Wang CH, Porta L, Yang TK, Wang YH, Wu TH, Qian F, Han YY, Sheng WH, Chen SC, Lee CC, Chang SC. Optimal methods of vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review, dose-response and pairwise meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. J.* 2024 Aug 14; 23 (1): 92. DOI: 10.1186/s12937-024-00990-w
45. Milani GP, Alberti I, Abodi M, Lakoumentas J, Konstantinou GN, Papadopoulos NG, Pop RM, Bocsan IC, Cassimos D, Kull I, Bettocchi S, Corsello A, Cugliari M, Ciliberti L, Spolidoro GC, Agostoni C, Vlieg Boerstra B, Venter C, O'Mahony L, Vassilopoulos E. A systematic review and meta-analysis on nutritional and dietary interventions for the treatment of acute respiratory infection in pediatric patients: An EAACI taskforce. *Allergy.* 2024 Jul; 79 (7): 1687–1707. DOI: 10.1111/all.15997
46. Talib M, Rachdi M, Papazova A, Nicolis H. The Role of Dietary Patterns and Nutritional Supplements in the Management of Mental Disorders in Children and Adolescents: An Umbrella Review of Meta-Analyses: Le rôle des habitudes alimentaires et des suppléments nutritionnels dans la prise en charge des troubles mentaux chez les enfants et les adolescents: une méta-revue de méta-analyses. *Can J Psychiatry.* 2024 Aug; 69 (8): 567–589. DOI: 10.1177/07067437241248070
47. Vassilopoulos E, Comotti A, Douladiris N, Konstantinou GN, Zuberbier T, Alberti I, Agostoni C, Berni Canani R, Bocsan IC, Corsello A, De Cosmi V, Feketea G, Laitinen K, Mazzocchi A, Manzani NA, Papadopoulos NG, Peroni DG, Pitsios C, Roth-Walter F, Skypala I, Tsabouri S, Baldeh AK, O'Mahony L, Venter C, Milani GP. A systematic review and meta-analysis of nutritional and dietary interventions in randomized controlled trials for skin symptoms in children with atopic dermatitis and without food allergy: An EAACI task force report. *Allergy.* 2024 Jul; 79 (7): 1708–1724. DOI: 10.1111/all.16160
48. Li Q, Zhou Q, Zhang G, Tian X, Li Y, Wang Z, Zhao Y, Chen Y, Luo Z. Vitamin D Supplementation and Allergic Diseases during Childhood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Sep 23; 14 (19): 3947. DOI: 10.3390/nu14193947
49. Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, Jolliffe D, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Feb 6; 2 (2): CD011511. DOI: 10.1002/14651858.CD011511.pub3
50. Zhu L, Li S, Zhong L, Xu S, Zhu H. Optimal vitamin D supplement dosage for improving insulin resistance in children and adolescents with overweight/obesity: a systematic review and network meta-analysis. *Eur. J. Nutr.* 2024 Apr; 63 (3): 763–775. DOI: 10.1007/s00394-023-03301-x

43. Soltani S, Beigrezaei S, Abdollahi S, Clark CCT, Ashoori M. Oral vitamin D supplementation and body weight in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Pediatr.* 2023 May; 182 (5): 1977–1989. DOI: 10.1007/s00431-023-04889-2
44. AlSubai A, Baqai MH, Agha H, Shankarlal N, Javadi SS, Jesrani EK, Golani S, Akram A, Qureshi F, Ahmed S, Saran S. Vitamin D and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med.* 2023 Nov 22; 11: 20503121231212093. DOI: 10.1177/20503121231212093
45. Chien MC, Huang CY, Wang JH, Shih CL, Wu P. Effects of vitamin D in pregnancy on maternal and offspring health-related outcomes: An umbrella review of systematic review and meta-analyses. *Nutr Diabetes.* 2024 May 30; 14 (1): 35. DOI: 10.1038/s41387-024-00296-0
46. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 26; 7 (7): CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub4
47. Palacios C, Kostiuik LL, Cuthbert A, Weeks J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Jul 30; 7 (7): CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub5
48. Luo T, Lin Y, Lu J, Lian X, Guo Y, Han L, Guo Y. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on bone health and offspring growth: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2022 Oct 13; 17 (10): e0276016. DOI: 10.1371/journal.pone.0276016
49. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России [и др.]. М.: Педиатр, 2018. 96 с. <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>
50. National Program "Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents in the Russian Federation: Modern Approaches to Correction". Union of Pediatricians of Russia [and others]. М.: Педиатр, 2018. 96 p. (In Russ.). <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>
51. Moon RJ, Green HD, D'Angelo S, Godfrey KM, Davies JH, Curtis EM, Cooper C, Harvey NC. The effect of pregnancy vitamin D supplementation on offspring bone mineral density in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2023 Jul; 34 (7): 1269–1279. DOI: 10.1007/s00198-023-06751-5
52. Клинические рекомендации МЗ РФ «Нормальная беременность» 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/288_2
53. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Normal pregnancy" 2023. (In Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/288_2
54. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 10; 2014 (1): CD007470. DOI: 10.1002/14651858.CD007470.pub3
55. Aleksova A, Beltrami AP, Belfiore R, Barbat G, Di Nucci M, Scapol S, De Paris V, Carriere C, Sinagra G. U-shaped relationship between vitamin D levels and long-term outcome in large cohort of survivors of acute myocardial infarction. *Int J. Cardiol.* 2016 Nov 15; 223: 962–966. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.322
56. Grant WB, Karras SN, Bischoff-Ferrari HA, Annweiler C, Boucher BJ, Juzeniene A, Garland CF, Holick MF. Do studies reporting "U"-shaped serum 25-hydroxyvitamin D-health outcome relationships reflect adverse effects? *Dermatoendocrinol.* 2016 May 16; 8 (1): e1187349. DOI: 10.1080/19381980.2016.1187349
57. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Aug; 97 (8): 2644–52. DOI: 10.1210/jc.2012-1176
58. Wang TY, Wang HW, Jiang MY. Prevalence of vitamin D deficiency and associated risk of all-cause and cause-specific mortality among middle-aged and older adults in the United States. *Front Nutr.* 2023 May 18; 10: 1163737. DOI: 10.3389/fnut.2023.1163737
59. Tao X, Yang W, Zhang Q, Wang Y, Gao F, Wang Y, Zhang T, Liu H, Chen J. Effects of intermittent overload doses of oral vitamin D3 on serum 25(OH)D concentrations and the incidence rates of fractures, falls, and mortality in elderly individuals: A systematic review and meta-analysis. *Biomol Biomed.* 2024 Sep 6; 24 (5): 1068–1076. DOI: 10.17305/bb.2024.10449
60. Ruiz-García A, Pallarés-Carratalá V, Turégano-Yedro M, Torres F, Sapena V, Martín-Gorgojo A, Martín-Moreno JM. Vitamin D Supplementation and Its Impact on Mortality and Cardiovascular Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis of 80 Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2023 Apr 7; 15 (8): 1810. DOI: 10.3390/nu15081810
61. Cao M, He C, Gong M, Wu S, He J. The effects of vitamin D on all-cause mortality in different diseases: an evidence-map and umbrella review of 116 randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2023 Jun 22; 10: 1132528. DOI: 10.3389/fnut.2023.1132528
62. Kuznia S, Zhu A, Akutsu T, Buring JE, Camargo CA Jr, Cook NR, Chen LJ, Cheng TD, Hantunen S, Lee IM, Manson JE, Neale RE, Scragg R, Shadyab AH, Sha S, Slyuter J, Tuomainen TP, Urashima M, Virtanen JK, Voutilainen A, Wactawski-Wende J, Waterhouse M, Brenner H, Schöttker B. Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res Rev.* 2023 Jun; 87: 101923. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101923
63. Haykal T, Samji V, Zayed Y, Gakhal I, Dhillon H, Kheiri B, Kerbage J, Veerapanni V, Obeid M, Danish R, Bachuwa G. The role of vitamin D supplementation for primary prevention of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019 Dec 14; 9 (6): 480–488. DOI: 10.1080/20009666.2019.1701839
64. Keum N, Chen QY, Lee DH, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Cancer.* 2022 Sep; 127 (5): 872–878. DOI: 10.1038/s41416-022-01850-2
65. Tan L, He R, Zheng X. Effect of vitamin D, calcium, or combined supplementation on fall prevention: a systematic review and updated network meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2024 May 2; 24 (1): 390. DOI: 10.1186/s12877-024-05009-x
66. Wei FL, Li T, Gao QY, Huang Y, Zhou CP, Wang W, Qian JX. Association Between Vitamin D Supplementation and Fall Prevention. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 10; 13: 919839. DOI: 10.3389/fendo.2022.919839
67. Manoj P, Derwin R, George S. What is the impact of daily oral supplementation of vitamin D3 (cholecalciferol) plus calcium on the incidence of hip fracture in older people? A systematic review and meta-analysis. *Int J. Older People Nurs.* 2023 Jan; 18 (1): e12492. DOI: 10.1111/ijon.12492
68. de Souza MM, Moraes Dantas RL, Leão Duraes V, Defante MLR, Mendes TB. Vitamin D Supplementation and the Incidence of Fractures in the Elderly Healthy Population: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Gen. Intern Med.* 2024 Jul 12. DOI: 10.1007/s11606-024-08933-1
69. Souza M, Dantas R, Duraes V, Renganathan G, Mendes T. 8224 Vitamin D Supplementation for Healthy Elderly People and the Incidence of Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the Endocrine Society.* 2024 Oct-Nov; 8 (1): bvae163.535. <https://doi.org/10.1210/jendo/bvae163.535>
70. Waterhouse M, Ebeling PR, McLeod DSA, English D, Romero BD, Baxter C, Armstrong BK, Hartel G, Kimlin M, O'Connell RL, van der Pols JC, Venn AJ, Webb PM, Whiteman DC, Neale RE. The effect of monthly vitamin D supplementation on fractures: a tertiary outcome from the population-based, double-blind, randomised, placebo-controlled D-Health trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 May; 11 (5): 324–332. DOI: 10.1016/S2213-8587 (23) 00063-3
71. LeBoff MS, Murata EM, Cook NR, Cawthorn P, Chou SH, Kotler G, Bubes V, Buring JE, Manson JE. Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL): Effects of Vitamin D Supplements on Risk of Falls in the US Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Sep 1; 105 (9): 2929–38. DOI: 10.1210/clinem/dgaa311
72. LeBoff MS, Bischoff-Ferrari HA. The Effects of Vitamin D Supplementation on Musculoskeletal Health: The VITAL and DO-Health Trials. *J. Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2023 Jun 16; 78 (Suppl 1): 73–78. DOI: 10.1093/gerona/glad073
73. Chou SH, Cook NR, Kotler G, Kim E, Copeland T, Lee IM, Cawthorn PM, Buring JE, Manson JE, LeBoff MS. Effects of Supplemental Vitamin D3, Omega-3 Fatty Acids on Physical Performance Measures in Vitamin D and Omega-3 Trial L. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2024 Mar 15: dgae150. DOI: 10.1210/clinem/dgae150
74. Octary T, Gautama MSN, Duong H. Effectiveness of Vitamin D Supplements in Reducing the Risk of Falls among Older Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Geriatr Med Res.* 2023 Sep; 27 (3): 192–203. DOI: 10.4235/agmr.23.0047
75. Prokopiadis K, Giannos P, Katsikas Triantafyllidis K, Kechagias KS, Mesinovic J, Witard OC, Scott D. Effect of vitamin D monotherapy on indices of sarcopenia in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022 Jun; 13 (3): 1642–1652. DOI: 10.1002/jcsm.12976
76. Chen WY, Cheng YC, Chiu CC, Liu HC, Huang MC, Tu YK, Kuo PH. Effects of Vitamin D Supplementation on Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2024 Jun; 34 (2): 568–580. DOI: 10.1007/s11065-023-09598-z
77. Yang T, Wang H, Xiong Y, Chen C, Duan K, Jia J, Ma F. Vitamin D Supplementation Improves Cognitive Function Through Reducing Oxidative Stress Regulated by Telomere Length in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis.* 2020; 78 (4): 1509–1518.
78. Jia J, Hu J, Huo X, Miao R, Zhang Y, Ma F. 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 Dec; 90 (12): 1347–1352. DOI: 10.1136/jnnp-2018-320199
79. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M, Felson DT, McCloskey EV, Watzl B, Hofbauer LC, Felsenberg D, Willett WC, Dawson-Hughes B, Manson JE, Siebert U, Theiler R, Staehelein HB, de Godoi Rezende Costa Molino C, Chocano-Bedoya PO, Abderhalden LA, Egli A, Kanis JA, Orav EJ. DO-HEALTH Research Group. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Nov 10; 324 (18): 1855–1868. DOI: 10.1001/jama.2020.16909
80. de Koning EJ, Lips P, Penninx BWJH, Elders PJM, Heijboer AC, den Heijer M, Bet PM, van Marwijk HWJ, van Schoor NM. Vitamin D supplementation for the prevention of depression and poor physical function in older persons: the D-Vitaal study, a randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019 Nov 1; 110 (5): 1119–1130. DOI: 10.1093/ajcn/nqz141
81. Montero-Odasso M, Zou G, Speechley M, Almeida QJ, Liu-Ambrose T, Middleton LE, Camicioli R, Bray NW, Li KZH, Fraser S, Pieruccini-Faria F, Berrymann N, Lussier M, Shoemaker JK, Son S, Bherer L, Canadian Gait and Cognition Network. Effects of Exercise Alone or Combined With Cognitive Training and Vitamin D Supplementation to Improve Cognition in Adults With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023 Jul 3; 6 (7): e2324465. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.24465
82. 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
83. Chen W, Liu L, Hu F. Efficacy of vitamin D supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Oct 2. DOI: 10.1111/dom.15941
84. Lu Q, Liang Q, Xi Y. The effects of vitamin D supplementation on serum lipid profiles in people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2024 Jun 5; 11: 1419747. DOI: 10.3389/fnut.2024.1419747
85. Afraie M, Bahrami P, Kohnepoushi P, Khateri S, Majidi L, Saed L, Zamani K, Bahram HM, Moradi Y, Moradpour F. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J. Diabetes Res.* 2024 Sep 10; 2024: 9960656. DOI: 10.1155/2024/9960656
86. Wang J, Chen Q, Zhang S. Influence of vitamin D-calcium on metabolic profile for gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol.* 2024 Dec; 40 (1): 2409139. DOI: 10.1080/09513590.2024.2409139
87. Wu X, Zeng J, Ye X, Peng M, Lan Y, Zhang S, Li H. Effects of vitamin D supplementation on diabetic foot ulcer healing: a meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2024 Aug 31; agae107. DOI: 10.1093/postmj/ague107
88. Jayedi A, Daneshvar M, Jibril AT, Slyuter JD, Waterhouse M, Romero BD, Neale RE, Manson JE, Shab-Bidar S. Serum 25(OH)D Concentration, Vitamin D Supplemen-

- tation, and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes or Prediabetes: a Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2023 Sep; 118 (3): 697–707. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2023.07.012
87. Rasouli MA, Darvishzadehdalelari S, Alizadeh Z, Moradi G, Gholami F, Mahmoudian A. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 134000 Individuals in 29 Randomized Clinical Trials and 157000 Individuals in 30 Prospective Cohort Studies: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J. Res. Health. Sci.* 2023 Dec 29; 23 (4): e00594. DOI: 10.34172/jrns.2023.129
 88. Mattumpuram J, Maniya MT, Faruqi SK, Ahmed A, Jaiswal V, Harshakumar SP. Cardiovascular and Cerebrovascular Outcomes with Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2024 Jan; 49 (1 Pt C): 102119. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102119
 89. Pei YY, Zhang Y, Peng XC, Liu ZR, Xu P, Fang F. Association of Vitamin D Supplementation with Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Jul 30; 14 (15): 3158. DOI: 10.3390/nu14153158
 90. Barbarawi M, Khouri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, Yelangi A, Sundus S, Bachuwa G, Alkotob ML, Manson JE. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019 Aug 1; 4 (8): 765–776. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.1870. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020 Jan 1; 5 (1): 112. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.4472
 91. Jia H, Sheng F, Yan Y, Liu X, Zeng B. Vitamin D supplementation for prevention of acute respiratory infections in older adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2024 May 24; 19 (5): e0303495. DOI: 10.1371/journal.pone.0303495
 92. Park Y, Ah YM, Yu YM. Vitamin D supplementation for depression in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2023 Jun 21; 10: 1169436. DOI: 10.3389/fnut.2023.1169436
 93. Li D, Fu N, Wu H. Effect of vitamin D supplementation on various parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis. *Clin Exp Hepatol.* 2023 Dec; 9 (4): 396–404. DOI: 10.5114/ceh.2023.133194
 94. Williamson A, Martineau AR, Jolliffe D, Sheikh A, Janssens W, Sluyter J, Rafiq R, de Jongh R, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Sep 27; 9 (9): CD013284. DOI: 10.1002/14651858.CD013284.pub2
 95. Menger J, Lee ZY, Notz Q, Wallqvist J, Hasan MS, Elke G, Dworschak M, Meybohm P, Heyland DK, Stoppe C. Administration of vitamin D and its metabolites in critically ill adult patients: an updated systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2022 Sep 6; 26 (1): 268. DOI: 10.1186/s13054-022-04139-1
 96. Owczarek B, Ziolkiewicz A, Łukowska-Chojnacka E. Has a High Dose of Vitamin D3 Impacted Health Conditions in Older Adults? A Systematic Review and Meta-Analysis Focusing on Dose 100,000 IU. *Nutrients.* 2024 Jan 14; 16 (2): 252. DOI: 10.3390/nu16020252
 97. Safabakhsh M, Imani H, Shahinfar H, Mohammadpour M, Rohani P, Shab-Bidar S. Efficacy of dietary supplements on mortality and clinical outcomes in adults with sepsis and septic shock: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Nutr.* 2024 Jun; 43 (6): 1299–1307. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.03.030
 98. Zhang X, Wu J, Dong H, Shang N, Li Y, Zhang Y, Guo S, Mei X. The impact of supplementing vitamin D through different methods on the prognosis of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2024 Sep 25; 11: 1441847. DOI: 10.3389/fnut.2024.1441847
 99. Zhong Z, Zhao L, Zhao Y, Xia S. High-dose vitamin D supplementation in patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Sci Nutr.* 2023 Dec 7; 12 (3): 1808–1817. DOI: 10.1002/fsn3.3875
 100. Zhang F, Li W. The complex relationship between vitamin D and kidney stones: balance, risks, and prevention strategies. *Front Nutr.* 2024 Sep 13; 11: 1435403. DOI: 10.3389/fnut.2024.1435403
 101. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (утв. решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299) http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/depsanmer/sanmer/Pages/P2_299.aspx
Uniform Sanitary Epidemiological and Hygienic Requirements for the Goods Subject to Sanitary and Epidemiological Supervision (Control) (approved by the Decision of the Customs Union Commission No. 299 dd. May 28, 2010). (In Russ.). http://www.eurasiancommission.org/en/act/texnreg/depsanmer/sanmer/Pages/P2_299.aspx
 102. Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, Larson JC, Cochrane B, Gass M, Masaki K. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011 Jul; 94 (1): 270–7. DOI: 10.3945/ajcn.110.003350
 103. Billington EO, Burt LA, Rose MS, Davison EM, Gaudet S, Kan M, Boyd SK, Hanley DA. Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Apr 1; 105 (4): dgz212. DOI: 10.1210/clinem/dg212. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 25; 106 (4): e1932. DOI: 10.1210/clinem/dgaa886
 104. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016 Oct; 104 (4): 1039–1051. DOI: 10.3945/ajcn.116.134981
 105. Kuang X, Liu C, Guo X, Li K, Deng Q, Li D. The combination effect of vitamin K and vitamin D on human bone quality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020 Apr 30; 11 (4): 3280–3297. DOI: 10.1039/c9fo03063h

Статья поступила / Received 18.10.24

Получена после рецензирования / Revised 24.10.24

Принята в печать / Accepted 25.10.24

Сведения об авторах

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹, главный научный сотрудник². E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, научный сотрудник², эксперт Методического аккредитационно-симуляционного центра³. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Водолазкая Ангелина Николаевна, врач-диетолог⁴. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Батышева Татьяна Тимофеевна, д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, директор⁵, глав. внештатный детский специалист невролог ДЗМ, глав. внештатный детский специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ, зав. кафедрой неврологии, физической, реабилитационной медицины и психологии детского возраста¹. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Алексеева Марина Валерьевна, к.м.н., зам. директора по организационно-методической работе². ORCID: 0000-0001-8448-8493

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей⁴. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Пигарева Юлия Анатольевна, к.м.н., зав. отделением клинической диетологии⁶. E-mail: 1092153068@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-4749-731X

Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, руководитель отдела развития и сопровождения медицинских информационных систем и сервисов⁷. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ ФГБУ «НИИЦ ПМ» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁵ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва, Россия

⁶ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁷ ООО «ИНВИТРО», Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Орлова С.В., Никитина Е.А., Водолазкая А.Н., Батышева Т.Т., Алексеева М.В., Балашова Н.В., Пигарева Ю.А., Прокопенко Е.В. Витамин D: что нам известно к 2024 году? Обзор данных о влиянии дополнительного приема витамина D на организм человека. *Медицинский алфавит.* 2024; (24): 29–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-24-29-42>

About authors

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritology¹, Chief Researcher². E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Nikitina Elena A., PhD Med, associate professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹, Research Fellow², Expert of the Methodological Accreditation and Simulation Center³. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Vodolazkaya Angelina N., dietitian⁴. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Batysheva Tatyana T., DM Sci (habil.), professor, Honored Doctor of the Russian Federation, director⁵, chief pediatric neurologist of the Health Dept of the City of Moscow, chief pediatric specialist in medical rehabilitation of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of Dept of Neurology, Physical, Rehabilitation Medicine and Psychology of Childhood¹. ORCID: 0000-0003-0928-2131

Alekseeva Marina V., Ph.D., Deputy Director for Organizational and Methodological Work². ORCID – 0000-0001-8448-8493

Balashova Natalya V., PhD Bio, assistant professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Doctors⁵, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritology¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Pigareva Yulia A., PhD Med, head of Dept of Clinical Dietetics⁶. E-mail: yupigareva@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4749-731X

Prokopenko Elena V., endocrinologist, dietitian⁷. E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴ Austrian clinic of micronutrient therapy Biogena, Moscow, Russia

⁵ MONIKI M.F. Vladimirovskii Moscow Regional Scientific Research Institute, Moscow, Russia

⁶ City Clinical Hospital named after V. V. Vinogradov, Moscow City Health Department

⁷ "INVITRO" Limited Liability Company, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

For citation: Orlova S.V., Nikitina E.A., Vodolazkaya A.N., Batysheva T.T., Alekseeva M.V., Balashova N.V., Pigareva Yu. A., Prokopenko E.V. Vitamin D: What do we know by 2024? A review of the evidence on the effects of vitamin D supplementation on the human body. *Medical alphabet.* 2024; (24): 29–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-24-29-42>

