

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

БІЛЬ. PAIN.®
СУГЛОБИ. JOINTS.
ХРЕБЕТ SPINE

Том 13, № 2, 2023



2

ZASLAVSKY®
Publishing house

www.mif-ua.com

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ PAIN.[®] JOINTS. SPINE

Біль. Суглоби. Хребет

Pain. Joints. Spine

Bol', sustavy, pozvonočnik

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у березні 2011 року

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 13, № 2, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System

БІЛЬ. PAIN. СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 13, № 2, 2023

ISSN 2224-1507 (print)
ISSN 2307-1133 (online)

Передплатний індекс 89698

Видається за сприяння Української асоціації
остеопорозу, Української асоціації менопаузи,
андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи



Співзасновники:

ДУ «Інститут геронтології
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреси для звернень

З питань передплати

info@mif-ua.com
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби

v_ilijna@ukr.net

Рекомендується до друку та до поширення через
мережу Інтернет вченою радою ДУ «Інститут
геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
від 06.06.2023 р., протокол № 5

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого
засоби масової інформації КВ № 25414-15054ПР.
Видано Міністерством юстиції України
07.06.2022 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 10,69
Зам. 2023-р/с-50. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Біль. Суглоби. Хребет»)
www.mif-ua.com, http://pjs.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Наталія Григор'єва (Київ, Україна)

Заступники головного редактора
Генріх Реш (Відень, Австрія)
Ян-Ів Режинстер (Льєж, Бельгія)

Науковий редактор
Дєдх Н.В. (Київ, Україна)

Мовний редактор
Кочубей Ю.І. (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних
Кошель Н.М. (Київ, Україна)

Редактор з наукової етики
Мартинюк Л.П. (Тернопіль, Україна)

Менеджер-редактор
Ончул Л. (Реклінгхаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Безруков В.В. (Київ, Україна)
Бистрицька М.А. (Київ, Україна)
Гнилорібов А.М. (Київ, Україна)
Головач І.Ю. (Київ, Україна)
Климовицький Ф.В. (Лиман, Україна)
Сулима В.С. (Івано-Франківськ, Україна)
Шевчук С.В. (Вінниця, Україна)
Czerwinski E. (Краків, Польща)
Mascarenhas M.-R. (Лісабон, Португалія)
Pludowski P. (Варшава, Польща)
Payer J. (Братислава, Словаччина)

Відповідальний секретар
Заверуха Н.В. (Київ, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 2023
© Українська асоціація остеопорозу, 2023
© Заславський О.Ю., 2023

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ. PAIN. JOINTS. SPINE®

Bol', sustavy, pozvonočnik

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 13, № 2, 2023

ISSN 2224-1507 (print);

ISSN 2307-1133 (online)

Subscription index 89698 (in Ukraine)

Published aided by Ukrainian Association of Osteoporosis, Ukrainian Association of Menopause, Andropause and Musculoskeletal Diseases



Co-founders:

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine" Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department

info@mif-ua.com

Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine" (06.06.2023, Protocol № 5)

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 25414-15054PP.

Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 07.06.2022.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 10,69 Order 2023-pjs-50. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Pain. Joints. Spine Journal)

www.mif-ua.com, http://pjs.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Nataliia Grygorieva (Kyiv, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Heinrich Resch (Vienna, Austria)

Jean-Yves Reginster (Liege, Belgium)

Scientific Editor

Dedukh N. (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Kochubey Yu. (Kyiv, Ukraine)

Statistics Editor

Koshel N. (Kyiv, Ukraine)

Scientific Ethics Editor

Martynyuk L. (Ternopil, Ukraine)

Managing Editor

Onchul L. (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bezrukov V. (Kyiv, Ukraine)

Bystrytska M. (Kyiv, Ukraine)

Gnylorybov A. (Kyiv, Ukraine)

Golovach I. (Kyiv, Ukraine)

Klymovytkyy F. (Lyman, Ukraine)

Sulyma V. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Shevchuk S. (Vinnytsia, Ukraine)

Czerwinski E. (Krakow, Poland)

Mascarenhas M.-R. (Lisbon, Portugal)

Pludowski P. (Warsaw, Poland)

Payer J. (Bratislava, Slovakia)

Editorial Secretary

Zaverukha N. (Kyiv, Ukraine)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

©State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", 2023

©Ukrainian Association of Osteoporosis, 2023

©Zaslavsky O.Yu., 2023

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 6

Paweł Płudowski

Рекомендації щодо профілактики та лікування дефіциту вітаміну D: український підхід у 2023 р. 7

Актуальна тема

Григор'єва Н.В., Тронько М.Д., Коваленко В.М., Комісаренко С.В., Татарчук Т.Ф., Дєдх Н.В., Великий М.М., Страфун С.С., Комісаренко Ю.І., Калашніков А.В., Орленко В.Л., Паньків В.І., Швець О.В., Гогунська І.В., Регеда С.І.

Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих: Консенсус українських експертів 9

Сулима В.С., Кузь У.В., Філяк Ю.О., Твердохліб Л.В., Гафійчук Х.І., Саранча В.С.

Вишкіл з виживання — новий підхід до засвоєння навичок надання домедичної допомоги цивільним 44

Шевчук В.І., Безсмертний Ю.О., Джіанг Я., Безсмертна Г.В., Сегеда Ю.С., Бондаренко Д.В.

Вплив післяампутаційного больового синдрому на кровообіг у куксі кістки 52

Оригінальні дослідження

Герасименко С.І., Бабко А.М., Герасименко А.С., Качан Д.І.

Математична модель формування дегенеративно-дистрофічних змін у колінному суглобі при його згинальній контрактурі на пізніх стадіях ревматоїдного артриту 60

Editor's Page

Letter of Editor-in-Chief 6

Paweł Płudowski

Guidelines for Preventing and Treating of Vitamin D Deficiency: an Ukrainian approach A.D. 2023 7

Actual Topic

Grygorieva N.V., Tronko M.D., Kovalenko V.M., Komisarenko S.V., Tatarchuk T.F., Dedukh N.V., Veliky M.M., Strafun S.S., Komisarenko Y.I., Kalashnikov A.V., Orlenko V.L., Pankiv V.I., Shvets O.V., Gogunskaya I.V., Regeda S.I.

Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement 27

V.S. Sulyma, U.V. Kuz, Yu.O. Filiak, L.V. Tverdokhlib, Kh.V. Hafiychuk, V.S. Sarancha

VYSHKIL — Training of Survival: A New Approach to Train Civilians First Aid Skills 44

V.I. Shevchuk, Y.O. Bezsmertnyi, Y. Jiang, H.V. Bezsmertna, Y.S. Sehedra, D.V. Bondarenko

Influence of post-amputation pain syndrome on blood circulation in the bone residual limb ... 52

Original Researches

S.I. Gerasymenko, A.M. Babko, A.S. Gerasymenko, D.I. Kachan

Mathematical model of knee joint degenerative dystrophic changes formation in its flexion contracture at late stages of rheumatoid arthritis 60

<i>Кулик М.С., Джус М.Б.</i> Сила стискання, фізична активність та композиційний склад тіла в молодих дорослих із ювенільним ідіопатичним артритом 68	<i>M. Kulyk, M. Dzhus</i> Handgrip strength, physical activity, and body composition in young adults with juvenile idiopathic arthritis 68
<i>Орлова І.В., Станіславчук М.А.</i> Клінічне значення адипокінового профілю (лептину й адипонектину) у хворих на подагру 75	<i>I.V. Orlova, M.A. Stanislavchuk</i> Clinical significance of adipokine profile (leptin and adiponectin) in patients with gout 75
Огляди	Reviews
<i>Чистик Т.</i> Стан кісткової тканини в осіб літнього віку: що варто пам'ятати? 85	<i>T. Chistyk</i> The state of bone tissue in the elderly: what should be borne in mind?? 85
<i>Нішкумай О.І., Міке К.С. Чан, Налапко Ю.І., Мостбауер Г.В., Алексеєнко О.О., Нікітін О.Д., Кордубайло І.А.</i> Остеопороз, артеріальна кальцифікація та сечокам'яна хвороба: сучасні методи боротьби зі старінням (огляд літератури) 90	<i>O.I. Nishkumay, Mike K.S. Chan, Yu.I. Nalapko, H.V. Mostbauer, O.O. Alekseenko, O.D. Nikitin, I.A. Kordubailo</i> Osteoporosis, arterial calcification, and kidney stone disease: modern anti-aging modalities (literature review) 90

Шановні читачі!

У вас в руках друге число нашого журналу в цьому році. Ми продовжуємо працювати, незважаючи на виклики війни, і маємо нові здобутки. З 2023 року статті наших авторів ви знайдете в наукометричній реферативній базі даних рецензованих наукових досліджень Scopus, у квітні цього року Міністерство освіти і науки України внесло наш журнал до Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук і ступеня доктора філософії (категорія «Б»). Тож насамперед дозвольте подякувати всім членам редакційної колегії та рецензентам за кропітку роботу над журналом, а нашим авторам — за високоякісні й цікаві публікації.

Це число журналу разом зі мною відкриває член нашої редакційної колегії, президент Європейської асоціації вітаміну D (European Vitamin D Association, EVIDAS) проф. П. Плутовський. Саме він анонсує публікацію в цьому числі журналу Консенсусу українських експертів щодо діагностики, профілактики та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих, який, ми сподіваємось, стане в нагоді і науковцям, і практичним лікарям. Цей міждисциплінарний Консенсус містить у собі не лише високоякісний аналіз сучасних літературних джерел щодо даної проблеми, але й результати українських епідеміологічних досліджень, які демонструють позитивні тенденції в подоланні дефіциту вітаміну D в Україні.

Війна змінює кожного з нас. Змінюється і наш журнал. Сьогодні ми продовжуємо обговорення тем, пов'язаних з викликами війни. Ще декілька років тому дана тематика здалась би цікавою небагатьом, зараз вона надзвичайно актуальна. У попередніх числах журналу ми вже ділились досвідом надання допомоги хворим з остеопорозом в умовах війни, роботи в умовах блекауту і висвітлювали нову для багатьох проблему постімобілізаційного остеопорозу. У сьогоднішньому числі журналу — дві нові роботи, і друкуються вони англійською мовою для того, щоб не тільки українці, але й наші зарубіжні колеги мали змогу ознайомитись з унікальним матеріалом, отриманим під час війни в Україні. У першій статті автори діляться своїм досвідом новітнього підходу до засвоєння навичок надання домедичної допомоги цивільним, який зветься «Вишкіл з виживання». На жаль, втрати мирного населення під час війни в Україні є неймовірно великими, а старі підходи до навчання основ цивільного захисту продемонстрували свою неієздатність. Кардинальний перегляд авторами формального ставлення до навчання цивільних безпеці життєдіяльності дозволив їм сформулювати нові алгоритми дій з покроковим відпрацюванням необхідних навичок для цивільних у надзвичайній ситуації. Віримо, що впровадження «Вишколу» дозволить зберегти життя українців під час постійних бомбардувань і авіанальотів ворога.

У цьому числі журналу ми вперше публікуємо результати експериментального дослідження, що стосується воєнної теми. Воно присвячене впливу післяампутаційного больового синдрому на кровообіг у куксі кістки. На жаль, війна несе як військовослужбовцям, так і цивільним травми, зокрема з ампутаціями кінцівок, а відсоток незадовільних результатів ампутацій досі залишається високим. Автори в цій роботі діляться результатами дослідження впливу післяампутаційного больового синдрому на процеси макро- і мікроциркуляції і пропонують шляхи подолання проблеми. Ми сподіваємось, що в подальших номерах будемо мати змогу не тільки ділитись нашим клінічним досвідом роботи в умовах війни, але й знаходити у високоякісних експериментальних дослідженнях рішення, що стануть у нагоді клініцистам.

Продовжують це число журналу інші оригінальні дослідження. Травматологам, сподіваємось, буде цікава робота, присвячена математичному моделюванню дегенеративно-дистрофічних змін колінного суглоба при його згинальній контрakturі на пізніх стадіях ревматоїдного артриту, а ревматологам — дослідження щодо фізичної активності та композиційного складу тіла в молодих дорослих осіб з ювенільним ідіопатичним артритом. Цікавою для широкого загалу наших читачів, сподіваємось, стане робота, присвячена клінічному значенню адипокінового профілю у хворих на подагру.

Завершує дане число журналу огляд літературних джерел, присвячений надзвичайно актуальній проблемі сучасної медицини — зв'язку остеопорозу, артеріальної кальцифікації та уролітіазу. Імовірно, він дозволить багатьом розв'язати численні міфи щодо належної саплементації кальцію і дасть відповіді на деякі питання, пов'язані з «кальцієвим парадоксом».

За вікном — початок літа. Ще декілька років тому в цей час багато хто з нас думав би про планові відпустки. Але сьогодні не на часі відпочивати. Усі наші думки про те, як вигнати ненависного ворога з рідної землі. Тож віримо в Збройні сили України, допомагаємо, працюємо, лікуємо, досліджуємо, донатимо і волонтеримо! Не зупиняймося і всі разом рухаймося до перемоги! Слава Україні!

*З повагою,
головний редактор журналу,
президент Української асоціації остеопорозу,
доктор медичних наук, професор Н.В. Григор'єва* ■

Paweł Płudowski^{1, 2}

¹Department of Biochemistry, Radioimmunology and Experimental Medicine, the Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

²President of the European Vitamin D Association (EVIDAS)

Guidelines for Preventing and Treating of Vitamin D Deficiency: an Ukrainian approach A.D. 2023

The published data document that vitamin D deficiency is common in Poland [1–5], but in Ukraine the 25(OH)D concentrations are higher. Nonetheless, there is a need to obtain and maintain proper 25(OH)D concentrations among general population and in the risk groups of deficiency. In Poland in 2009, 2013, 2018 and 2023 years the local guidelines were established and disseminated [6–9]. According to the most recent recommendations [9], the cholecalciferol was chosen as the first choice for both prophylactic and treatment options and calcifediol, i.e. 25(OH)D, should be used as the second choice, when cholecalciferol use does not improve serum 25(OH)D concentration or an immediate increase in serum 25(OH)D is required. In the general population and in the risks groups, the use of cholecalciferol should be individualized as well as use of calcifediol.

The cholecalciferol in dose of 1,000–2,000 IU/day was recommended for prevention in healthy adults aged 19–75 years and even higher doses (2,000–4,000 IU/day) were shown to be adequate for older and oldest olds persons aged 75–90 year old and 90 year and older. On the same calcifediol in daily dose of 10 µg (oral solution) as the alternative prevention was recommended if an acceptable serum 25(OH)D concentration could not be achieved, or if there was a reasonable medical indication and the serum 25(OH)D determination should be performed 6–8 days after starting supplementation.

The treatment is another issue. The 25(OH)D concentration value of ≤ 20 ng/mL reflects an urgent need to start the medical intervention regimen, with the use of cholecalciferol or, in special medical conditions (e.g. malnutrition syndromes, obesity, etc.) with the use of calcifediol. The therapy with the use of both medical regimens should last 1 to 3 months or until the serum 25(OH)D concentration of ≥ 30–50 ng/mL is achieved, then it is recommended to use consecutive maintenance dose i.e. a preventive dose recommended for the general population, in relation to age and body weight. For some patients with chronic diseases (obesity, malabsorption syndromes, liver diseases, chronic inflammatory diseases) or taking medications that interfere with hepatic cytochrome P450 (i.e. glucocorticoids, an-

ticonvulsants, anticancer or antiretroviral drugs) or when a quick restoration of vitamin D deficiency is needed, for those patients, the optional use of calcifediol in therapeutic biweekly or monthly doses of 266 µg (soft capsules) was shown reasonable, safe, and justified. The therapeutic doses were 4,000 IU/day (100 µg/day) or equivalently in a cumulative dose once a week, once every two weeks, or once a month and a follow-up test of serum 25(OH)D concentrations should be performed after 8–12 weeks of treatment. For calcifediol therapy a dose of in a dose of 10 µg daily (oral solution) or 266 µg (soft capsules) taken biweekly or monthly were recommended and the first serum 25(OH)D concentration control assay not later than 6–8 days (oral solution) or 4–6 weeks (capsules) after starting treatment were both shown to be performed.

Concluding, the recommendations presented for Poland became an important tool to enable the wide medical community to understand the problem of global vitamin D deficiency, the principles of diagnosis, prevention and treatment of this deficiency, and the extensive health benefits obtained as a result of a proper vitamin D supply. I do hope that Ukrainian recommendations will provide the same tool for MDs dealing with vitamin D deficiency.

References

1. Sewerynek E., Cieślak K., Janik M., Gowin E., Stuss M. Evaluation of vitamin D concentration in a population of young, healthy women — the effects of vitamin D supplementation. *Endokrynol. Pol.* 2017. 68(5). 533–540. doi: 10.5603/EPa2017.0042.
2. Płudowski P., Grant W.B., Bhattoa H.P. et al. Vitamin D status in Central Europe. *Int. J. Endocrinol.* 2014. 2014. 589587. doi: 10.1155/2014/589587.
3. Płudowski P., Ducki C., Konstantynowicz J., Jaworski M. Vitamin D status in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016 Aug 9. 126(7–8). 530–539. doi: 10.20452/pamw.3479.
4. Chlebna-Sokół D., Konstantynowicz J., Abramowicz P. et al. Evidence of a significant vitamin D deficiency among 9–13-year-old Polish children: results of a multi-centre study. *Eur. J. Nutr.* 2019 Aug. 58(5). 2029–2036. doi: 10.1007/s00394-018-1756-4.

5. Czech-Kowalska J., Latka-Grot J., Bulsiewicz D. et al. Impact of vitamin D supplementation during lactation on vitamin D status and body composition of mother-infant pairs: a MAVID randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014 Sep 18. 9(9). e107708. doi: 10.1371/journal.pone.0107708.

6. Charzewska J., Chlebna-Sokół D., Chybicka A. et al.; Zespół Ekspertów. Stanowisko Zespołu Ekspertów. Prophylaxis of vitamin D deficiency. Polish recommendation 2009. *Ginekol. Pol.* 2010 Feb. 81(2). 149-53 (in Polish).

7. Płudowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at

risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013. 64(4). 319-327.

8. Rusińska A., Płudowski P., Walczak M. et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland — Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies — 2018 Update. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018 May 31. 9. 246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246.

9. Płudowski P., Kos-Kudła B., Walczak M. et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023 Jan 30. 15(3). 695. doi: 10.3390/nu15030695. ■

Григор'єва Н.В.¹, Тронько М.Д.², Коваленко В.М.³, Комісаренко С.В.⁴, Татарчук Т.Ф.⁵, Дєдх Н.В.¹, Великий М.М.⁴, Страфун С.С.⁶, Комісаренко Ю.І.⁷, Калашніков А.В.⁶, Орленко В.Л.², Паньків В.І.⁸, Швець О.В.⁹, Гогунська І.В.¹⁰, Регеда С.І.¹¹

¹Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

²Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

³Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

⁴Інститут біохімії імені О.В. Палладіна Національної академії наук України, м. Київ, Україна

⁵Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

⁶Державна установа «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

⁷Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁸Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

⁹Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ, Україна

¹⁰Державна установа «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

¹¹Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ, Україна

Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих: Консенсус українських експертів

Резюме. Актуальність. Дефіцит вітаміну D (ДВД) є значно поширеним у світі, його частка істотно варіює в різних популяціях і залежить від багатьох причин. До цього часу національних рекомендацій щодо діагностики, профілактики та лікування ДВД у дорослих в Україні не було. Їх створення і стало **метою** даної роботи.

Методологія. Консенсус створювали за допомогою методу Дельфі, голосування проводили за допомогою платформи SurveyMonkey®. Після затвердження складу консенсусної групи, узгодження порядку формування та структури Консенсусу, формулювання і корекції основних положень, двох раундів голосування сформовано основні положення Консенсусу, за які група успішно проголосувала. 15 авторів статті є 15 експертами, які брали участь у голосуванні. Остаточні 14 положень Консенсусу подані в даній статті. Перед кожним положенням наведено його обґрунтування, викладене на основі існуючих у сучасній літературі високоякісних доказів.

Результати. Незважаючи на зменшення ДВД в українській популяції протягом останніх років, експертами рекомендовано підвищення обізнаності медичної спільноти та населення щодо проблеми і шляхів її подолання зі скринінгом сироваткового загального рівня 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) в осіб у певних групах ризику для досягнення цільової концентрації 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л). Для її забезпечення рекомендовано індивідуальний підбір профілактичної дози вітаміну D (800–2000 МО/д молодим здоровим особам і 3000–5000 МО/д — хворим із захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі). Для лікування ДВД рекомендовано короткостроковий прийом більш високих доз (4000–10 000 МО/д) вітаміну D з контролем рівня 25(OH)D через 4–12 тижнів лікування і подальшим використанням підтримуючих доз. Рекомендовано визначення сироваткового рівня 25(OH)D у хворих з остеопорозом і його ускладненнями перед ініціацією антиостеопоротичної терапії для запобігання її неефективності і підвищення профілю безпеки.

Ключові слова: вітамін D; Консенсус; рекомендації; діагностика дефіциту вітаміну D; профілактика дефіциту вітаміну D; лікування дефіциту вітаміну D

Вступ

Вітамін D — група біологічно активних жиророзчинних сполук (понад 6 вітамерів і 50 метаболітів), які утворюються в шкірі під дією ультрафіолетових променів діапазону В чи надходять з їжею (додатки 1–3) [1, 2]. Основними вітамерами вітаміну D є такі: D₁ (ергокальциферол і люмістерол у співвідношенні 1 : 1), D₂ (ергокальциферол або ергостерол), D₃ (холекальциферол), D₄ (2,2-дигідроергокальциферол), D₅ (ситокальциферол, або 7-дегідроситостерол) і D₆ (сигма-кальциферол). Найвищу біологічну активність в організмі людини проявляють вітаміни D₂ і D₃. Гормонально активною формою вітаміну D є 1 α ,25-дигідроксивітамін D (1 α ,25(OH)₂D), утворений з вітамеру вітаміну D через 25-гідроксивітамін D (25(OH)D), який включає 25(OH)D₂ і 25(OH)D₃ і вимірюється в сироватці крові як загальний 25(OH)D (total) для оцінки забезпеченості організму вітаміном D [3–6].

Вітамін D було відкрито понад 100 років тому [7], і на сьогодні підтверджено його вирішальне значення для багатьох біологічних процесів, зокрема підтримки кальцій-фосфорного гомеостазу, мінералізації кісток, проліферації та диференціації клітин у різних органах і системах [8–11]. Встановлені численні геномні й негеномні механізми впливу вітаміну D в організмі людини [12–14], які відповідальні за реалізацію його скелетних і позаскелетних ефектів [10, 11], а рецептори до вітаміну D (VDR) виявлені в ядрах і клітинних мембранах майже всіх органів і тканин людини.

У 2011 році Асоціація ендокринологів запропонувала розглядати дефіцит вітаміну D (ДВД) у дітей і дорослих як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові [15]. На сьогодні згідно з МКХ-10 недостатність вітаміну D (НВД) класифікується в рубриках E55 («Недостатність вітаміну D. Виключено: остеомаліяція дорослих (M83.-), остеопороз (M80-M81), наслідки рахіту (E64.3)») та E55.9 («Недостатність вітаміну D, не уточнена. Авітаміноз D»).

Результати численних досліджень свідчать про велику поширеність ДВД у світі [16–21], частота якого відрізняється залежно від країни проживання, віку і статі обстежених, пори року при обстеженні, наявності та виду супутньої патології. Дані останніх років [17] свідчать про те, що загалом у світі частка ДВД становить близько 37 %, нижчою вона є у США (18 %) на відміну від країн Європи (40 %) та Африки (34 %). Одним з найбільших ДВД є в Ірані та Йорданії (90 %), найменшим — у Тані та на Сейшельських островах (< 7 %). У населення Північної Європи дефіцит вітаміну D зустрічається приблизно в 20 %, тоді як у Західній, Південній і Східній Європі — у 30–60 % [18].

На сьогодні міжнародні [19, 22, 23] та національні рекомендації [24–27], опубліковані останніми роками, свідчать про велику актуальність даної проблеми, хоча підходи до діагностики, профілактики й лікування ДВД у світі дещо різняться. До цього часу національних рекомендацій щодо подолання ДВД в Україні не було, що і зумовлює необхідність їх створення.

Методологія розробки Консенсусу

Для розробки даного Консенсусу була створена експертна група з 15 провідних українських вчених, які є різними фахівцями (біологи, біохіміки, ендокринологи, ревматологи, травматологи-ортопеди, дієтологи, акушери-гінекологи, алергологи) та експертами з великим досвідом вивчення проблеми вітаміну D і суміжних тем. Перший, шостий і одинадцятий автори цієї статті були членами окремої робочої групи, створеної для відбору і координації роботи експертів.

Процес досягнення консенсусу проводили за допомогою методу Дельфі, який на сьогодні широко використовують для створення клінічних настанов [28–30]. Голосування проводили за допомогою платформи SurveyMonkey® (<https://surveymonkey.com>) із застосуванням 9-бальної градації узгодженості з положеннями, з приводу яких проводили голосування (1 — категорично не згоден, 3 — не згоден, 5 — нейтральне відношення, 7 — згоден і 9 — повністю згоден).

Перед початком голосування з його учасниками було узгоджено, що консенсус буде досягнутий у випадку, якщо > 75 % учасників погодяться із запропонованими положеннями за шкалою голосування 7 або вище. У разі неможливості досягнення консенсусу щодо конкретного положення голосування буде повторено після його обговорення експертами та модифікації положення.

Після затвердження складу консенсусної групи, узгодження порядку формування та структури консенсусного документа на основі аналізу сучасних літературних джерел з високим рівнем доказовості членами робочої групи була сформульована низка положень щодо епідеміології ДВД, його скринінгу, профілактики, лікування та моніторингу, за які протягом січня — лютого 2023 року усі експерти проводили голосування.

На початку лютого 2023 року члени робочої групи у форматі онлайн подали іншим експертам результати першого раунду голосування, формулювання положень і зауважень. Після обговорення і внесення змін і доповнень від експертів наприкінці лютого 2023 року проведено повторне голосування методом Дельфі, у результаті якого було сформовано 14 положень Консенсусу, за які група успішно проголосувала.

15 авторів цієї статті є 15 експертами, які брали участь в обох раундах голосування за методом Дельфі. Кожен раунд голосування проводили щодо кожного із запропонованих 14 положень. Остаточні положення Консенсусу подані в тексті статті та додатку 4. Перед кожним положенням наведено його обґрунтування, викладене на основі існуючих на даний час доказів.

Епідеміологія дефіциту вітаміну D у дорослих

Протягом останніх десятиріч в Україні проведена низка епідеміологічних досліджень щодо статусу вітаміну D [31–36]. Перше епідеміологічне дослідження (2011) [31] за участю 1575 осіб віком 20–89 років з різних регіонів країни виявило значну частку (81,8 %) ДВД в українській популяції. Достатній рівень 25(OH)D у крові встановлено лише в 4,6 % обстежених, НВД — у 13,6 %.

Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові учасників дослідження становив 34,49 нмоль/л (13,80 нг/мл).

Інше епідеміологічне дослідження із залученням 3460 осіб віком 1–92 роки з патологією кістково-м'язової системи [32], опубліковане у 2017 році, виявило вищі показники забезпеченості вітаміном D порівняно з попереднім дослідженням (середній рівень 25(OH)D становив 26,2 нг/мл) зі зменшення частки ДВД (37,3 %) і НВД (30,6 %). Ще одне епідеміологічне дослідження щодо вивчення статусу вітаміну D за участю 8426 дорослих осіб віком 20–99 років, обстежених у 2016–2022 роках [35], продемонструвало збільшення рівня 25(OH)D (30,9 нг/мл) у сироватці крові порівняно з результатами двох попередніх досліджень. Крім того, меншою була частка НВД (27,4 %) і ДВД (19,9 %).

Значну частку ДВД підтвердили й регіональні українські дослідження, проведені на Буковині та Прикарпатті [33] і в Закарпатті [34]. Так, аналіз рівня 25(OH)D у 482 осіб віком 18–88 років виявив нормальний статус вітаміну D лише в 7,7 % обстежених, в інших випадках спостерігали ДВД (46,9 %) чи НВД (45,4 %) [33]. Середній рівень 25(OH)D становив 21,6 нг/мл. В іншому регіональному дослідженні [34] за участю 1823 дітей і дорослих середній рівень 25(OH)D становив 22,3 нг/мл у жінок і 25,8 нг/мл у чоловіків.

Аналіз статусу вітаміну D у українській популяції в останні п'ять років виявив вірогідно вищі рівні 25(OH)D під час пандемії COVID-19 у 2020–2021 рр. (2020 рік: 36,8 нг/мл; 2021 рік: 35,0 нг/мл) як порівняно з показниками опублікованих раніше досліджень, так і з рівнем 25(OH)D у 2018 році (30,2 нг/мл) [35]. Середньорічний рівень 25(OH)D у 2022 році (36,0 нг/мл) [36] вірогідно не відрізнявся від значень попередніх двох років, проте встановлено вірогідне зменшення кількості тестувань рівня 25(OH)D, що, очевидно, пов'язано з російським вторгненням в Україну та низкою обмежень як у діагностиці ДВД, так і в належній його саплементації.

В усіх проведених в Україні дослідженнях продемонстровано залежність показників сироваткового рівня 25(OH)D від віку з найнижчими показниками в старших вікових групах. Крім того, встановлені сезонні коливання рівня 25(OH)D з найвищими показниками наприкінці літа й на початку осені й найнижчими — наприкінці зими і на початку весни.

Положення 1 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (100 %)]:

Дефіцит і недостатність вітаміну D у дорослого населення України є значно поширеними, у зв'язку з чим необхідно збільшити обізнаність громадськості та медичного персоналу щодо його скелетних і позаскелетних ефектів, груп ризику, які потребують скринінгу та моніторингу рівня 25(OH)D, адекватних доз і схем для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D.

Скринінг дефіциту вітаміну D у дорослих

Основною циркулюючою формою вітаміну D є 25(OH)D, тому його рівень у сироватці крові вважають найкращим індикатором для оцінки забезпече-

ності й моніторингу статусу вітаміну D [15, 23, 37–39]. Визначення 25(OH)D передбачає вимірювання рівня 25(OH)D₂ і 25(OH)D₃, і він визначається як 25(OH)D загальний (total). Вимірюють його вранці натще, а результати подають у нг/мл або нмоль/л (з коефіцієнтом перерахунку *2,5). Вимірювання рівня 25(OH)D у сечі, грудному молоці, синовіальній і амніотичній рідині, окремих тканинах і культурах клітин використовують в експериментальних і клінічних дослідженнях, проте значення в клінічній практиці для оцінки статусу вітаміну D воно не має [40].

На сьогодні вимірювання сироваткового рівня 25(OH)D проводять, використовуючи методи, засновані на імуноаналізі (CLIA, ECLIA, RIA та ELISA), і хроматографічні методи (HPLC і LC-MS). Перші більш часто використовують у клінічній практиці завдяки автоматизації та можливостям швидкого отримання результатів. Хроматографічні методи, на відміну від методів імуноаналізу, дозволяють визначити метаболіти вітаміну D, хоча є більш складними через своє технічне оснащення, трудомістку підготовку та оцінку зразків. На сьогодні особливу увагу приділяють необхідності стандартизації отриманих результатів 25(OH)D і лабораторного забезпечення якості вимірювань [40, 41].

У рекомендаціях різних міжнародних товариств і Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority, EFSA) [15, 19, 22, 23, 42, 43] використовують різні межові значення для визначення ДВД. Порівняльний аналіз керівництв [44–48] підтверджує це особливостями поставлених завдань і вибором цільової популяції. Результати деяких [49, 50], хоч і не всіх досліджень демонструють обернений зв'язок між рівнями паратгормону (ПТГ) і 25(OH)D при рівні останнього в крові < 30 нг/мл, що обґрунтовує вибір нами саме цього значення як межового для визначення оптимального. Крім того, використання в деяких рекомендаціях метарегресійного аналізу (МРА) із використанням залежності «доза/реакція» замість аналізу індивідуальних даних учасників (ІДУ) дослідження (що є менш доцільним з точки зору експертів Cochrane [51]) може значно впливати на рекомендовані межові значення.

1 α ,25-дигідроксивітамін D (1 α ,25(OH)₂D) є гормонально активною формою вітаміну D, який реалізує свої скелетні й позаскелетні ефекти поза місцем основного синтезу через геномні й негеномні механізми, проте його визначення не використовують для тестування забезпеченості вітаміном D організму і скринінгу ДВД. Сироватковий рівень 1 α ,25(OH)₂D має клінічне значення в оцінці вроджених/набутих порушень метаболізму фосфатів і 25(OH)D у хворих із хронічними захворюваннями нирок, спадковими захворюваннями зі збільшеним виведенням фосфатів, онкогенною остеомаліцією, вітамін-D-резистентним рахітом, хронічними гранулематозними захворюваннями (саркоїдоз), деякими видами лімфом. Визначення рівня 1,25(OH)₂D для діагностики гіповітамінозу D недоцільне й може призвести до помилкової інтерпретації статусу вітаміну D, оскільки його рівні часто

є нормальними або навіть підвищеними в осіб з ДВД у результаті, зокрема, підвищеного біосинтезу ПТГ.

Положення 2 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (80 %), 7 (13,3 %), 5 (6,7 %)]:

Рівень загального 25(ОН)D у сироватці крові рекомендований як лабораторний маркер для діагностики дефіциту вітаміну D.

Критерії забезпеченості організму вітаміном D:

— < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) — дефіцит вітаміну D;
— ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) і < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) — недостатність вітаміну D;

— 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) — достатній рівень вітаміну D;

— > 50–60 нг/мл (> 125–150 нмоль/л) — безпечний, але не цільовий рівень вітаміну D;

— > 60–100 нг/мл (> 150–250 нмоль/л) — зона невідзначеності з потенційними перевагами чи ризиками;

— > 100 нг/мл (> 250 нмоль/л) — надлишок/зона токсичності вітаміну D.

Незважаючи на збільшення останніми роками кількості тестувань на 25(ОН)D у світі [52–54], що, зокрема, пов'язано зі збільшенням знань щодо позитивних ефектів вітаміну D і пандемією COVID-19, на сьогодні немає достатнього обґрунтування доцільності проведення загального скринінгу населення щодо ДВД [55–57]. Проте накопичено достатньо даних щодо збільшення частки ДВД в осіб старших вікових груп [1, 32, 35], осіб з надмірною масою тіла та метаболічним синдромом [1, 32, 58], темною пігментацією шкіри [59]. Крім того, продемонстровано збільшення ДВД у хворих з метаболічними захворюваннями кісткової тканини [60], осіб з інфекційною [61, 62] та аутоімунною патологією [63, 64, 65], зокрема запальними захворюваннями кишечника [66, 67], ревматичною патологією [68–71] тощо, захворюваннями ендокринної системи, зокрема цукровим діабетом [72, 73], гіпогонадізмом [74], патологією щитоподібної залози [75, 76] тощо, захворюваннями серцево-судинної [77–80], нервової системи [81–83], нирок [84], онкологічними захворюваннями [85], тривалим прийомом лікарських засобів з негативним впливом на метаболізм вітаміну D [86, 87], а також зв'язок зі збільшеним рівнем смертності з різних причин [88–91]. Тому визначення сироваткового рівня 25(ОН)D у цієї категорії осіб може бути корисним для ефективної профілактики й лікування ДВД [15, 22, 23].

Положення 3 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (80 %), 7 (20 %)]:

Визначення сироваткового рівня 25(ОН)D у дорослих не рекомендовано без чітких показань, а скринінг дефіциту вітаміну D слід розглянути в таких осіб чи за умови наступних захворювань/станів:

- особи літнього віку (≥ 60 років);
- особи літнього віку з підвищеним ризиком падінь і малотравматичними переломами в анамнезі;
- іммобілізовані особи та особи під час тривалої госпіталізації;
- вагітні та годуючі;
- особи з ожирінням (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²);

- особи з темною пігментацією шкіри;
- остеопороз;
- остеомаліяція;
- біль у кістках і м'язах;
- гіперпаратиреоз;
- хронічна хвороба нирок (ХХН);
- синдроми мальабсорбції (наприклад, запальні захворювання кишечника, стани після баріатричних операцій, муковісцидоз, ентерит після опромінення та ін.);
- печінкова недостатність;
- тривалий прийом лікарських засобів з негативним впливом на метаболізм вітаміну D (наприклад, протисудомні препарати, глюкокортикоїди, ліки від СНІДу, протигрибкові засоби, засоби гіпохлестеринемічної дії та ін.);
- хронічні аутоімунні захворювання (наприклад, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ін.);
- гранулематозні захворювання (наприклад, саркоїдоз, туберкульоз, гістоплазмоз, берліоз, кокцидіомікоз та ін.);
- цукровий діабет;
- онкологічні захворювання.

Позитивні скелетні ефекти вітаміну D в організмі реалізуються, зокрема, через його вплив на кальцієво-фосфорний обмін [5, 10, 92]. За умов хронічного ДВД зменшується всмоктування кальцію, фосфатів і магнію в кишечнику [93], порушується реабсорбція іонів кальцію і фосфатів у ниркових каналцях. В осіб без патології нирок нормальний рівень кальцію та фосфору в сироватці крові підтримується переважно завдяки взаємодії двох гормонів: синтез кальцитріолу вимагає наявності ПТГ, тоді як дія останнього на кісткову тканину потребує присутності вітаміну D. В умовах ДВД рівень ПТГ підвищується, що викликає як резорбцію кісткової тканини з вивільненням кальцію та фосфатів у кровоток, так і реабсорбцію кальцію в нирках для підтримки його нормального рівня в крові. При цьому ДВД зазвичай супроводжується нормальними рівнями кальцію та фосфору в сироватці крові з показниками ПТГ і загальної лужної фосфатази (ЛФ) близько верхньої межі норми чи підвищеними, а також низькою швидкістю екскреції кальцію в добовій сечі. В осіб з тяжким і/або тривалим ДВД і розвитком вторинного гіперпаратиреозу спостерігається гіпокальціємія і/або гіпофосфатемія й високий рівень ЛФ [60, 92]. Підвищення рівня ЛФ в умовах ДВД призводить до розвитку остеомаліяції, при якій ЛФ продукується остеобластами широкого шару остеїду, що формується в умовах порушення мінералізації [94].

Ефективність використання вітаміну D значно знижується при низькому рівні магнію в крові [95]. Дефіцит магнію відіграє важливу роль у розвитку магнійзалежного рахіту чи остеомаліяції, деякі їх форми мають стійкість до дії вітаміну D, а введення добавок магнію підвищує ефективність лікування ДВД [96].

Важливим показником для комплексної оцінки статусу вітаміну D є також рівень креатиніну в сироватці

крові, який відображає функціональний стан нирок, де відбувається другий етап метаболізму вітаміну D з утворенням його гормонально активної форми — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Причинами підвищення рівня креатиніну в крові можуть бути гостра чи хронічна ниркова недостатність та інші хвороби нирок. Крім того, тяжкий ДВД виступає як фактор ризику ренальної гіперфільтрації [97].

Положення 4 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (80 %), 7 (20 %)]:

В осіб з дефіцитом вітаміну D рівень $25(\text{OH})\text{D}$ слід інтерпретувати разом з визначенням рівня кальцію, фосфору, магнію, лужної фосфатази, паратгормону і креатиніну сироватки крові.

Профілактика і лікування дефіциту вітаміну D у дорослих

З огляду на те, що вітамін D надходить в організм з їжею та синтезується в шкірі, збалансоване харчування і здоровий спосіб життя з належним рівнем фізичного навантаження (зокрема, для запобігання ожирінню), перебування на відкритому повітрі також можуть бути важливими стратегіями в профілактиці ДВД. Доцільність призначення профілактичних доз вітаміну D у дорослих осіб визначається сезоном року, а також віком, масою тіла, харчовими уподобаннями, режимом фізичної активності, наявністю факторів ризику ДВД.

Для профілактики й лікування дефіциту і недостатності вітаміну D найбільш широко використовують дві його форми — вітамін D_2 і D_3 . Менша спорідненість до вітамін-D-зв'язувального білка плазми крові, вища швидкість 25-гідроксилювання в печінці та наступного гідроксилювання в нирках з утворенням активних метаболітів, вищий коефіцієнт дискримінації (переважання активності) характерні для вітаміну D_3 [3, 4, 6, 8], визначають його більш високу ефективність, що підтверджують і сучасні рандомізовані клінічні дослідження і метааналізи [98, 99].

На сьогодні вітамін D в Україні доступний лише в пероральній формі з режимом прийому щодня і щотижня. У світі використовують і інші режими (щомісяця, щокварталу, щопівроку і щороку). На думку багатьох дослідників [23, 100, 101], саме щоденний і щотижневий режими прийому вітаміну D є більш доцільними порівняно з введенням болюсних його доз. Вітамін D в Україні представлений різними формами (капсули, краплі й таблетки), які слід підбирати індивідуально з урахуванням характеру харчування, функціонального стану та наявності патології шлунково-кишкового тракту людини із забезпеченням прихильності до його призначення.

Положення 5 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (67,7 %), 7 (33,3 %)]:

Для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D рекомендований пероральний прийом холекальциферолу (вітамін D_3), як альтернатива (вегетаріанство, веганство тощо) — ергокальциферолу (вітамін D_2). З метою підвищення прихильності до прийому вітаміну

D рекомендоване використання різних режимів прийому (щодня, щотижня).

На сьогодні більшість керівництв щодо ДВД [15, 19, 22, 23, 42] дорослим особам віком 19–65 років без факторів ризику, які впливають на метаболізм вітаміну D, рекомендують за можливості отримувати вітамін D завдяки інсоляції (перебування щонайменше 15 хв на сонці з 10:00 до 15:00 з травня до вересня) і раціональному харчуванню. Якщо вищезазначене обмежене чи неможливе, рекомендований додатковий прийом вітаміну D у різних дозах залежно від сезону, маси тіла і харчових уподобань людини. Зважаючи на дані епідеміологічних досліджень, проведених в Україні, щодо сезонних коливань рівня $25(\text{OH})\text{D}$ з нижчими показниками пізньої осені, взимку і навесні, для запобігання розвитку ДВД доцільним може бути призначення профілактичних доз вітаміну D з жовтня по квітень.

Згідно з рекомендаціями міжнародних керівництв і EFSA [15, 19, 22, 23, 42, 43] на сьогодні немає одностайної думки щодо рекомендованих профілактичних доз вітаміну D для додаткового прийому (від 200 до 2000 МО/д). Фармакодинамічні дослідження демонструють, що прийом 100 МО/д вітаміну D призводить до збільшення рівня сироваткового $25(\text{OH})\text{D}$ у середньому на ~ 1 нг/мл (2,5 нмоль/л), хоча низка зовнішніх і внутрішніх факторів можуть істотно впливати на цей показник [16]. Згідно з даними EFSA [43], рекомендоване споживання вітаміну D для осіб віком від 1 року становить 600 МО/д, а верхня межа споживання (для дітей старше за 11 років і дорослих) — 4000 МО.

Існуючі дані щодо відмінностей дози вітаміну D для забезпечення досягнення рівня $25(\text{OH})\text{D}$ 50 нмоль/л у $\geq 97,5$ % обстежених [102] залежно від використання підходу до їх аналізу (згідно з МРА вона становить 560 МО/д, ІДУ, відповідно, 1040 МО/д) дозволяють рекомендувати дозу як мінімум 800 МО/д як цільову для запобігання ДВД.

Положення 6 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (66,7 %), 7 (26,7 %), 5 (6,6 %)]:

Здоровим особам дорослого віку без наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, рекомендовано прийом добавок вітаміну D з жовтня по квітень у дозі 800–2000 МО/д (залежно від маси тіла) у зв'язку зі зниженням синтезу ендogenous вітаміну D у шкірі.

На сьогодні доведено, що частота ДВД більша в осіб старших вікових груп, що може мати негативний вплив і спричинити розвиток низки скелетних і позаскелетних його проявів. Зниження рівня $25(\text{OH})\text{D}$ у цій віковій групі пояснюється як зменшенням синтезу вітаміну D у шкірі з віком (через потовщення її рогового шару, зменшення щільності VDR тощо), так і порушенням його всмоктування з їжі. Поточні рекомендації різняться щодо рекомендованих доз споживання в осіб старшого віку, проте більшість з них, зокрема і для населення України [103], відзначає потребу в збільшенні добової дози вітаміну D. Крім того, іммобілізація, зокрема під час тривалої госпіталізації з обмеженням функціональної активності, пов'язана зі зменшенням

синтезу вітаміну D у шкірі, що може призводити до розвитку ДВД.

Положення 7 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (86,7 %), 7 (13,3 %)]:

Прийом вітаміну D у дозі 800–2000 МО/д протягом року рекомендований особам літнього віку, іммобілізованим особам та особам під час тривалої госпіталізації з обмеженням функціональної активності.

На сьогодні керівництва щодо подолання ДВД у жінок під час вагітності та лактації [15, 19, 22, 23, 42] рекомендують додатковий прийом вітаміну D, хоч і в широкій межі (200–2000 МО/д). Згідно з наказом МОЗ України [103] збільшення дози вітаміну D під час вагітності не передбачене, проте, зважаючи на збільшення потреби у вітаміні D у вагітних і лактуючих жінок, профілактичний його прийом під контролем рівня 25(OH)D у сироватці крові для підтримання оптимальної концентрації є доцільним. За неможливості проведення тестування може бути розглянутий додатковий прийом вітаміну D у дозі 800–2000 МО/д залежно від особливостей харчування, способу життя, наявності захворювань і станів, що впливають на метаболізм вітаміну D.

Положення 8 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (86,7 %), 7 (13,3 %)]:

Жінкам, які планують вагітність, доцільно розглянути прийом вітаміну D у дозі 800–2000 МО/д чи продовжити його прийом протягом усієї вагітності та лактації.

В осіб з ожирінням (індекс маси тіла > 30 кг/м²), темним кольором шкіри та захворюваннями чи станами, які пов'язані з порушенням метаболізму вітаміну D, призначення профілактичних доз (800–2000 МО/д) вітаміну D може бути недостатнім для підтримки оптимальної концентрації 25(OH)D у крові, тому для них слід розглянути призначення більш високих доз вітаміну D (3000–5000 МО/д залежно від маси тіла, харчових уподобань, сезону) під індивідуальним контролем сироваткового рівня 25(OH)D. Крім того, на сьогодні результати численних досліджень і метааналізів демонструють зв'язок між додатковим вживанням вітаміну D і зниженням ризику низки захворювань і станів (хронічні автоімунні [104], інфекційні [105], онкологічні захворювання [106, 107], цукровий діабет [108, 109], смертність [85]).

Положення 9 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (80 %), 7 (13,3 %), 5 (6,7 %)]:

Особам із захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, рекомендований індивідуальний підбір профілактичної дози вітаміну D (3000–5000 МО/д) для досягнення оптимальної концентрації 25(OH)D.

За необхідності швидкої корекції ДВД (остеомаляція, тяжкий ДВД (< 10 нг/мл), необхідність ініціації антиостеопоротичної терапії в пацієнта з високим ризиком переломів, вторинний гіперпаратиреоз і низький рівень сироваткового кальцію) можливе використання більш високих доз (до 10 000 МО/д) вітаміну D про-

тягом декількох тижнів [15, 23], які є ефективними й безпечними [110]. Підбір високих щоденних доз вітаміну D слід рекомендувати індивідуально залежно від сезону, режиму функціональної активності, наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D.

Положення 10 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (66,7 %), 7 (26,7 %), 5 (6,6 %)]:

Особам без наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, з діагностованим дефіцитом вітаміну D його лікування слід розпочинати з більш високих доз (4000–7000 МО/д) вітаміну D порівняно з профілактичними дозами, рекомендованими для загальної популяції.

Положення 11 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (66,7 %), 7 (26,7 %), 5 (6,6 %)]:

Особам із захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, для лікування дефіциту вітаміну D рекомендовані вищі його дози (до 10 000 МО/д) порівняно з дозами, рекомендованими здоровим дорослим особам без інших факторів ризику.

У багатьох клінічних рекомендаціях щодо менеджменту ДВД [15, 19, 22, 23, 42] рівень 25(OH)D < 20 нг/мл є межовим, що визначає потребу в лікуванні. При цьому слід відзначити більш швидке зростання рівня 25(OH)D при вихідному більш низькому його значенні та зменшення кривизни приросту концентрації при досягненні оптимальних його значень [16].

На сьогодні немає єдиної думки щодо термінів моніторингу сироваткового рівня 25(OH)D. За даними деяких авторів, повторне визначення рівня вітаміну D слід проводити через 4–12 тижнів від початку лікування ДВД [24, 39], за даними інших — через 3–6 місяців [54]. Зазначені відмінності слід враховувати при плануванні моніторингу сироваткового рівня 25(OH)D, терміни якого можуть відрізнятися залежно від тяжкості ДВД, наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D, форми й режиму його призначення.

Положення 12 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (73,3 %), 7 (20 %), 5 (6,7 %)]:

Лікування дефіциту вітаміну D слід розпочинати при рівні 25(OH)D у крові < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) і проводити протягом 4–12 тижнів залежно від його тяжкості та інших факторів ризику до досягнення цільового рівня 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) з подальшим використанням для підтримки оптимального статусу вітаміну D дози 800–2000 МО/д.

При недостатності вітаміну D (25(OH)D < 30 нг/мл чи < 75 нмоль/л) рішення про додаткове призначення вітаміну D слід приймати індивідуально залежно від потреби швидкої корекції недостатності вітаміну D та інших показань.

Незважаючи на те, що холе- та ергокальциферол найбільш широко використовують для профілактики та лікування ДВД, деякі дослідники вважають доцільним використання з цієї метою метаболітів вітаміну D [47]. Кальцитріол (1,25(OH)₂D) і його аналоги

(α -кальцидол) пов'язані з більшим ризиком гіперкальціємії, проте можуть бути рекомендовані у хворих із хронічним гіпаратиреозом чи кістково-мінеральними порушеннями, пов'язаними з ХХН [111].

Положення 13 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (60 %), 7 (26,7 %), 5 (13,3 %)]:

Активні метаболіти вітаміну D не рекомендовані для лікування дефіциту вітаміну D особам без наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, проте рекомендовані хворим із хронічним гіпаратиреозом чи кістково-мінеральними порушеннями, пов'язаними з ХХН.

На сьогодні в численних дослідженнях і метааналізах продемонстровано позитивний вплив додаткового прийому вітаміну D разом з кальцієм на показники мінеральної щільності кісткової тканини, зниження ризику розвитку остеопорозу та остеомаляції [112]. Згідно із сучасними рекомендаціями щодо лікування постменопаузального остеопорозу в жінок [113, 114], чоловіків [115] і глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу [116], додатковий прийом вітаміну D (400–800 МО/д) разом з кальцієм рекомендований пацієнтам протягом антиостеопоротичного лікування. Відзначено позитивний ефект щоденного введення вітаміну D (800–1000 МО/д) щодо зниження ризику переломів і падінь, тоді як періодичне введення було неефективним [117]. Більшість [118–120], проте не всі [121] дослідники підтверджують ефективність комбінованого прийому вітаміну D разом зі сполуками кальцію в зниженні ризику переломів і падінь.

На сьогодні продемонстровано необхідність використання вітаміну D як для підвищення ефективності антиостеопоротичної терапії, зокрема при використанні бісфосфонатів [122] чи деносумабу [123, 124], так і для поліпшення профілю безпеки, запобігання гострофазовим реакціям при призначенні бісфосфонатів [125, 126]. Тому пацієнтам з остеопорозом перед ініціацією антиостеопоротичної терапії рекомендовано визначення рівня 25(OH)D у крові.

Положення 14 [шкала консенсусного голосування (рівень узгодженості): 9 (66,7 %), 7 (26,7 %), 5 (6,6 %)]:

Пацієнтам з остеопорозом і його ускладненнями перед ініціацією антиостеопоротичної терапії рекомендовано визначення рівня 25(OH)D у крові з метою запобігання її неефективності та підвищення профілю безпеки.

При виявленні дефіциту вітаміну D перед ініціацією антиостеопоротичної терапії рекомендована його корекція, при нормальному рівні вітаміну D рекомендовано прийом у дозі 800–2000 МО/д у поєднанні з кальцієм (1000 мг/д елементарного кальцію) протягом усього курсу антиостеопоротичного лікування.

Пацієнтам із підвищеним ризиком падінь чи переломів (за українською версією FRAX) рекомендований прийом 800–2000 МО/д вітаміну D протягом року.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті. Григор'єва Н.В. — розробка концепції та дизайну Консенсусу, формулювання основних положень, аналіз отриманих даних, написання тексту стат-

ті; Тронько М.Д. — розробка концепції та дизайну Консенсусу, корекція тексту; Коваленко В.М. — розробка концепції та дизайну Консенсусу, корекція тексту; Комісаренко С.В. — розробка концепції та дизайну Консенсусу, корекція тексту; Татарчук Т.Ф. — голосування за положення Консенсусу, редагування тексту статті; Дедух Н.В. — формулювання основних положень, збір та аналіз матеріалів, написання та редагування тексту статті; Великий М.М. — голосування за положення Консенсусу, написання тексту статті та її редагування; Страфун С.С. — голосування за положення Консенсусу, редагування тексту; Комісаренко Ю.І. — голосування за положення Консенсусу, редагування тексту; Калашніков А.В. — голосування за положення Консенсусу, редагування тексту; Орленко В.Л. — формулювання основних положень, збір та аналіз матеріалів, редагування тексту; Паньків В.І. — голосування за положення Консенсусу, редагування тексту; Швець О.В. — голосування за положення Консенсусу, написання тексту статті та її редагування; Гогунська І.В. — голосування за положення Консенсусу, редагування тексту; Регада С.І. — голосування за положення Консенсусу, редагування тексту.

Конфлікт інтересів та фінансова підтримка

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів і будь-якої фінансової підтримки при створенні Консенсусу та написанні статті. Робота Робочої групи експертів та переклад статті англійською мовою виконувались за підтримки Української асоціації остеопорозу.

Подяки. Автори висловлюють подяку своєму колезі проф. В.В. Поворознюку (22.10.1954–12.06.2021), який був ініціатором створення Консенсусу, розробником його концепції та керівником першої експертної групи.

Додаток 1

Метаболізм вітаміну D і джерела його надходження в організм

Вітамін D надходить в організм людини двома шляхами: за рахунок синтезу в шкірі та з продуктами харчування. Середня добова потреба людини у вітаміні D становить 5–10 мкг.

В організмі людини вітамін D₃ утворюється в дермальному шарі шкіри з попередника провітаміну D₃ (7-дегідрохолестеролу) під впливом короткохвильового ультрафіолетового випромінювання спектра В (довжина хвилі 290–315 нм) шляхом так званого фотолізу, спочатку перетворюючись на превітамін D₃, потім під дією тепла — на вітамін D₃. Швидкість фотосинтезу в шкірі становить 15–18 МО/см²/г і підлягає жорсткій регуляції. При інтенсивному тривалому УФ-опроміненні тіла людини рівень 25(OH)D₃ не перевищує 80 нг/мл, інтенсифікуючи розщеплення частини превітаміну D₃ на неактивні молекули.

На синтез вітаміну D у шкірі впливають як зовнішні (широта місця проживання, сезон, час дня, хмарність, висота над рівнем моря тощо), так і внутрішні фактори

(вік, тип шкіри (1–6), поверхня одягу, використання сонцезахисних кремів, тривале перебування в закритих приміщеннях). Крім того, вітамін D потрапляє в організм людини з продуктами харчування як тваринного (D_3), так і рослинного походження (D_2). Вітамін D_3 відіграє значно більшу роль порівняно з D_2 у процесах життєдіяльності людини, саме тому його розглядають як «справжній» вітамін D, тоді як інші представники цієї групи мають менше клінічне значення.

Після потрапляння в кров вітамін D все ще залишається неактивною сполукою, яка потребує низки перетворень для синтезу його активної гормональної форми — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Існує три основних етапи метаболізму вітаміну D.

Перша реакція гідроксилювання вітаміну D здійснюється в печінці (до 90 %), яка визнана основним, якщо не єдиним, місцем гідроксилювання. Процес відбувається за участю мікосомального ферменту 25-гідроксилази з утворенням проміжної біологічної транспортної форми — $25(\text{OH})\text{D}$ (кальцидіол). Реакція 25-гідроксилювання відбувається досить швидко й веде до підвищення рівня $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові, рівень якого відображає як утворення вітаміну D у шкірі, так і його надходження з їжею, у зв'язку з чим саме його використовують як маркер концентрації вітаміну D у сироватці крові. Частково транспортна форма $25(\text{OH})\text{D}$, яка надходить у жирову й м'язову тканини, може створювати тканинні депо з невизначеним терміном існування.

Подальша реакція 1α -гідроксилювання $25(\text{OH})\text{D}$ відбувається найбільш інтенсивно в клітинах проксимальних відділів каналців кори нирок за участю ферменту 1α -гідроксилази (25-гідроксिवітамін D- 1α -гідроксилаза, CYP27B1) з утворенням його активної гормональної форми — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Рівень утворення останньої в організмі дорослої здорової людини становить приблизно 0,3–1,0 мкг/д.

На цьому етапі формується активний метаболіт $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, який взаємодіє з ядерним VDR тонкого кишечника, нирок та інших тканин. Крім того, встановлено, що майже всі тканини й клітини в організмі людини мають VDR, а також демонструють активність $25(\text{OH})\text{D}$ - 1α -гідроксилази (CYP27B1), що свідчить про здатність синтезу $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у тканинах поза нирками [127]. У метаболізмі вітаміну D бере участь і фермент CYP24A1, який має як 24-гідроксилазну, так і 23-гідроксилазну активність. Дефекти CYP24A1 призводять до дефіциту 24-гідроксильованих метаболітів вітаміну D, що супроводжується порушенням енхондральної осифікації.

Додаток 2

Механізм дії вітаміну D і його скелетні ефекти

На сьогодні відомо, що вітамін D у вигляді його активної форми — D-гормону — відповідальний за реалізацію різних біологічних реакцій більше ніж у 40 тканинах-мішенях за рахунок регулювання VDR-

опосередкованої транскрипції генів (геномний механізм) і швидких негеномних реакцій, які здійснюються через вплив на систему кальцій-фосфатного гомеостазу та активацію сигнальних шляхів (wingless (WNT), sonic hedgehog (SSH), STAT1-3 або NF- κ B), що модулюють низку внутрішньоклітинних процесів, включно з клітинним циклом, проліферацією або імунною відповіддю [14, 128, 129]. За швидкі негеномні ефекти вітаміну D можуть також відповідати специфічні протеїни, що зв'язують $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ і є складовими MARRS-рецептора (membrane-associated rapid response steroid binding protein; мембрано-асоційований стероїд-зв'язувальний протеїн, що забезпечує швидку відповідь). Встановлено ідентичність MARRS-рецептора та ERp57/ERp60/GRp58/PDIA3, що значно розширює його функції як протеїнів-шаперонів, ДНК-зв'язувального протеїну та компонента імунної системи. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -MARRS, стимулюючи негеномні ефекти в різних типах клітин, одночасно здатен проникати в ядро клітини і в комплексі з VDR може забезпечувати опосередковане $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ регулювання генної активності.

Рецептор вітаміну D традиційно вважають ядерним фактором транскрипції, який забезпечує вплив вітаміну D на транскрипцію генів, промотери яких мають специфічні ДНК-послідовності — вітамін D-чутливі елементи. Регуляторні геномні ефекти вітаміну D також включають епігеномний вплив на структуру хроматину (зміни в доступності хроматину, прояв особливостей контакту VDR- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ комплексу зі специфічними сайтами зв'язування), що позначається на транскриптомних змінах у клітинах [10, 12]. Концентрація VDR у сироватці крові до 20 разів перевищує концентрацію метаболітів вітаміну D, що призводить до зв'язування цих метаболітів лише з ~5 % циркулюючого VDR [130]. Такий значний надлишок VDR може забезпечувати захист від токсичної дії вітаміну D внаслідок підвищення його концентрації в сироватці крові.

За рахунок геномних і негеномних механізмів D-ендокринна система бере участь у регулюванні гомеостазу кальцію та фосфатів у кровообігу. У ентероцитах кишечника активація VDR активним метаболітом вітаміну D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) супроводжується анаболічним ефектом — підвищенням синтезу кальбіндину (9K-кальцій-зв'язуючого протеїну), який надходить у просвіт кишечника, зв'язує іони кальцію (Ca^{2+}) і транспортує його через кишкову стінку в лімфатичні судини, а потім — у кровоносну систему. Про ефективність даного механізму свідчить той факт, що без участі вітаміну D лише 10–15 % кальцію і 60 % фосфатів абсорбуються в кишечнику. Взаємодія між $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ і VDR підвищує ефективність кишкової абсорбції Ca^{2+} до 30–40 %, а фосфатів — до 80 %. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ підтримує необхідні рівні кальцію і фосфатів у крові для забезпечення мінералізації кісткової тканини та запобігання гіпокальціємічній тетанії. Подібні механізми дії D-гормону лежать в основі реабсорбції Ca^{2+} у нирках.

Дефіцит і недостатність вітаміну D викликає зниження абсорбції кальцію та фосфатів у кишечнику, унаслідок

док чого підвищується рівень ПТГ, виникає вторинний гіперпаратиреоз, при якому загальний рівень кальцію в сироватці крові знаходиться в межах норми за рахунок мобілізації кальцію з кісткової тканини та підвищеного виведення фосфатів нирками. Опосередковане ПТГ підвищення активності остеокластів викликає зниження мінеральної щільності кісткової тканини, унаслідок чого розвиваються остеопенія й остеопороз.

Вітамін D сприяє мобілізації кальцію в кістки, а також за певних умов чинить резорбтивний ефект для підтримки рівня кальцію і фосфатів у плазмі крові [10, 131]. Резорбтивна активність вітаміну D (за умови його норми в сироватці крові) реалізується через його здатність впливати на функціональну активність остеобластів і остеоцитів [4, 10, 12, 13, 130]. В остеобластах підвищується експресія рецептора ліганду ядерного фактора каппа-В (RANKL), який зв'язується з рецептором активатором ядерного фактора каппа-В (RANK), розташованим на преостеокластах і остеокластах, що призводить до активування остеокластів і посилення резорбції кістки. Вітамін D безпосередньо через рецептор VDR, що експресується в остеокластах і клітинах — попередниках остеокластів, також може регулювати їх диференціювання й активність [4].

Одним з механізмів дії вітаміну D є модуляція експресії інтегрину $\alpha\upsilon\beta3$ і його субклітинної організації, що сприяє диференціюванню мезенхімальних стовбурових клітин в остеобласти через посилення взаємодії $\alpha\upsilon\beta3$ з фібронектином [132]. Крім того, кальцитріол є важливим регулятором RUNX2, транскрипційного фактора, який відіграє ключову роль у контролі диференціювання і функціонування остеобластів. Кооперація цих молекул проявляється індукцією експресії остеокальцину — ключового протеїну, який регулює мінералізацію кісткового матриксу. Кальцитріол також модулює експресію більшості генів, які відповідають за зрілість остеобластів і мінералізацію кісткового матриксу. Під його дією підвищується експресія генів колагену I типу, ЛФ, матриксного протеїну Gla і остеопонтину (останні два — інгібітори мінералізації), кісткового сіалопроїну та остеокальцину. Кальцитріол в остеоцитах індукуює фактор росту фібробластів 23 (FGF23), котрий кодує основний фосфат-регулюючий гормон і дентин-матриксний протеїн 1 (DMP1), який, як і остеопонтин, відіграє роль інгібітора мінералізації для запобігання гіпермінералізації.

Вплив вітаміну D на кістку не обмежений дослідженнями лише його активної форми. Так, із використанням транскрипційного аналізу було продемонстровано, що не тільки кальцидіол і кальцитріол, але й інші гідроксильовані метаболіти останнього ($24R,25(OH)_2D_3$ і $1\alpha-24R,25(OH)_2D_3$) індукують транскрипцію генів у клітинах лінії остеобластів, дозозалежно підвищують у них біосинтез ЛФ, остеокальцину і посилюють мінералізацію [133, 134]. Кальцидіол також може зв'язуватись з VDR, але його спорідненість приблизно в 1000 разів нижча, ніж у $1,25(OH)_2D_3$ [14].

Фосфатурия, зумовлена вторинним гіперпаратиреозом, призводить до зниження рівня фосфатів у сироватці

крові до нижньої межі норми або нижче за норму. Наслідком цього є порушення співвідношення кальцію й фосфатів, що приводить до дефектів мінералізації скелета. У дітей грудного і дошкільного віку ДВД викликає рахіт, який характеризується множинними деформаціями кісток. У дорослих внаслідок ДВД виникає остеомалія. Обидва захворювання зумовлені порушенням мінералізації кісток. Однак необхідно диференціювати патогенетичні механізми, що призвели до остеомалії, серед яких: дефіцит або резистентність вітаміну D; рахіт з дефіцитом кальцію (імовірно, остеомалія) незалежно від статусу вітаміну D у харчуванні; виснаження фосфатів, викликане первинним або вторинним збільшенням фактора росту фібробластів 23 та інгібування мінералізації, викликане токсичною дією різних лікарських засобів [112].

Додаток 3

Харчові джерела надходження вітаміну D

Вітамін D надходить в організм людини з їжею як рослинного (D_2), так і тваринного (D_3) походження. Добова потреба для дорослих осіб відповідно до норм фізіологічних потреб у поживних речовинах та енергії згідно з Наказом МОЗ України № 1073 від 03.09.2017 становить 5–10 мкг/д. Стандартна активність вітамінів D_2 і D_3 виражається в міжнародних одиницях (МО). За 1 МО прийнято активність 0,025 мкг вітамінів D_2 і D_3 . Отже, 1 мкг обох вітамінів відповідає 40 МО їх активності.

Харчові джерела вітаміну D є досить обмеженими (табл. 1). Високий його природний вміст визначається в жирній морській рибі, особливо в печінці певних її видів, наприклад у печінці тріски. Вітамін D у різних кількостях міститься в певних різновидах грибів. Останніми роками все більшого поширення набуває практика вирощування грибів під ультрафіолетовим опроміненням, що збільшує вміст у них вітаміну D [135], а також фортифікація вітаміном D різних продуктів харчування.

Таблиця 1. Харчові продукти, які містять вітамін D

Назва продукту	Вміст вітаміну D (мкг) у 100 г/мл продукту*	Відсоток від добової потреби**
1	2	3
<i>Риба та морепродукти</i>		
Риб'ячий жир (з печінки тріски)	225	4500
Форель райдужна	19,3	386
Короп	17,9	358
Скумбрія	11,5	230
Лосось (нерка)	10,9	218
Сибас	5,65	113
Камбала	5,6	112
Сардини консервовані в олії	4,83	96,6

Закінчення табл. 1

1	2	3
Тилапія	2,83	56,6
Оседець атлантичний	2,8	56
Щука	1,87	37,4
Тунець консервований	1,45	29
Окунь	1,1	22
Минтай атлантичний	0,77	15,4
Ікра червона зерниста	0,08	1,6
<i>Яйця і субпродукти</i>		
Яйце куряче, ціле, 1 шт	1,1	22
Печінка яловича	0,85	17
<i>Гриби</i>		
Гриби лисички	5,3	106
Гриби шітаке	0,4	8
Гриби білі	0,18	3,6

Примітки: * — вміст вітаміну D відповідно до USDA National Nutrient Database for Standard Reference Release 28 (04.2019); ** — добова потреба для дорослих чоловіків і жінок відповідно до норм фізіологічних потреб у поживних речовинах та енергії (Наказ МОЗ України [102]).

Додаток 4

Основні положення Консенсусу

1. Дефіцит і недостатність вітаміну D у дорослого населення України є значно поширеними, у зв'язку з чим необхідно збільшити обізнаність громадськості та медичного персоналу щодо його скелетних і позаскелетних ефектів, груп ризику, які потребують скринінгу та моніторингу рівня 25(OH)D, адекватних доз і схем для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D.

2. Рівень загального 25(OH)D у сироватці крові рекомендований як лабораторний маркер для діагностики дефіциту вітаміну D.

Критерії забезпеченості організму вітаміном D:

- < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) — дефіцит вітаміну D;
- ≥ 20 нг/мл (≥ 50 нмоль/л) і < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) — недостатність вітаміну D;
- 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) — достатній рівень вітаміну D;
- > 50–60 нг/мл (> 125–150 нмоль/л) — безпечний, але не цільовий рівень вітаміну D;
- > 60–100 нг/мл (> 150–250 нмоль/л) — зона невідомості з потенційними перевагами чи ризиками;
- > 100 нг/мл (> 250 нмоль/л) — надлишок/зона токсичності вітаміну D.

3. Визначення сироваткового рівня 25(OH)D у дорослих не рекомендовано без чітких показань, а скринінг дефіциту вітаміну D слід розглянути в таких осіб чи за умови наступних захворювань/станів:

- особи літнього віку (≥ 60 років);

- особи літнього віку з підвищеним ризиком падінь і малотравматичними переломами в анамнезі;

- іммобілізовані особи та особи під час тривалої госпіталізації;

- вагітні та годуючі;

- особи з ожирінням (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²);

- особи з темною пігментацією шкіри;

- остеопороз;

- остеомаліяція;

- біль у кістках і м'язах;

- гіперпаратиреоз;

- хронічна хвороба нирок (ХХН);

- синдроми мальабсорбції (наприклад, запальні захворювання кишечника, стани після баріатричних операцій, муковісцидоз, ентерит після опромінення та ін.);

- печінкова недостатність;

- тривалий прийом лікарських засобів з негативним впливом на метаболізм вітаміну D (наприклад, протисудомні препарати, глюкокортикоїди, ліки від СНІДу, противірусні засоби, засоби гіпохлестеринемічної дії та ін.);

- хронічні автоімунні захворювання (наприклад, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ін.);

- гранулематозні захворювання (наприклад, саркоїдоз, туберкульоз, гістоплазмоз, бериліоз, кокцидіомікоз та ін.);

- цукровий діабет;

- онкологічні захворювання.

4. В осіб з дефіцитом вітаміну D рівень 25(OH)D слід інтерпретувати разом з визначенням рівня кальцію, фосфору, магнію, лужної фосфатази, паратгормону і креатиніну сироватки крові.

5. Для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D рекомендований пероральний прийом холекальциферолу (вітамін D₃), як альтернатива (вегетаріанство, веганство тощо) — ергокальциферолу (вітамін D₂). З метою підвищення прихильності до прийому вітаміну D рекомендоване використання різних режимів прийому (щодня, щотижня).

6. Здоровим особам дорослого віку без наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, рекомендовано прийом добавок вітаміну D з жовтня по квітень у дозі 800–2000 МО/д (залежно від маси тіла) у зв'язку зі зниженням синтезу ендогенного вітаміну D у шкірі.

7. Прийом вітаміну D у дозі 800–2000 МО/д протягом року рекомендований особам літнього віку, іммобілізованим особам та особам під час тривалої госпіталізації з обмеженням функціональної активності.

8. Жінкам, які планують вагітність, доцільно розглянути прийом вітаміну D у дозі 800–2000 МО/д чи продовжити його прийом протягом усієї вагітності та лактації.

9. Особам із захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, рекомендований індивідуальний підбір профілактичної дози вітаміну D (3000–5000 МО/д) для досягнення оптимальної концентрації 25(OH)D.

10. Особам без наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, з діагностованим дефіцитом вітаміну D його лікування слід розпочинати з більш високих доз (4000–7000 МО/д) вітаміну D порівняно з профілактичними дозами, рекомендованими для загальної популяції.

11. Особам із захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, для лікування дефіциту вітаміну D рекомендовані вищі його дози (до 10 000 МО/д) порівняно з дозами, рекомендованими здоровим дорослим особам без інших факторів ризику.

12. Лікування дефіциту вітаміну D слід розпочинати при рівні 25(OH)D у крові < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) і проводити протягом 4–12 тижнів залежно від його тяжкості та інших факторів ризику до досягнення цільового рівня 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) з подальшим використанням для підтримки оптимального статусу вітаміну D дози 800–2000 МО/д.

При недостатності вітаміну D (25(OH)D < 30 нг/мл чи < 75 нмоль/л) рішення про додаткове призначення вітаміну D слід приймати індивідуально залежно від потреби швидкої корекції дефіциту вітаміну D та інших показань.

13. Активні метаболіти вітаміну D не рекомендовані для лікування дефіциту вітаміну D особам без наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, проте рекомендовані хворим із хронічним гіпаратиреозом чи кістково-мінеральними порушеннями, пов'язаними з ХХН.

14. Пацієнтам з остеопорозом і його ускладненнями перед ініціацією антиостеопоротичної терапії рекомендовано визначення рівня 25(OH)D у крові з метою запобігання її неефективності та підвищення профілю безпеки.

При виявленні дефіциту вітаміну D перед ініціацією антиостеопоротичної терапії рекомендована його корекція, при нормальному рівні вітаміну D рекомендовано прийом у дозі 800–2000 МО/д у поєднанні з кальцієм (1000 мг/д елементарного кальцію) протягом усього курсу антиостеопоротичного лікування.

Пацієнтам із підвищеним ризиком падінь чи переломів (за українською версією FRAX) рекомендований прийом 800–2000 МО/д вітаміну D протягом року.

Список літератури

1. Поворознюк В.В., Плудовські П., Балацька Н.І., Муц В.Я., Климовицький Ф.В., Резніченко Н.А. та ін. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Під редакцією В.В. Поворознюка, П. Плудовські. Видавець Заславський О.Ю., 2015. 262 с.

2. Zmijewski M.A. Vitamin D and Human Health. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. 20(1). 145. doi: 10.3390/ijms20010145.

3. Alonso N., Zelzer S., Eibinger G., Herrmann M. Vitamin D Metabolites: Analytical Challenges and Clinical Relevance. *Calcif. Tissue Int.* 2022 Mar 3. 1-20. doi: 10.1007/s00223-022-00961-5. PMID: 35238975; PMCID: PMC8892115.

4. Bikle D.D. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. *J. Endocr. Soc.* 2020 Feb 1. 4(2). bvz038. doi: 10.1210/endo/bvz038.

5. Carlberg C. Vitamin D in the Context of Evolution. *Nutrients*. 2022. 14. 3018. doi: 10.3390/nu14153018.

6. Tuckey R.C., Cheng C.Y.S., Slominski A.T. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2019. 186. 4-21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.09.003.

7. McCollum E.V., Simmonds N., Becker J.E., Shipley P.G. Studies on experimental rickets: An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J. Biol. Chem.* 1922. 53. 293-298.

8. Craveiro V., Araújo J., Santos A., Ramos E. Vitamin D — From the pro-hormone to the biological actions. *Acta portuguesa de nutrição*. 2019. 19. 50-54. doi: 10.21011/apn.2019.1909.

9. Gil Á., Plaza-Diaz J., Mesa M.D. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann. Nutr. Metab.* 2018. 72(2). 87-95. doi: 10.1159/000486536.

10. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G. et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr. Rev.* 2019 Aug 1. 40(4). 1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126. PMID: 30321335; PMCID: PMC6626501.

11. Marino R., Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 2019 Jun 27. 11(7). 1460. doi: 10.3390/nu11071460. PMID: 31252594; PMCID: PMC6683065.

12. Hanel A., Malmberg H., Carlberg C. Genome-wide effects of chromatin on vitamin D signaling. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2020. 64(4). R45-R56. <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/64/4/JME-19-0246.xml>.

13. Pike J.W., Meyer M.B., Lee S.M., Onal M., Benkusky N.A. The vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. *J. Clin. Invest.* 2017 Apr 3. 127(4). 1146-1154. doi: 10.1172/JCI88887. PMID: 28240603; PMCID: PMC5373853.

14. Zmijewski M.A. Nongenomic Activities of Vitamin D. *Nutrients*. 2022 Dec 1. 14(23). 5104. doi: 10.3390/nu14235104. PMID: 36501134; PMCID: PMC9737885.

15. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Endocrine Society Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96. 1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.

16. Heaney R.P., Armas L.A. Quantifying the vitamin D economy. *Nutr. Rev.* 2015 Jan. 73(1). 51-67. doi: 10.1093/nutrit/nuu004. PMID: 26024057.

17. Cashman K.D. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocr. Connect.* 2022 Jan 11. 11(1). e210282. doi: 10.1530/EC-21-0282.

18. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger M., Tmava Berisha A. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020 Nov. 74(11). 1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
19. Lips P., Cashman K.D., Lamberg-Allardt C., Bischoff-Ferrari H.A., Obermayer-Pietsch B., Bianchi M.L. et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur. J. Endocrinol.* 2019. 180(4). 23-54. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
20. Roth D.E., Abrams S.A., Aloia J., Bergeron G., Bourassa M.W., Brown K.H. et al. 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.
21. Bouillon R. Vitamin D status in Africa is worse than in other continents. *Lancet Glob. Health.* 2020 Jan. 8(1). e20-e21. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30492-9.
22. Chevalley T., Brandi M.L., Cashman K.D., Cavalier E., Harvey N.C., Maggi S. et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin. Exp. Res.* 2022 Nov. 34(11). 2603-2623. doi: 10.1007/s40520-022-02279-6. PMID: 36287325; PMCID: PMC9607746.
23. Pludowski P., Takacs I., Boyanov M., Belaya Z., Diaconu C.C., Mokhort T. et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients.* 2022 Apr 2. 14(7). 1483. doi: 10.3390/nu14071483. PMID: 35406098; PMCID: PMC9002638.
24. Rusińska A., Pludowski P., Walczak M., Borszewska-Kornacka M.K., Bossowski A., Chlebna-Sokół D. et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018 May 31. 9. 246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246. PMID: 29904370; PMCID: PMC5990871.
25. Borissova A.M., Boyanov M.A., Popivanov P.R., Kolarov Z., Petranova T.P., Shinkov A.D. Recommendation for Diagnosis, Prevention and Treatment of Vitamin D Deficiency; Bulgarian Society of Endocrinology: Sofia, Bulgaria, 2019.
26. Bertoldo F., Cianferotti L., Di Monaco M., Falchetti A., Fassio A., Gatti D. et al. Definition, Assessment, and Management of Vitamin D Inadequacy: Suggestions, Recommendations, and Warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Nutrients.* 2022 Oct 6. 14(19). 4148. doi: 10.3390/nu14194148. PMID: 36235800; PMCID: PMC9573415.
27. Han A., Park Y., Lee Y.K., Park S.Y., Park C.Y. Position Statement: Vitamin D Intake to Prevent Osteoporosis and Fracture in Adults. *J. Bone Metab.* 2022 Nov. 29(4). 205-215. doi: 10.11005/jbm.2022.29.4.205. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36529863; PMCID: PMC9760769.
28. Rosenfeld R.M., Nnacheta L.C., Corrigan M.D. Clinical Consensus Statement Development Manual. *Otolaryngology — Head and Neck Surgery.* 2015. 153 (2 suppl.). S1-S14. doi: 10.1177/0194599815601394.
29. Dalkey N.C. Rand. The Delphi Method: An Experimental Study of Group Opinion. Santa Monica, CA: Rand Corp., 1969. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/AD0690498.pdf>.
30. Humphrey-Murto S., Varpio L., Wood T.J., Gonsalves C., Ufholz L.A., Mascioli K., Wang C., Foth T. The Use of the Delphi and Other Consensus Group Methods in Medical Education Research: A Review. *Acad. Med.* 2017 Oct. 92(10). 1491-1498. doi: 10.1097/ACM.0000000000001812. PMID: 28678098.
31. Поворознюк В.В., Балацька Н.І., Муц В.Я., Вдовіна О.А. Дефіцит і недостатність вітаміну D у жителів України. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2011. 4(04). 5–13.
32. Povoroznyuk V.V., Pludowski P., Holick M., Balatska N.I., Dzerovych N.I., Solonenko T.Yu., Ivanyk O.S. 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D deficiency and insufficiency in patients with bone and musculoskeletal disorders. *Pain Joints Spine.* 2017. 7(3). 80-88. doi: 10.22141/2224-1507.7.3.2017.116858.
33. Поворознюк В.В., Паньків І.В. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів Буковини та Прикарпаття. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2016. 4. 22-25. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2016_4_5.
34. Shchubelka K. Vitamin D status in adults and children in Transcarpathia, Ukraine in 2019. *BMC Nutr.* 2020 Nov 6. 6(1). 48. doi: 10.1186/s40795-020-00380-5.
35. Grygorieva N.V., Musiienko A.S., Bystrytska M.A., Solonenko T.Yu. Deficiency and insufficiency of Vitamin D in the Ukraine — update 2022. *Фізіол. журн.* 2022. Т. 68(6). 51-59. https://fz.kiev.ua/journals/2022_V.68/6/Fzh-6-2022-51-59.pdf.
36. Григор'єва Н.В., Солоненко Т.Ю., Мусієнко А.С., Бистрицька М.А. Дефіцит вітаміну D в Україні у час пандемії COVID-19 і війни. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2023. 1. 7-14. doi: 10.22141/pjs.13.1.2023.352. doi: 10.22141/pjs.13.1.2023.352.
37. Herrmann M., Farrell C.L., Pusceddu I., Fabregat-Cabello N., Cavalier E. Assessment of vitamin D status — a changing landscape. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017 Jan 1. 55(1). 3-26. doi: 10.1515/cclm-2016-0264. PMID: 27362963.
38. Bikle D.D. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. [Last Update: December 31, 2021]. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA):

MDText.com, Inc.; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935>.

39. Pilz S., Zittermann A., Trummer C., Theiler-Schwetz V., Lerchbaum E., Keppel M.H. et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr. Connect.* 2019 Feb 1. 8(2). R27-R43. doi: 10.1530/EC-18-0432. PMID: 30650061; PMCID: PMC6365669.

40. Binkley N., Dawson-Hughes B., Durazo-Arvizu R., Thamm M., Tian L., Merkel J.M. et al. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017 Oct. 173. 117-121. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.002. PMID: 27979577.

41. Máčová L., Bičíková M. Vitamin D: Current Challenges between the Laboratory and Clinical Practice. *Nutrients.* 2021 May 21. 13(6). 1758. doi: 10.3390/nu13061758. PMID: 34064098; PMCID: PMC8224373.

42. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Jan. 96(1). 53-8. doi: 10.1210/jc.2010-2704. PMID: 21118827; PMCID: PMC3046611.

43. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA Journal.* 2012. 10(7). doi: 10.2903/j.efsa.2012.2813.

44. Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B., Konstantynowicz J., Mascarenhas M.R., Haq A. et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018 Jan. 175. 125-135. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021. PMID: 28216084.

45. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017 Aug. 13(8). 466-479. doi: 10.1038/nrendo.2017.31. PMID: 28387318.

46. Pilz S., Trummer C., Pandis M., Schwetz V., Aberer F., Grübler M., Verheyen N., Tomaschitz A., März W. Vitamin D: Current Guidelines and Future Outlook. *Anticancer Res.* 2018 Feb. 38(2). 1145-1151. doi: 10.21873/anticancer.12333. PMID: 29374751.

47. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin. Biochem. Rev.* 2020 Dec. 41(3). 103-126. doi: 10.33176/AACB-20-00006. PMID: 33343045; PMCID: PMC7731935.

48. Rosen C.J., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K., Durazo-Arvizu R.A. et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Apr. 97(4). 1146-52. doi: 10.1210/jc.2011-2218. PMID: 22442278; PMCID: PMC5393439.

49. Malabanan A., Veronikis I.E., Holick M.F. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet.* 1998 Mar 14. 351(9105). 805-6. doi: 10.1016/s0140-6736(05)78933-9. PMID: 9519960.

50. Serdar M.A., Batu Can B., Kilercik M., Durer Z.A., Aksungar F.B., Serteser M. et al. Analysis of Changes in Parathyroid Hormone and 25 (OH) Vitamin D Levels with Respect to Age, Gender and Season: A Data Mining

Study. *J. Med. Biochem.* 2017 Jan 25. 36(1). 73-83. doi: 10.1515/jomb-2017-0002. PMID: 28680352; PMCID: PMC5471662.

51. Vale C.L., Rydzewska L.H.M., Rovers M.M., Emberson J.R., Gueyffier F., Stewart L.A. on behalf of the Cochrane IPD Meta-analysis Methods Group. Uptake of systematic reviews and meta-analyses based on individual participant data in clinical practice guidelines: descriptive study. *BMJ.* 2015. 350. h1088. doi: 10.1136/bmj.h1088.

52. Rockwell M., Kraak V., Hulver M., Epling J. Clinical management of low vitamin D: a scoping review of physicians' practices. *Nutrients.* 2018. 10. 493. doi: 10.3390/nu10040493.

53. Woodford H.J., Barrett S., Pattman S. Vitamin D: too much testing and treating? *Clinical Medicine.* 2018. 18. 196-200. doi: 10.7861/clinmedicine.18-3-196.

54. Zhao S., Gardner K., Taylor W., Marks E., Goodson N. Vitamin D assessment in primary care: changing patterns of testing. *London J. Prim. Care (Abingdon).* 2015. 7(2). 15-22. doi: 10.1080/17571472.2015.11493430. PMID: 26217398; PMCID: PMC4494470.

55. Avenell A., Bolland M.J., Grey A. 25-Hydroxyvitamin D — should labs be measuring it? *Annals of Clinical Biochemistry.* 2018. doi: 10.1177/0004563218796858.

56. Burnett-Bowie S.M., Cappola A.R. The USPSTF 2021 Recommendations on Screening for Asymptomatic Vitamin D Deficiency in Adults: The Challenge for Clinicians Continues. *JAMA.* 2021. 325. 1401-1402. doi: 10.1001/jama.2021.2227.

57. US Preventive Services Task Force; Krist A.H., Davidson K.W., Mangione C.M., Cabana M., Caughey A.B., Davis E.M. et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021. 325. 1436-1442. doi: 10.1001/jama.2021.3069. PMID: 33847711.

58. Wang C.M., Chang C.S., Chang Y.F., Wu S.J., Chiu C.J., Hou M.T. et al. Inverse Relationship between Metabolic Syndrome and 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Elderly People without Vitamin D deficiency. *Sci. Rep.* 2018 Nov 19. 8(1). 17052. doi: 10.1038/s41598-018-35229-2. PMID: 30451913; PMCID: PMC6242887.

59. Webb A.R., Kazantzidis A., Kift R.C., Farrar M.D., Wilkinson J., Rhodes L.E. Colour Counts: Sunlight and Skin Type as Drivers of Vitamin D Deficiency at UK Latitudes. *Nutrients.* 2018 Apr 7. 10(4). 457. doi: 10.3390/nu10040457. PMID: 29642423; PMCID: PMC5946242.

60. Ali M., Uddin Z. Factors associated with vitamin D deficiency among patients with musculoskeletal disorders seeking physiotherapy intervention: a hospital-based observational study. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2022. 23. 817. doi: 10.1186/s12891-022-05774-z.

61. Zhou Y.F., Luo B.A., Qin L.L. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep. 98(38). e17252. doi: 10.1097/MD.00000000000017252. PMID: 31567995; PMCID: PMC6756683.

62. Mishra P., Parveen R., Bajpai R., Agarwal N. Vitamin D Deficiency and Comorbidities as Risk Factors of COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Prev. Med. Public Health.* 2022 Jul. 55(4). 321-333. doi: 10.3961/jpmph.21.640. PMID: 35940187; PMCID: PMC9371781.
63. Bikle D.D. Vitamin D Regulation of Immune Function. *Current Osteoporosis Reports.* 2022. 20. 186-193. doi: 10.1007/s11914-022-00732-z.
64. Tukaj S. Vitamin D in autoimmune bullous disease. *Acta Biochim. Pol.* 2020 Feb 12. 67(1). 1-5. doi: 10.18388/abp.2020_2905. PMID: 32049468.
65. Komisarenko Y., Bobryk M. Vitamin D deficiency and immune disorders in combined endocrine pathology. *Frontiers in Endocrinology.* 2018. Oct. 1-8. doi: 10.3389/fendo.2018.00600.
66. Dan L., Chen X., Xie Y., Sun Y., Hesketh T., Wang X., Chen J. Nonlinear Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D and All-Cause Mortality in Adults with Inflammatory Bowel Disease in a Prospective Cohort Study. *J. Nutr.* 2022 Sep 6. 152(9). 2125-2134. doi: 10.1093/jn/nxac148. PMID: 35816464.
67. Infantino C., Francavilla R., Vella A., Cenni S., Principi N., Strisciunglio C., Esposito S. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients.* 2022 Dec 3. 14(23). 5154. doi: 10.3390/nu14235154. PMID: 36501183; PMCID: PMC9735899.
68. Charoenngam N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Oct 1. 22(19). 10659. doi: 10.3390/ijms221910659. PMID: 34639000; PMCID: PMC8508879.
69. Makrani A.H., Afshari M., Ghajar M., Forooghi Z., Moosazadeh M. Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis. *Korean J. Pain.* 2017 Oct. 30(4). 250-257. doi: 10.3344/kjp.2017.30.4.250. Epub 2017 Sep 29. PMID: 29123619; PMCID: PMC5665736.
70. Schneider L., Hax V., Monticelo O., Macedo T.F., Barreto R.K.M., Marcondes N.A., Chakr R. Dualities of the vitamin D in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Adv. Rheumatol.* 2021. 61. Article number: 34. doi: 10.1186/s42358-021-00192-6.
71. Meena N., Singh Chawla S.P., Garg R., Batta A., Kaur S. Assessment of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2018 Jan-Jun. 9(1). 54-58. doi: 10.4103/jnsbm.JNSBM_128_17. PMID: 29456394; PMCID: PMC5812075.
72. Комісаренко Ю.І. Корекція вітаміном D₃ порушень метаболічних процесів у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів. *Український біохімічний журнал.* 2014. 86(1). 111-116. doi: 10.15407/ubj86.01.111
73. Luo B.A., Gao F., Qin L.L. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2017 Mar 20. 9(3). 307. doi: 10.3390/nu9030307. PMID: 28335514; PMCID: PMC5372970.
74. Паньків І.В. Вплив вітаміну D на рівень андрогенів у чоловіків. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2022. 17(8). 646-650. doi: 10.22141/2224-0721.17.8.2021.246801.
75. Khozam S.A., Sumaili A.M., Alflan M.A., Shwabkeh R.A.S. Association Between Vitamin D Deficiency and Autoimmune Thyroid Disorder: A Systematic Review. *Cureus.* 2022 Jun 12. 14(6). e25869. doi: 10.7759/cureus.25869. PMID: 35836431; PMCID: PMC9275446.
76. Wang J., Lv S., Chen G., Gao C., He J., Zhong H., Xu Y. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients.* 2015 Apr 3. 7(4). 2485-98. doi: 10.3390/nu7042485. PMID: 25854833; PMCID: PMC4425156.
77. Al-Khalidi B., Kimball S.M., Rotondi M.A., Ardern C.I. Standardized serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are inversely associated with cardiometabolic disease in U.S. adults: a cross-sectional analysis of NHANES, 2001-2010. *Nutr. J.* 2017 Feb 28. 16(1). 16. doi: 10.1186/s12937-017-0237-6. Erratum in: *Nutr J.* 2017 May 22. 16(1). 32. PMID: 28241878; PMCID: PMC5329954.
78. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2015. 17(1). 43-51. doi: 10.22141/2224-1507.1.17.2015.79020.
79. Welles C.C., Whooley M.A., Karumanchi S.A., Hod T., Thadhani R., Berg A.H., Ix J.H., Mukamal K.J. Vitamin D deficiency and cardiovascular events in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am. J. Epidemiol.* 2014 Jun 1. 179(11). 1279-87. doi: 10.1093/aje/kwu059. Erratum in: *Am. J. Epidemiol.* 2014 Oct 1. 180(7). 762. PMID: 24699783; PMCID: PMC4036212.
80. Zhang H., Wang P., Jie Y., Sun Y., Wang X., Fan Y. Predictive value of 25-hydroxyvitamin D level in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Front. Nutr.* 2022 Aug 10. 9. 984487. doi: 10.3389/fnut.2022.984487. PMID: 36034916; PMCID: PMC9399797.
81. Eyles D.W. Vitamin D: Brain and Behavior. *JBMR Plus.* 2020 Oct 18. 5(1). e10419. doi: 10.1002/jbm4.10419. PMID: 33553986; PMCID: PMC7839822.
82. Plantone D., Primiano G., Manco C., Locci S., Servidei S., De Stefano N. Vitamin D in Neurological Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Dec 21. 24(1). 87. doi: 10.3390/ijms24010087. PMID: 36613531; PMCID: PMC9820561.
83. Li G., Li L., Adachi J.D., Wang R., Ye Z., Liu X., Thabane L., Lip G.Y.H. Relationship between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Risk of Recurrent Stroke. *Nutrients.* 2022 May 2. 14(9). 1908. doi: 10.3390/nu14091908. PMID: 35565874; PMCID: PMC9099592.
84. Vahdat S. Vitamin D and Kidney Diseases: A Narrative Review. *Int. J. Prev. Med.* 2020 Dec 11. 11. 195. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_54_19. PMID: 33815719; PMCID: PMC8000170.
85. Keum N., Lee D.H., Greenwood D.C., Manson J.E., Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Ann. Oncol.* 2019 May 1. 30(5). 733-743. doi: 10.1093/annonc/mdz059. PMID: 30796437; PMCID: PMC6821324.
86. Skversky A.L., Kumar J., Abramowitz M.K., Kaskel F.J., Melamed M.L. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001–2006. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Dec. 96(12). 3838-45. doi: 10.1210/jc.2011-1600. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21956424; PMCID: PMC3232615.
87. Teagarden D.L., Meador K.J., Loring D.W. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014 Oct. 108(8). 1352-6. doi: 10.1016/j.eplesyres.2014.06.008. Epub 2014 Jul 6. PMID: 25060996; PMCID: PMC4149948.
88. Gaksch M., Jorde R., Grimnes G., Joakimsen R., Schirmer H., Wilsgaard T. et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One.* 2017 Feb 16. 12(2). e0170791. doi: 10.1371/journal.pone.0170791. PMID: 28207791; PMCID: PMC5312926.
89. Chen Y., Feng S., Chang Z., Zhao Y., Liu Y., Fu J. et al. Higher Serum 25-Hydroxyvitamin D Is Associated with Lower All-Cause and Cardiovascular Mortality among US Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2022 Sep 27. 14(19). 4013. doi: 10.3390/nu14194013. PMID: 36235666; PMCID: PMC9571761.
90. Wan Z., Guo J., Pan A., Chen C., Liu L., Liu G. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Individuals With Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Feb. 44(2). 350-357. doi: 10.2337/dc20-1485. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33168652.
91. Talebi F., Rasooli Nejad M., Yaseri M., Haddadi A. Association of Vitamin D Status with the Severity and Mortality of Community-Acquired Pneumonia in Iran during 2016–2017: A Prospective Cohort Study. *Rep. Biochem. Mol. Biol.* 2019 Apr. 8(1). 85-90. PMID: 31334293; PMCID: PMC6590933.
92. Rajab H.A. The Effect of Vitamin D Level on Parathyroid Hormone and Alkaline Phosphatase. *Diagnostics (Basel).* 2022 Nov 17. 12(11). 2828. doi: 10.3390/diagnostics12112828. PMID: 36428888; PMCID: PMC9689845.
93. Shahsavani Z., Asadi A.H., Shamshirgardi E., Akbarzadeh M. Vitamin D, Magnesium and Their Interactions: A Review. *Int. J. Nutr. Sci.* 2021. 6(3). 113-118. doi: 10.30476/IJNS.2021.91766.1144.
94. Sasaki S., Segawa H., Hanazaki A., Kirino R., Fujii T., Ikuta K. et al. A Role of Intestinal Alkaline Phosphatase 3 (Akp3) in Inorganic Phosphate Homeostasis. *Kidney Blood Press. Res.* 2018. 43(5). 1409-1424. doi: 10.1159/000493379. PMID: 30212831; PMCID: PMC8437033.
95. Reddy P., Edwards L.R. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am. J. Ther.* 2019. 26. e124-e32. doi: 10.1097/ MJT.0000000000000538. PMID: 28471760.
96. Uwitonze A.M., Razzaque M.S. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2018 Mar 1. 118(3). 181-189. doi: 10.7556/jaoa.2018.037. PMID: 29480918.
97. Jhee J.H., Nam K.H., An S.Y., Cha M.U., Lee M., Park S. et al. Severe vitamin D deficiency is a risk factor for renal hyperfiltration. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018 Dec 1. 108(6). 1342-1351. doi: 10.1093/ajcn/nqy194. PMID: 30541088.
98. Hammami M.M., Yusuf A. Differential effects of vitamin D₂ and D₃ supplements on 25-hydroxyvitamin D level are dose, sex, and time dependent: a randomized controlled trial. *BMC Endocr. Disord.* 2017 Feb 24. 17(1). 12. doi: 10.1186/s12902-017-0163-9. PMID: 28231782; PMCID: PMC5324269.
99. Tripkovic L., Lambert H., Hart K., Smith C.P., Bucca G., Penson S. et al. Comparison of vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012 Jun. 95(6). 1357-64. doi: 10.3945/ajcn.111.031070. Epub 2012 May 2. PMID: 22552031; PMCID: PMC3349454.
100. Takács I., Tóth B.E., Szekeres L., Szabó B., Bakos B., Lakatos P. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D₃. *Endocrine.* 2017 Jan. 55(1). 60-65. doi: 10.1007/s12020-016-1137-9. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27718150.
101. Mazess R.B., Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B. Vitamin D: Bolus Is Bogus — A Narrative Review. *JBMR Plus.* 2021. 5. e10567. doi: 10.1002/jbm4.10567.
102. Cashman K.D., Ritz C., Kiely M., Odin Collaborators. Improved Dietary Guidelines for Vitamin D: Application of Individual Participant Data (IPD)-Level Meta-Regression Analyses. *Nutrients.* 2017 May 8. 9(5). 469. doi: 10.3390/nu9050469. PMID: 28481259; PMCID: PMC5452199.
103. Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1073 від 03.09.2017. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text>.
104. Nielsen O.H., Hansen T.I., Gubatan J.M., Jensen K.B., Rejnmark L. Managing vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol.* 2019 Oct. 10(4). 394-400. doi: 10.1136/flgastro-2018-101055. Epub 2019 Jan 7. PMID: 31656565; PMCID: PMC6788352.
105. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017 Feb 15. 356. i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583. PMID: 28202713; PMCID: PMC5310969.
106. Boughanem H., Canudas S., Hernandez-Alonso P., Becerra-Tomás N., Babio N., Salas-Salvadó J.,

- Macias-Gonzalez M. Vitamin D Intake and the Risk of Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review of Case-Control and Prospective Cohort Studies. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 4. 13(11). 2814. doi: 10.3390/cancers13112814.
107. Li Z., Wu L., Zhang J., Huang X., Thabane L., Li G. Effect of Vitamin D Supplementation on Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Nutr.* 2021. 8. 655727. doi: 10.3389/fnut.2021.655727.
108. Cojic M., Kocic R., Klisic A., Kocic G. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 19. 12. 610893. doi: 10.3389/fendo.2021.610893. PMID: 34489860; PMCID: PMC8417320.
109. Курченко А.І., Комісаренко Ю.І., Антоненко О.В. Вивчення показників стану імунної системи у хворих з поєднаною ендокринною патологією у разі використання препаратів вітаміну D₃. *Імунологія та алергологія*. 2013. (4). 30-35. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ita_2013_4_8.
110. Burt L.A., Billington E.O., Rose M.S., Raymond D.A., Hanley D.A., Boyd S.K. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019. 322(8). 736-745. doi: 10.1001/jama.2019.11889.
111. Bollerslev J., Rejnmark L., Zahn A., Heck A., Appelman-Dijkstra N.M., Cardoso L. et al.; 2021 PARAT Working Group. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur. J. Endocrinol*. 2022 Jan 13. 186(2). R33-R63. doi: 10.1530/EJE-21-1044. PMID: 34863037; PMCID: PMC8789028.
112. Minisola S., Colangelo L., Pepe J., Diacinti D., Cipriani C., Rao S.D. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020. *JBM R Plus*. 2020 Dec 21. 5(1). e10447. doi: 10.1002/jbm4.10447. PMID: 33553992; PMCID: PMC7839817.
113. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y.; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan. 30(1). 3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5. Epub 2018 Oct 15. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2020 Jan. 31(1). 209. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2020 Apr. 31(4). 801. PMID: 30324412; PMCID: PMC7026233.
114. Shoback D., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2020 Mar 1. 105(3). dgaa048. doi: 10.1210/clinem/dgaa048. PMID: 32068863.
115. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P., Drake M.T., Eastell R., Orwoll E.S., Finkelstein J.S.; Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012 Jun. 97(6). 1802-22. doi: 10.1210/jc.2011-3045. PMID: 22675062.
116. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Prevention-Treatment-GIOP-Guideline-Summary.pdf>.
117. Kong S.H., Jang H.N., Kim J.H., Kim S.W., Shin C.S. Effect of Vitamin D Supplementation on Risk of Fractures and Falls According to Dosage and Interval: A Meta-Analysis. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2022 Apr. 37(2). 344-358. doi: 10.3803/EnM.2021.1374. PMID: 35504603; PMCID: PMC9081312.
118. DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ*. 2010 Jan 12. 340. b5463. doi: 10.1136/bmj.b5463. PMID: 20068257; PMCID: PMC2806633.
119. Yao P., Bennett D., Mafham M., Lin X., Chen Z., Armitage J., Clarke R. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw. Open*. 2019 Dec 2. 2(12). e1917789. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789. PMID: 31860103; PMCID: PMC6991219.
120. Thanapluetiwong S., Chewcharat A., Takkavata-karn K., Praditpornsilpa K., Eiam-Ong S., Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 21. 99(34). e21506. doi: 10.1097/MD.0000000000021506. PMID: 32846760; PMCID: PMC7447507.
121. Bolland M.J., Grey A., Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Nov. 6(11). 847-858. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1. PMID: 30293909.
122. Carmel A.S., Shieh A., Bang H., Bockman R.S. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos. Int*. 2012 Oct. 23(10). 2479-87. doi: 10.1007/s00198-011-1868-7. PMID: 22237813; PMCID: PMC3893033.
123. Sugimoto T., Matsumoto T., Hosoi T., Shiraki M., Kobayashi M., Okubo N., Takami H., Nakamura T. Efficacy of denosumab co-administered with vitamin D and Ca by baseline vitamin D status. *J. Bone Miner. Metab*. 2020 Nov. 38(6). 848-858. doi: 10.1007/s00774-020-01119-9. PMID: 32671481.
124. Suzuki T., Nakamura Y., Kato H. Calcium and vitamin D supplementation with 3-year denosumab treatment is beneficial to enhance bone mineral density in postmenopausal patients with osteoporosis and rheumatoid arthritis. *Ther. Clin. Risk Manag*. 2019. 15. 15-22. doi: 10.2147/TCRM.S182858.

125. Bertoldo F., Pancheri S., Zenari S., Boldini S., Giovanazzi B., Zanatta M., Valenti M.T., Dalle Carbonare L., Lo Cascio V. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J. Bone Miner. Res.* 2010 Mar. 25(3). 447-54. doi: 10.1359/jbmr.090819. PMID: 20200999.
126. Lu K., Shi Q., Gong Y.Q., Li C. Association between vitamin D and zoledronate-induced acute-phase response fever risk in osteoporotic patients. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022 Oct 10. 13. 991913. doi: 10.3389/fendo.2022.991913. PMID: 36299453; PMCID: PMC9589500.
127. Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D, vitamin D, and vitamin D analogs. *Annu. Rev. Nutr.* 2013. 33. 23-44. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161203. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23642201.
128. Anderson P.H. Vitamin D activity and metabolism in bone. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017 Oct. 15(5). 443-449. doi: 10.1007/s11914-017-0394-8.
129. Contreras-Bolívar V., García-Fontana B., García-Fontana C., Muñoz-Torres M. Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. *Nutrients*. 2021 Oct 1. 13(10). 3491. doi: 10.3390/nu13103491. PMID: 34684492; PMCID: PMC8539968.
130. Delanghe J.R., Speeckaert R., Speeckaert M.M. Behind the scenes of vitamin D binding protein: More than vitamin D binding. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015. 29(5). 773-786. doi: 10.1016/j.beem.2015.06.006.
131. Bischoff-Ferrari H.A., Orav E.J., Abderhalden L., Dawson-Hughes B., Willett W.C. Vitamin D supplementation and musculoskeletal health. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Feb. 7(2). 85. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30347-4. PMID: 30683217.
132. Martineau C., Naja R.P., Hussein A., Hamade B., Kaufmann M., Akhouayri O. et al. Optimal bone fracture repair requires 24R,25-dihydroxyvitamin D₃ and its effector molecule FAM57B2. *J. Clin. Invest.* 2018. 128(8). 3546-3557. doi: 10.1172/JCI98093.
133. Kalashnikov A., Apukhovskaya L., Osadchuk T., Stavinskyi Y., Litun Y., Verkhovskiy O. Influence of calcium and vitamin D₃ on the mineral metabolism in rats. Experimental study: Bulletin of the Georgian National Academy of Sciences. 2021. 15. 127-133. http://science.org.ge/bnas/t15-n2/18_Kalashnikov_Medical%20Science.pdf.
134. Posa F., Di Benedetto A., Cavalcanti-Adam E.A. et al. Vitamin D Promotes MSC Osteogenic Differentiation Stimulating Cell Adhesion and α V β 3 Expression. *Stem. Cells Int.* 2018. 2018. 6958713. doi: 10.1155/2018/6958713.
135. Roseland J.M., Phillips K.M., Patterson K.Y., Pehrsson P.R., Taylor C.L. Vitamin D in foods: An evolution of knowledge. In: Feldman D., Pike J.W., Bouillon R., Giovannucci E., Goltzman D., Hewison M., eds. *Vitamin D, Health, Disease and Therapeutics*. Fourth Edition. Elsevier, 2018. 2. 41-78. doi: 10.1016/B978-0-12-809963-6.00060-2.

Отримано/Received 01.03.2023

Рецензовано/Revised 01.06.2023

Прийнято до друку/Accepted 08.06.2023 ■

Information about authors

N.V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the Ukrainian Osteoporosis Association; Vice-president of the Ukrainian Gerontology and Geriatrics Society; <https://orcid.org/0000-0002-4266-461X>

M.D. Tronko, MD, PhD, Professor, Academician of NAMNU, cor. member of NASU, director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; Head of the Ukrainian Association of Clinical Endocrinologists; <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

V.M. Kovalenko, MD, PhD, Professor, Academician of NAMNU, general director of State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of cardiology, clinical and regenerative medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the All-Ukrainian Association of Rheumatologists of Ukraine, President of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3802-9207>

S.V. Komisarenko, Doctor of Biological Sciences, Professor, Academician of NASU and NAMNU, director of Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; President of the Ukrainian Biochemical Society, President of the Ukrainian Biosafety Association; <https://orcid.org/0000-0002-3244-3194>

T.F. Tatarchuk, MD, PhD, Professor, cor. member of NAMNU, Deputy Director for scientific work, Head of the department of endocrine gynecology of State institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the Association of Gynecologists-Endocrinologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5498-4143>

N. V. Dedukh, Doctor of Biological Sciences, Professor, leading researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0307-2328>

M. M. Veliky, Doctor of Biological Sciences, Professor, head of the department of biochemistry of vitamins and coenzymes of the Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8125-308X>

S.S. Strafun, MD, PhD, Professor, cor. member of NAMNU, deputy director for scientific work of the State institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the All-Ukrainian Association of Orthopedics and Traumatologists; <https://orcid.org/0000-0001-8178-9290>

Y.I. Komisarenko, MD, PhD, Professor, head of the endocrinology department of the O.O. Bogomolets National Medical University, Health Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

A.V. Kalashnikov, MD, PhD, Professor, head of the Department for Trauma Injuries and Problems of Osteosynthesis, State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8092-3451>

V.L. Orlenko, MD, PhD, Doctor of Medical science, deputy director for scientific work of the clinic of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8400-576X>

V.I. Pankiv, MD, PhD, Professor, head of the Department of Preventive and Clinical Endocrinology of the Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Health Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine; head of the Ukrainian Thyroid Association; vice-president of the Association of Endocrine Surgeons of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

O.V. Shvets, MD, PhD, Associate Professor of the National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; President of the Association of Dietitians of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1434-4344>

I.V. Gogunskaya, MD, PhD, Professor, State Institution "O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; vice-president of the Association of Allergists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6952-5057>

S.I. Regeda, MD, PhD, head of the gynecology department of the State scientific institution "Center of innovative medical technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4960-7175>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Grygorieva N.V.¹, Tronko M.D.², Kovalenko V.M.³, Komisarenko S.V.⁴, Tatarchuk T.F.⁵, Dedukh N.V.¹, Veliky M.M.⁴, Strafun S.S.⁶, Komisarenko Y.I.⁷, Kalashnikov A.V.⁶, Orlenko V.L.², Pankiv V.I.⁸, Shvets O.V.⁹, Gogunskaya I.V.¹⁰, Regeda S.I.¹¹

¹State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of cardiology, clinical and regenerative medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁴Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁵State institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁶State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁷O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁸Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Health Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁹National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

¹⁰State Institution "O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

¹¹State Scientific Institution "Center of innovative medical technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement

Abstract. Background. Vitamin D deficiency (VDD) is widespread in the world; its proportion varies considerably in different populations and depends on many causes. Up to now, there were no National recommendations for the diagnosis, prevention, and treatment of VDD in adults in Ukraine. Their creation became the **purpose** of this work. **Methodology.** Consensus was created using the Delphi method, voting was conducted using the SurveyMonkey® platform. After approval of the composition of the Consensus Group, agreement on the order of formation and structure of the Consensus, creation and correction of the main statements, and two voting rounds, the main Consensus statements were formed and were successfully voted on. The 15 authors of the article are 15 experts who participated in the voting. The final 14 Consensus statements are presented in this article. Each statement is preceded by a justification based on high-quality evidence available in the current literature. **Results.** Despite the reduction of VDD in the Ukrainian population in recent years, experts have recommended increasing the awareness of the medical community and the

Ukrainian population about the problem and ways to overcome it, with a screening of the total serum level of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) in subjects from the groups of risk to achieve the target concentration of 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l). To ensure it, we recommend the individual selection of a prophylactic dose of vitamin D (800–2000 IU/d for young healthy persons and 3000–5000 IU/d for patients with diseases and conditions that affect the metabolism of vitamin D). For the treatment of VDD, we recommend short-term intake of higher doses (4000–10,000 IU/d) of vitamin D with control of the 25(OH)D level after 4–12 weeks of treatment and subsequent use of maintenance doses. Also, we recommend the determination of serum 25(OH)D level before the initiation of antiosteoporotic therapy in patients with osteoporosis and its complications to prevent its ineffectiveness and increase the safety profile.

Keywords: vitamin D; consensus; recommendations; diagnosis of vitamin D deficiency, prevention of vitamin D deficiency; treatment of vitamin D deficiency

Grygorieva N.V.¹, Tronko M.D.², Kovalenko V.M.³, Komisarenko S.V.⁴, Tatarchuk T.F.⁵, Dedukh N.V.¹, Veliky M.M.⁴, Strafun S.S.⁶, Komisarenko Y.I.⁷, Kalashnikov A.V.⁶, Orlenko V.L.², Pankiv V.I.⁸, Shvets O.V.⁹, Gogunska I.V.¹⁰, Regeda S.I.¹¹

¹State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of cardiology, clinical and regenerative medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁴Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁵State institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁶State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁷O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁸Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Health Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁹National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

¹⁰State Institution "O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

¹¹State Scientific Institution "Center of innovative medical technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement

Abstract. Background. Vitamin D deficiency (VDD) is widespread in the world; its proportion varies considerably in different populations and depends on many causes. Up to now, there were no National recommendations for the diagnosis, prevention, and treatment of VDD in adults in Ukraine. Their creation became the **purpose** of this work. **Methodology.** Consensus was created using the Delphi method, voting was conducted using the SurveyMonkey® platform. After approval of the composition of the Consensus Group, agreement on the order of formation and structure of the Consensus, creation and correction of the main statements, and two voting rounds, the main Consensus statements were formed and were successfully voted on. The 15 authors of the article are 15 experts who participated in the voting. The final 14 Consensus statements are presented in this article. Each statement is preceded by a justification based on high-quality evidence available in the current literature. **Results.** Despite the reduction of VDD in the Ukrainian population in recent years, experts have recommended increasing the awareness of the medical community and the Ukrainian population about the problem and ways to overcome it, with a screening of the total serum level of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) in subjects from the groups of risk to achieve the target concentration of 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l). To ensure it, we recommend the individual selection of a prophylactic dose of vitamin D (800–2000 IU/d for young healthy persons and 3000–5000 IU/d for patients with diseases and conditions that affect the metabolism of vitamin D). For the treatment of VDD, we recommend short-term intake of higher doses (4000–10,000 IU/d) of vitamin D with control of the 25(OH)D level after 4–12 weeks of treatment and subsequent use of maintenance doses. Also, we recommend the determination of serum 25(OH)D level before the initiation of antiosteoporotic therapy in patients with osteoporosis and its complications to prevent its ineffectiveness and increase the safety profile.

Keywords: vitamin D; consensus; recommendations; diagnosis of vitamin D deficiency, prevention of vitamin D deficiency; treatment of vitamin D deficiency

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Григор'єва Наталія Вікторівна, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, 04114, Україна, e-mail: crystal_ng@ukr.net; тел. +380(44)3556060

For correspondence: Nataliia V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: crystal_ng@ukr.net, tel. +38(044)3556060

Full list of authors information is available at the end of the article.