

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

БІЛЬ. PAIN.®
СУГЛОБИ. JOINTS.
ХРЕБЕТ SPINE

Том 13, № 2, 2023



2

ZASLAVSKY®
Publishing house

www.mif-ua.com



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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



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_iliyana@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., Gogunska 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, Radioimmunity 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-дегідрокситостерол) 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, беріліоз, 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-гідроксивітамін 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-kappa-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].

Фосфатурія, 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;

- остеомаліція;

- 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 ендogenous 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 безпечності.

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., Плутовські 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. Плутовські. Видавця 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/jbmr4.10567.
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., Takkavatakarn 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.00000000000021506. 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., Stavinskiy 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

© Видавць 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.

Introduction

Vitamin D is a group of biologically active fat-soluble compounds (more than 6 vitamers and 50 metabolites), which are formed in the skin under the action of ultraviolet rays of the B range or enter with food (Appendices 1–3) [1, 2]. The main vitamers of vitamin D are the following: D₁ (ergocalciferol and lumisterol in a ratio of 1 : 1), D₂ (ergocalciferol or ergosterol), D₃ (cholecalciferol), D₄ (2,2-dihydroergocalciferol), D₅ (sitocalciferol or 7-dehydrositosterol) and D₆ (sigma-calciferol). Vitamins D₂ and D₃ show the highest biological activity in the human body. The hormonally active form of vitamin D is 1 α ,25-dihydroxyvitamin D (1 α ,25(OH)₂D), formed from vitamin D vitamers through 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), which includes 25(OH)D₂ and 25(OH)D₃ and is measured in blood serum as total 25(OH)D to assess the body's supply of vitamin D [3–6].

Vitamin D was discovered more than 100 years ago [7] and today its crucial importance for many biological processes has been confirmed, in particular, maintenance of calcium-phosphorus homeostasis, bone mineralization, cell proliferation and differentiation in various organs and systems [8–11]. Numerous genomic and non-genomic mechanisms of the influence of vitamin D in the human body have been established [12–14], which are responsible for the implementation of its skeletal and extraskeletal actions [10, 11], and vitamin D receptors (VDR) are found in the nuclei and cell membranes of almost all human organs and tissues.

In 2011, the Endocrine Society suggested considering vitamin D deficiency (VDD) in children and adults as a clinical syndrome caused by a low level of 25(OH)D in blood serum [15]. For today, in accordance with the ICD-10, VDD is classified under headings E55 (VDD. Excludes: osteomalacia in adults (M83.-), osteoporosis (M80-M81), consequences of rickets (E64.3)) and E55.9 (VDD, unspecified. Avitaminosis D).

The results of numerous studies indicated a high prevalence of VDD in the world [16–21], and its frequency varies depending on the country of residence, age and gender of the subjects, season, when the measurement of 25(OH)D was done, presence and type of concomitant pathologies. The recent data [17] indicated that in general in the world the VDD is about 37 %, the lower level is in the USA (18 %), in contrast to the countries of Europe (40 %) and Africa (34 %). It is one of the largest in Iran and Jordan (90 %), the smallest one in Ghana and the Seychelles (< 7 %). VDD occurs in about 20 % of the population of Northern Europe, while in Western, Southern and Eastern Europe it is 30–60 % [18].

Today, international [19, 22, 23] and national recommendations [24–27], published during recent years, testify to the great relevance of this problem, although the approaches to the diagnosis, prevention and treatment of VDD are different in the world. Until now, there were no national recommendations for overcoming VDD in Ukraine, which determines the necessity of their creation.

Consensus development methodology

For development of this Consensus, an expert group of 15 leading Ukrainian scientists was created, who are various specialists (biologists, biochemists, endocrinologists,

rheumatologists, orthopedic surgeons, nutritionists, gynecologists, and allergologist) and experts with an extensive experience in studying the problem of vitamin D and related topics. The first, sixth, and eleventh authors of this article were members of the special Working Group created to select and coordinate the work of the experts.

The process of reaching Consensus was carried out using the Delphi method, which is widely used today to create clinical guidelines [28–30]. The voting was conducted using the SurveyMonkey® platform (<https://surveymonkey.com>) using a 9-point gradation of agreement with the statements on the basis of which the voting was performed (1 — strongly disagree, 3 — disagree, 5 — neutral attitude, 7 — agree, and 9 — completely agree).

Before the beginning of the voting, it was agreed with the experts that Consensus would be reached if > 75 % of the participants agreed with a statements on a voting scale of 7 points or higher. In case of impossibility of reaching a Consensus regarding a specific issue, voting will be repeated after discussion of the issue by experts and its modification.

After approval of the composition of the Consensus group, agreement on the order of formation and structure of the Consensus document, based on the analysis of modern literary sources with a high level of evidence, members of Working Group created the statements regarding the epidemiology of VDD, its screening, prevention, treatment and monitoring, for which all experts had been voted during January-February 2023.

At the beginning of February 2023, members of the Working Group presented to other experts in online format the results of the first round of voting, formulation of statements and comments. After discussion and making changes and comments from all experts, a second Delphi vote was held at the end of February 2023, as the result of which 14 consensus statements had been formulated that were successfully voted on.

The 15 authors of this article are 15 experts who participated in both rounds of Delphi voting. Each round of voting was conducted on each of the 14 proposed statements. The final Consensus statements are presented in the text of the article and Appendix 4. Each statement is preceded by a justification based on currently available evidence.

Epidemiology of vitamin D deficiency in adults

During last decades, a number of epidemiological studies of the status of vitamin D have been conducted in Ukraine [31–36]. The first epidemiological study (2011) [31] involving 1,575 persons at the age from 20 up to 89 years old from different regions of the country revealed a significant proportion (81.8 %) of VDD in the Ukrainian population. A sufficient level of 25(OH)D in the blood was found only in 4.6 % of the subjects, vitamin D insufficiency (VDI) in 13.6 %. The average level of 25(OH)D in the blood serum of the participants of the study was 34.49 nmol/l (13.80 ng/ml).

Another epidemiological study involving 3,460 persons at the age from 1 up to 92 years old with musculoskeletal disorders [32], published in 2017, revealed higher rates of vitamin D supply compared to the previous study (mean 25(OH)D

level was 26.2 ng/ml) with a decrease in the proportion of VDD (37.3 %) and VDI (30.6 %). One more epidemiological study on the study of the status of vitamin D with the participation of 8,426 adults at the age from 20 up to 99 years old, examined in 2016–2022 [35], demonstrated an increase in the level of 25(OH)D (30.9 ng/ml) in blood serum compared to the results of two previous studies. In addition, the proportion of VDI (27.4 %) and VDD (19.9 %) was smaller.

Regional Ukrainian studies conducted in Bukovina and Prykarpattia [33] and Transcarpathia [34] also confirmed a significant share of VDD. Thus, the analysis of the level of 25(OH)D in 482 subjects at the age 18–88 years old revealed a normal status of vitamin D in only 7.7 %, in other cases VDD (46.9 %) or VDI (45.4 %) was observed [33]. The average level of 25(OH)D was 21.6 ng/ml. In another regional study [34] of 1823 children and adults, the average level of 25(OH)D was 22.3 ng/ml in women and 25.8 ng/ml in men.

Analysis of vitamin D status in the Ukrainian population during the past five years revealed significantly higher levels of 25(OH)D during the 2020–2021 COVID-19 pandemic (2020: 36.8 ng/ml; 2021: 35.0 ng/ml) both in comparison with the indices of previously published studies and with the level of 25(OH)D in 2018 (30.2 ng/ml) [35]. The annual average level of 25(OH)D in 2022 (36.0 ng/ml) [36] was not significantly different from the values of the previous two years, but there was a significant decrease in the number of 25(OH)D tests, which was apparently related to the Russian invasion to Ukraine and a number of limitations both in the diagnosis of VDD and in its proper supplementation.

All studies conducted in Ukraine have demonstrated the dependence of serum 25(OH)D indices on age, with the lowest indices in older age groups. In addition, seasonal variations in 25(OH)D levels were found, with the highest values in late summer and early autumn and the lowest values in late winter and early spring.

Statement 1 [Consensus voting scale (level of agreement): 9 (100 %)]:

Deficiency and insufficiency of vitamin D in the adult population of Ukraine is widespread, that's why it is necessary to increase the awareness of the public and medical personnel about its skeletal and extraskelatal effects, risk groups that require screening and monitoring of the level of 25(OH)D, adequate doses and schemes for the prevention and treatment of vitamin D deficiency.

Screening for vitamin D deficiency in adults

The main circulating form of vitamin D is 25(OH)D, so its level in blood serum is considered to be the best index [15, 23, 37–39] for assessing the supply and monitoring of the vitamin D status. Determination of 25(OH)D provides measuring the level 25(OH)D₂ and 25(OH)D₃ and is defined as 25(OH)D total. It is measured in the morning on an empty stomach, and the results are given in ng/ml or nmol/l (with a conversion factor of *2.5). Measurement of the level of vitamin D in urine, breast milk, synovial and amniotic fluids, separate tissues and cell cultures is used in experi-

mental and clinical studies, but it has no value in clinical practice for assessing the status of vitamin D [40].

For today, measurement of serum 25(OH)D levels is performed using methods based on immunoassays (CLIA, ECLIA, RIA and ELISA) and chromatographic methods (HPLC and LC-MS). The first are more often used in clinical practice due to automation and the ability to obtain results quickly. Chromatographic methods, unlike immunoassay methods, allow to determine the metabolites of vitamin D, although they are more complex due to their technical equipment, time-consuming preparation and evaluation of the samples. Today, special attention is paid to the need of standardization of the obtained 25(OH)D results and assurance of laboratory quality of the measurements [40, 41].

The recommendations of various international societies and the European Food Safety Authority (EFSA) [15, 19, 22–24, 42, 43] use different cut-off values for the determining VDD. Comparative analysis of guidelines [44–48] confirmed this by the specifics of the tasks and the choice of the target population. The results of some [49, 50], although not all studies, demonstrate an inverse interconnection between the levels of parathyroid hormone (PTH) and 25(OH)D at a level of the last one in the blood < 30 ng/ml, which justifies our choice of this particular value, as a limit for the determining of the optimal one. In addition, the use in some guidelines of meta-regression analysis (MRA) using a dose-response interconnection instead of analysis of individual participant data (IPD) of the study (which is less appropriate from the point of view of Cochrane experts [51]) can significantly affect recommended cut-off values.

1 α ,25-dihydroxyvitamin D (1 α ,25(OH)₂D) is a hormonally active form of vitamin D, which realizes its skeletal and extraskelatal effects outside the site of the main synthesis through genomic and non-genomic mechanisms, however, its determination is not used to test the body's vitamin D supply and screening for VDD. The serum level of 1 α ,25(OH)₂D has clinical value in the assessment of congenital/acquired disorders of phosphate and 25(OH)D metabolism in the patients with chronic kidney disease, hereditary diseases with increased phosphate removal, oncogenic osteomalacia, vitamin D-resistant rickets, chronic granulomatous diseases (sarcoidosis), some types of lymphoma. Determination of the level of 1,25(OH)₂D for the diagnosis of hypovitaminosis D is not appropriate and may lead to misinterpretation of vitamin D status, since the levels are often normal or even increased in the persons with VDD as a result, in particular, of increased PTH biosynthesis.

Statement 2 [consensus voting scale (level of agreement): 9 (80 %), 7 (13.3 %), 5 (6.7 %)]:

Total 25(OH)D level in serum is recommended as a laboratory marker for the diagnosis of vitamin D deficiency.

Criteria for vitamin D sufficiency in humans:

- < 20 ng/ml (< 50 nmol/L) – vitamin D deficiency;
- \geq 20 ng/ml (\geq 50 nmol/L) and < 30 ng/ml (< 75 nmol/L) – vitamin D insufficiency;
- 30–50 ng/ml (75–125 nmol/L) is a sufficient level of vitamin D;
- > 50–60 ng/ml (> 125–150 nmol/L) is a safe but not target level of vitamin D;

— $> 60\text{--}100\text{ ng/mL}$ ($> 150\text{--}250\text{ nmol/L}$) is a zone of uncertainty with potential benefits or risks;

— $> 100\text{ ng/mL}$ ($> 250\text{ nmol/L}$) — excess/toxicity zone of vitamin D.

Despite the increase in the number of tests for 25(OH)D in recent years in the world [52–54], which in particular is related to the increase in knowledge about the positive effects of vitamin D and the COVID-19 pandemic, there is currently not enough confirmation to justify the expediency of general screening of the population for VDD [55–57]. However, enough data have been accumulated as for the increase in the proportion of VDD in persons of older age groups [1, 32, 35], subjects with obesity and metabolic syndrome [1, 32, 58], and dark skin pigmentation [59]. In addition, an increase in VDD has been demonstrated in the patients with metabolic diseases of bone tissue [60], subjects with infectious [61, 62] and autoimmune pathology [63–65], in particular, inflammatory bowel diseases [66, 67], rheumatic pathology [68–71], etc., diseases of the endocrine system, in particular, type 1 diabetes, thyroid pathology [72–76], etc., cardiovascular diseases [77–80], nervous system diseases [81–83], diseases of kidneys [84], oncological diseases [85], long-term use of drugs with a negative effect on vitamin D metabolism [86, 87], as well as a connection with an increased mortality rate from various reasons [88–91]. Therefore, determining the serum level of 25(OH)D in this category of persons can be useful for effective prevention and treatment of VDD [15, 22, 23].

Statement 3 [consensus voting scale (level of agreement): 9 (80 %), 7 (20 %)]:

Determination of the serum level of 25(OH)D in adults is not recommended without clear indications, and screening for vitamin D deficiency should be considered in such individuals or in the presence of the following diseases/conditions:

- older persons (≥ 60 years old);
- older persons with an increased risk of falls and a history of low-traumatic fractures;
- immobilized persons and persons during long-term hospitalization;
- pregnant and lactating women;
- obese persons (body mass index $\geq 30\text{ kg/m}^2$);
- persons with dark skin pigmentation;
- osteoporosis;
- osteomalacia;
- pain in bones and muscles;
- hyperparathyroidism;
- chronic kidney disease (CKD);
- malabsorption syndromes (for example, inflammatory bowel diseases, conditions after bariatric surgery, cystic fibrosis, enteritis after radiation, etc.);
- liver failure;
- long-term use of drugs with a negative influence on vitamin D metabolism (for example, anticonvulsant drugs, glucocorticoids, AIDS drugs, antifungal drugs, hypocholesterolemic agents, etc.);
- chronic autoimmune diseases (for example, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, etc.);

— granulomatous diseases (for example, sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, berylliosis, coccidiomycosis, etc.);

— diabetes;

— oncological diseases.

The positive skeletal effects of vitamin D in the human body are realized, in particular, through its influence on calcium-phosphorus metabolism [5, 10, 92]. In cases of chronic VDD, the absorption of calcium, phosphates and magnesium in the intestine decreases [93], the reabsorption of calcium ions and phosphates in the renal tubules is disturbed. In subjects without kidney disease, the normal level of calcium and phosphorus in the blood serum is maintained mainly due to the interaction of two hormones: the synthesis of calcitriol requires the presence of PTH, while its action on bone tissue requires the presence of vitamin D. In presence of VDD, the level of PTH increases, which causes both the bone resorption with the release of calcium and phosphates into the bloodstream, and the reabsorption of calcium in the kidneys to maintain its normal level in the blood. Simultaneously, VDD is usually accompanied by normal levels of calcium and phosphorus in the blood serum with indices of PTH and total alkaline phosphatase (ALP) within the upper limits of the norm or their increased level, as well as a low rate of excretion of calcium in the daily urine. Subjects with severe and/or long-term VDD and the development of secondary hyperparathyroidism have hypocalcemia and/or hypophosphatemia and a high level of ALP [60, 92]. An increased level of ALP in case of VDD leads to the osteomalacia development, when ALP is produced by osteoblasts of a wide layer of osteoid, which is formed in conditions of impaired mineralization [94].

The effectiveness of the use of vitamin D is significantly reduced with a low level of magnesium in the blood [95]. Magnesium deficiency plays an important role in the development of magnesium-dependent rickets or osteomalacia, some forms of which are resistant to the action of vitamin D, and the taking of magnesium supplements increases the effectiveness of the treatment of VDD [96].

An important index for a comprehensive assessment of the status of vitamin D is also the level of creatinine in blood serum, which reflects the functional state of the kidneys, where the second stage of vitamin D metabolism takes place with the formation of its hormonally active form — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Acute or chronic kidney failure and other kidney diseases can be the cause of an increase in the level of creatinine in the blood. Also, severe VDD is a risk factor for renal hyperfiltration [97].

Statement 4 [consensus voting scale (level of agreement): 9 (80 %), 7 (20 %)]:

In individuals with vitamin D deficiency, 25(OH)D should be interpreted in connection with the determination of the level of calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, parathyroid hormone, and creatinine in blood serum.

Prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults

Considering that vitamin D enters the body with food and is synthesized in the skin, a balanced diet and a healthy lifestyle with an adequate level of physical activity (especial-

ly, to prevent obesity), being outdoors can also be important strategies in the prevention of VDD. The expediency of prescribing prophylactic doses of vitamin D in adults is determined by the season of the year, as well as age, body weight, food preferences, physical activity regime, and the presence of risk factors for VDD.

For the prevention and treatment of VDD and VDI, two of its forms are most widely used — vitamin D₂ and D₃. A lower affinity for the vitamin D-binding protein of the blood plasma of vitamin D₃, a higher rate of 25-hydroxylation in the liver and subsequent hydroxylation in the kidneys with the formation of active metabolites, a higher discrimination coefficient (predominance of activity), that are characteristic for vitamin D₃ [3, 4, 6, 7], determine its higher efficiency, which is also confirmed by modern randomized clinical trials (RCTs) and meta-analyses [98, 99].

For today, vitamin D in Ukraine is available only in oral form with a daily and weekly regimen.

Other regimes are also used in the world (monthly, quarterly, semiannually, and annually). According to many researchers [23, 100, 101], it is the daily and weekly regimens of vitamin D intake that are more appropriate compared to the administration of bolus doses. Vitamin D in Ukraine is represented by various forms (capsules, drops and tablets), which should be chosen individually, taking into account the dietary preferences, depending on the functional state and the presence of gastrointestinal tract (GI) pathology to ensure compliance with its purpose.

Statement 5 [consensus voting scale (level of agreement): 9 (67.7 %), 7 (33.3 %)]:

Oral cholecalciferol (vitamin D₃) is recommended for the prevention and treatment of vitamin D deficiency, and ergocalciferol (vitamin D₂) as an alternative (vegetarianism, veganism, etc.). In order to increase adherence to vitamin D intake, it is recommended to use different regimens (daily, weekly).

To date, most guidelines on VDD [15, 19, 22, 23, 42] recommend that adults at the age from 19 up to 65 years old without risk factors affecting vitamin D metabolism should obtain vitamin D through solar insolation whenever possible (staying at least 15 minutes in the sun from 10:00 a.m. to 03:00 p.m. from May to September) and having a healthy diet. If the above is limited or impossible, additional intake of vitamin D is recommended in different doses depending on season, body mass, and dietary preferences. Taking into account the data of epidemiological studies conducted in Ukraine, regarding seasonal fluctuations of the level of 25(OH)D with lower indices in late autumn, winter and spring, for the development of VDD, it may be appropriate to prescribe its preventive doses from October to April.

According to the recommendations of international guidelines and EFSA [15, 19, 22, 23, 42, 43], there is currently no consensus on the recommended prophylactic doses of vitamin D for additional intake (from 200 to 2000 IU/d). Pharmacodynamic studies demonstrate that taking 100 IU/d of vitamin D leads to an increase in the level of serum 25(OH)D, on average, by ~1 ng/ml (2.5 nmol/l), although a number of external and internal factors can sig-

nificantly influence on this index [16]. According to EFSA data [43], the recommended intake of vitamin D for persons aged 1 year and older is 600 IU/d, and the upper limit of intake (for children over 11 years and adults) is 4,000 IU.

Current data on differences in the dose of vitamin D to achieve a level 25(OH)D of 50 nmol/L in ≥ 97.5 % of subjects [102] depending on the approach used for their analysis (according to MRA it is 560 IU/d, IDU, respectively, 1040 IU/d), allow recommending a dose of at least 800 IU/d as a target for preventing VDD.

Statement 6 [consensus voting scale (level of agreement): 9 (66.7 %), 7 (26.7 %), 5 (6.6 %)]:

Healthy adults without diseases and conditions that affect the metabolism of vitamin D in the body are recommended to take vitamin D supplements from October to April at a dose of 800–2000 IU/d (depending on body mass) because of decrease in the level of synthesis of endogenous vitamin D in the skin.

To date, it has been proven that the frequency of VDD is higher in subjects of older age groups, which can have a negative impact on the development of a number of skeletal and extraskelatal manifestations. The decrease in the level of 25(OH)D in this age group is justified both by a decrease in the synthesis of vitamin D in the skin with age (due to a thickening of the thickness of its stratum corneum, a decrease in the density of VDR, etc.), and by a violation of its absorption from food. Current recommendations differ as for the recommended doses of consumption for older persons, but most of them, in particular for the population of Ukraine [103], note the need to increase the daily dose of vitamin D. Additionally, immobilization, in particular, and during long-term hospitalization with limitation of functional activity, is associated with a decrease in the synthesis of vitamin D in the skin, which can lead to VDD.

Statement 7 [consensus voting scale (level of agreement): 9 (86.7 %), 7 (13.3 %)]:

Taking vitamin D in a dose of 800–2000 IU/d during a year is recommended for the elderly persons, immobilized persons, and persons during long-term hospitalization with limited functional activity.

Currently, guidelines for overcoming VDD in women during pregnancy and lactation [15, 19, 22, 23, 42] recommend its additional intake, although within wide range (200–2000 IU/d). According to the Order of the Ministry of Health of Ukraine [103], an increase of the dose of vitamin D during pregnancy is not provided, however, taking into account the increased need for vitamin D in pregnant and lactating women, its prophylactic intake under the control of the level of 25(OH)D in the blood serum to maintain the optimal concentration is expedient. If testing is not possible, additional vitamin D intake at a dose of 800–2000 IU/d may be considered, depending on the characteristics of diet, lifestyle, diseases and conditions that make an influence on vitamin D metabolism.

Statement 8 [consensus voting scale (level of agreement): 9 (86.7 %), 7 (13.3 %)]:

Women planning pregnancy should consider taking vitamin D at a dose of 800–2000 IU/d or continue taking it during all pregnancy and lactation period.

In persons with obesity (body mass index $> 30 \text{ kg/m}^2$), dark skin color and diseases or conditions, that affect vitamin D metabolism, the prescription of prophylactic doses (800–2000 IU/d) of vitamin D may not be sufficient to maintain the optimal concentration of 25(OH)D in the blood, therefore, the prescription of higher doses of vitamin D (3000–5000 IU/d depending on body weight, dietary preferences, seasons) should be considered for them under individual control of the serum level of 25(OH)D. Also, the results of numerous studies and meta-analyses demonstrate the interconnection between the additional use of vitamin D and a reduction in the risk of a number of diseases and conditions (chronic autoimmune [104], infectious [105], oncological diseases [106, 107], diabetes [108, 109], mortality [85]).

Statement 9 [consensus voting scale (level of agreement): 9 (80 %), 7 (13.3 %), 5 (6.7 %)]:

For the persons with diseases and conditions that affect the metabolism of vitamin D in the body, an individual selection of a preventive dose of vitamin D (3000–5000 IU/d) is recommended to achieve the optimal concentration of 25(OH)D.

If there is a necessity of rapid correction of VDD (osteomalacia, severe VDD ($< 10 \text{ ng/mL}$), the need to initiate anti-osteoporotic therapy in a patient with a high risk of fractures, secondary hyperparathyroidism and a low level of serum calcium), it is possible to use higher doses (up to 10,000 IU/d) of vitamin D for several weeks [15, 23], which are effective and safe [110]. The selection of high daily doses of vitamin D should be recommended individually depending on the season, the mode of functional activity, the presence of diseases and conditions that affect the metabolism of vitamin D.

Statement 10 [consensus voting scale (level of agreement): 9 (66.7 %), 7 (26.7 %), 5 (6.6 %)]:

Persons without diseases and conditions that affect vitamin D metabolism, with a diagnosed deficiency of vitamin D, should be treated with higher doses of vitamin D compared to the preventive doses recommended for the general population (4000–7000 IU/d).

Statement 11 [consensus voting scale (level of agreement): 9 (66.7 %), 7 (26.7 %), 5 (6.6 %)]:

For the persons with diseases and conditions that affect vitamin D metabolism in the body, higher doses of vitamin D (up to 10,000 IU/d) are recommended for the treatment of vitamin D deficiency compared to healthy adults without other risk factors.

In many clinical guidelines about the management of VDD [15, 19, 22, 23, 42], a level of 25(OH)D $< 20 \text{ ng/mL}$ is the cutoff that determines need for the treatment. At the same time, it should be noted about the faster growth of the 25(OH)D level at its initial lower value and the decrease in the curvature of the level of growth of concentration when reaching its optimal values [16].

To date, there is no consensus on the timing of monitoring of serum 25(OH)D levels. According to some authors, re-determination of the level of vitamin D should be carried out 4–12 weeks after the start of the treatment of VDD [24, 39], according to others — after 3–6 months [54]. These dif-

ferences should be taken into account when planning the monitoring of the serum level of 25(OH)D, the timing of which can be determined both by the severity of VDD and the presence of diseases and conditions that affect the vitamin D metabolism, the form and mode of its administration.

Statement 12 [consensus voting scale (level of agreement): 9 (73.3 %), 7 (20 %), 5 (6.7 %)]:

Treatment of vitamin D deficiency should be initiated at the level of 25(OH)D in blood $< 20 \text{ ng/mL}$ ($< 50 \text{ nmol/L}$) and continued for 4–12 weeks, depending on its severity and other risk factors, until a target level of 30–50 ng/mL is reached (75–125 nmol/l) with further use to maintain optimal vitamin D status at a dose of 800–2000 IU/d.

In case of vitamin D insufficiency (25(OH)D $< 30 \text{ ng/mL}$ or $< 75 \text{ nmol/L}$), the decision on additional appointment of vitamin D should be made individually depending on the need for rapid correction of vitamin D insufficiency and other indices.

Despite the fact that chole- and ergocalciferol are most widely used for the prevention and treatment of VDD, some researchers consider it appropriate to use vitamin D metabolites for this purpose [47]. Calcitriol (1,25(OH)₂D) and its analogs (α -calcidol) are associated with a higher risk of hypercalcemia, but may be recommended for the patients with chronic hypoparathyroidism or bone mineral disorders associated with CKD [111].

Statement 13 [consensus voting scale (level of agreement): 9 (60 %), 7 (26.7 %), 5 (13.3 %)]:

Active metabolites of vitamin D are not recommended for the treatment of vitamin D deficiency in persons without diseases or conditions that affect vitamin D metabolism in the body, but are recommended for the patients with chronic hypoparathyroidism or bone mineral disorders associated with CKD.

Nowadays, the numerous studies and meta-analyses have shown a positive effect of additional vitamin D intake together with calcium on bone mineral density, reducing the risk of developing of osteoporosis and osteomalacia [112]. According to modern recommendations for the treatment of postmenopausal osteoporosis in women [113, 114], men [115] and glucocorticoid-induced osteoporosis [116], additional intake of vitamin D (400–800 IU/d) together with calcium is recommended for the patients during anti-osteoporotic treatment. A positive effect of daily administration of vitamin D (800–1000 IU/d) in reducing the risk of fractures and falls was noted, while periodic administration was not effective [117]. Most [118–120], but not all [121] researchers confirm the effectiveness of the combined intake of vitamin D together with calcium compounds in reducing the risk of fractures and falls.

To date, the need to use vitamin D has been demonstrated both to increase the effectiveness of antiosteoporotic therapy, in particular when using bisphosphonates [122] or denosumab [123, 124], and to improve the safety profile, prevention of acute-phase reactions when prescribing bisphosphonates [125, 126]. Therefore, determining the level of 25(OH)D in blood is recommended for the patients with osteoporosis before initiation of antiosteoporotic therapy.

Statement 14 [consensus voting scale (level of agreement): 9 (66,7 %), 7 (26,7 %), 5 (6,6 %)]:

For the patients with osteoporosis and its complications, it is recommended to determine the level of 25(OH)D in blood before initiating antiosteoporotic therapy in order to prevent its inefficiency and increase in the safety profile.

If a deficiency of vitamin D is detected before initiation of anti-osteoporotic therapy, its correction is recommended, with a normal level of vitamin D, it is recommended to take it in a dose of 800–2000 IU/d in combination with calcium (1,000 mg/d of elemental calcium) during the entire course of anti-osteoporotic treatment. Patients with an increased risk of falls or fractures (FRAX in accordance with the Ukrainian version) are recommended to take 800–2000 IU/d of vitamin D during the year.

Authors' contribution. *N.V. Grygorieva* — development of the Consensus concept and design, creation of the Consensus Statements, analysis of the data, writing of the text of the article; *M.D. Tronko* — development of the Consensus concept and design, correction of the text; *V.M. Kovalenko* — development of the Consensus concept and design, correction of the text; *S.V. Komisarenko* — development of the Consensus concept and design, correction of the text; *T.F. Tatarchuk* — voting for the Consensus Statements, editing the text; *N.V. Dedukh* — creation of the Consensus Statements, collection and analysis of data, writing and editing the text; *M.M. Veliky* — voting for the Consensus Statements, writing and editing the text; *S.S. Strafun* — voting for the Consensus Statements, editing the text; *Y.I. Komisarenko* — voting for the Consensus Statements, editing the text; *A.V. Kalashnikov* — voting for the Consensus Statements, editing the text; *V.L. Orlenko* — creation of the Consensus Statements, collection and analysis of data, writing and editing the text; *V.I. Pankiv* — voting for the Consensus Statements, editing the text; *O.V. Shvets* — voting for the Consensus Statements, writing and editing the text; *I.V. Gogunskaya* — voting for the Consensus Statements, editing the text; *S.I. Regeda* — voting for the Consensus Statements, editing the text.

Conflict of interest and Financial support. The authors declare no conflict of interest or financial supports in Consensus creating and writing the article. The work of the members of Working Group of Experts and the translation of the article into English were carried out with the support of the Ukrainian Osteoporosis Association.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to their colleague Prof. V.V. Povoroznyuk (October 22, 1954 — June 12, 2021), who was the initiator of the Consensus creation, the developer of its concept and the head of the first expert group.

Appendix 1

Metabolism of vitamin D and its sources

Vitamin D enters the human body in two ways: due to synthesis in the skin and with food. The average daily human need for vitamin D is 5–10 µg.

In the human body, vitamin D₃ is formed in the dermal layer of the skin from the precursor of provitamin D₃ (7-dehydrocholesterol) under the influence of short-wave ultraviolet radiation of the B spectrum (wavelength 290–315 nm) by the so-called photolysis, primarily turning into previtamin D₃, then under the influence of heat into vitamin D₃. The rate of photosynthesis in the skin is ~15–18 IU/cm²/g and is a subject to strict regulation. With intense long-term UV irradiation of the human body, the level of 25(OH)D₃ does not exceed 80 ng/ml, intensifying the splitting of a part of previtamin D₃ into inactive molecules.

The synthesis of vitamin D in the skin is influenced by both external (latitude of the place of residence, season, time of day, cloudiness, altitude above sea level, etc.) and internal factors (age, skin type (1–6), surface of clothing, use of sun protective creams, long stay in closed rooms). In addition, vitamin D enters the human body with food products of both animal (D₂) and plant (D₃) origin. Vitamin D₃ plays a much more important role compared to D₂ in human life processes, that's why it is considered the "true" vitamin D, while other representatives of this group have less clinical significance.

After entering the blood, vitamin D still remains an inactive compound that requires a number of transformations to synthesize its active hormonal form — 1,25(OH)₂D. There are three main stages of vitamin D metabolism.

The first reaction of vitamin D hydroxylation is carried out in the liver (up to 90 %), which is recognized as the main, if not the only, site of hydroxylation. The process takes place with the participation of the microsomal enzyme 25-hydroxylase with the formation of an intermediate biologically transportable form — 25(OH)D (calcidiol). The 25-hydroxylation reaction occurs quite quickly and leads to an increase in the level of 25(OH)D in the blood serum, the level of which reflects both the formation of vitamin D in the skin and its intake with food, as a result of which it is used as a concentration marker of vitamin D in blood serum. Partially the transport form of 25(OH)D, which enters adipose and muscle tissue, can create tissue depots with an indefinite period of existence.

The further reaction of 1α-hydroxylation of 25(OH)D takes place most intensively in the cells of the proximal tubules of the kidney cortex with the participation of the enzyme 1α-hydroxylase (25-hydroxyvitamin D-1α-hydroxylase, CYP27B1) with the formation of its active hormonal form — 1,25(OH)₂D. The level of D-hormone formation in the body of a healthy adult person is approximately about 0.3–1.0 µg/day.

At this stage, the active metabolite 1,25(OH)₂D is formed, which interacts with the nuclear VDR of the small intestine, kidneys, and other tissues. In addition, it was established that almost all tissues and cells in the human body have VDR and also demonstrate 25(OH)D-1α-hydroxylase (CYP27B1) activity, which indicates the ability to synthesize 1,25(OH)₂D in tissues outside the kidneys [127]. The enzyme CYP24A1, which has both 24-hydroxylase and 23-hydroxylase activity, is also involved in the metabolism of vitamin D. Defects in CYP24A1 lead to a deficiency of 24-hydroxylated metabolites of vitamin D, which is accompanied by impaired endochondral ossification.

Appendix 2

Vitamin D mechanism of action of and its skeletal actions

To date it is known that vitamin D in the form of its active form — D-hormone — is responsible for the implementation of various biological reactions in more than 40 target tissues due to the regulation of VDR-mediated gene transcription (genomic mechanism) and rapid non-genomic reactions that take place through the influence on the system of calcium-phosphate homeostasis and the activation of signaling pathways (wingless (WNT), sonic hedgehog (SSH), STAT1-3 or nuclear factor kappa-B) that modulate several intracellular processes, including the cell cycle, proliferation or immune response [14, 128, 129]. Specific proteins that bind $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ and are the components of the MARRS receptor (membrane-associated rapid response steroid binding protein) may also be responsible for the rapid non-genomic effects of vitamin D). The identity of the MARRS receptor and ERp57/ERp60/GRp58/PDIA3 has been established, which significantly expands its functions as chaperone proteins, DNA-binding protein and component of the immune system. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -MARRS, stimulating non-genomic effects in various types of cells, is simultaneously able to penetrate into the nucleus of the cell and in complex with VDR can provide $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -mediated regulation of gene activity.

The vitamin D receptor is traditionally considered a nuclear transcription factor that provides the influence of vitamin D on the transcription of genes whose promoters have specific DNA sequences — vitamin D-sensitive elements. The regulatory genomic effects of vitamin D also include an epigenomic influence on the structure of chromatin (changes in chromatin accessibility, manifestation of specific contact features of the VDR- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ complex with specific binding sites), which affects transcriptomic changes in cells [10, 12]. The concentration of VDR in blood serum is up to 20 times higher than that of vitamin D metabolites, resulting in the binding of these metabolites to only ~5 % of circulating VDR [130]. Such a significant excess of VDR may provide protection against the toxic actions of vitamin D due to an increase of its concentration in blood serum.

Due to genomic and non-genomic mechanisms D, the endocrine system is involved in regulating of the mineral homeostasis of calcium and phosphates in blood circulation processes. In intestinal enterocytes, VDR activation by the active metabolite of vitamin D $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ is accompanied by an anabolic effect — an increase in the synthesis of calbindin (9K-calcium-binding protein), which enters the lumen of the intestine, binds calcium ions (Ca^{2+}) and transports it through the intestinal wall into the lymphatic vessels, and then into the circulatory system. The effectiveness of this mechanism is evidenced by the fact that without the participation of vitamin D, only 10–15 % of calcium and 60 % of phosphates are absorbed in intestine. The interaction between $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ and VDR increases the efficiency of intestinal absorption of Ca^{2+} up to 30–40 %, and of phosphates — up to 80 %. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ maintains the necessary levels of calcium and phosphates in the blood to ensure the

mineralization of bone tissue and prevention of hypocalcemic tetany. Similar mechanisms of action of D-hormone are the basis of the reabsorption of Ca^{2+} in the kidneys.

Deficiency and insufficiency of vitamin D causes a decrease in the absorption of calcium and phosphates in the intestines, as a result of which the level of PTH increases, secondary hyperparathyroidism occurs, in which the total level of calcium in the blood serum is within the normal range due to the mobilization of calcium from bone tissue and increased excretion of phosphates by the kidneys. Mediated PTH increase in the activity of osteoclasts causes a decrease in BMD, as a result of which osteopenia and osteoporosis are developing.

Vitamin D facilitates the mobilization of calcium in bones, and under certain conditions has a resorptive effect to maintain the level of calcium and phosphates in the plasma of blood [10, 131]. The resorptive activity of vitamin D (under conditions of its norm in blood serum) is realized through its ability to influence the functional activity of osteoblasts and osteocytes [4, 10, 12, 13, 130]. In osteoblasts, the expression of the receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) increases, which binds to the receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK), located on preosteoclasts and osteoclasts, which leads to the activation of osteoclasts and increased bone resorption. Vitamin D directly through the VDR receptor expressed in osteoclasts and progenitor cells of osteoclasts can also regulate their differentiation and activity [4].

One of the mechanisms of action of vitamin D is the modulation of $\alpha v \beta 3$ integrin expression and its subcellular organization, which contributes to the differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts due to increased interaction of $\alpha v \beta 3$ with fibronectin [132]. In addition, calcitriol is an important regulator of RUNX2, a transcription factor that plays a key role in controlling of differentiation and function of osteoblasts. The cooperation of these molecules is manifested by the induction of the expression of osteocalcin, a key protein that regulates the mineralization of bone matrix. Calcitriol also modulates the expression of most genes that are responsible for osteoblast maturation and bone matrix mineralization. Under its action, the expression of genes of type I collagen, LF, matrix protein Gla and osteopontin (the last two are inhibitors of mineralization), bone sialoprotein and osteocalcin increases. Calcitriol in osteocytes induces fibroblast growth factor 23 (FGF23), which encodes a major phosphate-regulating hormone and dentin matrix protein 1 (DMP1), which, like osteopontin, acts as a mineralization inhibitor to prevent hypermineralization.

The effect of vitamin D on bone is not limited only by studies of its active form. Thus, with the use of transcriptional analysis, it was demonstrated that not only calcidiol and calcitriol, but also other hydroxylated metabolites of the latter ($24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and $1\alpha\text{-}24\text{R},25(\text{OH})_3\text{D}_3$) induce gene transcription in cells of the osteoblast line, they increase dose-dependently the biosynthesis of LF, osteocalcin and enhance mineralization [133, 134]. Calcidiol can also bind to VDR, but its affinity is about 1,000 times lower than that of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [14].

Phosphaturia caused by secondary hyperparathyroidism leads to a decrease in the level of phosphates in the blood serum to the lower limit of the norm or below the norm. The consequence of this is a violation of the ratio of calcium and phosphates, which leads to the defects in the mineralization of the skeleton. In infants and preschool children, vitamin D deficiency causes rickets, which is characterized by multiple bone deformities. Osteomalacia occurs in adults as a result of vitamin D deficiency. Both diseases are caused by a violation of bone mineralization. However, it is necessary to differentiate the pathogenetic mechanisms that led to osteomalacia, including: deficiency or resistance of vitamin D; calcium deficiency rickets (probably, osteomalacia) regardless of dietary vitamin D status; phosphate depletion caused by a primary or secondary increase in growth factor of fibroblasts-23 and inhibition of mineralization caused by the toxic actions of various drugs [112].

Appendix 3

Food sources of vitamin D

Vitamin D enters the human body with food of both plant (D₂) and animal (D₃) origin. The daily requirement for adults in accordance with the norms of physiological needs for nutrients and energy according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1073 dated September 3, 2017, is 5–10 µg/day. The standard activity of vitamins D₂ and D₃ is expressed in international units (IU). For one IU, it is used to take the activity of 0.025 µg of vitamins D₂ and D₃. Therefore, 1 µg of both vitamins corresponds to 40 IU of their activity.

Food sources of vitamin D are quite limited (Table 1). Its naturally high content is found in fatty marine fish, especially in the liver of certain species, for example, in the liver of cod. Vitamin D in different quantities is found in certain types of mushrooms. In recent years, the practice of growing mushrooms under ultraviolet radiation, which increases their vitamin D content, has become increasingly widespread [135], as well as the fortification of food products using vitamin D.

Table 1. Food products that contain vitamin D

Food name	Vitamin D content (µg) in 100 g/ml of product*	Percentage of the daily requirement**
1	2	3
<i>Fish and seafood</i>		
Fish oil (from cod liver)	225	4500
Rainbow trout	19.3	386
Carp	17.9	358
Mackerel	11.5	230
Salmon (red salmon)	10.9	218
Sea bass	5.65	113
Flounder	5.6	112
Sardines canned in oil	4.83	96.6

End of Table 1

1	2	3
Tilapia	2.83	56.6
Atlantic herring	2.8	56
Pike	1.87	37.4
Canned tuna	1.45	29
Perch	1.1	22
Atlantic pollock	0.77	15.4
Red granular caviar	0.08	1.6
<i>Eggs and offal</i>		
Chicken egg, whole, 1 pc	1,1	22
Beef liver	0,85	17
<i>Mushrooms</i>		
Chanterelle mushrooms	5.3	106
Shiitake mushrooms	0.4	8
White mushrooms	0.18	3.6

Note: * — vitamin D content according to the USDA National Nutrient Database for Standard Reference Release 28 (04.2019); ** — daily requirement for adult men and women in accordance with the norms of physiological needs for nutrients and energy (Order of the Ministry of Health of Ukraine, [102]).

Appendix 4

Consensus Statements

1. Deficiency and insufficiency of vitamin D in the adult population of Ukraine is widespread, that's why it is necessary to increase the awareness of the public and medical personnel about its skeletal and extraskeletal effects, risk groups that require screening and monitoring of the level of 25(OH)D, adequate doses and schemes for the prevention and treatment of vitamin D deficiency.

2. Total 25(OH)D level in serum is recommended as a laboratory marker for the diagnosis of vitamin D deficiency.

Criteria for vitamin D sufficiency in humans:
 — < 20 ng/ml (< 50 nmol/L) — vitamin D deficiency;
 — ≥ 20 ng/ml (≥ 50 nmol/L) and < 30 ng/ml (< 75 nmol/L) — vitamin D insufficiency;
 — 30–50 ng/ml (75–125 nmol/L) is a sufficient level of vitamin D;
 — > 50–60 ng/mL (> 125–150 nmol/L) is a safe but not target level of vitamin D;
 — > 60–100 ng/mL (> 150–250 nmol/L) is a zone of uncertainty with potential benefits or risks;
 — > 100 ng/ml (> 250 nmol/L) — excess/ toxicity zone of vitamin D.

3. Determination of the serum level of 25(OH)D in adults is not recommended without clear indications, and screening for vitamin D deficiency should be considered in such individuals or in the presence of the following diseases/ conditions:

— older persons (≥ 60 years old);

— older persons with an increased risk of falls and a history of low-traumatic fractures;

— immobilized persons and persons during long-term hospitalization;

— pregnant and lactating women;

— obese persons (body mass index ≥ 30 kg/m²);

— persons with dark skin pigmentation;

— osteoporosis;

— osteomalacia;

— pain in bones and muscles;

— hyperparathyroidism;

— chronic kidney disease (CKD);

— malabsorption syndromes (for example, inflammatory bowel diseases, conditions after bariatric surgery, cystic fibrosis, enteritis after radiation, etc.);

— liver failure;

— long-term use of drugs with a negative influence on vitamin D metabolism (for example, anticonvulsant drugs, glucocorticoids, AIDS drugs, antifungal drugs, hypocholesterolemic agents, etc.);

— chronic autoimmune diseases (for example, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, etc.);

— granulomatous diseases (for example, sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, berylliosis, coccidiomycosis, etc.);

— diabetes;

— oncological diseases.

4. In individuals with vitamin D deficiency, 25(OH)D should be interpreted in connection with the determination of the level of calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, parathyroid hormone, and creatinine in blood serum.

5. Oral cholecalciferol (vitamin D₃) is recommended for the prevention and treatment of vitamin D deficiency, and ergocalciferol (vitamin D₂) as an alternative (vegetarianism, veganism, etc.). In order to increase adherence to vitamin D intake, it is recommended to use different regimens (daily, weekly).

6. Healthy adults without diseases and conditions that affect the metabolism of vitamin D in the body are recommended to take vitamin D supplements from October to April at a dose of 800–2000 IU/d (depending on body mass) because of decrease in the level of synthesis of endogenous vitamin D in the skin.

7. Taking vitamin D in a dose of 800–2000 IU/d during a year is recommended for the elderly persons, immobilized persons, and persons during long-term hospitalization with limited functional activity.

8. Women planning pregnancy should consider taking vitamin D at a dose of 800–2000 IU/d or continue taking it during all pregnancy and lactation period.

9. For the persons with diseases and conditions that affect the metabolism of vitamin D in the body, an individual selection of a preventive dose of vitamin D (3000–5000 IU/d) is recommended to achieve the optimal concentration of 25(OH)D.

10. Persons without diseases and conditions that affect vitamin D metabolism, with a diagnosed deficiency of vitamin D, should be treated with higher doses of vitamin

D compared to the preventive doses recommended for the general population (4000–7000 IU/d).

11. For the persons with diseases and conditions that affect vitamin D metabolism in the body, higher doses of vitamin D (up to 10,000 IU/d) are recommended for the treatment of vitamin D deficiency compared to healthy adults without other risk factors.

12. Treatment of vitamin D deficiency should be initiated at the level of 25(OH)D in blood < 20 ng/mL (< 50 nmol/L) and continued for 4–12 weeks, depending on its severity and other risk factors, until a target level of 30–50 ng/mL is reached (75–125 nmol/l) with further use to maintain optimal vitamin D status at a dose of 800–2000 IU/d.

In case of vitamin D deficiency (25(OH)D < 30 ng/mL or < 75 nmol/L), the decision on additional appointment of vitamin D should be made individually depending on the need for rapid correction of vitamin D deficiency and other indice.

13. Active metabolites of vitamin D are not recommended for the treatment of vitamin D deficiency in persons without diseases or conditions that affect vitamin D metabolism in the body, but are recommended for the patients with chronic hypoparathyroidism or bone mineral disorders associated with CKD.

14. For the patients with osteoporosis and its complications, it is recommended to determine the level of 25(OH)D in blood before initiating antiosteoporotic therapy in order to prevent its inefficiency and increase in the safety profile.

If a deficiency of vitamin D is detected before initiation of anti-osteoporotic therapy, its correction is recommended, with a normal level of vitamin D, it is recommended to take it in a dose of 800–2000 IU/d in combination with calcium (1,000 mg/d of elemental calcium) during the entire course of anti-osteoporotic treatment. Patients with an increased risk of falls or fractures (FRAX in accordance with the Ukrainian version) are recommended to take 800–2000 IU/d of vitamin D during the year.

References

1. Поворознюк В.В., Плудовскі 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. Плудовскі. 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/jendso/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., Shibley 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 Extracellular 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., Benkuský 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. Żmijewski 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 Economic 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 (SIOM-MMS). *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., Вдовина 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/anticancerres.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., Ryzewska 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., Strisciuglio 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.JNS-BM_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., Hadadi 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. *JBMR 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., Takkavatakarn 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.00000000000021506. 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.

Received 01.03.2023

Revised 01.06.2023

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. Gogunsk, 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.

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, Реґеда 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 й підвищення профілю безпеки.

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

V.S. Sulyma¹, U.V. Kuz¹, Yu.O. Filiak¹, L.V. Tverdokhlib¹, Kh.V. Hafychuk¹, V.S. Sarancha²

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

²Zagreb Central Polyclinic, DETOCRE Clinic, Zagreb, Croatia

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

Abstract. Background. It's a well-known fact that during wars, the number of civilian deaths surpasses soldier ones. In Ukraine, the first aid training has been based on an outdated education system that does not teach practical skills. The revision of the formal approach to teaching skills is essential. It should be practically oriented with highly qualified instructors in newly created simulation centers. Only repeated training can save humans' life in an emergency. **Materials and methods.** VYSHKIL consists of 2 main parts — theoretical and practical. Time: 2 hours. The theoretical part is provided by a military surgeon and contains an animated lecture with clinical cases (30 min), a practical demonstration (allows to see the practical skill and ask the questions (step 1–2)). The practical part is provided by 6 main trainers, who demonstrate all practical skills similarly to the lecture material (step 3) and allow students to try on the MARCH algorithm procedures (step 4). Duration: 1.5 h. All civilians should visit every station, therefore there is a limitation of participants — max 60. **Results.** Sixty-two training sessions were held. Three thousand and seventy-six Ukrainians were trained with this program. 57 % — people without medical education, 26 % — subjects who work in educational institutions, 13 % — military soldiers, and 4 % — surgeons. The average age was 35.3 years old. The feedback form includes points for theoretical and practical parts. People assess the usefulness of the lecture in 9.6 out of 10 points and memorization of practical skills in 9.4 out of 10 points. That means a high level of interpretation of material. **Conclusions.** A combination of the adapted algorithm with our own education system VYSHKIL based on advanced teaching by Python helps trainees to memorize, train and repeat the practical skills, thus a civilian will be able to use it in an emergency. VYSHKIL helps to remember the mnemonic algorithm (MARCH) in the extreme situation.

Keywords: simulation; training; MARCH algorithm; civilians

Introduction

Russia is committing crimes against humanity in Ukraine. This is clear from Article 7 of the Rome Statute of the International Criminal Court, which states that "...any of the following acts, when committed in the course of a widespread or systematic attack against a civilian population with knowledge of the attack: murder, extermination, enslavement, deportation or forcible transfer of population, deprivation of liberty or other serious injury to physical integrity in violation of fundamental rules of international law, torture, rape, sexual slavery, forced prostitution, forced pregnancy, forced sterilization or any other form of sexual violence of comparable gravity" [1].

The war against Ukraine is hybrid in nature and violates Article 3 of the Geneva Conventions (of 12 August 1949)

concerning the Protection of Civilian Persons in Time of War, ratified by the Decree of the Praesidium of the Supreme Soviet of the Ukrainian SSR of 3 July 1954, with clarifications in Articles 11 and 45, and by the Law of Ukraine of 8 February 2006 No. 3413-IV [2].

Since 2003, the organization CIVIC [3], which focuses on protecting civilians affected by the wars in Iraq and Afghanistan (founded by Marla Ruzicka [4], a young activist in the humanitarian field), has made a name for itself worldwide. CIVIC produced and published its analytical report [5] on the tragedy unfolding in Ukraine. The aggressor's military, cyber and missile attacks are aimed at destroying critical infrastructure, which means that the enemy chooses the most immoral actions. It is well known that the number of civilian casualties in modern wars can exceed the number of military casualties [6].

The premise of the total vulnerability of a significant part of the population is that throughout the period of the restoration of independence, training in the basics of civil defense in Ukraine almost entirely copied the methodology of an outdated education system that included training in first aid as part of basic life protection [7]. What is difficult to understand is the definition of the subject: "...a comprehensive system of knowledge on the protection of the life and activities of individuals, society and the living environment from natural and man-made hazards, a field of scientific and applied activities aimed at... the protection of human health and the life and environment of their residence — from hazards, to the development and implementation of appropriate means and measures to create and maintain healthy and safe living and working conditions for people, both in everyday life and in emergency situations". However, the system is "dead". Training is usually conducted only formally and does not impart any real knowledge and skills to the different sections of the population. This type of training does not emphasize systematic "automation" of practical skills. Another major problem is the lack of teaching methods and the inconsistency between the different systems of pre-school, school and higher education. In addition, there is an overall lack of a public education and social adaptation system for the population to new, often distressed conditions.

How can one protect oneself? How can one help a person who has no knowledge or skills to survive? Even since the war began in 2014, there have been small changes, mainly thanks to the volunteer movement. However, the approaches of the executive authorities have not changed and there was no universal first aid training in 2022. As a result, the majority of the population is not prepared for new life-threatening challenges.

Today, people understand the importance of the problem, especially when war is ongoing. In our opinion, it is high time for a fundamental overhaul of the formal approach to teaching life safety. The format of teaching and training should be much more practical, with highly qualified trainers in newly created simulation centers. Only repeated practice of survival skills can help a person in an emergency.

The proposed effective survival training systems actually work. The well-known Tactical Combat Casualty Care (TCCC) system, for example, was developed on the basis of evidence-based medicine and contains a strategy for timely and optimal help to save the lives of the wounded. Our defenders are trained according to this system. But what is about civilians? It is not uncommon for situations to arise where help is far away. Yes, do not doubt that it will come. But do not wait. You can only survive if you learn the elements of survival and basic first aid now.

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of the adapted algorithm (MARCH) and develop a method for civilians to acquire first aid skills in emergency situations.

Material and methods

Sixty-two training sessions were conducted for 3,078 civilians on first aid in emergency situations, using the author's teaching method "Professor Sulyma's Training" (Copyright

No. 1113270 [8, 9]). The search for an effective, practical method of teaching basic first aid to civilians performed. We analyzed 78 scientific publications in the electronic bibliographic databases for medical and biological publications MEDLINE and PubMed. We used the combination of the keywords "first aid", "civilians", "bleeding". As a result, it was found that among the variety of algorithms proposed in many countries, the MARCH algorithm for medical aid in combat conditions is the optimal algorithm for teaching due to its simplicity and consistency.

Of course, we have adapted the information found for practical perception by an average person of different age groups. The training, which lasted two hours in total, consisted of two parts — theoretical (part 1) and practical (part 2). The first part consisted of an animated lecture given by an experienced trainer covering virtual clinical cases for 30–60 minutes (Fig. 1).

At each station, two experienced trainers demonstrated each skill, answered detailed questions and each participant practiced manipulation according to the MARCH algorithm with the help of a trainer. The average duration of the exercises at each station was up to 30 minutes, and the total duration of part 2 was 1–1.5 hours on average. The number of participants at each station was limited to 60 (20 at each station) to optimize the acquisition of each skill.

The second part was a practical part where participants were divided into three groups and rotated between three stations — M, AR, CH. Station **M** is massive hemorrhage. The aim is to teach participants the methods of temporary management of life threatening bleeding. Main points: 1) to define a type of bleeding: limb, nodular, inner, 2) to use proper technique according to algorithm — tourniquet, tamponade or hemostatic bandage. Station **AR** is airway and respiration. The aim is to study not medical professionals the simplest types of asphyxia prevention (cleansing the mouth, lifting chin upper the nose, jaw-thrust, maintain recovery position). Station **CH** is circulation and hypothermia. The aim is to aware the civilians with dangerous complications of trauma they might never have heard before. Here is the training of keep patient warm by hypothermia blanket (Fig. 2).

Evaluation of training outcomes

The conditional effectiveness of skill acquisition was investigated using electronic questionnaires. Participants were offered the opportunity to provide feedback via a Google form with a QR code. They were asked to rate the quality of the training using a questionnaire on a scale of 0 to 10, where 1 means "did not like it at all (not memorable)" and 10 means "liked it very much (memorable)". Participants were asked to rate the overall impression as well as the theoretical (part 1) and practical (part 2) parts separately and to indicate which was most useful. In addition, the participants could make suggestions.

Statistical analysis

The statistical analysis was carried out with the software Statistica 6.0. Theoretical and practical parts' feedback was examined separately by non-parametrical statistics. Mann-Whitney U-test was used to compare difference between two independent groups.

Results

Of the 3,076 civilians who participated, a total of 82 (2.7 %) participants (mean age — 35.3 ± 7.3 years) provided feedback via a Google form. These participants were divided into two age groups: group I — subjects between

18 and 35 years of age ($n = 44$), group II — individuals over 35 years of age ($n = 38$). Of the participants who gave feedback, 57 % were people with no medical training, 26 % were teachers, 13 % were military personnel and 4 % were surgeons. The gender distribution in the groups was homogeneous. Group I had 9 (20.5 %) men and 35 (79.5 %) women. Group II had 9 (23.7 %) men and 29 (76.3 %) women.

The overall impression of the training was high in both groups, with a median score of 10 [10–10] in both groups without a significant difference between the comparison groups ($p = 0.92$). The theoretical part was also rated equally high with a median score of 10 [10–10] in both groups with no significant difference between the groups ($p = 0.596$).

This shows that the theoretical material (part 1) was accessible regardless of the age of the participants. All feedback and suggestions for improving mastery of each skill (part 2) were grouped into different age groups for material analysis. Participants in group I emphasized the usefulness of the knowledge acquired for stopping critical bleeding and the principles of sorting according to the MARCH algorithm (18 and 25 %), while another 18 % noted that all the information was useful or drew attention to other aspects (such as hypothermia) that they might have heard for the first time (Fig. 3).

21 % of the participants left no comments. Participants in the II group were more active, with only 8 % leaving no feedback. They focused on the importance of the information about MARCH/sorting and bleeding control (39 and 11 %). Overall, all the information was considered important by 29 % of the participants, which is 1.6 times more than in group I. Suggestions for improving the theoretical part were limited to the need for more information in both groups. However, only a few participants indicated which information they were missing (e.g. “information on first aid for burns and chemical contamination”, “explanation of physiological mechanisms of traumatic factors”) (Fig.4).

The study found that the practical part of the training was rated slightly lower than the theoretical part. Both groups gave a median grade of 10 [9–10], but there was no significant difference be-



Figure 1. Theoretical part



Figure 2. Practical part: A) station M — massive hemorrhage; B) station AR — airway and respiration; C) station CH — circulation and hypothermia

tween them. This suggests that practical skills need further improvement, specifically for the different age groups (Fig. 5).

Feedback on the practical part (part 2) was different for the two age groups. The younger participants in group I considered the temporary interruption of a massive haemorrhage (M) to be the most useful skill, with 39 % mentioning it. In contrast, 26 % of the older participants gave priority to the same skill. The practical part overall was rated better in the II group. 29 % of the participants considered it very useful, compared to 18 % in group I. In both groups, the opportunity to practice each skill was considered useful by 14–18 % of the participants.

Suggestions for improving the practical part were also varied (Fig. 6). Group I participants requested more time to practice skills and structured action algorithms in different virtual situations for self-repetition. The participants of group II suggested, among other things, to train certain extreme situations to overcome panic and fear, to reduce the number of participants and to individualize the work with the trainers in case of questions and mistakes.

Overall, the study suggests that the MARCH algorithm is an effective and practical way to teach basic first aid to civilians. The feedback and suggestions for improvement can be incorporated into future training programs tailored to different age groups and skill levels.

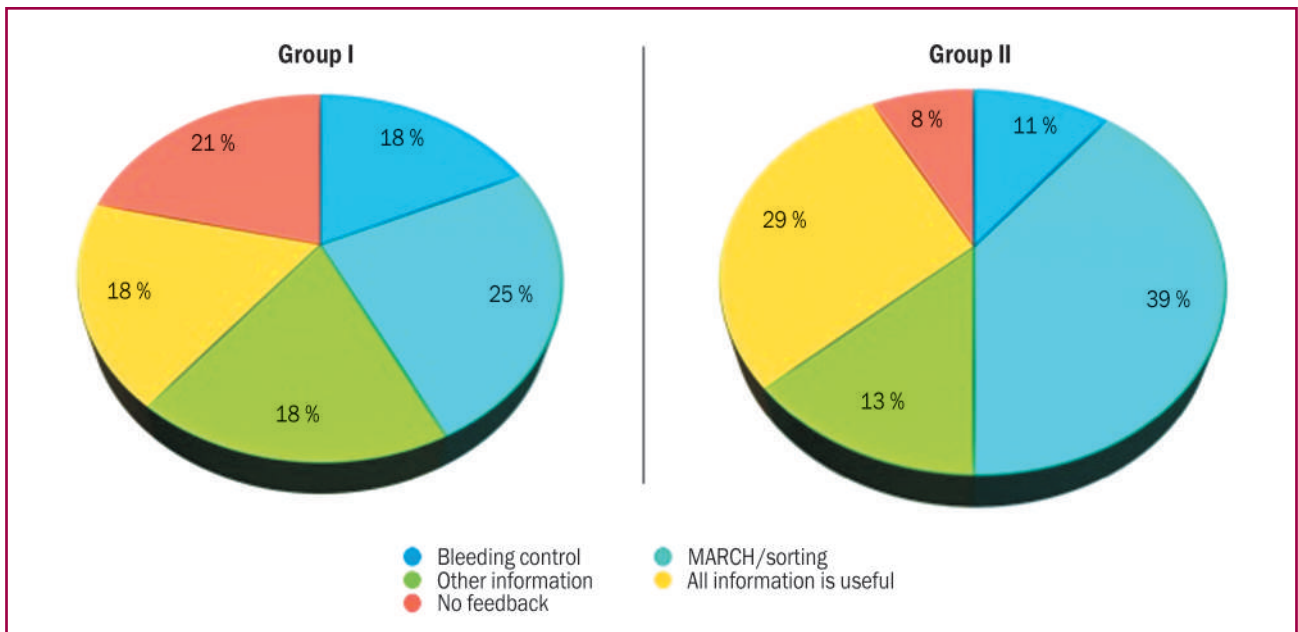


Figure 3. Feedback on the theoretical part (part 1) in both groups

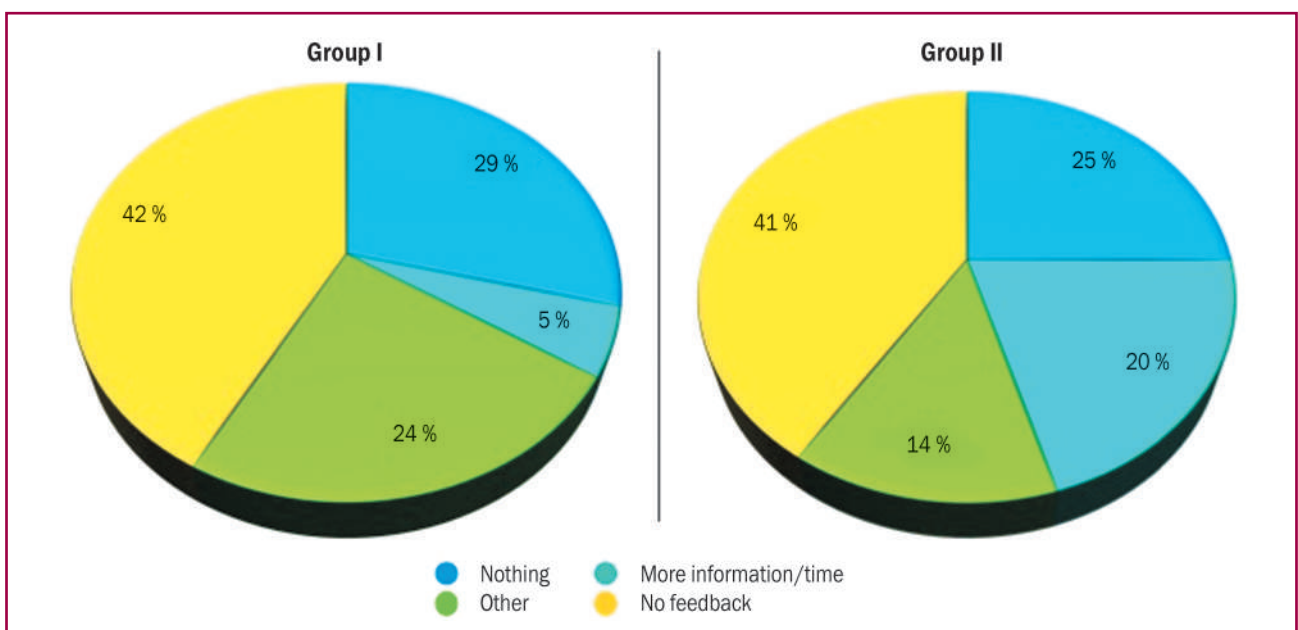


Figure 4. Proposals for improving the theoretical part in both groups

Discussion

Tactical medicine training programs vary widely in content and duration from country to country. There is no universal algorithm for teaching this subject in higher medical education. Self-developed training programs and training for military personnel, medical personnel and paramedics vary considerably in both duration and actual content [10].

There are adapted TCCC protocols for military personnel, such as the TCCC ASM (All Service Members Course) and TCCC-CLS (TCCC Combat Lifesaver) protocols in Ukraine. Clinical guidelines for tactical medicine in Ukraine, based on an adapted translated version of “Tactical Emergency Casualty Care (TECC): Guide-

lines for the Provision of Prehospital Trauma Care in High Threat Environments”, dated 2016 and were revised by the Ministry of Health of Ukraine in 2023 [12, 13]. However, there is a need for continuous updating and addition of a modern, unified protocol involving relevant medical providers and implementation of the guidelines in the education system.

But what is about the education of civilians? The protocols mentioned only mention the possibility of adapting certain elements of emergency medical care in training for ordinary citizens. The lack of understanding of the gradual provision of emergency care and the role of paramedical assistance leads to time working against the victim (the injured).

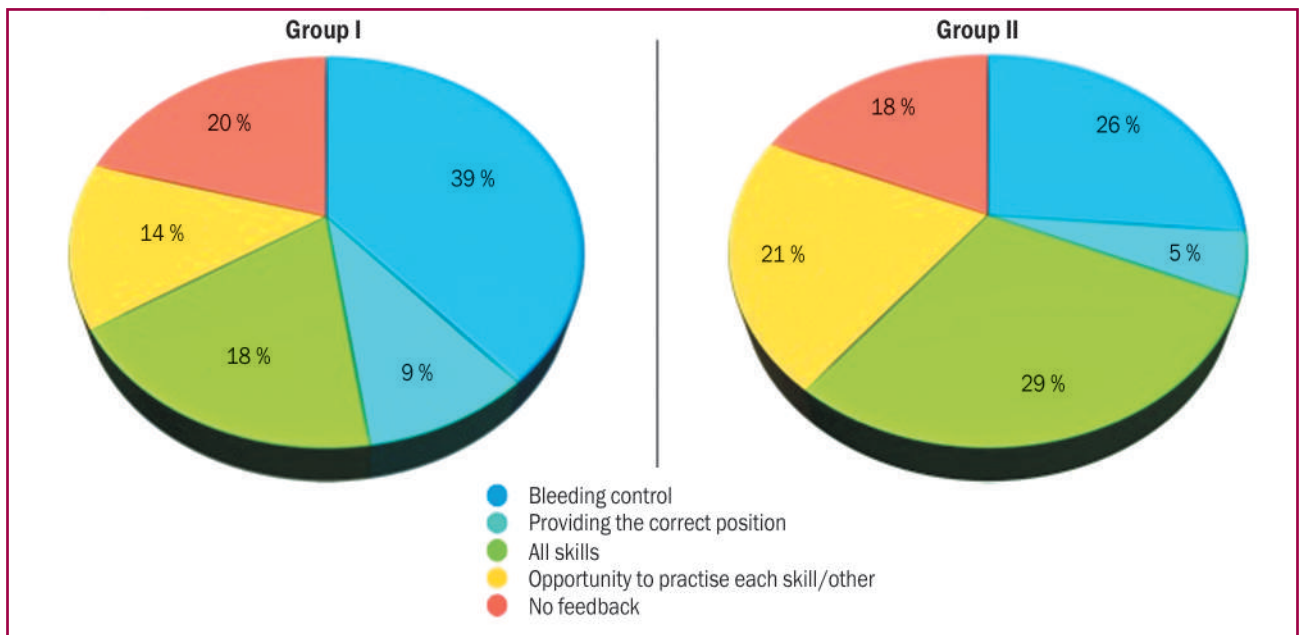


Figure 5. Feedback on the practical part (part 2) in both groups

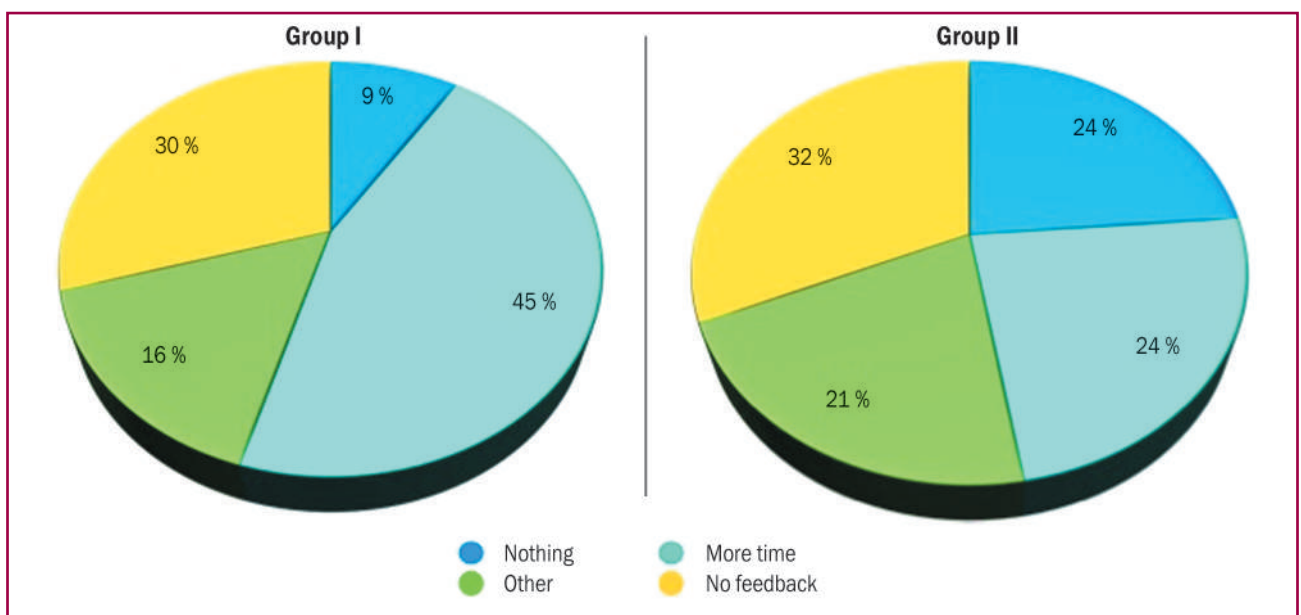


Figure 6. Proposals for improving the practical part in both groups

And what should be done before qualified help arrives? It takes 15–20 seconds to stop critical external bleeding, while the time it takes for a person to die is 1 minute. EVERYONE can provide effective help regardless of age MEDICAL, but only if the person has the necessary medical knowledge and skills, knows what can be done without causing harm, and performs only basic survival measures until paramedics arrive. This training is the survival school, aimed at an ordinary citizen who has mastered the basic medical skills for emergencies to the point where they are automatic.

The use of the MARCH algorithm from 2014 to 2021 has reduced pre-hospital mortality. It has proven effective in caring for the wounded, including military personnel and civilians [14]. Ongoing research continues to improve and implement new methods to train military [15], law enforcement, paramedics and civilians in pre-hospital hemorrhage care [16, 17].

We support the view of authors who emphasize the need for training and quality control by experienced trainers with modular control of assimilation. For example, a group of authors from Latin America [18] have developed a comprehensive system that includes basic knowledge assessment, teaching materials, practical training and testing. The authors note that the implementation is equally effective with medical students and students of other disciplines.

An analysis of the results by Borgers F., Van Boxtael S., Sabbe M. [19] shows that civilians may not effectively use tourniquets to stop bleeding. However, the authors conclude that even imperfect use significantly improves survival rates and clinical outcomes for trauma patients in mass casualty incidents. Some countries, such as India, are interested in creating centers for mass training in first aid methods for road traffic accidents. Researchers believe that this will help average citizens provide active help at the right time [20]. As the authors note, more research is needed to finalize the training formats and methods.

For our country, the organization and implementation of an inclusive education system using proven quality programs from other countries remains relevant. Establishing a system to train certified teachers is crucial.

The issues related to quality control of education are still unresolved. Some authors stress the importance of self-assessment by participants [21, 22], but this may not be a necessary competency for all professionals. Others insist on the traditional pedagogical methods of tests and module assessments [15]. The disadvantage of these methods is that they focus on organized groups where long-term, step-by-step teaching with adequate quality control and repeated practice of difficult skills is possible.

Our suggestions for quality control in non-organized groups include comprehensive control through checklists that instructors complete during the practical part (part 2). The control is compulsory and is carried out during regular repetition training to ensure a constant level of skill acquisition.

There are organizational difficulties, especially in training conditions similar to ours, where the majority of participants have no professional medical or paramedical knowledge. Feedback from participants emphasizes the

need for sufficient duration, repetition and timing of skill execution, as well as detailed analysis of errors. An important aspect is the assessment of the quality of the training and the ability to reproduce skills in emergency situations where participants may be stressed. Step-by-step methods for skill mastery, such as temporarily stopping bleeding, have proven effective and have also been integrated into training for other algorithm skills, such as MARCH.

The interest of civilians shows the relevance of the problem we have highlighted in our research. The level of application of practical survival skills will increase with the repetition of the training. The training we organized on a voluntary basis can be used and improved as a basic experience for organizing a system for training civilians in first aid under war conditions.

Limitations. We wish to receive feedback from all training participants, or at least 50 % of them, to enhance our study technique and make it more accessible to non-medical individuals. Furthermore, it is difficult to obtain and analyze data on the length of practical skill retention as most individuals attend training only once.

Conclusions

The algorithm was adapted by the author using “Professor Sulyma’s Training” (Copyright No. 1113270), which follows a step-by-step learning method in Python. This approach facilitates memorization, repeated practice and repetition until the skill is automated and civilians are able to use the skill in an emergency situation. Regardless of age, the training facilitates memorization of the action algorithm using mnemonics (MARCH). To further improve civilian training, we suggest developing standardized protocols based on evidence-based tactical medicine methods and modern pedagogical techniques, as well as establishing centers that simulate emergency conditions for skill practice.

Acknowledgment. The authors feel very thankful to mentor of UNICEF Olena Kuvaeva and also sincerely grateful to the participants of the Seb&Co Organisation Khrystyna Hafiychuk, Liliia Tverdokhlib, Diana Zhovnirovych, Madiy Marta, Kateryna Riabko, Victoria Koval, Nadia Dutchyn, Liliia Musiichuk, Volodymyr Sereda, Pavlo Kozak, Victoria Koval, Oleksandr Tarasiuk, Anton Shelest, Vitalii Ziblikevich. We also thank Oleh Kemin, Solomiya Filiak, Bohodar Kovaliv, and Khrystyna Vovchuk for helping in VYSHKIL.

References

1. Rome Statute of the International Criminal Court (official and translation) of 1998, Pub. L. No. 995_588, Stat. 1998. (Jan 7, 2002). Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_588#Text.
2. Convention on the Protection of the Civilian Population in Time of War of 1949, Stat. 1995 (Jan 3, 1995). Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_154#Text.
3. CIVIC (Civilians in Conflict) official site. Available from: <https://civiliansinconflict.org>.

4. The Marla Ruzicka Iraqi War Victims Fund. Available from: <https://www.usaid.gov/iraq/marla-ruzicka-iraqi-war-victims-fund>.
5. CIVIC report dated 09 March 2022. Available from: https://civiliansinconflict.org/wp-content/uploads/2022/03/Emerging-Patterns-of-Civilian-Harm-in-Ukraine_Final.pdf.
6. Khorram-Manesh A., Burkle F.M., Goniewicz K., Robinson Y. Estimating the Number of Civilian Casualties in Modern Armed Conflicts — A Systematic Review. *Front. Public Health*. 2021 Oct 28. 9. 765261. doi: 10.3389/fpubh.2021.765261.
7. Zhelibo E.P., Picha V.M., eds. Life safety: study guide. Kyiv: Caravela; Lviv: New World; 2000; 2001. 16-17.
8. Sulyma V., Filiak Y., Madii M. Training and practice-centric method of professor Sulyma. *OTP*. 2022. 4. 99-105. Available from: <http://otp-journal.com.ua/article/view/251662>.
9. Copyright and Related Rights Bulletin No. 69, 2022 [Internet]. Available from: <https://ukrpatent.org/uk/articles/bulletin-copyright>.
10. Stoyanov O.M., Khramtsov D.M., Vorokhta Yu.M., Haydarzhi I.T. Teaching the provisions of tactical medicine to students of medical institutions of higher education. *Ukrainian Medical Journal*. 2022. 5(151). 13-15. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/234404/vikladannya-polozhen-taktichnoyi-meditsini-studentam-medichnih-zakladiv-vishhoyi-osviti>.
11. Adapted protocol TCCC ASM (All Service Members Course) and TCCC-CLS (TCCC Combat Lifesaver) [Internet]. Available from: https://accemedin.com/img/content/materials/images/TCCC-ASM_MARCH_.pdf.
12. Adapted clinical guide — Tactical Clinical Casualty Care [Internet]. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_612_akn_ekstr.pdf.
13. Methodological recommendations for the provision of emergency medical care to victims at the pre-hospital stage in the conditions of hostilities. Martial law of 2022 Pub L. No. 488 Stat. 2022 (Mar 15, 2022). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0488282-22#Text>.
14. Schauer S.G., Naylor J.F., Fisher A.D. et al. An Analysis of 13 Years of Prehospital Combat Casualty Care: Implications for Maintaining a Ready Medical Force. *Prehosp. Emerg. Care*. 2022 May-Jun. 26(3). 370-379. doi: 10.1080/10903127.2021.1907491.
15. González-Alonso V., Usero-Pérez M.D.C., Seguido Chacón R. et al. Evaluation of the Impact of a Tourniquet Training Program: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023 Feb 3. 20(3). 2742. doi: 10.3390/ijerph20032742.
16. Conyers K., Gillies A.B., Sibley C. et al. Where There's a War, There's a Way: A Brief Report on Tactical Combat Casualty Care Training in a Multinational Environment. *J. Spec. Oper. Med*. 2023 Mar 15. 23(1). 130-133. doi: 10.55460/WKSE-6PVS.
17. Goodwin T., Moore K.N., Pasley J.D., Troncoso R. Jr, Levy M.J., Goolsby C. From the battlefield to main street: tourniquet acceptance, use, and translation from the military to civilian settings. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2019 Jul. 87 (1S Suppl. 1). S35-S39. doi: 10.1097/TA.0000000000002198.
18. Orlas C.P., Parra M.W., Herrera-Escobar J.P. et al. The Challenge of Implementing the “Stop the Bleed” Campaign in Latin America. *J. Surg. Res*. 2020 Feb. 246. 591-598. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.042.
19. Borgers F., Van Boxstael S., Sabbe M. Is tactical combat casualty care in terrorist attacks suitable for civilian first responders? *J. Trauma Acute Care Surg*. 2021 Oct 1. 91(4). e86-e92. doi: 10.1097/TA.0000000000003337.
20. Ramachandra G., Ramana Rao G.V., Tetali S. et al. Active bleeding control pilot program in India: simulation training of the community to stop the bleed and save lives from road traffic injuries. *Clin. Epidemiol. Glob. Health*. 2021. 11(2). 100729. doi: 10.1016/j.cegh.2021.100729.
21. Ross E.M., Redman T.T., Mapp J.G. et al. Stop the Bleed: The Effect of Hemorrhage Control Education on Laypersons' Willingness to Respond During a Traumatic Medical Emergency. *Prehosp. Disaster Med*. 2018 Apr. 33(2). 127-132. doi: 10.1017/S1049023X18000055.
22. Moton R., Baus C., Brandt C. et al. Stop the Bleed: An Interprofessional Community Service Learning Project Assessing the Efficacy of Pharmacist-Led Hemorrhage Control Education for Laypersons. *Disaster Med. Public Health Prep*. 2021 Jun. 15(3). 271-276. doi: 10.1017/dmp.2020.8.

Received 22.03.2023

Revised 01.06.2023

Accepted 05.06.2023 ■

Information about authors

Vadym Sulyma, MD, Professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopaedics and Emergency Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6618-2546>

Ulyana Kuz, PhD, Assistant Professor of the Department of Traumatology, Orthopaedics and Emergency Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5987-400X>

Yuliia Filiak, Resident of the Department of Traumatology, Orthopaedics and Emergency Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0497-5318>

Lilija Tverdokhlib, Student of the Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2448-1921>

Khrystyna Hafychuk, Student of the Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0006-2101-6599>

Vitaliy Sarancha, MD, PhD, Zagreb Central Polyclinic, DETOCRE Clinic of Zagreb, Zagreb, Croatia; <https://orcid.org/0000-0001-6710-5163>

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.

Authors' contribution. V.S. Sulyma — research conception, data analysis and interpretation, writing and final edition of article; U.V. Kuz — data analysis, statistical processing, writing article; Yu.O. Filiak — research design, data collection, analysis and interpretation, writing, graphic design; L.V. Tverdokhlib — literature analysis, data collection and analysis; Kh.V. Hafychuk — data collection, graphic design; V.S. Sarancha — research design, English version adaptation.

Сулима В.С.¹, Кузь У.В.¹, Філяк Ю.О.¹, Твердохліб Л.В.¹, Гафійчук Х.І.¹, Саранча В.С.²

¹Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

²Центральна поліклініка Загреба, клініка DETOCRE, м. Загреб, Хорватія

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

Резюме. *Актуальність.* Навчання основам цивільного захисту в Україні за весь період незалежності майже повністю копіювало методологію застарілої системи освіти. Такий тип освіти зовсім не робить акцент на систематичному, до автоматизму, відпрацюванні практичної навички. Проте втрати серед мирного населення в сучасних війнах можуть перевищувати кількість загиблих військових. Час кардинального перегляду формального ставлення до викладання безпеки життєдіяльності настав. Формат викладання й навчання підготовленими висококваліфікованими інструкторами має бути з суттєвим практично орієнтованим ухилом у новостворених симуляційних центрах. Лише неодноразове відпрацювання навички у випадку виникнення екстреної ситуації може врятувати людське життя. *Матеріали та методи.* Вишкіл тривалістю 2 години складається з 2 основних блоків — теоретичного й практичного. Теоретичну частину (блок 1) проводить досвідчений інструктор протягом 30 хв (крок 1) з висвітленням інформації в анімаційній лекції з клінічними випадками з можливістю поставити запитання. Практичну частину (блок 2) забезпечують 6 інструкторів, які демонструють (крок 2) усі практичні навички з надання домедичної допомоги, подібні до лекційного матеріалу з відповідя-

ми на запитання (крок 3). Кожен контрольований інструктором учасник виконує кожну навичку на трьох станціях — «М», «AR», «СН» за алгоритмом MARCH (крок 4). Усі слухачі обов'язково проходять кожну станцію, тому існує кількісне обмеження до 60 осіб. *Результати.* Ми провели 62 вишколи. Серед 3076 учасників медичну освіту не мали 57 %, викладачів було 26 %, військових — 13 %, хірургів — 4 %. Середній вік становив $35,3 \pm 7,3$ року. У формі зворотного зв'язку учасники в балах оцінювали теоретичну та практичну частини. Інформативність теоретичного блоку 1 була оцінена в 9,6 з 10 балів, а запам'ятовування практичних навичок — у 9,4 з 10 балів. Це свідчить про достатній рівень проведення вишколу. *Висновки.* Авторське поєднання адаптованого алгоритму з системою навчання «Вишкіл проф. Сулими» (авторське право № 1113270), що базується на покроковому навчанні за Python, дозволяє легко запам'ятати, неодноразово відпрацювати та повторити до автоматизму запропоновану навичку, яку цивільний в змозі застосувати в надзвичайній ситуації. Вишкіл допомагає запам'ятати алгоритм дій (MARCH) в надзвичайній ситуації.

Ключові слова: симуляція; тренування; алгоритм MARCH; цивільні

V.I. Shevchuk, Y.O. Bezsmertnyi, Y. Jiang, H.V. Bezsmertna, Y.S. Sehed, D.V. Bondarenko
Scientific and Research Institute of Rehabilitation of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

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

Abstract. Background. The percentage of unsatisfactory amputation results is still high. The healing of the bone remnant, the main supporting element of the residual limb, is of particular importance. **The purpose** was to study the effect of post-amputation pain syndrome on the nature of blood circulation in the bone residual limb. **Materials and methods.** Three series of experiments with amputation of the thigh were conducted on 54 rabbits. In the series 1 and 2, a perineural catheter was brought to the stump of the sciatic nerve. In series 1, for 20 days, every day for 20 minutes, mechanical irritation of the nerve was done, causing a pain syndrome using the perineural catheter. In series 2, 0.3 ml of 1% lidocaine was injected twice daily for 20 days; series 3 was a control. The follow-up periods were 1, 3, and 6 months. The study method was histological with the infusion of vessels with an ink-gelatin mixture. **Results.** Animals of the first series developed avascularity of the end of the stump and bone marrow, poor vascularity and absence of cellular composition in the Haversian canals, dystrophic changes in adipose bone marrow, rarefaction, spongiosis, resorption, and bone fractures. In series 2, the avascularity passed quickly and by three months, the angioarchitectonics was stabilized. Revascularization of the bone stump occurs due to the preserved sources of blood circulation (intramedullary vascular network, periosteum and surrounding soft tissues) anastomosing vessels and extravascular pathways of microcirculation (increased vascular permeability, formation of sinusoidal capillaries and tissue cysts). In most observations of series 3, the processes of revascularization were similar to the results of the 1st series. **Conclusions.** Postamputation pain syndrome causes abrupt macro- and microcirculatory disturbances. Pain syndrome suppression allows to considerably level the arising circulatory disorders in the bone residual limb.

Keywords: amputation; pain syndrome; bone stump; blood circulation; regeneration

Introduction

The formation of a residual limb that allows for adequate prosthetics is a complex problem. It is caused by difficulties in creating favorable conditions for the healing of all residual limb tissues. The very idea of the conditions necessary for the full course of reparative processes and the specific parameters of the suitability of the residual limb after its completion is beyond the competence of surgeons. Especially it concerns the backbone of a residual limb — its bone base. Despite a large number of studies on amputations and post-amputation pain syndrome, diseases, and defects of stumps [1–8], there are only a few reports [9, 10] that highlight reparative regeneration processes at the end of the bone remnant of the future working organ. The blood circulation of the bone residual limb in concomitant post-amputation pain syndrome remains unexplored, which is observed in 44.6–90 % of cases [11]. The development of post-amputation pain syndrome is based on the damage of peripheral structures of the nervous system involved in nociceptive signal conduction [12] with the development of

degenerative changes in the nerve. Subsequent regeneration of nerve fibers leads to the formation of neuroma [12], which can become a peripheral source of irritation. Due to the presence of a stable connection with the central cortical and thalamic levels, in some cases, the peripheral factor may gradually lose its importance and as time passes, the pain becomes “central”, affecting various aspects of the individual’s life activity, including blood circulation in the stump [6, 13, 14].

Neuropathic pain is characterized by disorders such as endothelial dysfunction, decreased local tissue perfusion, and local osteoporosis. According to Lavrishcheva G.I., Onoprienko G.A. [15], due to the absence of inducing function and the presence of pain syndrome, reparative osteogenesis in the bone residual limb is characterized by limited manifestation and short-term course. Starting from 4–6 weeks the capillary bed reacts, and the reparative phenomena subside, being replaced by a progressive process of bone tissue resorption and atrophy. Studying the local pain syndrome after amputation [16] we could clearly see the rapid

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

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

Для кореспонденції: Шевчук Віктор Іванович, доктор медичних наук, професор, директор Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21029, Хмельницьке шосе, 104, м. Вінниця, Україна; e-mail: shevchukndiri@gmail.com

For correspondence: Viktor I. Shevchuk, MD, DMSc, Professor, Director of the Institute, Orthopedics and Traumatology Department, Scientific Department, Scientific and Research Institute of Rehabilitation of National Pirogov Memorial Medical University, 21029, Khmelnytsky highway, 104, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: shevchukndiri@gmail.com

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

development of osteomyodystrophic process in the bone residual limb which sometimes starts in the preoperative period and rapidly develops in the early postoperative period. It was expressed in rarefaction, pronounced dystrophic and necrotic processes of the compact bone, violation of reparative osteogenesis, inflammatory and dystrophic changes of nerves against the background of circulatory disorders.

The currently available works mainly consider the treatment of pain syndrome, which is neuropathic [12, 17–21]. In order to prevent trophic disturbances, the emphasis is mainly on early treatment, including both resection of the neuroma and various methods aimed at suppressing the pathological activity of the peripheral link and activation of the antinociceptive system. These include drugs (ketamine, morphine, tramadol [22], NSAIDs, anticonvulsants [23, 24], antidepressants [23], and novocaine blocks [24]). The use of neurostimulation [17] and vibrotherapy [19] is considered promising. However, despite such a wide arsenal of influence on pain syndrome, its effectiveness is insufficient [25]. Earlier measures, preventing the occurrence and reducing the negative impact of the pain syndrome on blood circulation are needed.

From the point of view of some researchers [20, 26] to prevent the development of pain syndrome and associated disorders of tropism and bone tissue regeneration of the end stump, it is advisable to perform epidural or intravenous analgesia for 48 hours before and 48 hours after surgery at the stage of preoperative preparation and surgery. In our opinion, this approach is rational; however, the timing of anesthesia is clearly insufficient to prevent circulatory disturbances in the residual limb. Taking into account the data [25] on the early and rapid development of circulatory disorders after limb amputation, we considered it reasonable to study the effect of a month-long local analgesia on the blood circulation pattern in the bone residual limb.

The purpose of the research was to study the effect of post-amputation pain syndrome on the nature of blood circulation in the bone residual limb.

Materials and methods

Study design

The study was conducted on 54 mature adults (age 6–8 months) male rabbits of the Chinchilla breed (average animal weight 3.01 ± 0.30 kg) kept in the vivarium under the natural light regime, the usual temperature and a regular diet.

Three experimental series were formed: in the first one — during amputation, a perineural catheter was brought to the sciatic nerve stump, by which mechanical irritation of the sciatic nerve was performed daily for 20 days for 20 minutes ($n = 15$); in the second — in addition to irritation of the nerve, 0.3 ml of 1% lidocaine was injected through the catheter into the nerve environment daily for 20 days twice a day ($n = 24$); in the third — nerve irritation and analgesia were not performed ($n = 15$). The periods of observation in series 1 and 3 were 1, 3, 6 months, 5 animals each, in the second series, 7, 14, 21 days, 3 animals each, 1, 3, 6 months, 5 animals each.

Ethics committee approval. Ethics committee approval for this study was obtained (approval No. 3/2023).

Surgical interventions

Surgical interventions were performed in the vivarium operating room under general anesthesia (intra-abdominal injection of a mixture of xylazine (sedazin, Poland, 15 mg/kg) and ketamine (calypsol, Gedeon Richter Plc., Hungary, 70 mg/kg)). The animal was positioned with its abdomen up, fixed, shaved in the right thigh, and treated with povidone iodine solution (betadine, EGIS, Hungary). A flap incision of the skin with subcutaneous tissue and fascia was made in the middle third of the thigh. The muscles were transected. Vessels were tied with catgut. Nerves were crossed after perineural injection of 1% lidocaine. We made a circular crossing of the periosteum. It was moved distally with a raspator and then the bone was resawed. A perineural catheter was brought to the sciatic nerve stump and intimately fixed to the tissues. The second end of the catheter was led through the contraperitoneum to the posterior surface of the thigh, fixing it with sutures to the skin. The antagonist muscles were sutured over the blade. The wound was sutured in layers. To prevent infectious complications, bicillin-5 solution (Kievmedpreparat, Ukraine) was injected subcutaneously in the posterior cervical area at a dose of 1 million units per 1 kg of live weight (3 million).

Histological analysis

In all the experiments we used ink filling of the vessels. Before withdrawal from the experiment, the animal was intra-arterially injected with 3,000 units of heparin in the physiological solution. After 15 minutes, a lethal dose (0.5 ml) of hexenal was rapidly injected intravenously and the abdominal aorta was ligated. Below the ligature, a cannula was inserted fixing it in the vessel's lumen, and 10% ink-gelatin mixture was infused according to Onoprienko G.A. (1968). One day later, the femur was isolated in the hip joint. The interrelations between soft tissues and bone were visually assessed, after which the femoral stump was freed from soft tissues, leaving them only on the end surface. The specimen was fixed in 12% formalin solution and decalcified with 15% nitric acid solution. The articular end was cut off from the obtained preparation of a whole bone stump of the femur. The remaining section was taken for the study. A sagittal section was made through the middle of the bone, which was block cast in celloidin. Sections 15–30 μm thick were stained with hematoxylin and eosin and van Gieson. Also, enlightened sections were made — longitudinal and transverse 100–150 microns thick and 20–30 microns thick for histological preparations. The enlightened sections and histotopographic preparations were studied under an MBS-2 microscope with simultaneous histological examination of adjacent sections. We evaluated the condition of the microcirculatory network of bone filled with an ink-gelatin mixture, taking into account (without special measurements) the density of the vessels' location and their diameter. When studying bone stumps, attention was paid to changes in the cortical diaphyseal plate, the shape of the end section and the nature of its constituent bone structures, the presence of closed bone medullary cavity, the formation of the closure bone plate, the state of tissues inside the medullary canal. The character of soft tissue coverage of the end surface of the bone stump was also studied.

Histologic sections of nerve fibers were stained with hematoxylin and eosin and impregnated by the Bolshovsky-

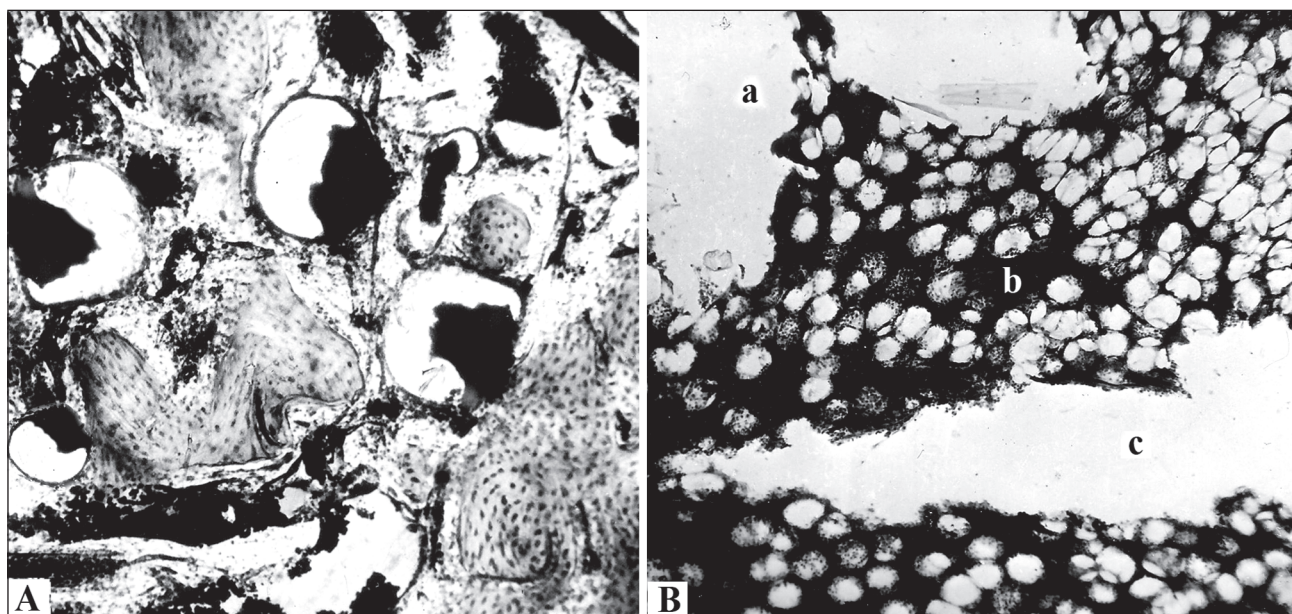


Figure 1. Microphotographs. A — sinusoidal type vessels with wide lumens in loose fibrous tissue of interbody spaces. B — multiple tissue cysts (a) and sinusoids (b) in the fatty bone marrow of the end of the medullary canal; venous sinus (c). Hematoxylin and eosin staining, 78×

Gross method in the modification of Lavrentiev [27]. Nerve sections were fixed in a 15% solution of neutral formalin, changing the fixative solution 3 times. Sections 20–60 μm thick were prepared on a freezing microtome. The sections were embedded in a 20% solution of silver nitrate, a 20% solution of acidic formalin, silver ammoniumate, and ammonia water. Sections were washed in distilled water until the ammonia smell disappeared and transferred to a solution of gold chloride, and then to a 5% aqueous solution of sodium thiosulfate, washed with distilled water, dehydrated in alcohols, and placed in balsam.

The experiments were performed in accordance with the principles of humane treatment of animals set forth in the European Community directives (86(609) EEC) and the Helsinki Declaration on Humane Treatment of Animals.

Results

The first experimental series, n = 15

Term 1 month, n = 5. The beams of endosteal regenerate at the end of the residual limb are immature. Nicks are determined in them. In the inter-bar spaces, loose fibrous and fibroreticular tissue, multiple wide vessels and cysts were impregnated with ink (Fig. 1A, B). Focal bone marrow avascularity is noted. In the proximal part of the medullary cavity there are large dilated branches of the feeding artery filled with carcasses (Fig. 2). Bone marrow with sharply dilated sinusoids and multiple cysts. Avascularity of the end of the cortical diaphyseal layer over 1–2 cm is observed (Fig. 3). Above this zone, there is enlargement of a part of Haversian and Volkmann's canals. The absence of cellular elements is noted in many of them. Impoverishment and irregularity of vascular network. The capillaries are located near the wall in connection with perivascular edema (Fig. 4).

Term 3 months, n = 5. The avascularity of the end of the bone stump was preserved. The beginning of the ingrowth of

sinusoidal capillaries from the vascular network of the medullary canal and cortical diaphyseal layer into this zone is noted. Proximal to this zone the vascular canals of the cortical diaphyseal layer are dilated to a considerable extent. There is a scarcity of the vascular bed and an absence of cellular

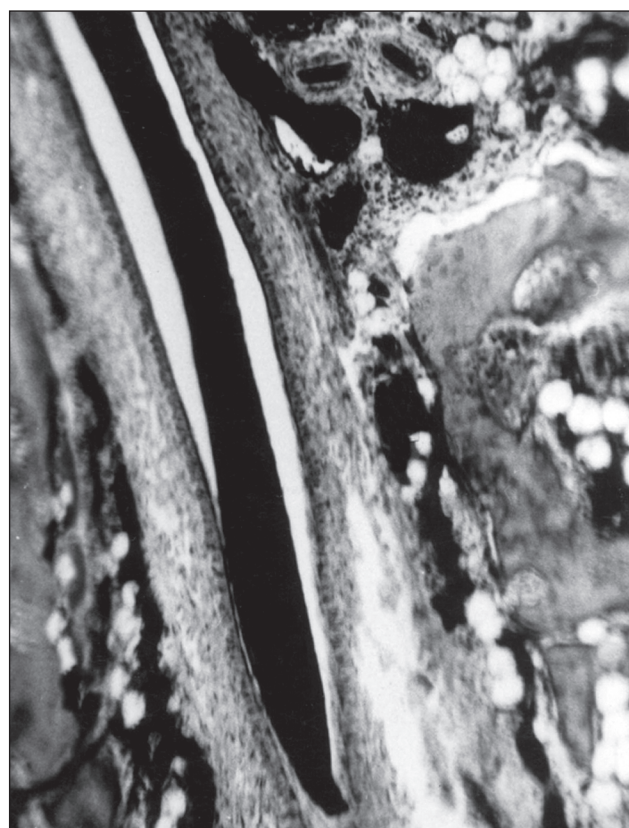


Figure 2. Microphotograph. Feeding artery in the medullary canal with sharply dilated, ink-filled sinusoids. Staining with hematoxylin and eosin, 90×

composition in the Haversian canals. Some of them contain altered sinusoidal microvessels with the phenomenon of carcass diffusion into the perivascular space (Fig. 5). In the center of the medullary canal, there was edematous loose fibrous tissue, and large tissue cysts with enlarged microvessels in the walls. Periosteal edema of medullary contents. In the proximal part of the medullary canal, edematous adipose bone marrow with foci of avascularity and wide areas of carcass-soaked loose fibrous tissue, numerous cysts, and sinusoidal vessels are determined to a considerable extent. There is also a sharply dilated nutrient artery and its branches.



Figure 3. Microphotograph. Avascularity of the cortical diaphyseal layer at the end of the stump (a), significant dilation of the cortical diaphyseal layer vessels in the proximal portion (b), microcysts along the endosteal surface (c). Enlightened slice, 18x

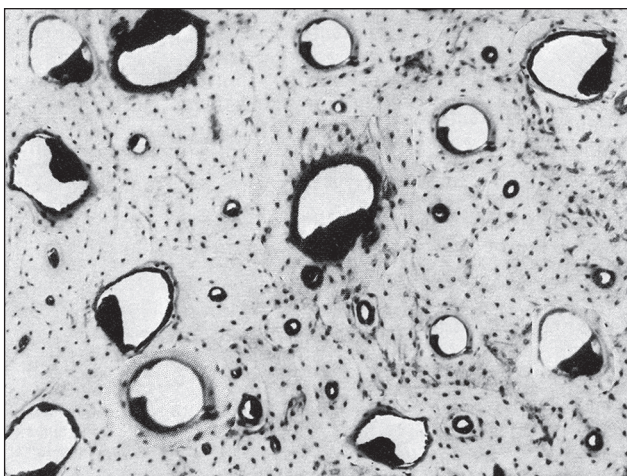


Figure 4. Microphotograph. Perivascular edema of enlarged Haversian canals with walled arrangement of wide capillaries. Hematoxylin and eosin staining, 90x

Vessels of periosteum and surrounding soft tissues are dilated. There is edema in the inter-bar spaces, microvessels in the form of sinuses. Between the beams of endosteal bone formation there are lumens of carcass-filled dilated branches of the feeding artery (Fig. 6), passing from the medullary canal through the endosteal regenerate into the fibrous tissue fringe. In it, foci of loose fibrous tissue are revealed among the dense fibrous tissue around the feeding artery and its branches.

Term 6 months, n = 5. Dilation of the majority of canals of the cortical diaphyseal layer is preserved. Vessels and tissue elements are absent in some of them. Longitudinal and transverse anastomosing vessels connecting the network of cortical diaphyseal layer and medullary cavity are visible. Some vessels and interbody spaces of the endosteal bone formation contain a finely looped network of narrow capillaries and the rest contain wide varicose sinusoids. In the preserved avascular microsections of the cortical diaphyseal plate, broad sinusoidal capillaries sprout from the vessels of the medullary canal and cortical diaphyseal layer. The microvascular network is far from uniform. There are many vessels with de-

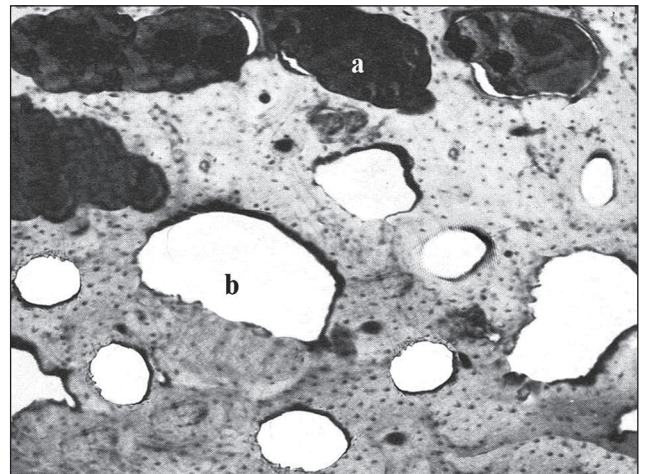


Figure 5. Histotopogram. Dilated vascular canals with perivascular accumulation of carcasses (a), vascular canals with absence of tissue elements and vessels (b). Hematoxylin and eosin staining, 60x

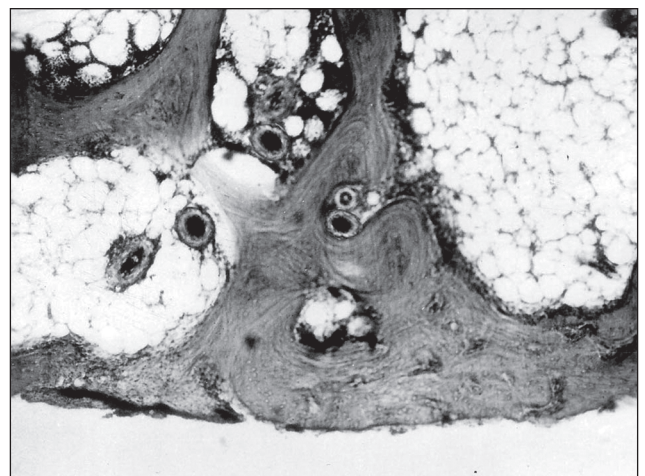


Figure 6. Microphotograph. Ink-filled lumen of branches of feeding artery among not quite mature bone tissue of closing bone structures. Hematoxylin and eosin staining, 90x

creased contrast. Their contours are uneven. Phenomena of perivascular edema remained. There are dilated branches of the feeding artery, veins, sinusoidal vessels, and tissue cysts in the medullary canal throughout. The capillary network is impoverished. Focal avascularity and wall edema of medullary contents lead to dystrophic changes, necrosis of fatty bone marrow, and its replacement by fibrous connective tissue.

Examination of the nerve and surrounding tissues revealed a picture of neuritis. We observed pronounced edema, degeneration of nerve fibers, infiltration of nerve trunk with lymphocytes, arteritis, and arterial obliteration. Consequent exudation caused thinning and fragmentation of nerve fibers, and pronounced edema of the epineurium, perineurium, and endoneurium. Hypertrophy of lemmocytes with vacuolization of their cytoplasm was noted.

The second experimental series, n = 24

Term 7 days, n = 3. Enlightened preparations reveal avascular areas of the cortical diaphyseal layer of the end of the residual limb for 1.5–2 cm. Proximally, the Haversian and Volkmann's canals are sharply enlarged. They contain proliferating vessels with phenomena of carcass exiting into the perivascular space. In the proximal parts of the medullary canal cellular-fibrous tissue of osteoblastic type. It contains a large number of small cysts and a small number of microvessels. Most of the large vessels are in a state of sharp dilation with phenomena of perivascular carcass diffusion. Significantly dilated microvessels with irregular carcass filling are detected in the intercalary spaces.

Term 14 days, n = 3. Avascularity of the cortical diaphyseal layer is preserved. Vascular anastomoses between

the intramedullary network, haversacks and periosteum are formed. On the side of the vascular network of the medullary canal, cortical diaphyseal layer and surrounding tissues, wide newly formed sinusoidal capillaries ingrown into the avascular areas. The absolute majority of functioning vascular canals are irregularly and sharply dilated. They contain tissue elements, enlarged proliferating microvessels with carcass diffusion phenomena. In the interbody spaces of periosteal and endosteal bone formation small and large dilated vessels with porosity of walls. Full blood vessels of medullary cavity. Diffusion of carcass into perivascular space is noted. Here also a large number of tissue cysts connected with microvascular network. Far from the file in the medullary canal the adipose bone marrow with dilated vessels, irregular microvascular network and a small number of tissue cysts.

Term 21 days, n = 3. Active revascularization of the cortical diaphyseal layer takes place. It is close to completion (Fig. 7). A powerful anastomosis network was formed due to the periosteum, intramedullary network and Haversian system. Part of the Volkmann's canals connect and form canals perforating the cortical layer. Avascular areas are practically absent. Most of the functioning vascular canals remain dilated. The vascular network of the cortical bone tissue is represented mainly by capillaries of the interbody spaces, and the endosteal bone elements by dilated sinusoidal vessels. No diffusion phenomena of the carcass were detected. Vessels of the medullary cavity were moderately dilated.

Term 1 month, n = 5. The end of bone filing after amputation of a limb is closed by a bone closure plate of osteon-beam and osteon structure. Numerous transversely and obliquely directed dilated anastomosing vessels running from the periosteum into the medullary cavity are observed. There is a rearrangement of the vascular network of the cortical diaphyseal layer with the phenomena of increased vascular permeability. There is a part of moderately dilated vessels of the Haversian canals, a parietal arrangement of the vessels. Vascular network of medullary cavity is also close to normalization. Individual sinusoidal capillaries were found. No diffusion phenomena of carcasses were detected. In the interstitial spaces the fatty marrow with the presence of tissue cysts and minor edema. The branches of the feeding artery narrowed and reduced closer to the end of the stump. The phenomena of endosteal regenerate perforation by the branches of the feeding artery were not observed in any of the cases.

Term 3 months, n = 5. The medullary canal is closed by a bone lamina of compact and osteon-beam structure. The vascular network of the cortical diaphyseal layer approached that of normal bone, although a small number of Haversian canals remained moderately dilated. In the proximal part of the medullary canal, the fatty bone marrow with a normal and abundant vascular network. In the intercostal spaces fatty bone marrow with the presence of single tissue cysts. The branches of the main vessels at the end of the stump in the endosteal regenerate are not detected.

Term 6 months, n = 5. The shape of the end of the residual limb was cylindrical. The end of bone filing after amputation of a limb is closed with a compact bone lamina. The state of the vascular network of the cortical diaphyseal layer cor-

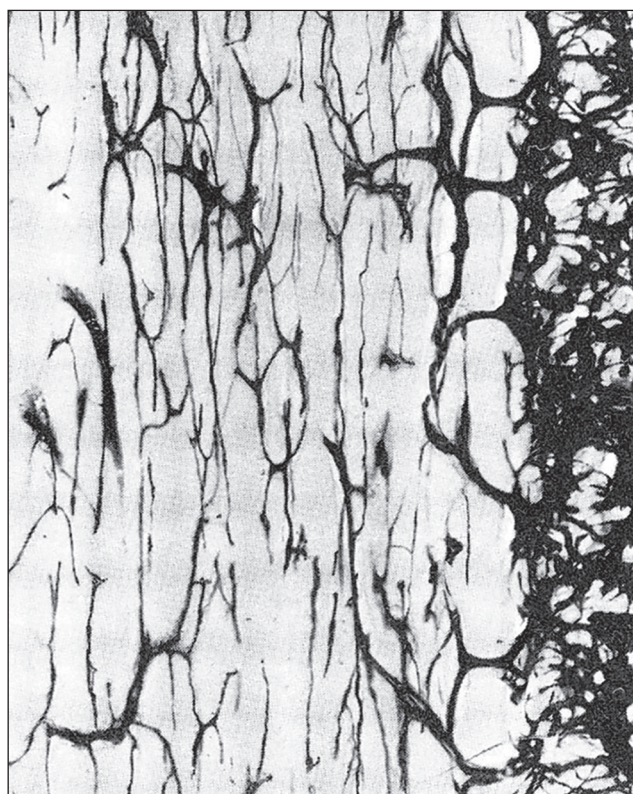


Figure 7. Microphotograph. Revascularization of the cortical diaphyseal layer. Enlightened slice, 18x

responds to the previous period. In the proximal part of the medullary canal the fatty bone marrow with a characteristic vascular network is determined. Carcass-filled branches of feeding artery of normal width and dilated venous sinus, single tissue cysts are revealed. At the end of the stump the vessels are defined as small branches among the fatty marrow. Larger branches are absent here, apparently due to obliteration.

The truncated sciatic nerve has a thickening at the end. Dystrophic changes, chaotic arrangement of fibers, forming a tangle with growth flasks and spirals were noted in all terms. No inflammatory phenomena were observed.

The third (control) group, n = 15

Term 1 month, n = 5. In all cases there was avascularity of the cortical diaphyseal layer of the stump end over 1–2 cm, proximally there was dilation of Haversian and Volkmann's canals. In them there can be seen the vessels located near the wall. Some of them are filled with plasma. The medullary canal has loose fibrous tissue, edema, tissue cysts, sinusoidal vessels. The branches of the feeding artery are dilated with carcass diffusion into the perivascular space.

Term 3 months, n = 5. Avascularity of the cortical diaphyseal layer was preserved in three observations and absent in two. Above the area of avascularity there were dilated Haversian canals with a parietal arrangement of vessels, cysts of various sizes. In the proximal part of the medullary canal, ink-soaked edematous fatty bone marrow and loose fibrous tissue with a large number of sinusoidal vessels and cysts. Vessels of medullary cavity are significantly dilated with the phenomenon of carcass exiting into perivascular space. In the interdural spaces and endosteum there were dilated sinusoidal vessels with carcass exiting beyond the vascular wall and branches of the feeding artery passing into the soft tissue fringe of the stump.

Term 6 months, n = 5. Avascularity of the cortical diaphyseal layer was absent. The vascular bed of the bone tissue is sparse, there is a lack of cellular composition in part of the Haversian canals. In three observations the process of bone tissue resorption along the vascular canals from the medullary cavity and periosteal surface was increasing. Slit-like spaces with sharply dilated sinusoidal microvessels are revealed in the cortical layer. There is a carcass exiting into the perivascular space. Between the beams of endosteal bone formation there are lumen of large branches of feeding artery filled with carcass, passing from medullary cavity to fibrous tissue border.

The nerve trunk with thickening at the end. Heterogeneous maturation of connective tissue was traced. There were non-vascular zones formed by clusters of thick bundles of collagenous fibers. In two observations there was infiltration of nerve trunk with lymphocytes, edema of epineurium, perineurium and endoneurium. In the remaining observations there was no inflammatory process of the nerve.

Discussion

After amputation, compensation of circulatory disorders in all three series of experiments is carried out by including reserve sources of blood circulation — medullary network, periosteal network and surrounding soft tissues. Revascularization is facilitated by maximal development of anastomosing vessels and the existing bone microcirculatory channel with the inclu-

sion of collateral circulation. The restoration of stump microcirculation proceeds by means of the same type of changes: regional hypervascularization, increased capacity of the terminal vascular bed with sinusoidal change of capillaries and increased vascular permeability, formation of multiple tissue microcysts associated with the microvascular network. These changes are aimed at eliminating circulatory disorders and providing metabolic needs of the regenerating tissues by maximizing the use of extravascular microcirculatory pathways.

The presence of pain syndrome in the first experimental and most observations of the control series causes certain changes in the microcirculation, the structure of the cortical diaphyseal layer and the content of the medullary canal. The leading ones are preservation of long-term, up to 3–6 months, avascularity of the stump end, lumen dilation of the main vessels, progressive impoverishment of the microcirculatory network, increased vascular permeability with development of persistent perivascular edema, appearance of hemorrhages, formation of extensive cystic cavities, disappearance of cellular elements of vascular channels of the cortical layer, bone tissue resorption along the vascular channels and endosteal surface on the background of absence of proliferative processes both in the bone tissue and the endosteal surface.

Already at 3 months there is an increase in the processes of bone tissue and microcirculatory channel reorganization with the predominance of resorption at a very slow rate of bone formation. Small focal spongization becomes continuous. A large number of intraosseous cavities are formed in the cortical layer and filled with cellular-fibrous tissue. The latter is punctured by a fine-lobed capillary network with the phenomena of increased permeability, as well as tissue microcysts. The moderately dilated bone canals have wide tortuous capillaries. Diffusion supply is not reduced. Microcracks with proceeding processes of bone tissue regeneration are revealed. The process of microcirculatory channel and cortical diaphyseal structure restoration becomes protracted and often irreversible.

At the 6-month period, these changes worsened. The processes of microcirculation and reparative regeneration were incomplete in such stumps, and the bone tissue underwent intensive remodeling for months. Closure of the medullary canal was performed by bone regenerate with soft tissue inclusions. In a number of cases these were the main bone vessels exiting the medullary canal into the surrounding soft tissues.

A distinctive feature of the results of the second series of experiments, where the pain syndrome was stopped, was a more rapid and active onset of the processes aimed at residual limb tissue revascularization. This was expressed in irregular, sharper dilation of Haversian and Volkmann's canals, medullary cavity and periosteal vessels, formation of anastomoses, more pronounced vascular permeability, increase in perivascular edema, significantly faster, within 3 weeks, vascularization of avascular areas, formation of the bone closure plate of compact structure with completion of the reparative process in 3–6 months.

There is vascular proliferation of thickened periosteum with the formation of sinusoidal capillaries, which are initially connected to the vascular network of the surrounding soft tissues, and later to the vessels of the Haversian system. In the superficial layers of the cortical layer a longitudinally ori-

ented network of wide vessels is formed, which are a regional collector of blood circulation pathways. They have a direct connection to the vascular network of medullary cavity.

Irregularity of the microcirculatory channel of the cortical diaphyseal layer and medullary cavity with increased vascular permeability and perivascular edema in contrast to the experiments of series 1 and 3 causes moderate bone tissue resorption along the vascular channels and partial temporary replacement of the fatty bone marrow with loose fibrous tissue against the background of reduced proliferative processes. These changes persist up to 3 months and then tend to decrease and recover. The proportion of diffusion nutrition by 3 months significantly decreases.

The obtained results slightly differ from Lavrishcheva G.I., Onoprienko G.A. [15]. However, it should be noted that the author studied the vascular network of the bone after amputation without performing muscle plasty and taking into account the effect of pain syndrome on microcirculation. Our data coincide with the results of Bezsmertnyi Y., Shevchuk V., Jiang Y. [25], who studied the influence of pain syndrome and main intraosseous vessels on the formation of the bone residual limb and deepen them.

When pain syndrome is relieved, microcirculatory disorders, which inevitably accompany amputation, are intense at first, then they are minimal and short-lived. By six months there is a clear tendency towards normalization of the microcirculation and microstructure of the cortical diaphyseal layer. In most of the latter there is a typical pattern of Haversian and Volkmann's systems with a normal microcirculatory network. The vascular network of the medullary cavity is also close to normal.

Conclusions

Post-amputation pain syndrome causes abrupt macro- and microcirculatory disturbances and degenerative-dystrophic changes in residual limb tissues. Revascularization of the bone residual limb occurs due to the preserved sources of blood circulation (intramedullary vascular network, periosteum and surrounding soft tissue) anastomosing vessels and extravascular pathways of microcirculation (increased vascular permeability, formation of sinusoidal capillaries and tissue cysts).

Cure of pain syndrome within 20 days after amputation allows significantly level the resulting circulatory disturbances in the limb stump, reduce the terms of revascularization and reparative regeneration of bone tissue.

References

- Ahmed A., Bhatnagar S., Mishra S. et al. Prevalence of phantom limb pain, stump pain, and phantom limb sensation among the amputated cancer patients in India: a prospective, observational study. *Indian J. Palliat. Care.* 2017. 23(1). 24-35. doi: 10.4103/0973-1075.197944.
- Ahuja V., Thapa D., Ghai B. Strategies for prevention of lower limb post-amputation pain: a clinical narrative review. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2018. 34(4). 439-449. doi: 10.4103/joacp.JOACP_126_17.
- Allami M., Faraji E., Mohammadzadeh F., Soroush M.R. Chronic musculoskeletal pain, phantom sensation, phantom and stump pain in veterans with unilateral below-knee amputation. *Scand. J. Pain.* 2019 Jul 4. doi: 10.1515/sjpain-2019-0045.
- Shevchuk V.I., Bezsmertnyi Y.O., Bezsmertna G.V., Dovgalyuk T.V., Jiang Y. Peculiar features of regeneration at the end of bone filing after amputation of a limb. *World of Medicine and Biology.* 2021. 1(75). 229-234. doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-229-234.
- Shevchuk V.I., Bezsmertnyi Y.O., Bezsmertna H.V., Dovgalyuk T.V., Jiang Y. Reparative regeneration at the end of bone filing after osteoplastic amputation. *Wiad. Lek.* 2021. 74 (3 p. 1). 413-417. doi: 10.36740/WLek202103106.
- Bosanquet D.C., Glasbey J.C., Stimpson A., Williams I.M., Twina C.P. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of perineural local anaesthetic catheters after major lower limb amputation. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2015. 50(2). 241-249. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.04.030.
- Buch N.S., Qerama E., Brix Finnerup N., Nikola-Jensen L. Neuromas and postamputation pain. *Pain.* 2020. 161(1). 147-155. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001705.
- Buntragulpoontawee M., Pattamapaspong N., Tongprasert S. Multiple neuromas cause painful "Jumping Stump" in a transfemoral amputee: a case report. *Int. J. Low Extrem. Wounds.* 2016. 15(3). 271-273. doi: 10.1177/1534734616657964.
- Buchheit T., Hsia H.J., Cooter M. et al. The impact of surgical amputation and valproic acid on pain and functional trajectory: results from the veterans integrated pain evaluation research (VIPER) randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Pain Med.* 2019. 20(10). 2004-2017. doi: 10.1093/pm/pnz067.
- Dumanian G.A., Potter B.K., Mioton L.M. et al. Targeted muscle reinnervation treats neuroma and phantom pain in major limb amputees: a randomized clinical trial. *Ann. Surg.* 2019. 70(2). 238-246. doi: 10.1097/SLA.0000000000003088.
- Ayyaswamy B., Saeed B., Anand A., Chan L., Shetty V. Quality of life after amputation in patients with advanced complex regional pain syndrome: a systematic review. *EFORT Open Rev.* 2019. 4(9). 533-540. doi: 10.1302/2058-5241.4.190008.
- Harrison C., Epton S., Bojanic S., Green A.L., FitzGerald J.J. The efficacy and safety of dorsal root ganglion stimulation as a treatment for neuropathic pain: a literature review. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface.* 2018. 21. 225-233. doi: org/10.1111/ner.12685.
- Culp C.J., Abdi S. Current understanding of phantom pain and its treatment. *Pain Physician.* 2022. 25. 941-957.
- Canavero S., Bonicalzi V. Central pain syndrome. *Springer;* 2018. 543. doi: 10.1007/978-3-319-56765-5.
- Lavrishcheva G.I., Onoprienko G.A. Morphological and clinical aspects of reparative regeneration of supporting organs and tissues. *Medicine.* 1996. 208 (in Ukrainian).
- Bezsmertny Yu.O. Morphological changes in tissue amputation of the lower end of the knuckle in case of muscular pain syndrome. *Reports of Morphology.* 2004. 2. 228231 (in Ukrainian).
- Knotkova H., Cruciani R.A., Tronnier V.M., Rasche D. Current and future options for the management of phantom-limb pain. *J. Pain Res.* 2012. 5. 39-49. doi: 10.2147/JPR.S16733.

18. Privitera R., Birch R., Sinisi M., Mihaylov I.R., Leech R., Anand P. Capsaicin 8% patch treatment for amputation stump and phantom limb pain: a clinical and functional MRI study. *J. Pain Res.* 2017. 10. 1623-1634. doi: 10.2147/JPR.S140925.
19. Ramachandran V., Chunharas C., Marcus Z., Furnish T., Lin A. Relief from intractable phantom pain by combining psilocybin and mirror visual-feedback (MVF). *Neurocase.* 2018. 24(2). 105-110. doi: 10.1080/13554794.2018.1468469.
20. Hanyu-Deutmeyer A.A., Cascella M., Varacallo M. Phantom limb pain. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448188>.
21. Dommerholt J., Mayoral O., Thorp J.N. A critical overview of the current myofascial pain literature. *Journal of Bodywork and Movement Therapies.* 2021. 25. 261-271. doi: 10.1016/j.jbmt.2020.12.044.
22. Fang J., Lian Y.H., Xie K.J., Cai S.N. Pharmacological interventions for phantom limb pain. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2013. 126(3). 542-549.
23. Brzeziński K., Rękas-Dudziak A.R., Maruszewska A. Pulsed radiofrequency as alternative method for phantom pain treatment. Case report. *Clin. Case Rep.* 2020. 8(10). 2060-2062. doi: 10.1002/ccr3.3110.
24. Nardone R., Versace V., Sebastianelli L. et al. Transcranial magnetic stimulation in subjects with phantom pain and non-painful phantom sensations: a systematic review. *Brain Research Bulletin.* 2019. 148. 1-9. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.03.001.
25. Bezsmertnyi Y., Shevchuk V., Jiang Y. The influence of post-amputation pain syndrome and intraosseous main vessels on the formation of limb bone stump. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics.* 2023. 1-2. 20-25. doi: 10.15674/0030-598720221-220-25 (in Ukrainian).
26. Karanikolas M., Aretha D., Tsolakis I. et al. Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency: a prospective, randomized, clinical trial. *Anesthesiology.* 2011. 114(5). 1144-1154. doi: 10.1097/ALN.0b013e31820fc7d2.
27. Goralsky L.P., Khomich V.T., Kononsky O.I. Fundamentals of histological techniques and morphofunctional methods for reaching the norm in pathology. *Zhytomyr: Polissya,* 2016. 288 (in Ukrainian).

Received 02.05.2023

Revised 30.05.2023

Accepted 04.06.2023 ■

Information about authors

Viktor I. Shevchuk, MD, DMSc, Professor, Director of the Institute, Orthopedics and Traumatology Department, Scientific Department, Scientific and Research Institute of Rehabilitation of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1105-4795>

Yurii O. Bezsmertnyi, MD, DMSc, Professor, Head of the Orthopedics and Traumatology Department, Head of the Scientific Department, Scientific and Research Institute of Rehabilitation of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1388-7910>

Yankai Jiang, MD, Doctor, Orthopedics and Traumatology Department, Researcher, Scientific Department, Scientific and Research Institute of Rehabilitation of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8100-3438>

Halyna V. Bezsmertna, MD, PhD, Doctor, Orthopedics and Traumatology Department, Researcher, Scientific Department, Scientific and Research Institute of Rehabilitation of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; ORCID ID: 0000-0003-1505-4872

Yuliia S. Sehedra, MD, PhD, Doctor, Orthopedics and Traumatology Department, Researcher, Scientific Department, Scientific and Research Institute of Rehabilitation of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8282-7703>

Dmytro V. Bondarenko, MD, Doctor, Orthopedics and Traumatology Department, Researcher, Scientific Department, Scientific and Research Institute of Rehabilitation of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8305-5899>

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.

Information about funding. The study was conducted within the framework of the research work "Stress bone injuries due to limb combat injuries" (registration number 0123U100170), funded by the Ministry of Health of Ukraine with the state budget.

Authors' contribution. V.I. Shevchuk — concept and design of study, text writing; Y.O. Bezsmertnyi — analysis of the data, text writing; Y. Jiang, Y.S. Sehedra — collection and processing of the material; H.V. Bezsmertna, D.V. Bondarenko — literature selection and analysis, article editing.

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

Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Вплив післяампутаційного больового синдрому на кровообіг у куксі кистки

Резюме. *Актуальність.* Відсоток незадовільних результатів ампутацій досі високий. При цьому особливе місце займає загоєння кісткового залишку — основного опорного елемента кукси. *Мета:* вивчити вплив післяампутаційного больового синдрому на характер кровообігу в куксі кистки. *Матеріали та методи.* На 54 кроликах проведено три серії дослідів з ампутацією стегна. У 1-й та 2-й серіях до кукси сідничного нерва підводили периневральний катетер. За його допомогою в 1-й серії протягом 20 діб щодня по 20 хвилин механічно подразнювали нерв, викликаючи больовий синдром. У 2-й серії через катетер в оточення нерва 20 днів щодня двічі на добу вводили 0,3 мл 1% лідокаїну. Тварини 3-ї серії слугували контролем. Строки спостереження становили 1, 3, 6 місяців. Метод дослідження — гістологічний, з інфузією туш-желатиновою сумішшю. *Результати.* У тварин 1-ї серії зафіксовано аваскулярність кінця кукси та кісткового мозку, бідність судинного русла та відсутність клітинного складу в гаверсових ка-

налах, дистрофічні зміни жирового кісткового мозку, рарефікація, спонгізація, розсмоктування, надломи кісткової тканини. У дослідях 2-ї серії аваскулярність швидко минала, у період до трьох місяців наставала стабілізація ангіоархітектоники. Реваскуляризація кукси кистки відбувалась за рахунок збережених джерел кровообігу (інтрамедулярна судинна мережа, окістя та прилеглі м'які тканини), анастомозуючих судин і позасудинних шляхів мікроциркуляції (підвищення судинної проникності, формування капілярів синусоїдного типу та тканинних кист). У більшості спостережень 3-ї серії процеси реваскуляризації були схожі з результатами 1-ї серії. *Висновки.* Післяампутаційний больовий синдром викликає різкі порушення макро- та мікроциркуляції. Його купірування протягом 20 днів після ампутації дозволяє значно нівелювати порушення кровообігу в куксі кистки.

Ключові слова: ампутація; больовий синдром; кукса кистки; кровообіг; регенерація

S.I. Gerasymenko, A.M. Babko, A.S. Gerasymenko, D.I. Kachan
State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

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

Abstract. Background. Rheumatoid arthritis (RA) is an immunomodulatory, chronic inflammatory disease accompanied by the proliferation and articular cartilage destruction that cause disability. Biomechanical factors in RA can play an important role in the onset and progress of the joint degenerative processes, secondary to the inflammation process. The biomechanical factors in RA can play an essential role in the start and progress of the degenerative processes within the joint that are secondary to the inflammatory process. **Materials and methods.** A solid simulation 3D-model of the knee joint was created that contained both tibia and fibula, the femur bone, femoral condyle cartilage and tibial plateau cartilage, menisci. It was done for further analytical calculations and finite element modeling calculations. Analytical calculations are based on the data of previous studies of quantitative evaluation of the knee joint contracture (compliance of contracture to the external corrective action) and on calculations data of the joint forces that manifest in ambulation of the patient with RA. **Results.** The created simulation computer 3D-model of a knee joint with its flexion contracture at late stages of RA shows that the forced passive flexion in the knee joint to 6°, the load on the condyles of the tibial plateau increased by 12.8 %, and as a result of forced passive flexion in the knee joint to 3°, the load on the condyles of the tibial plateau increased by 95.2 %, which is critical and may cause degradation of the bone tissue in the contact area. **Conclusions.** Increase of load on the lateral areas of the tibial plateau and, correspondingly, the tensions on the contact areas of the femur bone condyles with the tibial plateau, may contribute to the progress of the clinical picture of RA with the increase of arthrofibrosis and osteoarthritis events, particularly in the lateral areas of the knee joint.

Keywords: rheumatoid arthritis; knee joint; flexion contracture; mathematic modelling; finite element method; load-deformation state

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is an immunomodulatory, chronic inflammatory disease accompanied by the proliferation and articular cartilage destruction that cause disability. The etiopathogenesis of RA is still not clear, however, several stages of its pathophysiology were discovered, its key feature being inflammatory synovitis [1].

Although, historically the cartilage is regarded as "an innocent bystander" recent data suggest that cartilage degradation in RA is related to the imbalance of anabolic and catabolic activity of the joint chondrocytes, indirectly connected to the synovitis and arthritis. In addition to inflammation, the metabolic activity of the chondrocytes is also affected by the biophysical factors (mechanical stress) [2]. In particular, the biomechanical factors in RA can play an essential role in the start and progress of the degenerative processes within the joint that are secondary to the inflammatory process. However, the sequence of biomechanical

and biochemical processes regulating these events *in vivo*, is still vague [3].

Knee joint lesion in RA is accompanied by the formation of contractures and the development of discordant deformities in the lower limbs, which in turn leads to a partial or complete loss of a limb function [4].

An objective assessment of the functional status of the joint and adjacent tissues is a prerequisite for identification of the treatment prospect and efficiency management of rehabilitation measures [5]. However, the technological parameters and modes of operation of modern goniometers used by clinicians do not always allow differentiated action upon the inherent biomechanical properties of the joints, direct monitoring of certain morpho-functional manifestations of the contracture (stiffness, instability, partial atrophies of the muscle and adjacent tissues), which reduces the effectiveness of existing devices [6].

Materials and methods

In the early stage, a solid simulation 3D-model of the knee joint was created that contained both tibia and fibula, the femur bone, femoral condyle cartilage and tibial plateau cartilage, menisci. It was done for further analytical calculations and finite element modeling calculations (Fig. 1).

Analytical calculations are based on the data of previous studies of quantitative evaluation of the knee joint contracture (compliance of contracture to the external corrective action) and on calculations data of the joint forces that manifest in ambulation of the patient with RA. Determination of tension and load in the knee joint was performed with flexion-extension contracture of 30°. Measurement of compliance indicators of the knee joint contracture regarding the external corrective action yielded average values of the passive motion angle $\Delta\alpha$, which is the angle of position change in the joint as a result of graduated force $F = 50\text{ N}$: in the direction of flexion — $\Delta\alpha = 3^\circ$, in the direction of extension — $\Delta\alpha = 6^\circ$.

Joint forces of the 60 kg (600 N) RA patient while walking and with the flexion-extension contracture in 30° po-

sition, as well as the normal indicators, obtained from our own simulation musculoskeletal modelling using the Any-Body software, are presented in Table 1.

Results

Several calculation diagrams were developed (Fig. 2) to solve the problem. For illustrative purposes, all dimensions and active forces are presented in full size for a specific model.

Measurements of contact surface on the tibial plateau were performed on a solid 3D-model using SolidWorks software tools (Fig. 3).

According to the curvature radius of o the medial and lateral condyles, the area of contact on the medial condyle of the tibial plateau was 434 mm², and the area of contact on the lateral condyle of the tibial plateau — 255 mm². Both areas of contact in flexion position of the knee joint of 30° were insignificantly shifted backwards.

The following assumptions and limitations were introduced to solve these problems. For analytical calculations they do not account for presence of soft tissue structures in the area of contact. Contact takes place between the bones.

As the posterior surface of the joint capsule has fibrotic changes in it, additional center of rotation in the knee joint arises, and is shifted backwards extraarticularly during flexion to the following distance:

$$l_5 = 51\text{ mm} \sin x / 2,$$

where x is the angle between the axis of the femur bone and additional hinge center of rotation.



Figure 1. Solid model SolidWorks

Table 1. Joint forces of the 60 kg (600 N) patient while walking, under the patient's own weight

Joint forces	30° contracture	Norm
Anteroposterior force (X)	1464.19	804.20
Mediolateral force (Y)	564.50	479.33
Proximal distal force (Z)	2265.62	2512.32

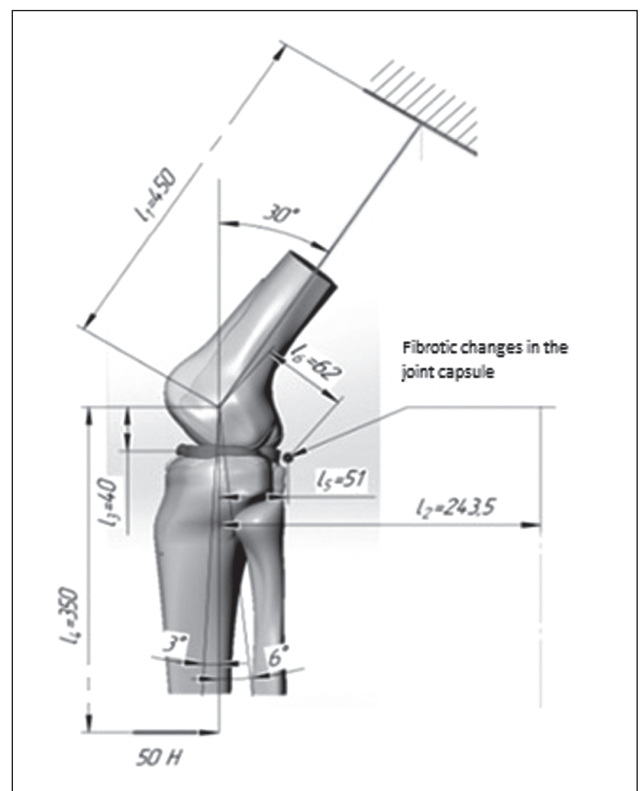


Figure 2. Calculation diagram to determine tensions and loads in the knee joint with flexion contracture

Assuming that the femur bone in the problem is immovable (tightly fixed). The area of contact surfaces does not change in flexion. Distribution of force between the medial and lateral condyles is 50/50.

Calculation of load on the joint surface of the tibial plateau with forced passive flexion by 6° in the knee joint with the force of 50 N. According to the calculations, total force was calculated by the formula:

$$\sum F_{total} = \int_{25}^{31} \frac{F_{50} \cdot I_4}{I_3 \cdot \sin 30 \cdot \sin x} dx,$$

where F_{total} is the total force that acts in the knee joint with the flexion contracture in a 30° position, x is the angle of action of total force on the tibial plateau.

The next step was the calculation of the total force at additional passive movement of the limb segment within the flexion range from 1 to 6°.

The following ratios were used to determine the tension indicators on the medial and lateral condyles of the tibial plateau:

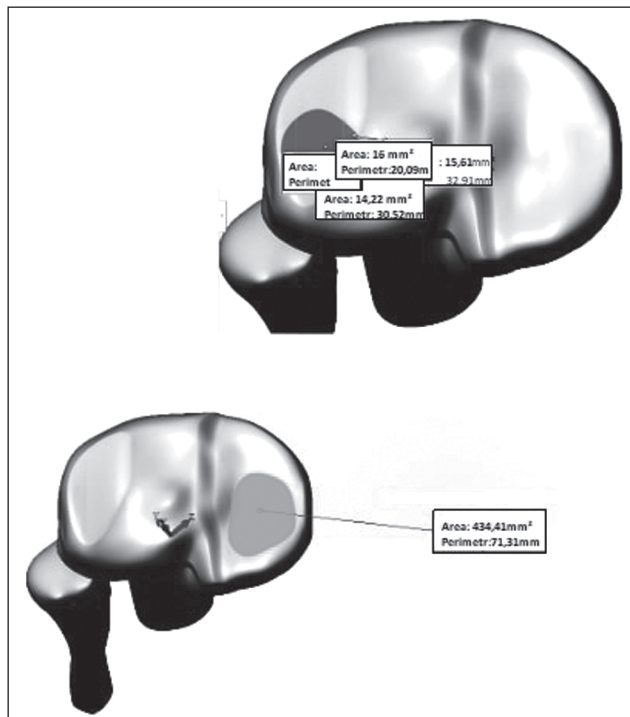


Figure 3. Contact surface areas for medial and lateral condyles of tibial plateau

$$\sigma_m = \frac{F_{mi}}{S_{mi}},$$

where F_{mi} is the force that acts on the medial condyle respectively ($i = 6$), $S_{mi} = 434 \text{ mm}^2$ is the area of contact of the medial condyle; and

$$\sigma = \frac{F_{li}}{S_{li}},$$

where F_{li} is the force that acts on the lateral condyle respectively ($i = 6$); $S_{li} = 255 \text{ mm}^2$ is the area of contact of the lateral condyle.

Resulting indicators of forces and tensions are presented in Table 2.

Thus, as a result of passive flexion in the knee joint to 6°, the load on the tibial plateau condyles has increased by 12.8 % (Fig. 4).

The concept of “admissible tensions” $[\sigma]$ was introduced, equal to:

$$[\sigma] = \min \left\{ \frac{R_m^T}{n_m}, \frac{R_{p0.2}^T}{n_{0.2}} \right\},$$

where $n_m = 2.6$, for the bone and $n_m = 1.5$ [11].

Compressive strength limits in this case vary from 17.5 to 93.4 MPa; conservatively (in the most dangerous variant) we have taken 17.5 MPa, accordingly:

$$[\sigma] \min = \frac{R_m^T}{n_m} = 6.73 \text{ MPa}.$$

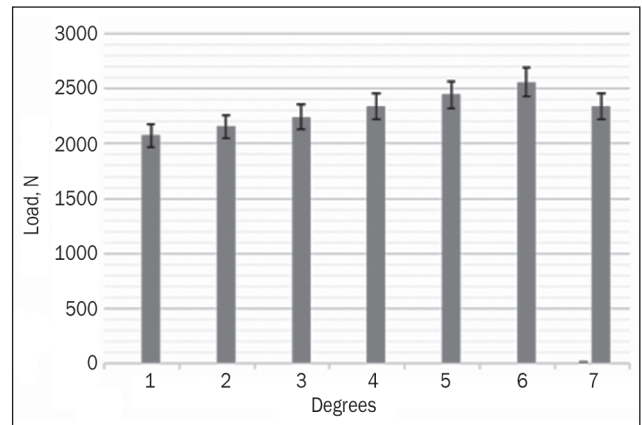


Figure 4. Diagram of loads on the knee joint with passive flexion to 6° with consideration of standard deviations

Table 2. Results of passive flexion in the knee joint with the force of 50 N

Flexion angle, degrees	F_{total} (N)	σ_m (MPa)	σ_l (MPa)
0	2072.36	2.39	4.06
1	2153.29	2.48	4.22
2	2241.50	2.58	4.39
3	2337.99	2.69	4.58
4	2443.93	2.82	4.79
5	2560.75	2.95	5.02
6	2337.99	2.69	4.58

Then the condition of strength for the model is satisfied when $\frac{[\sigma]}{\sigma_{max}} \geq n = 1$.

Based on this, we can obtain minimal strength margin $n_{min} = 6.93 / 5.02 = 1.38$ for the position of passive flexion of 5° on the lateral condyle, that approaches the critical one (Fig. 5).

Calculation of load on the joint surface of the tibial plateau with forced passive extension at 3° in the knee joint with the force of 50 N. To solve this problem, let us introduce the following assumptions and limitations similarly to the previous problem. Total force that acts in the knee joint at extension contracture in the position of 30° is the same: $F_{total} = 2072.4$ N. The next step was the calculation of the total force at additional passive movement of the limb seg-

ment within the extension range from 1 to 3° . The obtained indicators are presented in Table 3.

Thus, as a result of passive extension in the knee joint to 3° , load on the condyles of the tibial plateau increased by 95.2 % (Fig. 6).

Based on this, we can obtain minimal strength margin $n_{min} = 6.93 / 7.93 = 0.87$ for the position of passive extension to 3° in the lateral condyle, which is critical for this position and may cause degradation of the bone tissue in the contact area.

Calculation of load on the joint surface of the tibial plateau when standing with one support under the body weight 60 kg (600 N) within the flexion-extension contracture in a position of 30° . Total force acting on the knee joint is as follows:

$$\Sigma F_{total} = \sqrt{F_x^2 + F_y^2 + F_z^2} = 2756 \text{ N.}$$

Direction and values of the intraarticular forces within the flexion-extension contracture of the knee joint in a position of 30° are presented in Fig. 9.

Considering the contact areas of the tibial plateau condyles, the tension on them was determined:

$$\sigma_m = \frac{F_m}{S_m} = 3.17 \text{ MPa,}$$

$$\sigma_l = \frac{F_l}{S_l} = 5.40 \text{ MPa,}$$

where $S_m = 434 \text{ mm}^2$ is the contact area of the medial condyle; $S_l = 255 \text{ mm}^2$ is the contact area of the lateral condyle.

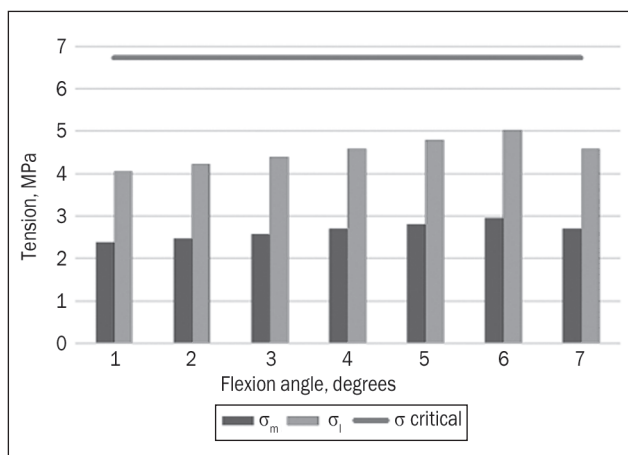


Figure 5. Diagram of tensions on contact surfaces of the tibial plateau with passive flexion at 6°

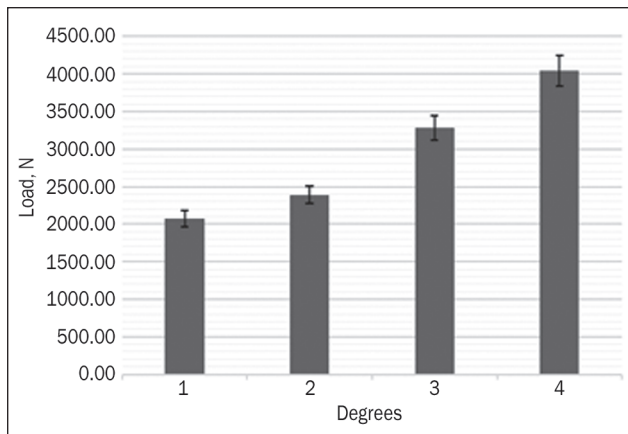


Figure 6. Diagram of loads on the knee joint with passive extension of 3° with consideration of standard deviations

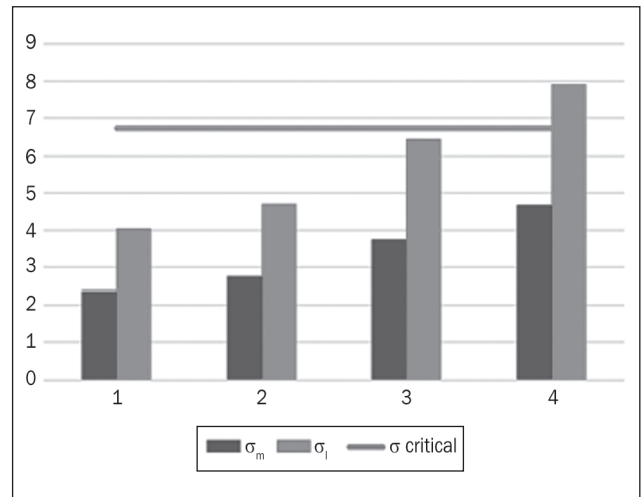


Figure 7. Diagram of tensions on the contact surfaces of the tibial plateau with passive extension to 3°

Table 3. Results of passive extension in the knee joint with the force of 50 N

Extension angle, degrees	F_{total} (N)	σ_m (MPa)	σ_l (MPa)
0	2072.36	2.39	4.06
1	2389.69	2.75	4.69
2	3277.36	3.78	6.43
3	4046.58	4.66	7.93

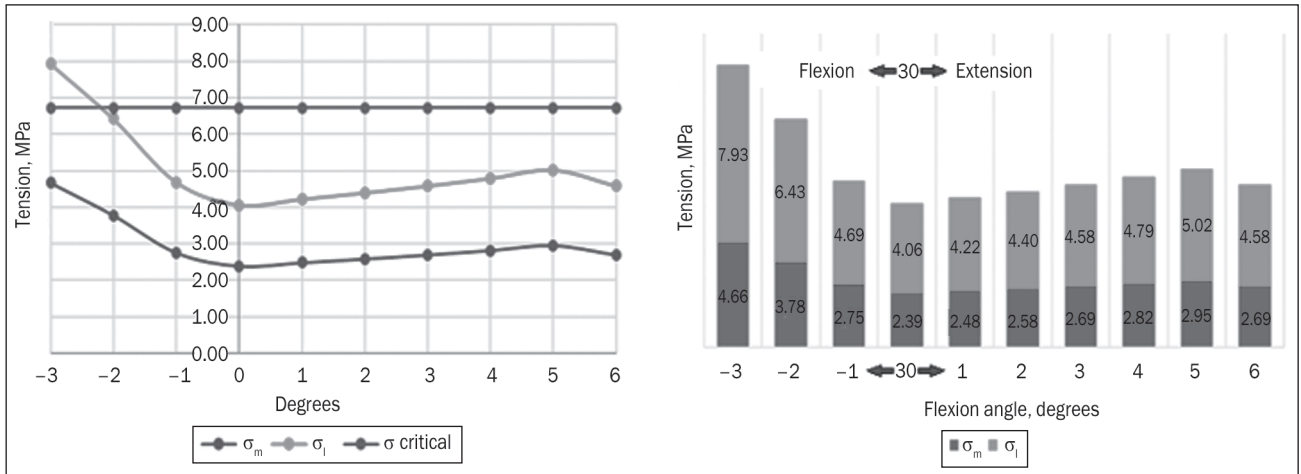


Figure 8. Diagrams of tensions' dependence on the knee joint angle within the flexion-extension contracture in a position of 30°

Let us look at the tension in normal conditions at the same positions of the knee joint, for comparison.

$$\Sigma F_{total} = \sqrt{F_x^2 + F_y^2 + F_z^2} = 2016.7 \text{ N.}$$

Considering the contact areas on the tibial plateau condyles, the tension on them was determined:

$$\sigma_m = \frac{F_m}{S_m} = 2.32 \text{ MPa,}$$

$$\sigma_l = \frac{F_l}{S_l} = 3.95 \text{ MPa,}$$

where $S_m = 434 \text{ mm}^2$ is the contact area of the medial condyle, $S_l = 255 \text{ mm}^2$ is the contact area of the lateral condyle.

Comparative analysis of the tension indicators in ambulation within the flexion-extension contracture of the knee joint in a position of 30° and in normal conditions is presented in Fig. 11.

Discussion

With the development of clinical analysis methods of ambulation (3D kinetics and kinematics), a necessary tool emerged to search for differences between the pathological patterns of ambulation and its normal indices. Computer technologies and software development contribute to collection, analysis, and interpretation of ambulation data, as a tool to study the function of joints in RA [7, 9].

Significant decrease of excursion in thigh joint, knee joint, ankle joint (external-internal rotation, abduction-adduction, flexion-extension) with a contracture in patients with RA causes a complete dysfunction of a support [10]. Under such conditions, including marked pain reaction for the patient, the loads on all elements of the large joints and muscle groups of the lower limbs increase significantly [11].

Increase of the mechanical load, in the setting of an inflammatory process, capsular and ligamentous disorders, cartilage degradation, subchondral bone changes and muscle imbalance contribute to the progress of joint and muscle contractures, as well as arthritic events in the large joints of the lower limbs, including in the setting of the arising erosions of articular surfaces [12]. Therefore, the

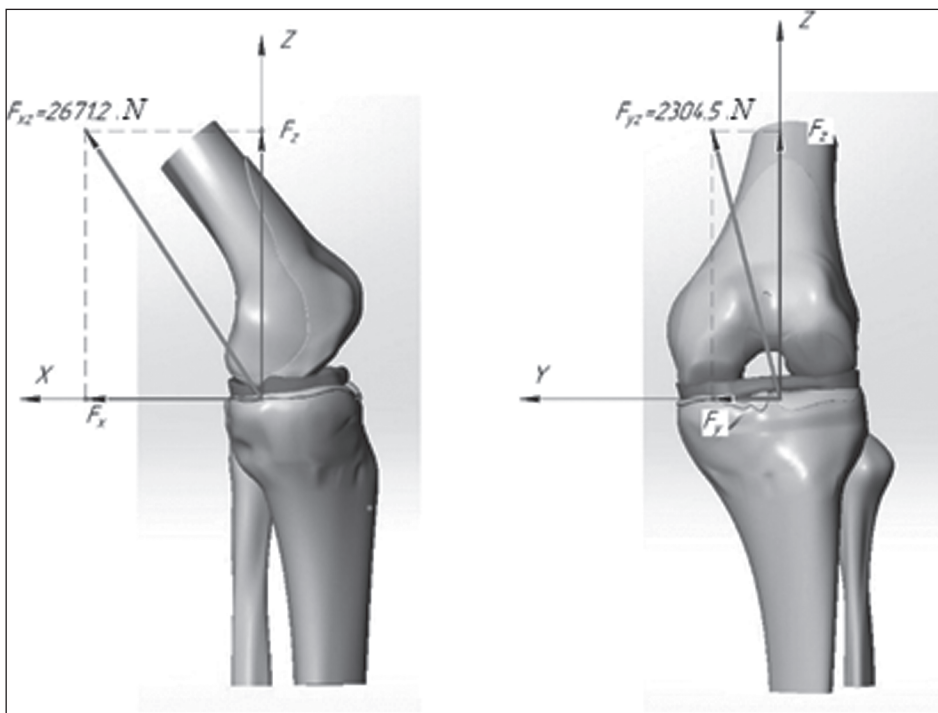


Figure 9. Vectors of joint forces within the flexion-extension contracture of the knee joint in a position of 30°

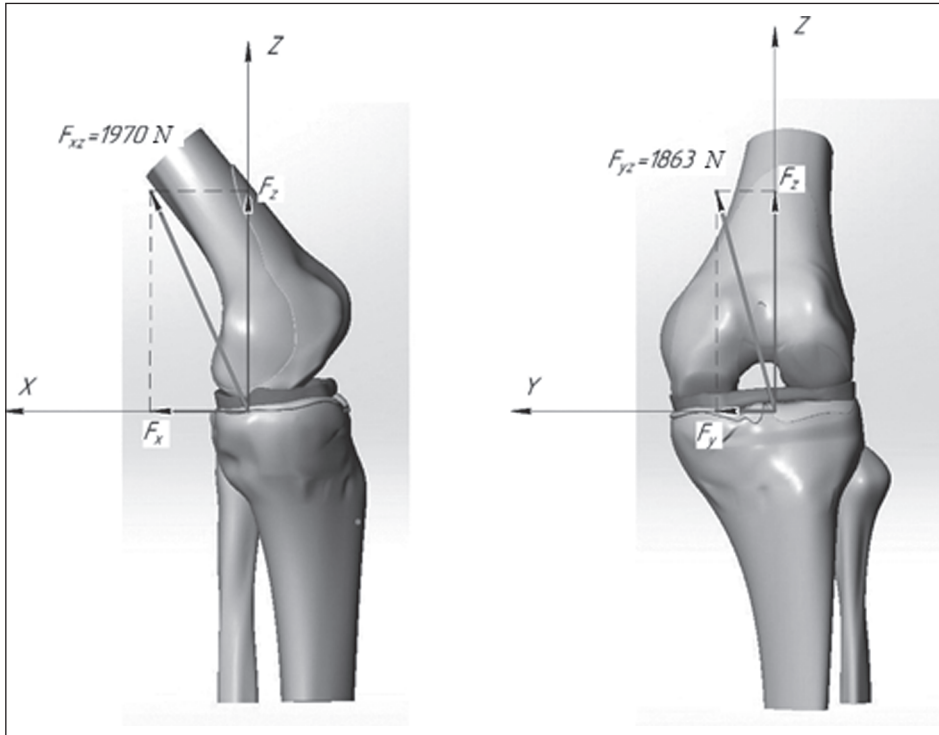


Figure 10. Vectors of joint forces in normal conditions for the knee joint

importance of mechanical factors in the destructive cascade of the processes in RA is beyond doubt [10].

Decreased muscle strength, discovered in the clinical study, is associated with the inflammatory process activity, radiologic abnormalities, and functional disorder degrees [13]. Contracture (Latin *contracture* — tightening, narrowing) is a limitation of the normal functioning of the joint, related to pathological changes in the surrounding tissues: skin cover, muscles, tendons, ligaments, articular capsule, articular surfaces of bones (M24.5 according to ICD-10). The major sign of the contracture is a limitation of passive and active movements in the joint. In addition to the limitation of joint movements, any contracture is characterized by

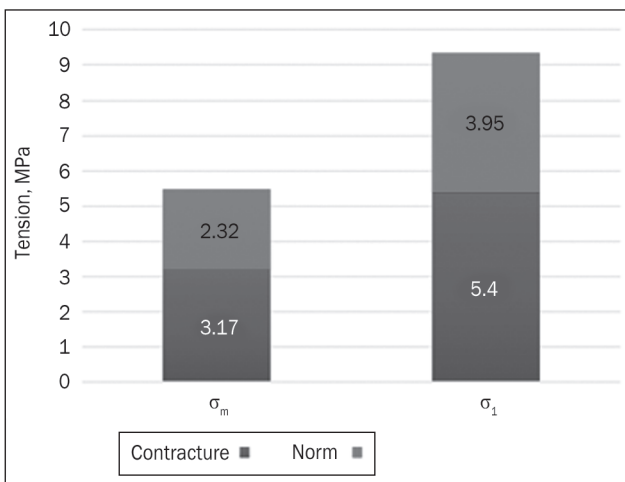


Figure 11. Comparative analysis of the tension indicators in ambulation within the flexion-extension contracture of the knee joint in a position of 30° and in normal conditions

an early progression of muscle atrophy, which is evident by a decrease in their volume, strength, and endurance [14, 15]. The term “contracture position” refers to the forced position of the joint due to the limitation of movements in it. Depending on the degree of the joint mobility limitation, the contracture can be with preservation of the motion range and possibility of its examination (goniometry); rigid — with a lack of flexibility and compliance, the range of motion in the joint is about 5°, which cannot be determined by goniometer; ankylosing — a complete loss of motor activity in the joint [16, 17].

Understanding the intensity of the biomechanical load on the articular surfaces in the setting of contracture of the joints of the lower limbs in RA and the participation

of the muscle forces in this process, can contribute to the development of new views and approaches to the tactic of therapeutic measures that are specific to each stage of the disease [18].

As can be seen from the obtained results, the tension in the contact area on the lateral condyle of the tibial plateau is increased by 36.71 %, whereas on the medial condyle of the tibial plateau — by 36.64 %, under the conditions of flexion-extension contracture of the knee joint in a position of 30°. To validate the obtained results of mathematical analytical calculations, simulation modelling with calculations of stress-strain condition will be performed in the ANSYS software environment at the next stage. In addition, the effect of cyclic loads on joint surfaces of knee joints in patients with rheumatoid arthritis will be studied. According to the curvature radius of the medial and lateral condyles, the area of contact on the medial condyle of the tibial plateau was 434 mm², and the area of contact on the lateral condyle of the tibial plateau — 255 mm². Both areas of contact in flexion position of the knee joint of 30° were insignificantly shifted backwards.

As a result of forced passive flexion in the knee joint to 6°, the load on the condyles of the tibial plateau increased by 12.8 %, and as a result of forced passive flexion in the knee joint to 3°, the load on the condyles of the tibial plateau increased by 95.2 %, which is critical and may cause degradation of the bone tissue in the contact area.

When standing with one support under the body weight 60 kg (600 N) in conditions of flexion-extension contracture in a position of 30°, an increase of contact tensions on the lateral condyle of the tibial plateau by 36.71 % (5.40 MPa) can be observed; on medial condyle — by 36.64 % (3.17 MPa),

in relation to the values of an intact knee joint (3.95 and 2.32 MPa, respectively).

Conclusions

The importance of mechanical factors in the destructive cascade of the processes in RA is beyond doubt. Decreased muscle strength, discovered in the clinical study, is associated with the inflammatory process activity, radiologic abnormalities, and functional disorder degrees. Understanding the intensity of the biomechanical load on the articular surfaces in the setting of contracture of the joints of the lower limbs in RA, and the participation of the muscle forces in this process, can contribute to the development of new views and approaches to the tactic of therapeutic measures that are specific to each stage of the disease. Increase of load on the lateral areas of the tibial plateau and, correspondingly, the tensions on the contact areas of the femur bone condyles with the tibial plateau may contribute to the progress of the clinical picture of rheumatoid arthritis with the increase of arthrofibrosis and osteoarthritis events, particularly in the lateral areas of the knee joint.

References

1. Watson R.S., Gouze E., Levings P.P., Bush M.L., Kay J.D. et al. Gene delivery of TGF- β 1 induces arthrofibrosis and chondrometaplasia of synovium in vivo. *Lab. Invest.* 2010 Nov. 90(11). 1615-27. doi: 10.1038/labinvest.2010.145.
2. Ouyang X., Ghani A., Mehal W.Z. Inflammation biology in fibrogenesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013 Jul. 1832(7). 979-88. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.03.020.
3. Canovas F., Dagneaux L. Quality of life after total knee arthroplasty. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2018 Feb. 104(1S). S41-S46. doi: 10.1016/j.otsr.2017.04.017.
4. Øiestad B.E., Juhl C.B., Eitzen I., Thorlund J.B. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Feb. 23(2). 171-7. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.008.
5. Dean C.S., Chahla J., Mikula J.D., Mitchell J.J., LaPrade R.F. Arthroscopic Posteromedial Capsular Release. *Arthrosc. Tech.* 2016 May 16. 5(3). e495-500. doi: 10.1016/j.eats.2016.01.034.
6. Herman M.J., Martinek M.A., Abzug J.M. Complications of tibial eminence and diaphyseal fractures in children: prevention and treatment. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2014 Nov. 22(11). 730-41. doi: 10.5435/JAAOS-22-11-730.
7. Dell'Isola A., Smith S.L., Andersen M.S., Steultjens M. Knee internal contact force in a varus malaligned phenotype in knee osteoarthritis (KOA). *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Dec. 25(12). 2007-2013. doi: 10.1016/j.joca.2017.08.010.
8. Werner B.C., Cancienne J.M., Miller M.D., Gwathmey F.W. Incidence of Manipulation Under Anesthesia or Lysis of Adhesions After Arthroscopic Knee Surgery. *Am. J. Sports Med.* 2015 Jul. 43(7). 1656-61. doi: 10.1177/0363546515578660.
9. George J.M. Valgus Deformity Correction in Total Knee Replacement: An Overview. *Knee Surgery — Reconstruction and Replacement.* IntechOpen. 2020. doi: 10.5772/intechopen.89739.
10. Schiavone Panni A., Cerciello S., Vasso M., Tartarone M. Stiffness in total knee arthroplasty. *J. Orthop. Traumatol.* 2009 Sep. 10(3). 111-8. doi: 10.1007/s10195-009-0054-6.
11. Formby P.M., Donohue M.A., Cannova C.J., Caulfield J.P. Hydraulic distension of the knee: a novel treatment for arthrofibrosis after total knee replacement (case series). *ANZ J. Surg.* 2016 Jun. 86(6). 480-2. doi: 10.1111/ans.13540.
12. Khatri K., Bansal D., Rajpal K. Management of Flexion Contracture in Total Knee Arthroplasty [Internet]. *Knee Surgery — Reconstruction and Replacement.* IntechOpen. 2020. doi: 10.5772/intechopen.90417.
13. Kukin I.A., Kirpichjov I.V., Maslov L.B., Vihrev S.V. Particularities of the strength characteristics of spongy bone in diseases of the hip joint. *Fundamental Research.* 2013. 7. 328-33.
14. Ipach I., Mittag F., Lahrmann J., Kunze B., Kluba T. Arthrofibrosis after TKA — influence factors on the absolute flexion and gain in flexion after manipulation under anaesthesia. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2011 Aug 12. 12. 184. doi: 10.1186/1471-2474-12-184.
15. Kalson N.S., Borthwick L.A., Mann D.A., Deehan D.J., Lewis P. et al. International consensus on the definition and classification of fibrosis of the knee joint. *Bone Joint J.* 2016 Nov. 98-B(11). 1479-1488. doi: 10.1302/0301-620X.98B10.37957.
16. Pujol N., Boisrenoult P., Beaufils P. Post-traumatic knee stiffness: surgical techniques. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2015 Feb. 101(1 Suppl.). S179-86. doi: 10.1016/j.otsr.2014.06.026.
17. Бабко А.М., Герасименко А.С., Мазевич В.Б. Механізм формування контрактур кульшового та колінного суглобів на ранніх стадіях ревматоїдного артриту (натурний експеримент). *Вісн. ортопедії травматології та протезування.* 2019. 4. 57-65. doi:10.37647/0132-2486-2019-103-4-53-61.
18. Deshmukh A.J., Rathod P.A., Moses M.J., Snir N., Marwin S.E., Dayan A.J. Does a non-stemmed constrained condylar prosthesis predispose to early failure of primary total knee arthroplasty? *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2016 Oct. 24(10). 3194-3199. doi: 10.1007/s00167-014-3494-3.

Received 12.04.2023

Revised 30.05.2023

Accepted 02.06.2023 ■

Information about authors

S.I. Gerasymenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Joint Diseases in Adults, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6378-1196>
A.M. Babko, MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Department of Joint Diseases in Adults, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5919-5429>

A.S. Gerasymenko, MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Department of Joint Diseases in Adults, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4895-499X>

D.I. Kachan, Graduate Student of the Department of Joint Diseases in Adults, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4515-986X>

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.

Information about funding. The work was performed at the expense of the authors of the study. The work was part of the research topic of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine" named "Orthopedic treatment of secondary osteoarthritis of the knee joint in patients with rheumatoid arthritis, complicated by multiplane deformations".

Authors' contribution. S.I. Gerasymenko — concept, design of research, formation of conclusions; A.M. Babko — collection and statistical processing of material; A.S. Gerasymenko — collection material for research and translation of the article; D.I. Kachan — analysis of the results, writing the text of article, review of literature, preparation of accompanying documents.

Герасименко С.І., Бабко А.М., Герасименко А.С., Качан Д.І.
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

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

Резюме. *Актуальність.* Біомеханічні чинники при ревматоїдному артриті (РА) можуть відігравати важливу роль в ініціюванні та прогресуванні дегенеративних процесів у суглобі, вторинних щодо запального процесу. Проте послідовність біомеханічних і біохімічних процесів, що регулюють ці події *in vivo*, поки недостатньо ясна. Розуміння величин біомеханічних навантажень на суглобові поверхні в умовах контрактури суглобів нижніх кінцівок при РА і участь у цьому процесі м'язових сил може сприяти розвитку нових поглядів і підходів до лікувальних заходів, специфічних для кожної стадії захворювання. **Мета:** створити імітаційну комп'ютерну 3D-модель колінного суглоба (КоС) при його згинальній контрактурі на пізніх стадіях РА з метою об'єктивної оцінки функціонального стану суглоба й прилеглих тканин та виявлення перспектив лікування та контролю ефективності реабілітаційних заходів. **Матеріали та методи.** В основу аналітичних розрахунків покладено дані попередніх досліджень щодо кількісної оцінки контрактури КоС (піддатливість контрактури зовнішній коригуючій дії) та розрахунки суглобових сил, що виникають

при ходьбі пацієнта з РА. Визначення напружень та навантажень у КоС проводили при згинально-розгинальній контрактурі 30°. **Результати.** Для вирішення завдання розроблено декілька розрахункових схем, на яких для більшої наочності зображені всі розміри та діючі сили в натуральну величину для конкретної моделі. Унаслідок примусового пасивного згинання в КоС на 6° навантаження на виростки плато великогомілкової кістки збільшилося на 12,8 %, унаслідок пасивного розгинання в КоС на 3° — на 95,2 %, що є критичним та може призводити до деградації кісткової тканини в ділянці контакту. **Висновки.** Зростання навантаження на задні відділи плато великогомілкової кістки та, відповідно, напружень у ділянках контакту виростків стегнової кістки з плато великогомілкової кістки може призводити до прогресування клінічної картини РА з посиленням явищ артрофіброзу та остеоартриту саме в задніх відділах КоС.

Ключові слова: ревматоїдний артрит; колінний суглоб; згинальна контрактура; математичне моделювання; метод скінченних елементів; напружено-деформуючий стан

M. Kulyk, M. Dzhus

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Handgrip strength, physical activity, and body composition in young adults with juvenile idiopathic arthritis

Abstract. Background. Handgrip strength (HGS) and physical activity (PA) reflect an individual's overall health and can predict morbidity and mortality. **The purpose** of the study was to investigate the level of PA and HGS and associated factors in young adults with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and determine the connection with body composition parameters. **Materials and methods.** We conducted a cross-sectional monocentric study of 40 young adults aged 18–30. We collected data on PA and anthropometric and clinical measurements, including disease activity and articular and extra-articular damages. All patients had the following evaluations performed: body composition (dual X-ray absorptiometry), PA level (International Physical Activity Questionnaire), and HGS measurement (using manual hand dynamometer). **Results.** Sixteen (40 %) patients were considered sedentary, and 32 (80 %) JIA patients had low HGS. The reduced HGS was likely in women, patients with lower body mass index, higher disease activity, and articular damage. In contrast, bone mineral density (BMD) and lean mass were protective factors for reduced HGS ($p < 0.05$). The level of PA was positively correlated with BMD and lean mass and negatively correlated with fat mass, swollen joint count, and articular damage ($p < 0.05$). **Conclusions.** JIA leads to changes in body composition parameters, particularly lean (muscle) mass and muscle strength, and therefore is a risk factor for the development of sarcopenia.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; handgrip strength; physical activity; body composition

Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is characterized by the development of pathological changes in the musculo-skeletal system, such as osteoporosis and myopathy, which can aggravate the severity of functional disorders [1–3]. Disease activity persisted in 33–46 % of adult patients with JIA [4, 5]. Joint impairment, extra-articular damage, and functional disability are associated with low quality of life in young adults with JIA [1, 6, 7]. All of the mentioned proves JIA is not limited only to joint damages and children's age.

Loss of muscle strength and muscle mass leads to limited daily activities, deterioration of quality of life, and an increased risk of falls, fractures, and death [8]. Muscle strength is associated with many conditions and may predict the risk of adverse outcomes of diseases [9]. Moreover, reduced HGS, not lean mass, is associated with an increased risk of hospital-associated activities of daily living and disability [10]. A comparison between different values of HGS reflects an association with body composition parameters. Thus, BMD, lean, and fat mass were significant predictors of HGS value changes [11].

Among the mechanisms of reduced muscle strength are the following: chronic arthritis, the persistence of disease activity, systemic inflammation with increasing levels of inflammatory cytokines such as interleukin-6, tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β , reduced PA, articular and extra-articular damages [5]. The synergistic effect of these factors leads to the degradation of muscle tissue, manifested by atrophy, reduced muscle strength, and decreased ability to regenerate myocytes.

Hand dynamometry is the most accessible and affordable method of assessing muscle strength [12]. It is shown that HGS strongly correlates with the strength of the lower limb muscles and the cross-sectional area of the muscles detected by computer tomography [13]. The availability of the method makes it possible to recommend it for routine daily practice.

To date, proven that purposeful activities with various types of motor activity contribute to the preservation and strengthening of health, the prevention of several diseases, the increase of physical strength, and the formation of an active life position [14, 15]. Lack of PA negatively affects health in general [16]. There is evidence that PA, especially

aerobic exercise and resistance training, increases muscle strength and improves the quality of children's and young adults' life with JIA [17–20].

Low BMD, increased risk of falls, reduced quality of life, functional capabilities, and increased mortality are reliably associated with losing skeletal muscles and their functions [9]. Thus, sarcopenia and osteoporosis are multifactorial cross-linked syndromes characterized by decreased bone and muscle mass, increased risk of falls and fractures, and early disability [19, 20]. Several questions remain open regarding changes in body composition and muscle strength in patients with rheumatic diseases, apparently in young adults with JIA. Published works devoted to this problem are limited, highlighting the relevance of further research in this area.

The purpose of the study was to determine HGS, PA level, and body composition in young adults with JIA and to indicate factors associated with HGS and PA.

Materials and methods

This cross-sectional study in a single center included forty patients who applied to the Rheumatology department of the Communal non-commercial institution “Oleksandrivska Clinical Hospital” (Kyiv, Ukraine). Written and informed consent were obtained from all patients for participating in the study. The Commission on Bioethical Expertise and Research Ethics of the Bogomolets National Medical University approved the study (Registration number 138 dated 10.11.2020).

Inclusion criteria were as follows: patients with JIA, 18–44 years old. Exclusion criteria: patients with congestive heart failure, end-stage renal disease, acute kidney disease, hematologic or oncologic malignancy, patients with arm or leg amputation, patients with hip or knee replacement, diabetes mellitus, and obesity. The evaluation of the level of erythrocyte sedimentation rate (ESR), the C-reactive protein (CRP), disease activity score (DAS28) and juvenile arthritis disease activity score (JADAS27), Juvenile arthritis damage index (JADI), which consists of two parts measuring articular (JADI-A) and extra-articular (JADI-E) damage, were done [21, 22].

Muscle strength was determined using a handgrip dynamometer (JAMAR). Measurements were taken three times for both hands with the time of rest [19]. The result was taken as the average value of three consecutive measurements. We used such thresholds for reduced HGS: < 27 kg for males; < 16 kg for females. To determine body composition, we used dual X-ray absorptiometry (DXA), measuring appendicular lean mass (ALM), total lean mass, and total fat, with a calculation of skeletal mass index (SMI = appendicular lean mass, kg/height²), fat mass index (FMI = fat mass, kg/height²).

Patients responded to the International Physical Activity Questionnaire-Short form (IPAQ-SF) [23, 24]. The metabolic equivalent (MET), an indicator that characterizes the energy consumption for PA, was calculated [25]. To determine the level of PA, the following categories were used: category 1 — low PA (patients who do not meet the criteria for the following two categories are considered in-

active); category 2 — moderate PA (includes subjects who meet any of the following 3 criteria: vigorous activity 3 or more days per week for at least 20 minutes a day; activity of moderate intensity 5 or more days per week or walking for at least 30 minutes per day; any combination of intensity 5 or more days per week to achieve at least 600 MET-minutes per week); category 3 — vigorous PA (includes people who meet any of the following 2 criteria: vigorous activity for at least 3 days per week, achieving at least 1500 MET-minutes per week; any combination of intensity 7 days per week with the achievement of no less than 3000 MET-minutes per week).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the IBM® SPSS Statistics software (version 28.0.1.14). Continuous data were analyzed using the Shapiro-Wilk normality test to detect distribution. Depending on the result, the data are presented as mean (M) ± standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) (Me [25th — 75th percentile]). To identify factors associated with HGS, univariate logistic regression analysis was used to calculate the odds ratio and identify the numerical indicator of the area under the curve (AUC). Spearman's rank correlation coefficient was used to identify factors associated with PA. The level of significance was set at $p \leq 0.05$.

Results

The study involved 23 female and 17 male patients. The median age of the patients was 20 [IQR 18–25] years; the median age at the onset of the disease was 10 [IQR 5–14] years. The types of JIA were as follows: systemic JIA, 6 (15 %); enthesitis-related arthritis, 2 (5 %); oligoarticular JIA, 18 (46 %); rheumatoid factor (RF)-positive polyarticular JIA, 7 (18 %); RF-negative polyarticular JIA, 6 (15 %), juvenile psoriatic arthritis, 1 (2.5 %). The median body mass index (BMI) was 20 [IQR 19–23] kg/m². The median ESR was 15 [IQR 6–33] mm/h; the median CRP — 5 [IQR 4–24] mg/l. The median DAS28-ESR was 4 [IQR 2–4]; JADAS27 — 10 [IQR 7–19]. Sixteen patients (40 %) took glucocorticoids (GC) for more than 3 months. The median duration of GC treatment was 24 [IQR 1–48] months; the median daily dose of GC at the moment of enrollment to the study — was 5 [IQR 1–10] mg. Eighteen patients (45 %) took conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs), 3 of them with a combination of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs), one of them — monotherapy with tocilizumab.

Thirty-two patients had reduced muscle strength (80 %). In a univariate analysis, it turned out that HGS was associated with BMI (odds ratio (OR) = 0.78; 95% confidence interval (CI): 0.61–0.99; $p = 0.04$), with JIA duration (OR = 4.15; 95% CI: 1.03–1.37; $p = 0.02$), with a disease activity by JADAS27 (OR = 1.18; 95% CI: 1.02–1.35; $p = 0.02$), as well as articular damage index JADI-A (OR = 2.2; 95% CI: 1.02–4.75; $p < 0.04$). Protective factors for reduced HGS were as follows: male sex (OR = 0.12; 95% CI: 0.02–0.56; $p < 0.0001$), total BMD (OR = 0.001; 95% CI 0.000–0.12; $p < 0.001$), lean mass (lean arm mass

OR = 0.32; 95% CI: 0.16–0.63; $p < 0.001$; lean leg mass OR = 0.48; 95% CI: 0.31–0.74; $p < 0.001$; ALM OR = 0.61; 95% CI: 0.46–0.81; $p < 0.001$; total lean mass OR = 0.99; 95% CI: 0.9996–0.9999; $p < 0.001$; SMI OR = 0.97; 95% CI: 0.86–0.99; $p < 0.001$; and PA (OR = 0.33; 95% CI: 0.17–0.64; $p < 0.0001$). Fat limb percentage increases the risk of reduced HGS (fat percentage arms OR = 1.09; 95%

CI: 1.02–1.16; $p = 0.01$; fat percentage legs OR = 1.09; 95% CI: 1.10–1.17; $p = 0.007$). We didn't find a relationship between HGS and ESR, CRP, DAS28-ESR, GC use, and extra-articular damage index JADI-E. Factors associated with HGS are presented in Table 2.

IPAQ results were distributed as follows: 40 % of patients were in the “low PA” category, 25 % were in the “moderate PA” while 35 % of the patients were in the “high PA”. The median of vigorous PA was 120 [IQR 0–960] MET-min/week; the median moderate PA was 320 [IQR 152–1520] MET-min/week; the median walking time was 248 [IQR 99–1073] min/day; the median sitting time was 330 [IQR 260–440] min/day; the median sum of PA – 728 [IQR 359–3846] MET-min/week. The sum level of PA was positively correlated with total BMD ($rS = 0.392$, $p = 0.02$), femoral neck BMD ($rS = 0.429$, $p = 0.02$), ultra-distal radius BMD ($rS = 0.534$, $p = 0.05$), total lean mass ($rS = 0.707$, $p < 0.001$), ALM ($rS = 0.758$, $p < 0.001$), SMI ($rS = 0.771$, $p < 0.001$), HGS ($rS = 0.617$, $p < 0.001$); and negatively correlated with total fat (g) ($rS = -0.340$, $p = 0.03$), fat mass index ($rS = -0.38$, $p = 0.01$), swollen joint count ($rS = -0.31$, $p = 0.05$) and articular damage index JADI-A ($rS = -0.31$, $p = 0.05$). Interestingly, disease activity by DAS28 and JADAS27 and cumulative dose of GC was not correlated with the sum level of PA in young patients with JIA ($p > 0.05$). Factors correlated with PA are presented in Table 3.

Table 1. Characteristics of JIA patients included in the study

Data	Value
Age, years, median [IQR]	20 [18–25]
BMI, kg/m ² , median [IQR]	20 [19–23]
JIA duration, years, median [IQR]	13 [9–18]
ESR, mm/h, median [IQR]	15 [6–33]
CRP, mg/l, median [IQR]	5 [4–24]
DAS28 scores, median [IQR]	4 [2–4]
JADAS27 scores, median [IQR]	10 [7–19]
GC treatment > 3 months, n (%)	16 (40)
Duration of GC treatment, months, median [IQR]	24 [1–48]
Daily dose of GC for the year preceding the survey, mg, median [IQR]	5 [1–10]
cDMARD, n (%)	18 (45)
bDMARD, n (%)	4 (10)

Table 2. Factors associated with reduced HGS in young patients with JIA (univariate logistic regression analyses)

Variable	Coefficient, b ± m	P	OR (95% CI)	AUC (95% CI)
Age, years	0.07 ± 0.07	0.26	–	–
Sex	females			0.75 (0.58–0.87)
	males	–2.15 ± 0.80	0.001	
BMI, kg/m ²	–0.25 ± 0.12	0.04	0.78 (0.61–0.99)	0.74 (0.57–0.86)
Disease duration, years	0.17 ± 0.07	0.02	1.18 (1.03–1.37)	0.76 (0.60–0.89)
ESR, mm/hour	0.06 ± 0.03	0.055	–	–
CRP, mg/l	0.007 ± 0.010	0.52	–	–
DAS28	0.49 ± 0.27	0.07	–	–
JADAS27	0.16 ± 0.07	0.02	1.18 (1.02–1.35)	0.77 (0.60–0.89)
Articular damage index JADI-A	0.79 ± 0.39	0.045	2.20 (1.02–4.75)	0.78 (0.62–0.90)
Extra-articular damage index JADI-E	0.91 ± 0.48	0.059	–	–
BMD total, g/cm ²	–9.29 ± 3.64	0.01	0.001 (0.000–0.12)	0.77 (0.60–0.89)
Current medication of GC	1.39 ± 0.87	0.11	–	–
Cumulative dose of GC, mg	0.00026 ± 0.00015	0.08	–	–
Fat arms, %	0.086 ± 0.043	0.01	1.09 (1.02–1.16)	0.78 (0.62–0.90)
Lean mass arms, g	–1.14 ± 0.34	0.001	0.32 (0.16–0.63)	0.94 (0.81–0.99)
Fat legs, %	0.093 ± 0.035	0.007	1.10 (1.03–1.17)	0.77 (0.60–0.89)
Lean mass legs, g	–0.73 ± 0.22	0.001	0.48 (0.31–0.74)	0.96 (0.84–0.99)
ALM, g	–0.49 ± 0.14	0.001	0.61 (0.46–0.81)	0.96 (0.84–0.99)
Lean mass total, g	–0.00025 ± 0.00008	0.001	0.9997 (0.9996–0.9999)	0.94 (0.82–0.99)
SMI, kg/m ²	–2.29 ± 0.73	0.002	0.10 (0.02–0.42)	0.97 (0.86–0.99)
The sum level of PA, MET-min/week	–1.16 ± 0.35	0.001	0.33 (0.17–0.64)	0.95 (0.82–0.99)

Note: p-values ≤ 0.05 were considered significant.

The mean of body composition parameters of patients with JIA was as follows: total BMD — 1.060 ± 0.150 g/cm²; total lean mass — $41,394.0 \pm 9,985.6$ g; mean ALM — 17.76 ± 5.80 kg; total fat mass — $21,695.58 \pm 18,590.61$ g; total BMC — $2.398.5 \pm 662.2$ g. The ALM positively correlated with HGS ($rS = 0.8$, $p < 0.05$), but the correlation between ALM and FMI was not statistically significant ($rS = -0.1$, $p > 0.05$). Interestingly to note, ALM negatively correlated with the duration of the disease ($rS = -0.6$, $p < 0.05$), with ESR ($rS = -0.4$, $p < 0.05$), with the disease activity by JADAS27 ($rS = -0.4$, $p < 0.05$), but not statistically significant with the CRP ($rS = -0.07$, $p > 0.05$).

Discussion

In the last decade, special attention has been attracted to the connection between muscle mass, strength, and rheumatic diseases [26]. There is insufficient data about the relationship between PA, HGS, body composition, and outcomes among young adults with JIA, which is important for implementing a non-pharmacological treatment plan to prevent long-term physical and psychological consequences.

Thus, among young adults with JIA, 70 % noted moderate-to-severe disability by Health Assessment Questionnaire-Disability Index and performed a low physical capacity [27]. Furthermore, pain causes a fear of movement, as shown in a study that compared PA in patients with JIA and healthy peers [28]. Gait speed was 11–15 % slower, chair-rise repetitions were 28 % less, and stair-up and down times

were 26–31 % slower in patients with JIA. The Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK-11) assesses patient fear of movement, whereas pain was higher in patients with JIA compared to the control group. This again emphasizes the variety of cause-and-effect relationships between JIA and reduced PA and muscle strength.

The most frequently nominated domains affecting the quality of life in young subjects with JIA appeared PA, work or school, fatigue, and self-esteem [29]. Lack of PA due to pain and joint damage lead to decreased bone, muscle mass, and strength [30]. The studies [31–33] present that exercising reduces pain, improves the quality of life and increases the range of motion and muscle strength in children and adolescents with JIA. In a recent study [17] of 59 young adult JIA patients compared with 60 healthy peers, PA and body composition were studied using IPAQ and bioimpedance analysis (BIA), respectively, and paralleled with quality of life. Noteworthy, 66 % of patients with JIA had a sedentary lifestyle compared with 22 % from the control group, even though this study excluded patients with active JIA. Notably, no significant differences were found in body composition components by BIA. It was found that patients with higher PA had a better quality of life.

Reducing such pro-inflammatory cytokines as tumor necrosis factor- α and interleukin-6, and CRP positively affects muscle and bone tissue [17]. Thus, a large observational study showed that sarcopenia occurred significantly more often in patients with a higher level of CRP [34]. The con-

Table 3. Correlation between the mean scores of the IPAQ with the clinical, disease indexes, and body composition parameters of patients with JIA

Variable	Vigorous PA, MET-min/week	Moderate PA, MET-min/week	Walking time, min/day	Sum PA, MET-min/week
Duration of JIA, years	-0.282	-0.239	-0.276	-0.252
TJC	-0.171	-0.095	-0.082	-0.088
SJC	-0.484**	-0.333*	-0.172	-0.312*
HGS, kg	0.620**	0.636**	0.605**	0.617**
ESR, mm/h	-0.376*	-0.233	-0.172	-0.243
CRP, mg/dL	-0.242	-0.165	-0.102	-0.203
DAS28 score	-0.409**	-0.256	-0.287	-0.264
JADAS27 score	-0.376*	-0.265	-0.223	-0.241
Articular damage index JADI-A	-0.414**	-0.322*	-0.308*	-0.311*
Extra-articular damage index JADI-E	-0.342*	-0.273	-0.269	-0.245
Cumulative dose of GC, mg	-0.334	-0.206	-0.064	-0.163
ALM, g	0.798**	0.754**	0.718**	0.758**
SMI, kg/m ²	0.775**	0.745**	0.765**	0.771**
L1_L4 BMD, g/cm ²	0.213	0.205	0.288	0.243
Femoral neck BMD, g/cm ²	0.440*	0.357	0.543**	0.429*
Total BMD, g/cm ²	0.503**	0.399*	0.368*	0.392*
Ultradistal radius BMD, g/cm ²	0.506	0.599*	0.274	0.534
Total fat, g	-0.333	-0.334	-0.257	-0.340*
FMI, kg/m ²	-0.346*	-0.343*	-0.279	-0.381*
Total lean, g	0.748**	0.716**	0.682**	0.707**

Notes: TJC — tender joint count; SJC — swollen joint count; * — p -values ≤ 0.05 ; ** — p -values ≤ 0.001 .

nection between an increasing concentration of CRP and reduced muscle strength was also noted in other investigations [35]. Results of our study demonstrate the correlation between disease activity by JADAS27 and reduced muscle strength, but not with CRP and ESR alone.

There is a paucity of data regarding muscle strength in young adults with JIA. Simultaneously, the results of studies on children with JIA are controversial. One study compared the HGS of 23 children and adolescents with JIA patients with 46 healthy peers and found a negative correlation between grip strength and disease activity by JADAS27, juvenile arthritis functionality scale (JAFS), and a positive correlation with the pediatric quality of life inventory (PedsQL) [36] and determined HGS as a predictor of disease activity, functional state and quality of life which coincides with the results of our study. Another research showed decreased muscle strength compared to healthy peers [37], in contrast with a recent study that found no such difference [38], explaining this milder course of the disease and early diagnosis in their study population. Thus, the study showed that JIA patients have lower total BMD and muscle strength than the control group, although no connection was found with disease activity [37]. The authors explain this by the low disease activity among participants, emphasizing that 42 % of patients took bDMARDs. Appear plausible to explain the results of the studies mentioned above and our research, which demonstrate a correlation between BMD, muscle mass, and strength, by “mechanostat theory” [39] and the interplay between the bone-muscle axis.

Study limitations. We performed a monocentric study with a small sample size and could not analyze different JIA subtypes. Also, we realize that the estimation of PA by the questionnaire is subjective. However, this study has important clinical connotations. Many of our young adults with JIA have decreased HGS and low PA. Our study demonstrates that it is connected with disease activity and body composition, which can explain increased cardiovascular, osteoporosis, sarcopenia, falls and fracture risk, and other comorbidities. This is the first study that has searched for the connections between grip strength, PA, and body composition in young adults with JIA. The results establish the need for further investigations.

Conclusions

The results of our study demonstrate a high prevalence of low HGS, up to 80 % among young patients with JIA. In this study, lower BMI, lower total BMD and arms, legs, total lean mass, and SMI, longer disease duration, and higher disease activity by JADAS27 and articular index damage JADI-A, higher percentage fat were predictors of reduced HGS. Young patients with JIA demonstrate different levels of PA. PA was associated with lean and bone mass, HGS, and articular damage. Encouraging patients to lead an active lifestyle can significantly contribute to bone, muscle, and overall health.

Acknowledgments. The part of this work was accepted for poster presentation at World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases on May 4–7, 2023 in Barcelona, Spain and called “Physical activity level in young adults with juvenile idiopathic arthritis”.

References

1. Dzhus M. Influence of juvenile idiopathic arthritis on the quality of life of young adults in the transition period to adult rheumatologic care. PMGP [Internet]. 2017 Dec 8. 2(4). e020478. doi: 10.26766/pmgp.v2i4.78.
2. Povoroznyuk V.V., Dzhus M.B. Bone mineral density, T- and Z-scores in young men with juvenile idiopathic arthritis. Pain Joints Spine. 2017. 7(4). 146-151. doi: 10.22141/2224-1507.7.4.2017.121225.
3. Povoroznyuk V.V., Dzhus M.B. Bone mineral density in young females with juvenile idiopathic arthritis. Pain Joints Spine. 2017. 7(2). 49-54. doi: 10.22141/2224-1507.7.2.2017.108696 (in Ukrainian).
4. Berthold E., Mansson B., Kahn R. Outcome in juvenile idiopathic arthritis: a population-based study from Sweden. Arthritis Res. Ther. 2019 Oct 28. 21(1). 218. doi: 10.1186/s13075-019-1994-8.
5. Glerup M., Rypdal V., Arnstad E.D. et al. Long-term outcomes in juvenile idiopathic arthritis: eighteen years of follow-up in the population-based Nordic juvenile idiopathic arthritis cohort. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2020 Apr. 72(4). 507-516. doi: 10.1002/acr.23853.
6. Oliveira Ramos F., Rodrigues A., Magalhaes Martins F. et al. Health-related quality of life and disability in adults with juvenile idiopathic arthritis: comparison with adult-onset rheumatic diseases. RMD Open. 2021 Nov. 7(3). e001766. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001766.
7. Reina Avila M.F., Malagon C. Health-related quality of life in adults with juvenile idiopathic arthritis. Rev. Colomb. Reumatol. 2020. 27(1). 26-36. doi: 10.1016/j.rcreue.2019.12.006 (in Spanish).
8. Dipietro L., Campbell W.W., Buchner D.M. et al. Physical activity, injurious falls, and physical function in aging: an umbrella review. Med. Sci. Sports Exerc. 2019 Jun. 51(6). 1303-1313. doi: 10.1249/MSS.0000000000001942.
9. Gopinath B., Kifley A., Liew G., Mitchell P. Handgrip strength and its association with functional independence, depressive symptoms and quality of life in older adults. Maturitas. 2017. 106. 92-94. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.09.009.
10. Abay R.J.Y., Gold L.S., Cawthon P.M., Andrews J.S. Lean mass, grip strength, and hospital-associated disability among older adults in Health ABC. Alzheimers Dement. 2022 Oct. 18(10). 1898-1906. doi: 10.1002/alz.12527.
11. Zaccagni L., Toselli S., Bramanti B., Gualdi-Russo E., Mongillo J., Rinaldo N. Handgrip strength in young adults: association with anthropometric variables and laterality. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020 Jun 15. 17(12). 4273. doi: 10.3390/ijerph17124273.
12. Lee S.Y. Handgrip strength: an irreplaceable indicator of muscle function. Ann. Rehabil. Med. 2021 Jun. 45(3). 167-169. doi: 10.5535/arm.21106.
13. McGrath R.P., Kraemer W.J., Snih S.A., Peterson M.D. Handgrip strength and health in aging adults. Sports Med. 2018 Sep. 48(9). 1993-2000. doi: 10.1007/s40279-018-0952-y.
14. Bull F.C., Al-Ansari S.S., Biddle S. et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Br. J. Sports Med. 2020 Dec. 54(24). 1451-1462. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.

15. Hernandez-Hernandez M.V., Diaz-Gonzalez F. Role of physical activity in the management and assessment of rheumatoid arthritis patients. *Reumatol. Clin.* 2017. 13(4). 214-220. doi: 10.1016/j.reuma.2016.04.003.
16. Reid H., Ridout A.J., Tomaz S.A., Kelly P., Jones N. Benefits outweigh the risks: a consensus statement on the risks of physical activity for people living with long-term conditions. *Br. J. Sports Med.* 2022 Apr. 56(8). 427-438. doi: 10.1136/bjsports-2021-104281.
17. De Oliveira R.J., Londe A.C., de Souza D.P., Marini R., Fernandes P.T., Appenzeller S. Physical activity influences health-related quality of life in adults with juvenile idiopathic arthritis. *J. Clin. Med.* 2023 Jan 18. 12(3). 771. doi: 10.3390/jcm12030771.
18. Martini A., Lovell D.J., Albani S. et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022 Jan 27. 8(1). 5. doi: 10.1038/s41572-021-00332-8.
19. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1. 48(1). 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
20. Gupta S., Dhillon R.J.S., Hasni S. Sarcopenia: a rheumatic disease? *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2018 Aug. 44(3). 393-404. doi: 10.1016/j.rdc.2018.03.001.
21. Swart J.F., van Dijkhuizen E.H.P., Wulffraat N.M., de Roock S. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018 Mar. 77(3). 336-342. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212104.
22. Viola S., Felici E., Magni-Manzoni S. et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Jul. 52(7). 2092-2102. doi: 10.1002/art.21119.
23. Cleland C., Ferguson S., Ellis G., Hunter R.F. Validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) for assessing moderate-to-vigorous physical activity and sedentary behaviour of older adults in the United Kingdom. *BMC Med. Res. Methodol.* 2018 Dec 22. 18(1). 176. doi: 10.1186/s12874-018-0642-3.
24. Meh K., Jurak G., Soric M., Rocha P., Sember V. Validity and reliability of IPAQ-SF and GPAQ for assessing sedentary behaviour in adults in the European Union: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021 Apr 26. 18(9). 4602. doi: 10.3390/ijerph18094602.
25. Butte N.F., Watson K.B., Ridley K. et al. A youth compendium of physical activities: activity codes and metabolic intensities. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2018 Feb. 50(2). 246-256. doi: 10.1249/MSS.0000000000001430.
26. An H.J., Tizaoui K., Terrazzino S. et al. Sarcopenia in autoimmune and rheumatic diseases: a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Aug 7. 21(16). 5678. doi: 10.3390/ijms21165678.
27. Carandang K., Vigen C.L.P., Ortiz E., Pyatak E.A. Re-conceptualizing functional status through experiences of young adults with inflammatory arthritis. *Rheumatol. Int.* 2020 Feb. 40(2). 273-282. doi: 10.1007/s00296-019-04368-8.
28. Woolnough L.U., Lentini L., Sharififar S., Chen C., Vincent H.K. The relationships of kinesiophobia and physical function and physical activity level in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2022 Sep 1. 20(1). 73. doi: 10.1186/s12969-022-00734-2.
29. Tollisen A., Selvaag A.M., Aasland A. et al. Personally generated quality of life outcomes in adults with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2022 Oct. 49(10). 1138-1145. doi: 10.3899/jrheum.211245.
30. Elnaggar R.K., Mahmoud W.S., Moawd S.A., Azab A.R. Impact of core stability exercises on bone mineralization and functional capacity in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a randomized clinical trial. *Clin. Rheumatol.* 2021 Jan. 40(1). 245-253. doi: 10.1007/s10067-020-05219-9.
31. Rochette E., Saidi O., Merlin E., Duche P. Physical activity as a promising alternative for young people with juvenile idiopathic arthritis: Towards an evidence-based prescription. *Front. Immunol.* 2023 Feb 13. 14. 1119930. doi: 10.3389/fimmu.2023.1119930.
32. Butler S., Sculley D., Santos D. et al. Effectiveness of eHealth and mHealth interventions supporting children and young people living with juvenile idiopathic arthritis: systematic review and meta-analysis. *J. Med. Internet Res.* 2022 Feb 2. 24(2). e30457. doi: 10.2196/30457.
33. Sieczkowska S.M., Astley C., Marques I.G. et al. A home-based exercise program during COVID-19 pandemic: perceptions and acceptability of juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis adolescents. *Lupus.* 2022 Apr. 31(4). 443-456. doi: 10.1177/09612033221083273.
34. Park C.H., Do J.G., Lee Y.T., Yoon K.J. Sarcopenic obesity associated with high-sensitivity C-reactive protein in age and sex comparison: a two-center study in South Korea. *BMJ Open.* 2018 Sep 19. 8(9). e021232. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021232.
35. Barone M., Viggiani M.T., Anelli M.G. et al. Sarcopenia in patients with rheumatic diseases: prevalence and associated risk factors. *J. Clin. Med.* 2018 Dec 1. 7(12). 504. doi: 10.3390/jcm7120504.
36. Rashed A.M., Abdel-Wahab N., Moussa E.M.M., Hammam N. Association of hand grip strength with disease activity, disability and quality of life in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Adv. Rheumatol.* 2018 Jun 28. 58(1). 11. doi: 10.1186/s42358-018-0012-1.
37. Risum K., Edvardsen E., Godang K. et al. Physical fitness in patients with oligoarticular and polyarticular juvenile idiopathic arthritis diagnosed in the era of biologics: a controlled cross-sectional study. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2019 Dec. 71(12). 1611-1620. doi: 10.1002/acr.23818.
38. Ozdemir B.C., Savci S., Tanriverdi A. et al. Determinants of physical activity level in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Z. Rheumatol.* 2023 Apr 3. doi: 10.1007/s00393-023-01340-7.
39. Tyrovola J.B. The "Mechanostat theory" of frost and the OPG/RANKL/RANK system. *J. Cell. Biochem.* 2015 Dec. 116(12). 2724-2729. doi: 10.1002/jcb.25265.

Received 26.04.2023

Revised 25.05.2023

Accepted 30.05.2023 ■

Information about authors

Myroslava S. Kulyk, MD, PhD Researcher, Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7695-9977>
Marta B. Dzhus, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7500-8520>

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.

Information about funding. The work was carried out in accordance with the scientific research plan of the Bogomolets National Medical University and is part of the planned PhD scientific topic "Diagnosis and correction of the musculoskeletal system state in young adults with juvenile idiopathic arthritis". This article has not received financial support from the government, public or commercial organizations.

Authors' contribution. Myroslava Kulyk — collection of material, analysis of the received data, writing, and editing of the article; Marta Dzhus — development of the research concept and design, review of the article.

Кулик М.С., Джус М.Б.

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

Сила стискання, фізична активність та композиційний склад тіла в молодих дорослих із ювенільним ідіопатичним артритом

Резюме. *Актуальність.* Сила стискання кисті (ССК) і рівень фізичної активності (ФА) відображають стан здоров'я людини в цілому й на сьогодні розглядаються як предиктори підвищеної захворюваності та смертності. *Мета:* визначити рівень ФА, ССК та композиційний склад тіла, а також фактори, пов'язані з цими показниками, в молодих осіб з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА). *Матеріали та методи.* В одноцентровому дослідженні за участю 40 молодих дорослих осіб з ЮІА віком 18–30 років зібрані дані про ФА, активність захворювання, суглобові та позасуглобові ураження й оцінено деякі клінічні та антропометричні параметри. Усім обстеженим визначали композиційний склад тіла за допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії, рівень ФА — короткої версії міжнародного опитувальника ФА (International Physical Activity Questionnaire), силу стискання — за допомо-

гою ручного динамометра. *Результати.* У 16 (40 %) пацієнтів з ЮІА відмічено малорухомий спосіб життя, у 32 (80 %) — знижену ССК. Остання була пов'язана з жіночою статтю, нижчим індексом маси тіла, вищою активністю захворювання та індексом суглобових уражень, тоді як мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) і знежирена маса тіла виявилися факторами, що запобігають зниженню м'язової сили ($p < 0,05$). Рівень ФА позитивно корелював із показниками МЩКТ та знежиреної маси тіла і негативно — із жировою масою, кількістю набряклих суглобів й індексом суглобових уражень ($p < 0,05$). *Висновки.* ЮІА призводить до змін композиційного складу тіла, зокрема м'язової маси, та м'язової сили, а тому є окремим фактором ризику розвитку саркопенії.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; сила стискання; фізична активність; композиційний склад тіла

Орлова І.В., Станіславчук М.А.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Клінічне значення адипокінового профілю (лептину й адипонектину) у хворих на подагру

Резюме. Актуальність. Останнім часом у літературних джерелах з'являються численні дані щодо можливого впливу лептину й адипонектину на розвиток і прогресування ревматичних захворювань. Досліджено, що зростання рівня лептину й адипонектину асоціюється з гіперурикемією при різних патологічних станах. Проте дані стосовно адипокінового профілю, а саме рівнів лептину й адипонектину, у хворих на подагру обмежені. **Мета:** вивчити вміст лептину й адипонектину в сироватці хворих на подагру залежно від перебігу захворювання, а також оцінити їх зв'язок з клінічними особливостями перебігу захворювання. **Матеріали та методи.** Обстежено 151 хворого на подагру (усі чоловіки, середній вік $52,4 \pm 9,2$ року), контрольну групу становив 31 практично здоровий чоловік того ж віку. **Результати.** У хворих на подагру виявили вищий рівень лептину, нижчий рівень адипонектину і менший показник співвідношення адипонектин/лептин (Ig A/Л) порівняно з показниками практично здорових осіб. Гіперлептемію (рівень лептину $> 5,91$ нг/мл) виявлено в 49,7 % осіб, гіпоадипонектемію (рівень адипонектину $< 3,61$ мкг/мл) — у 66,9 % і дисадипокінемію (Ig A/Л $< 3,2$) — у 82,1 %. Частота гіперлептемії, гіпоадипонектемії та дисадипокінемії була вірогідно вищою у хворих на подагру з наявністю тофусів (у 3,9; 1,7 і 1,4 раза відповідно). Явище дисадипокінемії асоціювалось зі збільшенням тяжкості захворювання — більшою кількістю уражених суглобів, більшою частотою загострень подагричного артриту протягом року, більшою вираженістю болювого синдрому за візуально-аналоговою шкалою, вищим рівнем сечової кислоти сироватки крові ($r = -0,23$; $r = -0,24$; $r = -0,35$; $r = -0,44$ відповідно; $p < 0,01$ для усіх показників). **Висновки.** У хворих на подагру відзначається порушення адипокінового профілю: підвищення рівня лептину, зниження рівня адипонектину та зниження їх співвідношення (Ig A/Л). Наростання дисбалансу адипокінів асоціюється з тяжчим перебігом захворювання і може розглядатися як несприятливий прогностичний фактор.

Ключові слова: подагра; лептин; адипонектин; співвідношення адипонектину/лептину

Вступ

Подагра є найбільш поширеним запальним артритом у всьому світі [1]. Останніми роками відзначають надвисокі темпи зростання поширеності захворювання [2] загалом і серед осіб молодого віку зокрема [3]. Для подагри характерний постійно персистуючий запальний процес, прогресуючий перебіг, який супроводжується вираженим болювим синдромом. Разом із традиційним пошкодженням суглобів захворювання характеризується низкою екстрасуглобових проявів і значною мірою впливає на працездатність і якість життя пацієнтів [4]. У зв'язку зі зростанням поширеності подагри значний інтерес становить виявлення нових біомаркерів, які впливають на розвиток і прогресування захворювання. У цьому контексті значний інтерес становить вивчення ролі адипокінів, а саме лептину й адипонектину. Так, С. Tsioufis і співавт. бу-

ло виявлено, що зниження рівня адипонектину супроводжується зростанням рівня сечової кислоти (СК) у пацієнтів з гіпертонічною хворобою [5]. М. Lubawy та співавт. відзначали прямий асоціативний зв'язок між рівнем лептину і СК [6]. На додаток до метаболічної активності дані адипокіни розглядають як один з ключових факторів патогенезу деяких ревматичних захворювань. Так, встановлена їх прозапальна роль при остеоартриті [7, 8], ревматоїдному [9, 10] і псоріатичному артриті [11]. Щодо хворих на подагру, то дані про зміни рівнів адипокінів у них на сьогодні відсутні, не вивчений зв'язок лептемії та адипонектемії з перебігом захворювання. **Метою** роботи було вивчити вміст лептину й адипонектину в сироватці хворих на подагру залежно від перебігу захворювання, а також оцінити їх зв'язок з клінічними особливостями перебігу захворювання.

Матеріали та методи

Обстежено 151 хворого на подагру чоловіка. Діагноз подагри встановлювали на підставі критеріїв ACR/EULAR 2015 року [12]. До групи контролю було включено 31 практично здорового чоловіка. Дослідження схвалене етичною комісією Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 4 від 11.06.2018), і всі його учасники підписали відповідну форму інформованої згоди. Критеріями невиключення пацієнтів у дослідження були: вік, менший за 18 років, жіноча стать, супутні захворювання в стадії декомпенсації, алкогольна чи наркотична залежність, інфекційні захворювання, онкологічні захворювання, відмова хворого від участі в дослідженні.

Клінічне обстеження складалось зі збору анамнестичних даних (оцінювали тривалість захворювання, кількість нападів упродовж останнього року, кількість уражених суглобів, наявність тофусів); фізикального огляду (виявлення болючих суглобів, підрахунок кількості тофусів). Індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²) розраховували за формулою Кетле. Інтенсивність болю вимірювали за візуальною аналоговою шкалою болю (ВАШ), де 0 — немає болю, 10 — максимальний біль. Функціональну здатність хворих оцінювали за Health Assessment Questionnaire (HAQ). Рентгенологічне обстеження уражених суглобів проводили за стандартними методиками.

Забір крові для досліджень здійснювали в стандартних умовах: уранці натще (між взяттям крові й останнім прийомом їжі повинно було минути не менше за 12 годин). Уміст лептину (нг/мл) та адипонектину (мкг/мл) у сироватці крові визначали імуноферментним методом наборами Human Leptin ELISA Kit (DRG, Germany) і Human Adiponectin ELISA (Mediagnost, Germany) відповідно до інструкції фірми-виробника. Оцінку вираженості дисадипонектиємії розраховували як співвідношення між вмістом адипонектину й лептину (А/Л) і подавали у вигляді десяткового логарифму (lg А/Л). Розрахунок інтегрального показника дисадипонектиємії lg А/Л або log₁₀ (співвідношення адипонектин/лептин) здійснювали таким чином: рівень адипонектину з мкг/мл переводили в нг/мл, а потім розраховували співвідношення А/Л. З отриманого результату для зручності обчислювали десятковий логарифм — lg А/Л.

Для подальшого аналізу згідно з кватильним розподілом сироваткового вмісту лептину хворі на подагру були поділені на 4 групи: 1-й кватиль включав 36 хворих (з рівнем показника < 3,44 нг/мл), 2-й кватиль — 37 осіб (від 3,44 до 5,77 нг/мл), 3-й кватиль — 36 осіб (від 5,77 до 7,49 нг/мл) і 4-й кватиль — 42 особи (> 7,49 нг/мл).

Хворих також розподілили на 4 групи за рівнями адипонектину: 1-й кватиль — 34 особи (з рівнем показника < 2,00 мкг/мл), 2-й кватиль — 44 особи (2,0–2,55 мкг/мл), 3-й кватиль — 37 осіб (2,55–4,30 мкг/мл) і 4-й кватиль — 36 осіб (> 4,30 мкг/мл).

Аналогічним чином пацієнти були розподілені на 4 групи згідно з логарифмованим співвідношенням А/Л: 1-й кватиль — 37 осіб (з показником lg А/Л < 2,34),

2-й кватиль — 37 осіб (lg А/Л 2,34–2,66), 3-й кватиль — 39 осіб (lg А/Л 2,66–3,10) і 4-й кватиль — 38 осіб (lg А/Л > 3,1) відповідно.

Статистичний аналіз. Первинна обробка матеріалу здійснювалась за допомогою статистичних програм MS Excel і Statistica SPSS22. Частота кількісних показників подана в абсолютних (n) і відносних (%) частотах, наводився довірчий інтервал (ДІ). Результати подані у вигляді $M \pm \sigma$ для змінних з нормальним розподілом, де M — середнє значення, а σ — середнє квадратичне відхилення, а також у вигляді $Me [P_{25}; P_{75}]$ для змінних з розподілом, що був відмінним від нормального, де Me — медіана, $P_5, P_{10}; P_{25}; P_{75}; P_{90}; P_{95} - 5, 10, 25, 75, 90$ і 95-й проценти та $Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 - 1, 2, 3$ і 4-й кватили.

Для оцінки відмінностей між групами використовували параметричний t-критерій Стьюдента. Оцінка зв'язку між показниками здійснювалась за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона. Статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати

У табл. 1 наведена клінічна характеристика хворих на подагру. Вік пацієнтів, включених у дослідження, коливався від 34 до 67 років і в середньому становив $52,4 \pm 9,2$ року. Серед обстежених переважали хворі віком від 50 до 59 років (47,1 %). На час дослідження медіана тривалості захворювання становила 7,0 року з інтеркватильним інтервалом [4; 14,0]. При проведенні об'єктивного обстеження в 51 (33,7 %) хворого було виявлено тофуси, причому серед них 10 і більше тофусів мали 58,8 % пацієнтів. Кількість загострень подагричного артриту за останній рік становила 3,0 [2,0; 5,0]. У 7 (4,6 %) хворих були відсутні напади протягом останнього року, 52 пацієнти (34,4 %) мали 1–2 подагричні атаки, тоді як понад 10 нападів за останній рік мали лише 4 (2,6 %) хворих.

Кількість уражених суглобів становила 7,0 [4,0; 12,0], причому в 67,5 % пацієнтів патологічним процесом було уражено понад 4 суглоби. Проаналізувавши детально характер ураження опорно-рухового апарату, ми виявили, що 51,6 % хворих на подагру мали II рентгенологічну стадію, 39,1 % хворих мали III рентгенологічну стадію.

Індекс маси тіла пацієнтів становив 31,26 [29,4; 33,7] кг/м². Сироватковий рівень СК у хворих на подагру — 461 [392; 564] мкмоль/л. Інтенсивність больового синдрому, що оцінювали за ВАШ, становила 57 [39; 73]. Медіана функціонального стану за HAQ у загальній когорті хворих на подагру становила 0,75 [0,5; 1,6].

Супутня патологія була виявлена в 102 (67,5 %) хворих на подагру. У структурі коморбідності переважали пацієнти з ожирінням (40 %), серед інших коморбідних захворювань найчастіше виявляли захворювання серцево-судинної системи, а саме артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця (14,9 і 34,9 % відповідно). Дещо рідше виявляли цукровий діабет 2-го типу (2,7 %), хронічну хворобу нирок (4,3 %), остеоартрит (2,4 %) і хронічний холецистит (0,8 %).

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на подагру

Показник	Значення
Загальна кількість хворих	151 (100)
Вік, роки	53,0 [47,0; 58,0]
30–39	15 (9,9)
40–49	36 (23,8)
50–59	71 (47,1)
Понад 60	29 (19,2)
Тривалість захворювання, роки	7,0 [4; 14,0]
Кількість тофусів	51 (33,7)
1–3	10 (19,6)
4–9	11 (21,6)
10 і більше	30 (58,8)
Кількість нападів протягом останнього року	3,0 [2,0; 5,0]
0	7 (4,6)
1–2	52 (34,4)
3–5	56 (37,2)
6–10	32 (21,2)
Понад 10	4 (2,6)
Кількість уражених суглобів	7,0 [4,0; 12,0]
Моноартрит	11 (7,3)
Олігоартрит (2–3 суглоби)	38 (25,2)
Поліартрит (> 4 суглоби)	102 (67,5)
Рентгенологічна стадія	
I	14 (9,3)
II	78 (51,6)
III	59 (39,1)

Примітка: дані наведені у вигляді n (%) або Me [P_{25} ; P_{75}], де Me — медіана; P_{25} — 25-й перцентиль; P_{75} — 75-й перцентиль.

Результати дослідження показали, що група хворих на подагру вірогідно відрізнялась від контрольної групи за вмістом лептину. Рівень останнього в сироватці крові практично здорових осіб виявився в межах від 1,35 до 5,91 нг/мл (95% ДІ) з медіаною та інтерквартильним інтервалом 2,68 [2,03; 3,57] нг/мл (табл. 2). Рівень лептину у хворих на подагру коливався в межах від 2,06 до 18,15 нг/мл з медіаною 5,77 та інтерквартильним інтервалом [3,44; 7,49] нг/мл і за середніми величинами був у 2,18 раза вищим, ніж у групі контролю.

Дослідження рівня адипонектину в сироватці крові хворих на подагру і контрольній групі також засвідчило

суттєві відмінності щодо вмісту цього адипокіну. Вміст адипонектину в сироватці крові в практично здорових осіб коливався в межах від 3,61 до 14,05 мкг/мл з медіаною та інтерквартильним інтервалом 6,47 [4,93; 8,42] мкг/мл відповідно, тоді як у хворих на подагру він виявився в межах від 1,14 до 7,22 мкг/мл з медіаною та інтерквартильним розподілом 2,55 [2,0; 4,3] і за середніми величинами був нижчим у 2,53 раза, ніж у групі контролю.

Розрахунок інтегрального показника дисадипокінемії засвідчив, що у хворих на подагру логарифмоване співвідношення сироваткових рівнів адипонектину й лептину ($Ig A/L$) коливалось в межах від 2,00 до 3,5 з медіаною 2,66 та інтерквартильним інтервалом [2,34; 3,1]. У практично здорових чоловіків ці показники були в межах від 3,2 до 3,57 з медіаною та інтерквартильним інтервалом 3,39 [3,35; 3,42]. За середніми величинами в контрольній групі показник $Ig A/L$ виявився вищим у 1,24 раза.

Дослідження адипокінового профілю засвідчили, що у хворих на подагру спостерігалось підвищення на 54 % рівня лептину з одночасним зниженням на 53 % рівня адипонектину в крові та зниженням інтегрального показника дисадипокінемії на 24 %. При цьому гіперлептинемія (рівень лептину > 5,9 нг/мл) виявлялась у 49,7 % осіб, гіпоадипонектинемія (рівень адипонектину < 3,6 мкг/мл) — у 66,9 % і дисадипокінемія ($Ig A/L < 3,2$) — у 82,1 %.

Крім того, нами проведено квартильний аналіз клінічних показників хворих на подагру залежно від вмісту лептину, адипонектину і логарифмованого співвідношення A/L . Клінічна характеристика хворих на подагру залежно від квартильного розподілу сироваткового рівня лептину наведена в табл. 3.

Встановлено, що зміни сироваткового рівня лептину у хворих на подагру не залежали від віку — середній вік хворих 2-го і 3-го квартилів майже не відрізнявся від показника 1-го квартиля. За співвідношенням осіб різних вікових категорій усі квартильні групи були репрезентативні.

З підвищенням вмісту лептину спостерігалось зростання тривалості захворювання. Також з'ясувалось, що

Таблиця 2. Вміст лептину й адипонектину в крові та значення інтегрального показника дисадипокінемії ($Ig A/L$) у хворих на подагру

Групи	$M \pm \sigma$	Me	Перцентилі					
			P_5	P_{10}	P_{25}	P_{75}	P_{90}	P_{95}
Лептин, нг/мл								
Контрольна група	3,01 ± 1,36	2,68	1,35	1,45	2,03	3,57	5,49	5,91
Хворі на подагру	6,56 ± 4,31*	5,77	2,06	2,23	3,44	7,49	12,14	18,15
Адипонектин, мкг/мл								
Контрольна група	7,10 ± 2,86	6,47	3,61	4,21	4,93	8,42	12,52	14,05
Хворі на подагру	3,33 ± 1,87*	2,55	1,14	1,4	2,0	4,3	6,63	7,22
$Ig A/L$								
Контрольна група	3,38 ± 0,08	3,39	3,20	3,23	3,35	3,42	3,50	3,57
Хворі на подагру	2,71 ± 0,46*	2,66	2,00	2,06	2,34	3,1	3,42	3,5

Примітка: * — $p < 0,001$ між групами.

квартильні лептинові групи відрізняються за клінічними параметрами. Під час аналізу квартильного розподілу сироваткового рівня лептину хворих на подагру за кількістю уражених суглобів відзначалися вірогідні міжгрупові відмінності між 2, 3 і 4-м квартилем. Так, у 2-му квартилі кількість уражених суглобів у середньому становила $5,23 \pm 3,10$, у 3-му — $8,8 \pm 5,0$, у 4-му — $13,4 \pm 4,8$, тоді як медіана й інтерквартильний інтервал становили 4,0 [3,0; 8,0], 8,0 [6,0; 10,7] і 13,0 [11,0; 15,0] відповідно. Зі зростанням вмісту лептину в сироватці крові відзначалося збільшення кількості нападів подагричного артриту за останні 12 місяців. Також від 1-го до 4-го квартиля вірогідно зростала частка хворих з наявністю тофусів і кількість хворих з більшою кількістю тофусів.

Виявилось, що підвищення вмісту лептину в сироватці крові супроводжувалося зростанням рівня СК у крові. Так, у хворих з рівнем лептину, вищим ніж $> 7,49$ нг/мл (4-й квартиль), рівень СК у сироватці крові був $556,2 \pm 113,8$ мкмоль, тоді як у хворих з низьким рівнем лептину $< 3,4$ (1-й квартиль) СК сироватки крові була на рівні $418,2 \pm 118,3$ мкмоль/л.

Показники втрати функціональної здатності за HAQ хворих на подагру 3-го і 4-го квартилів були вірогідно

вищими, ніж у хворих 1-го і 2-го квартилів. Зростання рівня лептину супроводжувалося і збільшенням інтенсивності болю за ВАШ у 3-му і 4-му квартилях, тоді як показники 1-го і 2-го квартилів майже не відрізнялись між собою. Отже, підвищення вмісту лептину в сироватці крові супроводжувалося збільшенням клінічної тяжкості захворювання.

Також ми провели квартильний аналіз клінічних показників залежно від сироваткового вмісту адипонектину (табл. 4). Так, встановлено, що зміна рівнів адипонектину у хворих на подагру не залежала від віку й усі групи хворих на подагру були репрезентативними за віковим розподілом, тоді як зростання тривалості захворювання супроводжувалося зменшенням рівня адипонектину.

Середня кількість загострень подагричного артриту за останні 12 місяців у хворих у 4-му квартилі була у 2 рази меншою, ніж у хворих у 1-му квартилі. Спостерігалось поступове зменшення кількості уражених суглобів від 1-го до 4-го квартиля — з 4,0 [2,0; 8,5] до 12,0 [9,0; 15,00].

Частка хворих із наявністю тофусів і середня кількість тофусів зменшувалась з 1-го до 4-го квартиля. З'ясувалось, що зі зростанням вмісту адипонектину в

Таблиця 3. Клінічна характеристика залежно від квартильного розподілу лептину

Показники	Розподіл хворих за вмістом лептину (нг/мл)			
	Q ₁ (< 3,44)	Q ₂ (3,44–5,77)	Q ₃ (5,77–7,49)	Q ₄ (> 7,49)
Вік, роки	51,4 ± 10,9	51,8 ± 11,2	51,3 ± 6,9	55,2 ± 6,2 ^{&}
Тривалість захворювання	6,5 ± 4,9	6,2 ± 5,0	10,5 ± 6,8 ^{*,#}	12,9 ± 7,3 ^{**,##}
Кількість нападів за останній рік	2,7 ± 1,7	2,8 ± 1,9	4,5 ± 2,6 ^{*,#}	5,3 ± 3,4 ^{**,##}
Кількість уражених суглобів	5,21 ± 3,9	5,23 ± 3,1	8,8 ± 5,0 ^{**,##}	13,4 ± 4,8 ^{**,##,&}
Наявність тофусів	0	1 (1,9)	13 (25,5)	37 (72,6)
Кількість тофусів	0	0,4 ± 2,4	7,8 ± 15,7 ^{*,#}	18,9 ± 16,6 ^{**,##,&}
Рівень сечової кислоти, мкмоль/л	417,1 ± 116,8	444,0 ± 93,4	490,1 ± 105,6 [*]	562,9 ± 118,6 ^{*,#,&}
Health Assessment Questionnaire, бали	0,54 ± 0,57	0,54 ± 0,51	0,86 ± 0,66 ^{*,#}	1,2 ± 0,77 ^{*,#,&}
Візуально-аналогова шкала, см	4,9 ± 2,6	4,2 ± 2,3	5,9 ± 2,1 ^{*,#}	7,0 ± 1,5 ^{*,#,&}

Примітки: результати подані у вигляді $M \pm \sigma$ або n (%); * — $p < 0,05$ і ** — $p < 0,001$ відносно 1-го квартиля; # — $p < 0,05$ і ## — $p < 0,001$ відносно 2-го квартиля; & — $p < 0,05$ і && — $p < 0,001$ відносно 3-го квартиля.

Таблиця 4. Клінічна характеристика залежно від квартильного розподілу адипонектину

Показники	Розподіл хворих за вмістом адипонектину (мкг/мл)			
	Q ₁ (< 2,00)	Q ₂ (2,0–2,55)	Q ₃ (2,55–4,30)	Q ₄ (> 4,30)
Вік, роки	53,6 ± 6,6	53,3 ± 3,0	50,4 ± 9,7	52,1 ± 11,9
Тривалість захворювання	11,1 ± 6,9	10,9 ± 7,7	8,1 ± 5,6 [*]	5,7 ± 4,3 ^{**,##,&}
Кількість нападів протягом року	4,8 ± 3,0	4,5 ± 3,1	3,7 ± 2,3	2,4 ± 1,4 ^{**,##,&}
Кількість уражених суглобів	12,4 ± 8,1	8,1 ± 4,9 ^{**}	6,6 ± 4,4 ^{**}	5,4 ± 4,6 ^{**,#}
Наявність тофусів	28 (54,9)	15 (29,4)	6 (11,8)	2 (3,9)
Кількість тофусів	12,5 ± 14,3	7,5 ± 16,0	4,4 ± 11,8	2,1 ± 11,8 [*]
Рівень сечової кислоти, мкмоль/л	558,6 ± 109,1	477,9 ± 127,4 [*]	460,4 ± 99,1 [*]	416,8 ± 102,2 [*]
Health Assessment Questionnaire, бали	1,0 ± 0,7	0,8 ± 0,7	0,7 ± 0,8	0,5 ± 0,6 [*]
Візуально-аналогова шкала, см	6,6 ± 1,6	5,9 ± 2,3	4,6 ± 2,5 ^{*,#}	4,7 ± 2,6 [*]

Примітки: результати подані у вигляді $M \pm \sigma$ або n (%); * — $p < 0,05$ і ** — $p < 0,001$ відносно 1-го квартиля; # — $p < 0,05$ і ## — $p < 0,001$ відносно 2-го квартиля; & — $p < 0,05$ і && — $p < 0,001$ відносно 3-го квартиля.

крові спостерігалось зниження рівня урикемії. Зокрема, у хворих з низьким рівнем адипонектину, меншим ніж 2,0 мкг/мл (1-й квартиль), рівень СК у крові становив $558,6 \pm 109,1$ мкмоль/л, тоді як у хворих з рівнем адипонектину понад 4,3 мкг/мл (4-й квартиль) цей показник статистично відрізнявся і становив $416,8 \pm 102,2$ мкмоль/л.

Зростання вмісту адипонектину в сироватці крові супроводжувалось зменшенням втрати функціональної здатності за НАQ з 1-го до 4-го квартиля. Інтенсивність болю за ВАШ була найбільшою у хворих, що накопичувались у 1-му квартилі — $6,6 \pm 1,6$ см, у хворих у 2-му квартилі цей показник становив $5,9 \pm 2,3$ см, тоді як між показниками інтенсивності болю у хворих 3-го і 4-го квартилів не виявлялось вірогідних відмінностей.

Нами проведений квартильний аналіз клінічних показників хворих на подагру залежно від інтегрального показника дисадипокінемії Ig A/Л, у результаті чого було виявлено, що збільшення логарифмованого співвідношення A/Л не залежало від віку (табл. 5). Зростання тривалості захворювання супроводжувалось зниженням Ig A/Л.

Зменшення співвідношення A/Л асоціювалось зі збільшенням тяжкості клінічної картини захворювання. Про це свідчить накопичення в 1-му квартилі хворих з великою кількістю атак подагричного артриту протягом року, великою кількістю уражених суглобів і тофусів. Також аналіз показників залежно від квартильного розподілу за логарифмованим співвідношенням A/Л показав, що в осіб з вираженою дисадипокінемією $< 2,34$ (1-й квартиль) спостерігалось збільшення рівня СК у крові, тоді як в осіб, у яких показник Ig A/Л був понад 3,1 (4-й квартиль), виявляли зниження рівня СК.

Зниження Ig A/Л супроводжувалось поступовим погіршенням функціональної здатності за НАQ і збільшенням інтенсивності болю за ВАШ, які були вірогідно вищими в 1-му і 2-му квартилях порівняно з 3-м і 4-м квартилями.

Додаткові докази зв'язку адипокінового профілю з клінічними характеристиками захворювання були виявлені при проведенні кореляційного аналізу. Кор-

еляційний аналіз між адипокіновим профілем і клініко-лабораторними показниками засвідчив наявність оберненого асоціативного зв'язку Ig A/Л із кількістю загострень подагричного артриту ($r = -0,24$), кількістю уражених суглобів ($r = -0,23$), інтенсивністю болю за ВАШ ($r = -0,34$), сироватковим рівнем СК ($r = -0,44$) і функціональною недостатністю за НАQ ($r = -0,28$), $p < 0,05$.

Обговорення

Останні дані свідчать не лише про збільшення частоти подагри, але й про більшу поширеність захворювання в молодших вікових групах [1–3]. Незважаючи на значні результати у вивченні окремих аспектів кристал-індукованого запалення і розробку нових терапевтичних можливостей, у значній кількості хворих є труднощі в діагностиці, не вдається досягнути цільового рівня СК, а також відзначається резистентність до лікування. Не в останню чергу це пов'язано з недостатньою вивченістю окремих ланок патогенезу подагри, а також факторів, що можуть обумовлювати тяжчий перебіг захворювання. З огляду на вищезазначені дані актуальним є вивчення адипокінового профілю у хворих на подагру. Так, вважають, що адипокіни регулюють метаболічний гомеостаз, а співвідношення адипонектин/лептин може бути клінічно корисним для ідентифікації осіб, схильних до кардіометаболічних захворювань [25]. Так, Vega та співавт. відзначали зменшення даного біомаркера зі зростанням кількості метаболічних факторів ризику в пацієнтів з метаболічним синдромом, і було запропоновано розглядати зниження співвідношення адипонектину й лептину як прогностичний маркер тяжкості захворювання [13].

З огляду на вищезазначене нами проаналізовані рівні лептину, адипонектину і їх співвідношення у хворих на подагру і чоловіків контрольної групи. У результаті проведеного дослідження отримані дані щодо порушення адипокінового статусу у хворих на подагру чоловіків, а саме: підвищення рівня лептину, зниження рівня адипонектину і зниження логарифмованого співвідношення A/Л порівняно з показниками практично здорових осіб. Указані результати стосовно

Таблиця 5. Клінічна характеристика залежно від квартильного розподілу показника Ig A/Л

Показники	Розподіл хворих за показником Ig A/Л			
	Q ₁ (< 2,34)	Q ₂ (2,34–2,66)	Q ₃ (2,66–3,10)	Q ₄ (> 3,1)
Вік, роки	$54,5 \pm 7,0$	$52,6 \pm 7,5$	$51,6 \pm 9,3$	$50,89 \pm 11,90$
Тривалість захворювання	$12,6 \pm 7,4$	$11,1 \pm 7,3$	$6,7 \pm 4,4^{*.*\#}$	$5,8 \pm 4,7^{*.*\#\#}$
Кількість нападів протягом року	$5,2 \pm 3,4$	$4,8 \pm 2,8$	$3,2 \pm 1,8^{*.*\#}$	$2,4 \pm 1,6^{*.*\#\#\&}$
Кількість уражених суглобів	$12,7 \pm 4,9$	$9,05 \pm 5,3^*$	$5,8 \pm 3,7^{*.*\#\#}$	$4,9 \pm 4,0^{*.*\#\#\#}$
Наявність тофусів	34 (66,7)	14 (27,5)	3 (5,8)	0 (0)
Кількість тофусів	$15,8 \pm 16,2$	$8,7 \pm 16,5$	$2,1 \pm 11,4^{*.*\#\#}$	$0^{*.*\#\#}$
Рівень сечової кислоти, мкмоль/л	$552,1 \pm 127,1$	$496,5 \pm 104,1$	$456,8 \pm 104,5^*$	$406,4 \pm 98,9^{*.*\#\#}$
Health Assessment Questionnaire, бали	$1,1 \pm 0,7$	$0,9 \pm 0,8$	$0,6 \pm 0,5^{*.*\#\#}$	$0,5 \pm 0,7^{*.*\#\#}$
Візуально-аналогова шкала, см	$6,7 \pm 1,7$	$6,1 \pm 2,1$	$4,4 \pm 2,2^{*.*\#\#}$	$4,6 \pm 2,7^{*.*\#\#}$

Примітки: результати подані у вигляді $M \pm \sigma$ або n (%); * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ відносно 1-го квартиля; # — $p < 0,05$; i## — $p < 0,001$ відносно 2-го квартиля; & — $p < 0,05$; i** — $p < 0,001$ відносно 3-го квартиля.

рівнів адипокінів у хворих узгоджуються з даними літератури. Так, у масштабному дослідженні ARIRANG було встановлено, що рівень лептину у хворих на подагру становить 3,31 нг/мл з міжквартильним інтервалом [2,37; 4,57], адипонектину — 5,46 [3,93; 7,46] мкг/мл, а також було засвідчено, що з прогресуванням захворювання вміст лептину підвищується, а адипонектину — зменшується [14].

Також нами було відзначено, що зростання вмісту лептину, зниження вмісту адипонектину та Ig A/Л асоціювалось зі збільшенням тяжкості клінічної картини захворювання, порушенням пуринового обміну, зниженням функціональної здатності за HAQ і збільшенням інтенсивності болю за ВАШ. Це узгоджується з раніше опублікованими дослідженнями. Так, деякі дослідники вказують на можливу роль лептину як модулятора болю [15, 16]. Вважають, що периферичний вплив лептину на нейропатичний біль опосередкований через стимуляцію макрофагів, а його центральний ефект, імовірно, пов'язаний з активацією рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDAR) [15].

Описаний вплив адипокінів на активність захворювання при ревматоїдному артриті [17, 18]. Зокрема, у дослідженні С.В. Rivera-Bahena та співавт. у хворих на ревматоїдний артрит рівень лептину корелював з клінічною активністю незалежно від маси тіла пацієнта [19].

При оцінці зв'язку адипокінового профілю з урикемією з'ясувалось, що наростання дисадипокінемії супроводжувалось зростанням рівня СК у крові. Проведений нами кореляційний аналіз виявив вірогідний обернений асоціативний зв'язок Ig A/Л із сироватковим рівнем СК. Наявність асоціації між адипокінами та рівнем СК сироватки крові узгоджується з результатами інших досліджень. У декількох дослідженнях було показано, що гіперурикемія супроводжується високим рівнем сироваткового лептину [20, 21] і низьким рівнем адипонектину [5]. Також були виявлені високі концентрації лептину у хворих на тяжку форму подагри і продемонстрована його здатність посилювати запалення, індуковане сечокислим натрієм [22], а клітини синовію спроможні до експресії гену лептину [23, 24]. Результати дослідження D'Elia та співавт. вказують на позитивну асоціацію між рівнем циркулюючого лептину і СК у чоловіків як з нормальною, так і з надмірною масою тіла [21]. Це свідчить про те, що адипокіни, імовірно, модулюють рівень СК або СК діє на механізми, що визначають рівні лептину й адипонектину. Однак причинно-наслідкові зв'язки між метаболізмом СК і адипокіновим профілем до кінця не вивчені.

G. Frühbeck і співавт. було показано, що зниження співвідношення А/Л асоціюється з високим рівнем С-реактивного білка [25], проте механізми, що пов'язують дисбаланс даних адипокінів і С-реактивного білка, остаточно не відомі. Імовірно, наростання дисбалансу адипокінів може відігравати певну роль в ініціації, підтриманні й прогресуванні подагричного запалення, однак це питання потребує детального вивчення.

Обмеження дослідження. Наше дослідження має низку обмежень. Зокрема, становить інтерес вивчення рівнів лептину й адипонектину в жінок, хворих на подагру, оскільки відомо про гендерні відмінності рівнів адипокінів [20]. У даному дослідженні ми не аналізували вплив коморбідних станів на рівень лептину й адипонектину. Також у даний фрагмент роботи не увійшла оцінка впливу лікування на рівень адипокінів.

Висновки

Гіперлептинемія (рівень лептину > 5,91 нг/мл) виявлена в 49,7 % хворих на подагру, гіпоадипонектинемія (рівень адипонектину < 3,61 мкг/мл) — у 66,9 % і дисадипокінемія (Ig A/Л < 3,2) — у 82,1 % осіб. Дисбаланс продукції адипокінів у хворих на подагру асоціювався з більшою кількістю уражених суглобів ($r = -0,23$), кількістю загострень подагричного артриту протягом року ($r = -0,24$), інтенсивністю болю за ВАШ ($r = -0,35$). Отримані результати демонструють тісний зв'язок дисбалансу адипокінів з тяжкістю перебігу подагричного артриту. Отже, порушення адипокінового статусу може виступати важливим чинником розвитку й прогресування кристал-індукованого запалення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Генетичні та середовищні чинники в виникненні та прогресуванні основних ревматологічних захворювань» (номер держреєстрації 0115U001282).

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті. *І.В. Орлова* — розробка концепції і дизайну дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту; *М.А. Станіславчук* — аналіз матеріалів, редагування статті.

Список літератури

1. Dehlin M., Jacobsson L., Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. 16(7). 380-390. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1.
2. Singh J.A., Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin. Arthritis Rheum.* 2020. 50(3S). 11-16. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008.
3. Zhang J., Jin C., Ma B. et al. Global, regional and national burdens of gout in the young population from 1990 to 2019: a population-based study. *RMD Open.* 2023. 9(2). e003025. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003025. PMID: 37094981; PMCID: PMC10152042.
4. Chandratte P., Mallen C., Richardson J. et al. Health-related quality of life in gout in primary care: Baseline findings from a cohort study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2018. 48(1). 61-69. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.005.
5. Tsioufis C., Kyvelou S., Dimitriadis K. et al. The diverse associations of uric acid with low-grade inflammation, adiponectin and arterial stiffness in never-treated hyperten-

- sives. *J. Hum. Hypertens.* 2011. 25(9). 554-9. doi: 10.1038/jhh.2010.98.
6. Lubawy M., Blacha A., Nowicki M., Deja T., Wałkowski K., Formanowicz D. Ghrelin and Leptin among Patients with Urolithiasis with Concomitant Hyperuricemia and Metabolic Syndrome. *Biomedicines.* 2023. 11(2). 285. doi: 10.3390/biomedicines11020285.
7. Xie C., Chen Q. Adipokines: New Therapeutic Target for Osteoarthritis? *Curr. Rheumatol. Rep.* 2019. 21(12). 71. doi: 10.1007/s11926-019-0868-z.
8. Orellana C., Calvet J., Berenguer-Llargo A. et al. Synovial Adiponectin Was More Associated with Clinical Severity than Synovial Leptin in Women with Knee Osteoarthritis. *Cartilage.* 2021 Dec. 13 (1_suppl.). 1675S-1683S. doi: 10.1177/1947603520904776.
9. Bustos Rivera-Bahena C., Xibillé-Friedmann D.X., González-Christen J., Carrillo-Vázquez S.M., Montiel-Hernández J.L. Peripheral blood leptin and resistin levels as clinical activity biomarkers in Mexican Rheumatoid Arthritis patients. *Reumatol. Clin.* 2016. 12(6). 323-326. doi: 10.1016/j.reuma.2015.11.011.
10. Wang Z., Huang X., Ye X., Li X., Wei J. Roles of leptin on the key effector cells of rheumatoid arthritis. *Immunol. Lett.* 2021. 233. 92-96. doi: 10.1016/j.imlet.2021.02.008.
11. Caso F., Postiglione L., Covelli B. et al. Pro-inflammatory adipokine profile in psoriatic arthritis: results from a cross-sectional study comparing PsA subset with evident cutaneous involvement and subset "sine psoriasis". *Clin. Rheumatol.* 2019. 38(9). 2547-2552. doi: 10.1007/s10067-019-04619-w.
12. Neogi T., Jansen T.L., Dalbeth N. et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2015. 74(10). 1789-98. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.
13. Vega G.L., Grundy S.M. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J. Obes.* 2013. 2013. 409679. doi: 10.1155/2013/409679.
14. Kim J.Y., Ahn S.V., Yoon J.H. et al. Prospective study of serum adiponectin and incident metabolic syndrome: the ARIRANG study. *Diabetes Care.* 2013. 36(6). 1547-53. doi: 10.2337/dc12-0223.
15. Tian Y., Wang S., Ma Y., Lim G., Kim H., Mao J. Leptin enhances NMDA-induced spinal excitation in rats: A functional link between adipocytokine and neuropathic pain. *Pain.* 2011. 152(6). 1263-1271. doi: 10.1016/j.pain.2011.01.054.
16. Hu F., Cui Y., Guo R. et al. Spinal leptin contributes to the development of morphine antinociceptive tolerance by activating the STAT3-NMDA receptor pathway in rats. *Mol. Med. Rep.* 2014. 10(2). 923-30. doi: 10.3892/mmr.2014.2250.
17. Fatel E.C.S., Rosa F.T., Simão A.N.C., Dichi I. Adipokines in rheumatoid arthritis. *Adv. Rheumatol.* 2018. 58(1). 25. doi: 10.1186/s42358-018-0026-8.
18. Dervišević A., Resić H., Sokolović Š. et al. Leptin is associated with disease activity but not with anthropometric indices in rheumatoid arthritis patients. *Arch. Med. Sci.* 2018 Aug. 14(5). 1080-1086. doi: 10.5114/aoms.2017.65080. PMID: 30154891; PMCID: PMC6111354.
19. Rivera-Bahena C.B., Xibillé-Friedmann D.X., González-Christen J., Carrillo-Vázquez S.M., Montiel-Hernández J.L. Peripheral blood leptin and resistin levels as clinical activity biomarkers in Mexican Rheumatoid Arthritis patients. *Reumatol. Clin.* 2016. 12(6). 323-326. doi: 10.1016/j.reuma.2015.11.011.
20. Samara A., Herbeth B., Aubert R. et al. Sex-dependent associations of leptin with metabolic syndrome-related variables: the Stanislas study. *Obesity (Silver Spring).* 2010. 18(1). 196-201. doi: 10.1038/oby.2009.156.
21. D'Elia L., Giaquinto A., Cappuccio F.P. et al. Circulating leptin is associated with serum uric acid level and its tubular reabsorption in a sample of adult middle-aged men. *J. Endocrinol. Invest.* 2020. 43(5). 587-593. doi: 10.1007/s40618-019-01140-4.
22. Yu Y., Yang J., Fu S., Xue Y., Liang M., Xuan D. et al. Leptin Promotes Monosodium Urate Crystal-Induced Inflammation in Human and Murine Models of Gout. *J. Immunol.* 2019. 202(9). 2728-2736. doi: 10.4049/jimmunol.1801097.
23. Clockaerts S., Bastiaansen-Jenniskens Y.M., Feijt C. et al. Cytokine production by infrapatellar fat pad can be stimulated by interleukin 1 β and inhibited by peroxisome proliferator activated receptor α agonist. *Ann. Rheum. Dis.* 2012. 71(6). 1012-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200688.
24. Abella V., Scotece M., Conde J., Pino J., Gonzalez-Gay M.A., Gómez-Reino J.J. et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017. 13(2). 100-109. doi: 10.1038/nrrheum.2016.209.
25. Frühbeck G., Catalán V., Rodríguez A., Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte.* 2018. 7. 5762. doi: 10.1080/21623945.2017.1402151.

Отримано/Received 06.05.2023

Рецензовано/Revised 25.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 04.06.2023

Information about authorsI.V. Orlova, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Medicine 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7490-6794>M.A. Stanislavchuk, MD, PhD, Professor, Head of Department of Internal Medicine 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8160-8189>**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.**Information about funding.** The work was carried out as part of the research project of the National Pirogov Memorial Medical University "Genetic and environmental factors in the occurrence and progression of the major rheumatological diseases" (state registration number 0115U001282).**Authors' contribution.** I.V. Orlova — development of the research concept and design, analysis of the obtained data, writing the text; M.A. Stanislavchuk — analysis of materials, editing the article.

I.V. Orlova, M.A. Stanislavchuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Clinical significance of adipokine profile (leptin and adiponectin) in patients with gout

Abstract. Background. Recently, there is a lot of data on the role of leptin and adiponectin in the development and progression of rheumatic diseases. It has been studied that the increase in the level of leptin and adiponectin is associated with hyperuricemia in various pathological conditions. Data on the adipokine profile, leptin and adiponectin levels in patients with gout are limited. The **purpose** was to study the content of leptin and adiponectin in the serum of patients with gout depending on the course of the disease, as well as to evaluate their diagnostic value. **Materials and methods.** We examined 151 patients with gout (100 % men, average age 52.4 ± 9.2 years). The control group consisted of 31 practically healthy men of the same age. **Results.** Patients with gout had higher levels of leptin, lower levels of adiponectin and lower ratio adiponectin/leptin (lg A/L) than practically healthy men. Hyperleptinemia (leptin level > 5.91 ng/ml) was found in 49.7 % of subjects, hypoadiponectinemia (adiponectin level < 3.61 μ g/ml) — in

66.9 % and dysadipokinemia (lg A/L < 3.2) — in 82.1 %. The frequency of hyperleptinemia, hypoadiponectinemia, and dysadipokinemia was significantly higher in patients with tophi in 3.9; 1.7 and 1.4 times, respectively. The phenomenon of dysadipokinemia associated with an increase in the severity of the disease — a greater number of affected joints, a greater frequency of exacerbations of gouty arthritis during the year, the severity of the pain syndrome according to the VAS, a higher level of uric acid in the blood serum ($r = -0.23$; $r = -0.24$; $r = -0.35$; $r = -0.44$; $p < 0.01$ for all indices). **Conclusions.** Patients with gout have a violation of the adipokine profile: an increase in the level of leptin, a decrease in the level of adiponectin and a decrease in their ratio (lg A/L). An increasing imbalance of adipokines is associated with a more severe course of the disease and can be considered could serve as a prognostic factor.

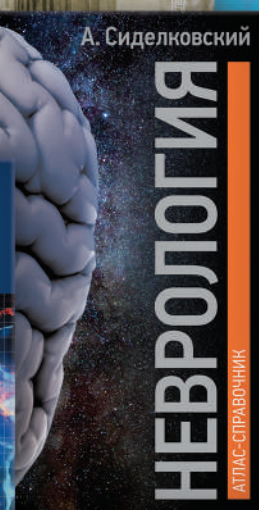
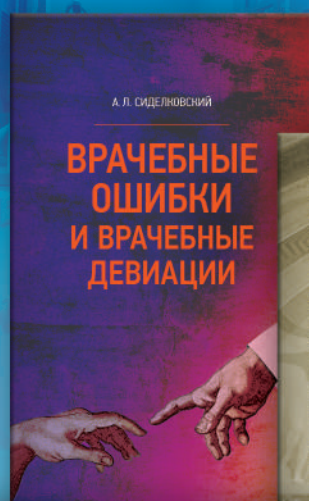
Keywords: gout; leptin; adiponectin, adiponectin/leptin ratio



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ № 599054 від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

OSTEOPRO®

(ОСТЕОПРО®)

Німецький кальцієво-фосфорний комплекс при остеопенії, остеопорозі та для покращення зростання кісток при переломах^{1, 2}



MCHCal
MICROCRYSTALLINE HYDROXYAPATITE
CALCIUM



Коротка інформація з безпеки Osteopro®. Дієчна добавка «ОСТЕОПРО®» / «OSTEOPRO®». Склад: 1 таблетка містить: активний інгредієнт: мікрокристалічний гідроксипатитний комплекс MCHa™ (MCH-Cal™) – 1000 мг (mg), вітамін K₂ (менаквінон-7) – 25 мкг (µg), вітамін D₃ (колекальциферол) – 12,5 мкг (µg) (500 ІОМ (IU)); допоміжні речовини: наповнювачі: целюлоза мікрокристалічна, Copragel® (гідроксипропілцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза), антистатичний агент: магній стеарат. MCHa™ (MCH-Cal™) – вміщує 250 мг (mg) протеїну (колагену) тваринного походження та несполучених пептидів, у тому числі інсулінорозчинний фактор росту I та II типу (IGF1 – 0,285 мкг (µg), IGF2 – 0,17 мкг (µg)), трансформуючий ростовий фактор бета (TGF-β – 0,0275 мкг (µg)), остеокальцин – 604 мкг (µg) та 670 мкг (µg) гідроксипатиту кальцію (в тому числі 250 мг (mg) кальцію, 125 мг (mg) фосфору, 4 мг (mg) магнію, 64 мкг (µg) цинку, 3,9 мкг (µg) заліза та 1,4 мкг (µg) бору)*. *Типовий усереднений вміст компонентів. Без ГМО. OSTEOPRO® (OSTEOPRO®) – кальцієво-фосфорний комплекс з вітамінами D₃ та K₂, що містить спеціальну сполучку – мікрокристалічний гідроксипатитний комплекс MCHa™ (MCH-Cal™), також відомий як осейн-гідроксипатитний комплекс, та є активним регулятором кальцієво-фосфорного обміну. Спосіб застосування та рекомендована добова доза. При переломах: з першого дня перелому і протягом 14 днів рекомендовано вживати по 1 таблетці на добу, запиваючи невеликою кількістю питної води, бажано під час прийому їжі. З 15-го дня рекомендовано перейти на вживання по 2 таблетки на добу (в 2 прийоми), запиваючи невеликою кількістю питної води. Бажано під час прийому їжі. Для поліпшення ковтання таблетки можна розжувати. За рекомендацією лікаря рекомендована добова доза може бути збільшена. Курс застосування визначається лікарем індивідуально. Мінімально рекомендований курс застосування становить 1 місяць. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. При інших станах з метою регуляції кальцієво-фосфорного обміну, при дефіциті кальцію в організмі, остеопорозі: вживати дорослим по 2-4 таблетки на добу (в 2 прийоми), запиваючи невеликою кількістю питної води, бажано під час прийому їжі. Для поліпшення ковтання таблетки можна розжувати. За рекомендацією лікаря рекомендована добова доза може бути збільшена. Курс застосування визначається лікарем індивідуально. Мінімально рекомендований курс застосування становить 1 місяць. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. OSTEOPRO® (OSTEOPRO®) не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Важливо дотримуватися правил різноманітного, збалансованого харчування та здорового способу життя. Протипоказання: індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, гіперкальціємія, гіперкальцієвія, сечокам'яна хвороба, кальциноз тканин, тяжкі порушення функцій нирок, гіперпроліферативні процеси, гіпервітаміноз вітаміну D. Форма випуску: таблетки масою 1,5 ± 0,75 % по 30 або 60 таблеток у банці, упаковані в картонну коробку. Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці за температури від 4 °C до 25 °C у сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці. Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: Др. Густав Кляйн ГмБХ & Ко. КГ, Німеччина, Штайнфельд 3, 77736 Целль ам Хармерсбах/ Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG, Germany, Steinfeld 3, 77736 Zell am Harmersbach; тел.: +49 783563550 Розробник технології виготовлення MCHa™ (MCH-Cal™) та постачальник активних інгредієнтів: Байткі Біосайенсес, підрозділ ФармаЗен Лімітед, 320 Порт Хілз роуд, Хілсборо 8022, Крайстчерч, Нова Зеландія / Waitaki Biosciences a division of PharmaZen Limited, 320 Port Hills Rd, Hillsborough 8022, Christchurch, New Zealand.

Переклад літератури:

1. Григор'єва Н.В. Оцінка впливу остеогенного комплексу OSTEOPRO® на показники вертебрального більшого синдрому, якості життя, мінеральної щільності кісткової тканини і маркерів її метаболізму в осіб з низькою мінеральною щільністю кісткової тканини УДК 616.71-007.234-009.7-08:615.275:612.75

2. Науково-експертна оцінка дієтної добавки «ОСТЕОПРО®». Текст етикетування. Дієтна добавка «ОСТЕОПРО®» / «OSTEOPRO®»

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (видавничі). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «А «ПРО-ФАРМА», ТОВ «А «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування OSTEOPRO® іншим, ніж це зазначено в тексті маркування/етикетування. Перед застосуванням OSTEOPRO®, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикетування.

©2023 ТОВ «А «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені.

Якщо у вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «А «ПРО-ФАРМА», ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua.

Матеріал затверджено: 04.2023

Матеріал приданий до: 31.03.2025

УДК 612.66+611.018.4

Стан кісткової тканини в осіб літнього віку: що варто пам'ятати?

На думку експертів ВООЗ, у рейтингу основних медико-соціальних проблем сучасності остеопороз посідає третє місце після захворювань серцево-судинної системи і цукрового діабету. Високою є частота і тяжкість ускладнень остеопорозу, серед яких найбільше значення мають малотравматичні переломи кісток, зокрема компресійні переломи тіл хребців, шийки стегнової кістки й дистального відділу кісток передпліччя. Ці ускладнення призводять до інвалідизації і часто — до передчасної смерті хворих від супутніх порушень з боку серцево-судинної та дихальної систем. За даними ВООЗ, майже у 25 % жінок віком молодше за 65 років в анамнезі є компресійні переломи хребців, а у 20 % — переломи кісток передпліччя. Крім того, у хворих на остеопороз підвищується ризик малотравматичних (спонтанних) переломів хребта і променевої кістки (32 і 15,6 % відповідно). Останніми десятиріччями проблема остеопорозу набула особливого медико-соціального значення у зв'язку зі значним постарінням населення високорозвинених країн світу і відповідним збільшенням кількості жінок у клімактеричному періоді.

24 квітня 2023 року відбулася конференція «Біль у спині: консенсус з ведення пацієнтів. Презентація першого в Україні консенсусу з болю в спині 2023», на якій професор, доктор медичних наук, президент Асоціації остеопорозу України Наталія Вікторівна Григор'єва запропонували до уваги учасників заходу свою доповідь «Стан кісткової тканини в осіб літнього віку: що варто пам'ятати?».

Кісткова тканина постійно оновлюється протягом усього життя. У процесі життєдіяльності існують періоди, коли відбувається формування кістки, у які переважають процеси її моделювання і формування піку кісткової маси, і періоди, коли відбувається втрата кісткової тканини, що починається у віці після 45–50 років. Вона переважає в жінок після настання менопаузи, коли відзначається максимальна швидкість втрати кісткової тканини. Тому остеопороз вважається «жіночою епідемією».

За визначенням ВООЗ, остеопороз — це системне захворювання скелета, що характеризується низькою кістковою масою і погіршенням мікроархітекtonіки кісткової тканини з подальшим збільшенням крихкості кісток і ризику переломів. У 1994 році на основі показ-

ників двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА) уперше були узгоджені критерії для встановлення діагнозу остеопорозу, які й сьогодні використовують у клінічній практиці:

— у нормі мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) знаходиться в межах 1 SD порівняно з референтною вибіркою молодих осіб, а показник T становить $-1,0$ чи вище;

— про остеопенію говорять, коли МЩКТ є нижчою на $1,0-2,5$ SD, ніж показники референтної вибірки молодих осіб, показник T — між $-1,0$ і $-2,5$;

— для остеопорозу характерно, що МЩКТ на $2,5$ SD нижче, ніж показники референтної вибірки молодих осіб, а показник T дорівнює $-2,5$ або є нижчим;

— для вираженого чи встановленого остеопорозу МЩКТ і T-показник мають такі самі цифри і має місце один перелом чи більше.

Збільшений ризик остеопоротичних переломів є основним проявом остеопорозу. Найбільш клінічно значущими і життєзагрозливими як у жінок, так і в чоловіків є переломи стегнової кістки. Але переломи тіл хребців зустрічаються набагато частіше, і саме вони визначають збільшення кількості больових синдромів у спині й погіршення якості життя пацієнтів, що потребує зваженого підходу до менеджменту остеопорозу.

Переломи внаслідок остеопорозу — це не тільки факт у житті конкретної людини, але й збільшення ризику летальності. Якщо раніше існувала думка, що збільшення смертності асоційоване з переломами проксимального відділу стегнової кістки, то в даний час відомо, що переломи тіл хребців також призводять до збільшення показників летальності. Так, за результатами дослідження FIT (Fracture Intervention Trial) за участю 6459 постменопаузальних жінок віком 55–81 рік (спостереження в середньому тривало 3,8 року), при переломах стегнової кістки відносний ризик смерті становив 6,68 (95% довірчий інтервал (ДІ): 3,08–14,52), тоді як при переломах тіл хребців — 8,64 (95% ДІ: 4,45–16,74). І саме це визначає клінічне і медико-соціальне значення такого захворювання, як остеопороз.

Остеопоротичні переломи також збільшують ризик подальших переломів, що продемонстровано в багатьох дослідженнях. У Reykjavik study за участю 18 872 осіб було продемонстровано, що ризик повторного пе-

релому протягом першого року є вищим більше ніж у 2,5 раза. У другому дослідженні показано, що в пацієнтів з переломами стегнової кістки ризик контралатерального остеопоротичного перелому протягом 1 року становить 55,7 %. Крім того, серед локальних і системних чинників наявність остеопорозу визначає незадовільний прогноз у пацієнтів з переломами і, звичайно, сприяє порушенню їх консолидації. І це диктує необхідність своєчасного призначення лікування таким пацієнтам, що буде поліпшувати подальший прогноз захворювання.

Золотим стандартом для визначення МЩКТ є ДРА. У рекомендаціях ISCD (The International Society for Clinical Densitometry) підкреслюється, що остеопороз у жінок у постменопаузі й у чоловіків віком 50 років і старше за допомогою вищезазначеного методу може бути діагностований, якщо показник T поперекового відділу хребта, стегнової кістки або її шийки становить $-2,5$ SD або менше. Вимірювання МЩКТ передпліччя проводиться у випадках, коли неможливе вимірювання чи інтерпретація МЩКТ стегнової кістки і/або хребта, при гіперпаратиреозі та в осіб з вираженим ожирінням. У пременопаузальних жінок і чоловіків, молодших за 50 років, повинен використовуватись показник Z, а не T. Це також важливо в дітей. Показник Z $-2,0$ SD або нижче визначається як «нижчий від очікуваного діапазону в даному віці», а Z вище $-2,0$ SD знаходиться «в межах очікуваного діапазону для даного віку».

Не будь-яке зниження МЩКТ є остеопорозом. Зниження МЩКТ також можливе при остеомаліції — порушенні мінералізації кісткової тканини зі збереженням її маси, що викликане порушенням метаболізму або дефіцитом вітаміну D. При остеопорозі найчастіше страждають проксимальний відділ плечової та стегнової кісток, хребці, кістки передпліччя. При остеомаліції поширені переломи ребра, клубової, лобкової кістки, плато великої гомілкової кістки й метатарзальної кістки. Також при остеопорозі й остеомаліції відрізняються лікувальні стратегії. При остеопорозі рекомендоване призначення біфосфонатів, тоді як при остеомаліції — ні.

При низькій МЩКТ, пов'язаній з дефіцитом вітаміну D, відбувається зміна лабораторних показників. Як правило, відзначається зниження кальцію та фосфору, 25(OH)D, підвищення рівня паратгормону й лужної фосфатази, зниження рівня фактору росту фіброblastів 23 (FGF-23). Усе це дозволяє запідозрити остеомаліцію й призначити правильне лікування без використання антиостеопоротичних препаратів.

Показаннями для фармакологічного лікування, відповідно до рекомендацій міжнародних товариств з остеопорозу, є його наявність згідно з даними ДРА (T = $-2,5$ або Z = $-2,0$), низкоенергетичний перелом стегнової кістки чи хребця, високий ризик переломів згідно з опитувальником FRAX + низька МЩКТ (остеопенія). Однак, незважаючи на призначення тих або інших препаратів, підґрунтям будь-якої стратегії є забезпечення організму трьома компонентами — кальцієм, протейнами і вітаміном D, які необхідні для збереження кісткової тканини протягом усього життя.

Для профілактики й лікування остеопорозу Міжнародна асоціація остеопорозу рекомендує щоденний прийом приблизно 1000 мг/день кальцію, 800 МО вітаміну D і 1 г/кг маси тіла білка. Американська асоціація ревматологів з метою профілактики й лікування глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу в пацієнтів, які отримують преднізолон у дозі $\geq 2,5$ мг/д протягом 3 місяців, рекомендує оптимізацію споживання кальцію (1000–1200 мг/д) і вітаміну D (600–800 МО/д), модифікацію способу життя (збалансована дієта, підтримання маси тіла в рекомендованому діапазоні, припинення паління, регулярні вправи, обмеження вживання алкоголю).

Міжнародною асоціацією остеопорозу рекомендовані такі рівні споживання кальцію: для дітей 1–3 років — 700 мг/д, 4–8 років — 1000 мг/д, 9–13 років — 1300 мг/д; для жінок віком 19–50 років — 1000 мг/д, у постменопаузі (51+) — 1200 мг/д, при вагітності/лактації у віці 14–18 років — 1300 мг/д, при вагітності/лактації у віці 19–50 років — 1000 мг/д; для чоловіків 19–70 років — 1000 мг/д, віком 70 років і старше — 1200 мг/д.

Однак, незважаючи на ці рекомендації, рівень споживання кальцію у світі недостатній. Так, дослідження E.M. Balk et al. (2017), яке було проведено в країнах Азії, Африки, Південної і Північної Америки та Європи, показало, що рівень споживання кальцію в країнах Азії становить 180–500 мг/д, в Африці та Південній Америці — 400–700 мг/д. Опитування, яке було проведено в 74 країнах світу, виявило найнижчий рівень споживання кальцію в Непалі — 175 мг/д, найвищий рівень — в Ісландії — 1233 мг/д. Рівень кальцію в найбільш густонаселених країнах світу — у Китаї, Індонезії та Індії — становив 338, 342, 429 мг/д відповідно. Це, на жаль, низький рівень, що накладає негативний відбиток на ефективність лікування пацієнтів з остеопорозом.

Слід відзначити, що така ж невтішна ситуація щодо споживання кальцію простежується і в Україні. У власному дослідженні за участю 1518 осіб молодого та літнього віку, як жінок, так і чоловіків, нами було продемонстровано, що, незважаючи на 20 років постійних закликів про необхідність достатньої кількості кальцію і вітаміну D в раціоні харчування, ці показники й досі низькі.

Разом з тим результати численних досліджень і метааналізів свідчать про те, що призначення кальцію та вітаміну D є вирішальною стратегією в профілактиці переломів. У метааналізі DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials), що включав 7 рандомізованих досліджень і 68 517 осіб, середній вік яких був 70 років (47–107), було доведено, що використання лише вітаміну D не призводило до позитивних ефектів щодо профілактики переломів, тоді як комбіноване призначення кальцію та вітаміну D значуще знижувало ризик остеопоротичних переломів.

У систематичному огляді P. Yao et al. (2019) було продемонстровано, що за результатами 11 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), які включали 34 243 особи, призначення лише вітаміну D (400–30 000 МО/р)

не призводило до зниження загального ризику переломів (RR = 1,06; 95% ДІ: 0,98–1,14), перелому стегнової кістки (RR = 1,14; 95% ДІ: 0,98–1,32). Проте за результатами 6 РКД (n = 49 282), у яких призначались комбіновані добавки кальцію та вітаміну D (1000–1200 мг/д Ca + 400–800 МО вітаміну D), було виявлено загальне зниження ризику переломів на 6 % (RR = 0,94; 95% ДІ: 0,89–0,99), перелому стегнової кістки — на 16 % (RR 0,84; 95% ДІ: 0,72–0,97).

У метааналізі J.W. Niaves et al. (1998) вивчали вплив елементарного кальцію та кальцію в комбінації з кальцитоніном на кісткову тканину в жінок у постменопаузальному періоді. У 2 РКД жінки віком 55 років щоденно вживали 627 мг кальцитоніну, в 11 РКД — кальцитонін у комбінації з кальцієм (рівень вживання кальцію — 1466 мг/д) протягом 2 років. Автори цього метааналізу дійшли висновку, що комбіноване призначення вищезгаданих сполук має вірогідно більший вплив на кісткову тканину, ніж монотерапія кальцитоніном.

В іншому дослідженні (Nakamura Y. et al., 2017) було продемонстровано, що призначення пацієнтам з остеопорозом деносумабу на тлі адекватного супутнього прийому кальцію та вітаміну D дає кращий ефект — підвищення МЩКТ стегнової кістки й хребта, зниження рівня ПТГ і лужної фосфатази, ніж використання тільки деносумабу.

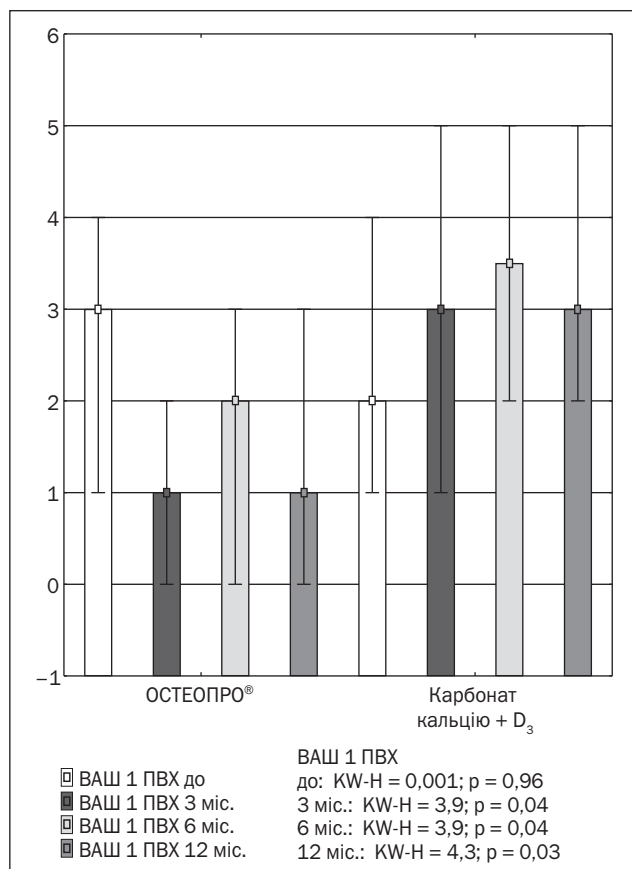


Рисунок 1. Динаміка вертебрального синдрому (за ВАШ) при прийомі ОСТЕОПРО® і карбонату кальцію + D₃. Вірогідне зменшення від вихідного рівня через 3, 6 і 12 міс. в основній групі на відміну від контролю

На сьогодні на фармацевтичному ринку України існує спеціальний остеогенний кальцієвий комплекс III покоління на основі гідроксіапатиту з вмістом фосфору, факторів росту і спеціальних мікроелементів, вітаміну D₃ і K₂ — ОСТЕОПРО® (PRO-PHARMA).

ОСТЕОПРО® призначають дорослим пацієнтам з метою регуляції кальцієво-фосфорного обміну при дефіциті кальцію в організмі, остеопорозі і для поліпшення росту кісток при переломах. Рекомендована доза становить 2–4 таблетки на добу у 2 прийоми.

1 таблетка ОСТЕОПРО® містить мікрокристалічний гідроксіапатитний комплекс MCH-CaI™ — 1000 мг, вітамін K₂ — 25 мкг, вітамін D₃ (холекальциферол) — 12,5 мкг. MCH-CaI™ включає 250 мг протеїнів (колаген I типу і неколагенові пептиди, зокрема інсуліноподібний фактор росту I і II типу (IGF1 — 0,285 мкг, IGF2 — 0,17 мкг), трансформуючий фактор росту бета (TGF-β — 0,0275 мкг), остеокальцин — 604 мкг і 670 мг гідроксіапатиту кальцію (у тому числі 250 мг кальцію, 125 мг фосфору, 4 мг магнію, 64 мкг цинку, 3,9 мкг заліза і 1,4 мкг бору).

Гідроксіапатитний комплекс MCH-CaI™ є активним регулятором кальцієво-фосфорного обміну, причому кальцій і фосфор знаходяться в оптимальному спів-

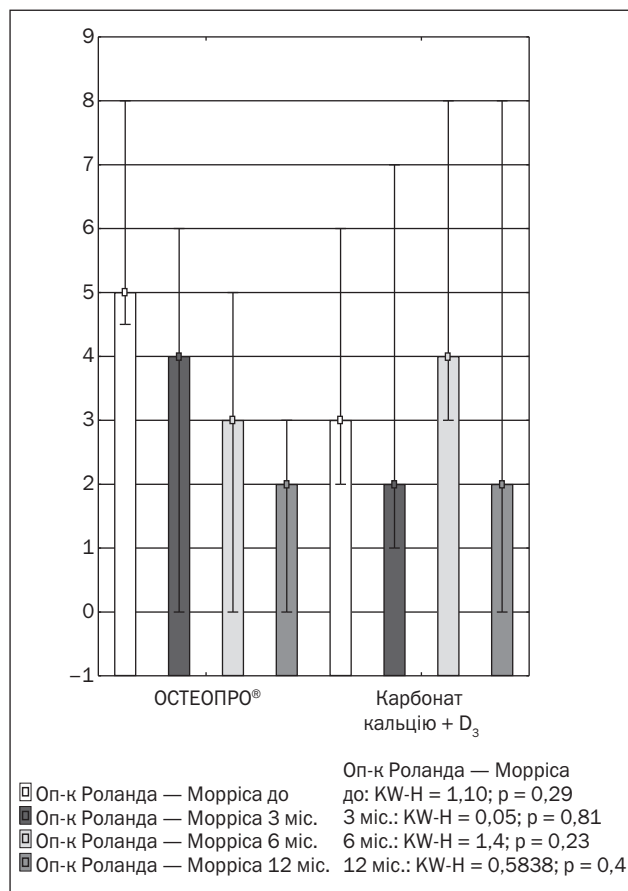


Рисунок 2. Динаміка показників життєдіяльності (за опитувальником Роланда — Морріса) при прийомі ОСТЕОПРО® і карбонату кальцію + D₃. Вірогідне зменшення від вихідного рівня через 3, 6 і 12 міс. в основній групі на відміну від контролю

відношенні 2 : 1. Фактори росту в складі ОСТЕОПРО® здатні впливати на синтез колагену та інших білків кісткової тканини, а також активувати проліферацію і дозрівання остеобластів, що забезпечує формування матриксу кісткової тканини. Наявність двох форм випуску ОСТЕОПРО® — по 30 та 60 таблеток в упаковці — поліпшує прихильність пацієнтів.

У дослідженні J.H. O’Keefe et al. (2016) було виявлено, що гідроксіапатит кальцію порівняно з кальцію глюконатом має доведений вплив на кортикальну кісткову тканину. У роботі M. Bristow et al. (2014) показано, що призначення мікрокристалічного гідроксіапатиту з високим вмістом остеокальцину дозволяє уникнути піків гіперкальціємії, які спостерігаються під час прийому звичайних кальцієвих комплексів (цитрат/карбонат кальцію через 8 год).

У нашому власному дослідженні була проведена оцінка впливу остеогенного комплексу ОСТЕОПРО® порівняно з комбінацією карбонат кальцію + вітамін D₃ на показники вертебрального болювого синдрому, якості життя, МЩКТ і маркерів її метаболізму в пацієнтів з остеопенією.

У дослідженні взяли участь 40 пацієнтів з низькою МЩКТ, які залежно від терапії були розподілені на дві групи: основну (n = 20), яка отримувала остеогенний гідроксіапатитний комплекс ОСТЕОПРО® по 1 таблет-

ці 3 рази на добу, і контрольну (n = 20), яка використовувала 1000 мг карбонату кальцію/800 МО D₃ на добу протягом 12 місяців.

Результати дослідження показали позитивну динаміку вертебрального синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), поліпшення показників життєдіяльності за опитувальником Роланда — Морріса і якості життя за EURO-QL-5D при призначенні ОСТЕОПРО® на відміну від осіб, які використовували карбонат кальцію + вітамін D₃ (рис. 1–3).

Також вивчали показники МЩКТ поперекового відділу хребта і стегнової кістки за умови призначення

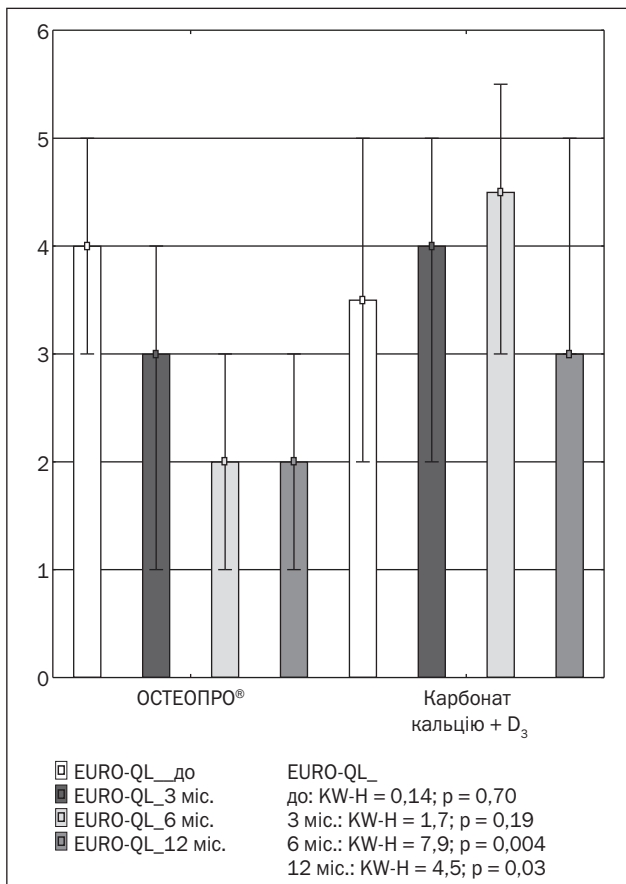


Рисунок 3. Динаміка показників якості життя (за EURO-QL-5D) при прийомі ОСТЕОПРО® і карбонату кальцію + D₃. Вірогідне зменшення від вихідного рівня через 3, 6 і 12 міс. в основній групі на відміну від контролю

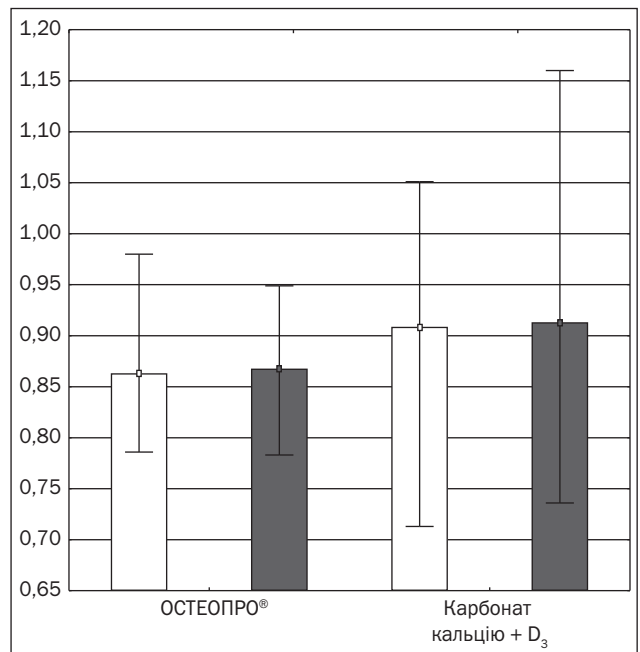


Рисунок 4. Динаміка МЩКТ поперекового відділу хребта на тлі прийому ОСТЕОПРО® і карбонату кальцію + D₃

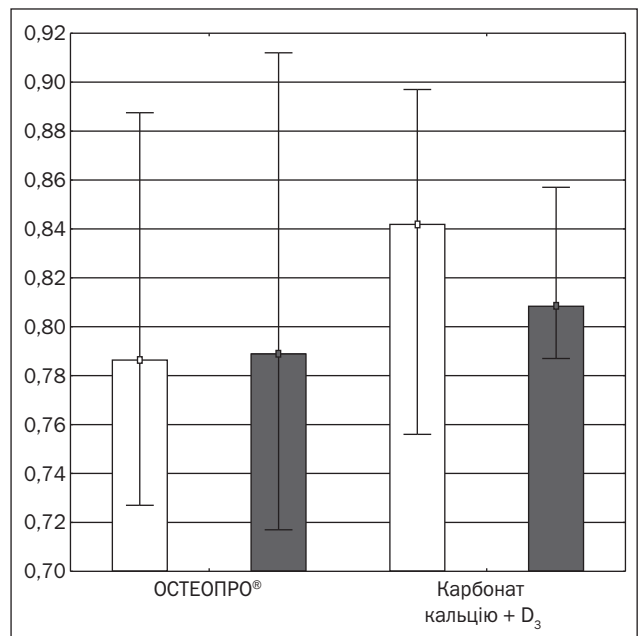


Рисунок 5. Динаміка МЩКТ стегнової кістки при прийомі ОСТЕОПРО® і карбонату кальцію + D₃

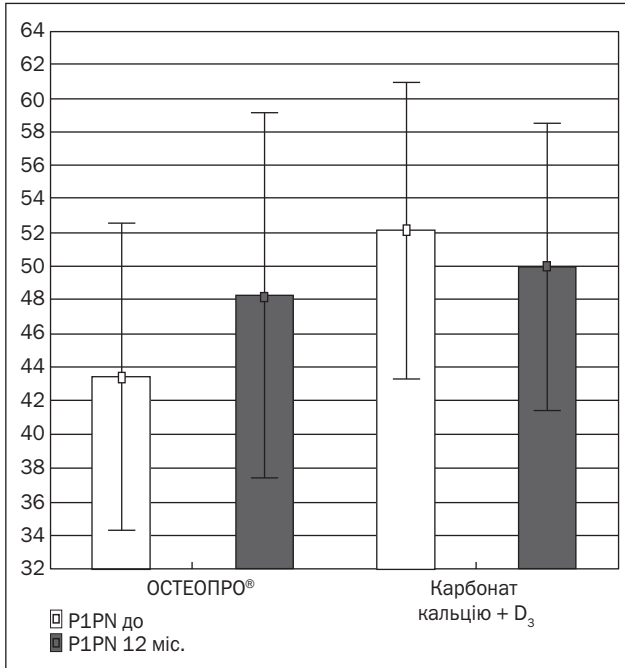


Рисунок 6. Вірогідне збільшення P1NP у групі прийому ОСТЕОПРО® ($t = 2,60$; $p = 0,026$)

ОСТЕОПРО® і карбонату кальцію + D₃. Було виявлено, що обидві стратегії використання кальцію та вітаміну D забезпечують стабілізацію і відсутність прогресуючої втрати кісткової тканини (рис. 4, 5).

Крім того, надзвичайно цікавими були результати, присвячені біохімічним маркерам кісткового ремоделювання. На тлі 12-місячного прийому ОСТЕОПРО® відбулось вірогідне збільшення показника N-термінального пропептиду проколагену I типу (PINP), $t = -2,60$; $p = 0,026$, а в контрольній групі — вірогідне зменшення β-термінального телопептиду колагену I типу (β-СТх), $t = -2,44$; $p = 0,037$ (рис. 6, 7).

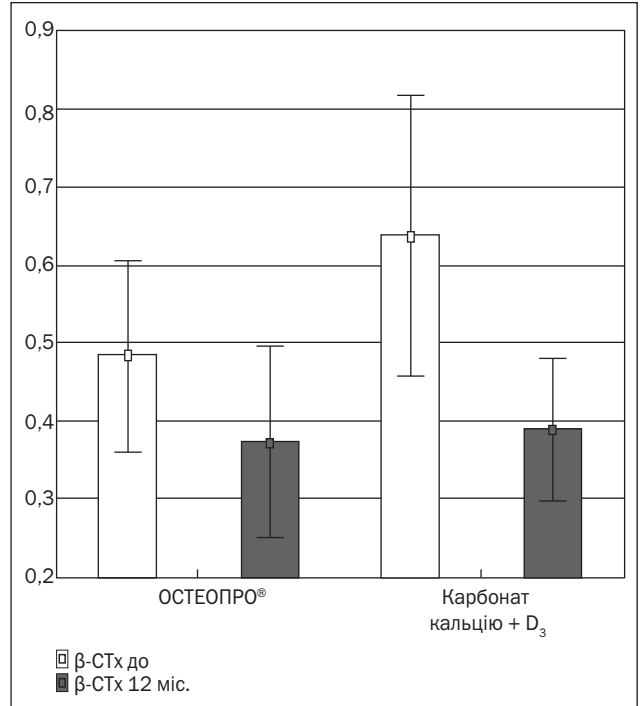


Рисунок 7. Вірогідне зменшення βСТ-х у контрольній групі ($t = 2,44$; $p = 0,037$)

І це зрозуміло, оскільки на тлі прийому ростових факторів можна отримувати додаткові переваги, призначаючи остеогенний комплекс ОСТЕОПРО®.

Отже, згідно із сучасними настановами й клінічним досвідом, ключовим заходом профілактики й лікування остеопенії, остеопорозу та його ускладнень є підтримка вмісту кальцію та вітаміну D у межах норми в усіх груп населення. З цією метою призначається остеогенний комплекс ОСТЕОПРО®, який зменшує вертебральний больовий синдром, поліпшує МЦКТ і якість життя пацієнтів.

Підготувала Тетяна Чистик ■

O.I. Nishkumay¹, Mike K.S. Chan², Yu.I. Nalapko², H.V. Mostbauer¹, O.O. Alekseenko¹, O.D. Nikitin¹, I.A. Kordubailo¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²European Wellness Academy, Edenkoben, Germany

Osteoporosis, arterial calcification, and kidney stone disease: modern anti-aging modalities (literature review)

Abstract. Background. The problem of osteoporosis as well as a cardiovascular disease remains one of the leading in the statistics of morbidity and mortality due to the aging of the population throughout the world. Recent publications accentuate the new viewpoint to an association of this statistic with the mechanism of the “calcium paradox”. These processes can have common risk factors when endothelial cells of different organs have been modified to osteoblasts-like bone cells and become intensive capture calcium crystals. This pathological process results in bone and vessel fragility and nephrocalcinosis. This pathogenesis is complex and common but not fully understood mechanisms. **The purpose** was to analyze the current literature data on reasons and molecular mechanisms of bone remodeling and vascular calcification according to a literature review over the past 5 years. **Materials and methods.** An analytical review of literature data was conducted using the information analysis of Medline (PubMed), Web of Science and Scopus databases, Google Scholar, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) for 2018–2023 using the keywords “osteoporosis”, “atherosclerosis”, “vascular calcification”, “stem cells”, “exosomes”, “kidney stones diseases”. **Results.** The literature analysis underlines the multiplay pathogenetic mechanisms as common lifestyle risk factors (calcium and vitamin D, K₂ deficiency smoking), as an osteosarcopenia, immunoaging, and stem cell senescence. **Conclusions.** In order to solve the problem prevention of the “calcium paradox”, it is necessary to access the correction of multiple mechanisms: calcium and vitamin D, K₂ deficiency, reasons causing secondary hyperparathyroidism, falling, osteosarcopenia, immunoaging, and senescence of stem cells, microRNA and exosomes. A new understanding of the problem opens up opportunities for influencing all the known links and new perspectives of treatment.

Keywords: arterial calcification; osteoporosis; osteopontin; stem cells; exosomes; kidney stone disease

Introduction

Osteoporosis remains one of the leading causes in the statistics of morbidity and mortality due to the aging of the population throughout the world [1]. A progressive decrease in bone mineral density (BMD) is more typical for postmenopausal women [2]. Men aged 65 years and older also have a decreased BMD. However, in recent years there has also been an increase in cases of secondary osteoporosis due to the influence of concomitant pathologies and drugs on the state of bone tissue. For example, COVID-19, rheumatic diseases, etc. were associated with the intake of glucocorticoids and other drugs [3]. Another problem of poor compliance in the prevention and treatment of osteo-

porosis is the inadequate intake of calcium supplements and calcium-containing foods. According to statistics, many such patients have calcium and vitamin D deficiency [4]. The problem of insufficient calcium intake is exacerbated by the fear of both patients and doctors of the possible side effect of calcium preparations, such as vascular calcification (VC), and the occurrence of urolithiasis. Indeed, the aging of the body is accompanied not only by the fragility of the bones but also by a decrease in the elasticity of blood vessels. Increased vascular stiffness is one of the factors of poor cardiovascular prognosis as well as the progression of chronic kidney disease in the presence of urolithiasis [5]. Unfortunately, both morbidity and mortality due to cardiovascular

diseases (CVD) are progressively increasing [6]. Recent publications increasingly point to an association between bone loss and vascular calcification [7–9].

Thus, understanding the reasons, including molecular mechanisms of the occurrence of pathological extraosseous calcification is very important for the prevention of both bone mineral density and cardiovascular and renal diseases.

The purpose was to analyze the current literature data on reasons and molecular mechanisms of bone remodeling and vascular calcification according to a literature review over the past 5 years.

Materials and methods

An analytical review of literature data was conducted using the information analysis of Medline (PubMed), Web of Science and Scopus databases, Google Scholar, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) for 2018–2023 using the key words “osteoporosis”, “atherosclerosis”, “vascular calcification”, “stem cells”, “exosomes”, “kidney stone disease”.

Risk factors for osteoporosis and vascular calcification

The risk factors for osteoporosis and vascular calcification are very similar. **Aging** is a common cause that leads to loss of bone density, and degenerative changes in valves and blood vessels. Bone tissue aging begins with the mechanisms of senescence of stem cells. That is why an impaired capability of osteogenic differentiation, senescence of mesenchymal stem cells (MSCs), genetic (expression of osteoporosis-associated genes runt-related transcription factor 2 (RUNX2), lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5), collagen type 1 alpha 1) and microenvironment imbalance and disordered immunoregulation also promote OP [10]. As markers of vascular aging, both medial and intimal calcification as a progression of atherosclerosis (plaque calcification) should be noticed. Perhaps, taking into account the simultaneous aging of both bone tissue and the vascular wall, there are common pathogenetic links. Observational studies reported an association between vitamin D deficiency and OP risk, hypertension, atherosclerosis, and heart failure [11]. That is why fracture prevention and improvement of vascular elasticity can be achieved by vitamin D correction [12]. In general, scientists study the mechanism of simultaneous aging of bones and blood vessels in order to prevent the deterioration of two pathogenetic processes by the minimal amount of drugs.

The goal of **cardiovascular risk prevention** is to minimize the occurrence of myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death by assessment of the patient’s risk factors [13].

However, in the prevention of osteoporosis, the most important thing is the **prevention of fractures**, and not just the increase in bone mineral density. Statistical data show that the presence of a fracture of the radius increases the risk of subsequent fractures by 2 times, while vertebral fractures by 5 times, and the neck of the femur in 2 times increases the risk of death. Therefore, prevention of falls is the prominent goal. Bone fractures lead to immobilization of patients,

which also complicates the clinical course of cardiovascular pathology. It leads to pulmonary embolism, progression of heart failure, and eventually death [14, 15].

The increased risk of falls, especially in the elderly, may be caused by several reasons. One of them is a decrease in the strength and amount of muscle mass, the so-called sarcopenia [16]. It is also important to decline cognitive and mental functions. In total, it increases the risk of falls and consequently, the risk of fractures. Another important risk factor for fractures is increased bone fragility. It may be due to a decrease in both bone mineral density and bone mineralization and its quality [17]. Bone mineralization is greatly influenced by both calcium and vitamin D deficiency. Both mechanisms may be associated with the development of hyperparathyroidism. Also, hyperparathyroidism, both primary and secondary, contributes to progressive vascular calcification [18].

Genetic predisposition is an important unmodified risk factor for both osteoporosis and CVD. Therefore, when interviewing the patient, we have to pay attention both to the history of fractures in relatives (especially the femoral neck), and past heart attacks and strokes [19, 20].

Insufficient intake of calcium and vitamin D. As mentioned above, low calcium intake is the basis for bone density deficiency. Numerous studies confirm an increase in vascular calcification due to the occurrence of secondary hyperparathyroidism as a cause of calcium and vitamin D deficiency [21–23]. Some observational and clinical trials of calcium supplementation have suggested to be potential for cardiovascular harm. Therefore, calcium supplementation is used cautiously, striving for recommended intake of calcium predominantly from food sources. Currently, the available evidence demonstrates that vitamin D and calcium supplements are not harmful to cardiovascular health [24]. Based on the results of a recent meta-analysis conducted in 2010, 15 studies showed that calcium supplementation without vitamin D was associated with an increased risk of myocardial infarction (relative risk (RR) = 1.27; 95% confidential interval (CI): 1.01–1.59; $p = 0.038$). A non-significant increase in the risk of stroke was also found (RR = 1.20; 95% CI: 0.96–1.50; $p = 0.11$), early death (RR = 1.18; 95% CI 1.00–1.39; $p = 0.057$) and global risk of death (hazard ratio = 1.09; 95% CI 0.96–1.23; $p = 0.18$). But, it should be noted that in 13 of these 15 studies, calcium preparations were used as monotherapy compared with the placebo group. Only one study compared calcium monotherapy with combination therapy (calcium and vitamin D). This does not give grounds to extrapolate the results of a study on calcium monotherapy to its combined intake with vitamin D [25].

Estrogen deficiency is the main cause of postmenopausal osteoporosis in women since normal estrogen levels have a protective effect on the cycle and speed of bone remodeling [26]. A normal level of estrogen is also a protection against the development of atherosclerotic damage to the intima of the arteries [27]. It is a well-known fact that a fertile woman is less susceptible to the development of cardiovascular disease. In menopause, the CVD incidence reaches the same level as men due to dyslipidemia [28]. However, taking into

account the cardiovascular risk, hormone replacement therapy (HRT) in menopause is recommended in case of significant severity of menopausal syndrome with a low risk of venous thromboembolism. According to the recommendations of the International Menopause Society 2016, HRT is indicated taking into account the patient's age and/or time after menopause, the presence of comorbidities. HRT, which is recognized on time, can reduce all-cause mortality and cardiovascular disease. Even more than other methods of primary prevention of cardiovascular diseases, such as lipid-lowering therapy. Complications associated with HRT are rare in this case (< 10 events/10,000 women), and are comparable with other medications. Hormone replacement therapy is a sex-specific and time-dependent primary CVD prevention therapy that concomitantly reduces all-cause mortality, as well as other aging-related diseases with assessment of risk. And prevention strategies must be personalized [29, 30].

Smoking, alcohol abuse, obesity, sedentary lifestyle are common risk factors for both osteoporosis and cardiovascular disease, with increased osteoclasts activity and a rise the myocardial infarction. Stroke also occurs due to endothelial dysfunction [31–34].

Male gender and **hypertension** are known risk factors for coronary events and death. Although studies have recently been published that an increase in blood pressure is associated with a decrease in BMD [35, 36].

Thus, the association of bone fragility and vascular calcification can be called the “calcium paradox” [37]. Understanding the reasons for the loss of calcium compounds by bone tissue and their increased uptake and accumulation by endothelial cells and vascular media is the actual problem. Since the interruption of the activation pathways of this process can contribute to both improving the condition of bone tissue, and elasticity and blood vessels. What we need to know in this complex mechanism?

First of all, we should understand the principles for diagnosing osteoporosis. It is based on the evaluation of the T-score by X-ray absorptiometry of BMD of lumbar vertebrae and the femoral necks. According to the World Health Organization (WHO) definition, menopausal women, men aged more the 65 years old with a T-score less than -2.5 standard deviation (SD) value are diagnosed as having OP. T-score of -1 to -2.5 SD of the value is categorized as having osteopenia. Normal BMD is evaluated in T-score more than -1 SD. Also, the WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) is considered to be efficient in estimating the risk of fracture [38].

The pathogenesis of OP is based on the decreased bone density as a result of the imbalance between the bone formation by osteoblasts and bone resorption due to osteoclast over-activity. As a result, the bone becomes brittle due to decreased mineral density. Also, the degree of mineralization of the bone is of great importance. This process is largely affected by calcium and vitamin D deficiency, as well as secondary hyperparathyroidism, which occurs as a consequence. Impaired mineralization also leads to reduced bone quality. This can be determined using the densitometry (trabecular bone score) [39]. However, the trigger for the viola-

tion of the structure and quality of bone tissue construction, as well as aging, can be due to the senescence of the mesenchymal stem cells.

The bone life starts from the osteogenic differentiation of MSCs, while the multipotent bone marrow stem cell is able to differentiate into osteoblasts, adipocytes, myocytes, or chondrocytes under the influence of a large number of immune intra- and extracellular regulators. Activation of factors such as RUNX2, and osterix, promote the osteoblasts proliferation of MSCs. The antagonist of osteoblast formation is peroxisome proliferator-activated receptor gamma. Such activation can shift osteogenesis to adipocyte formation. It is known that the main senescence of the osteogenic differentiation capacity of MSCs, which is one of the reasons for osteoporosis is the increasing activity of adipogenesis. The bone morphogenetic protein 2 (BMP) signaling pathway is generally acknowledged to play an important role in regulating the adipogenic and osteogenic differentiation of MSCs in the direction of osteoblast formation. Production of the type I collagen-deficient extracellular matrix also causes adipogenic differentiation [40].

The osteoclasts formation occurs from another precursor — hematopoietic stem cells — monocytes and macrophages. One of the ways of osteoclastogenesis starts with osteoblasts expression of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) [41]. Being banded with its receptor, osteoprotegerin (OPG) as the natural inhibitor of RANKL reduces the osteoclasts activity. OPG is synthesized in various organs, including bones, heart, arteries, lungs, kidneys, and intestine. OPG binds with a soluble substrate of RANKL and prevents the formation of osteoclasts and bone resorption by inhibiting the interaction of RANKL-RANK receptors [42]. OPG inhibits the extensive calcifications of the aortic, carotid, femoral, mesenteric, hepatic, and renal arteries induced by treatment with warfarin or toxic doses of vitamin D [43]. Patients with osteoporosis, as with vascular calcification, have a lower OPG/RANKL ratio [44].

The mechanisms of vascular calcification

Regarding VC, it must be clarified that there are 3 main types: intimal calcification (most common for atherosclerotic damage), medial (kidney disease, hyperparathyroidism), and valvular calcification. Each species has its own pathogenic mechanisms of development and disease. For example, intimal calcification is more characteristic of an atherosclerotic process. Medial is typical for chronic kidney disease and hyperparathyroidism. Valve calcification is due to common factors, which we will discuss below [45].

Arterial stiffness increases during senescence [46] and in various pathological conditions, including obesity, diabetes, smoking, and dyslipidemia [47]. It reflects the health of the cardiovascular system. Increased stiffness of arteries contributes to hypertension, especially its isolated form, which is characterized by an increase in pulse pressure. Also, the increase in arterial stiffness reduces the coronary perfusion pressure and increases the afterload of the left ventricle, contributing to its remodeling and dysfunction [48]. Finally, high pulse pressure deteriorates the microcirculation of target organs, such as the kidneys and brain, while the paren-

chyma of such organs is exposed to high blood pressure and mechanical stress [49].

The main reason for vascular calcification, as well as the reason for OP development, is the imbalance between calcification inhibitors and their promoters. Calcification promoters activation are RANKL, Wnt ways, mitochondrial dysfunction, hyperparathyroidism, vitamin D and calcium deficiency, hypercalcemia, genes RUNX2, and low-density lipoproteins (LDL). Also, the VC can be induced due to decreases activity of calcification inhibitors, like Wnt inhibitor, osteopontin (OPN), OPG, fetuine, high-density lipoproteins (HDL), Klotho, BMP, fibroblast growth factor (FGF), matrix Gla protein (MGP), etc. [50, 51].

Inflammation plays an important role in various mechanisms of pathological calcification, as for vascular calcification so for kidney stones (KS) formation. One of the common mechanisms of VC, KS, and OP can be immune system influence through the activation of pro-inflammatory cytokines IL6, IL8, and OPG/RANK/RANKL system [52]. Chronic inflammation inducts stems to macrophages activation and provides osteoblastic transformation of vascular cells, including smooth muscle cells (SMCs) by tumor necrosis factor α and nuclear factor kappa B (an amplifier of the light chain of activated B cells) to activate the atherosclerosis development [53]. These mechanisms by which lipoproteins are taken up by MSCs mediate phenotypic switches toward the development of atherosclerosis and intimal calcification in the final stage [54]. The mechanism of interaction between low-density lipoproteins, which are pro-atherogenic lipids, and the Wnt/ β -catenin calcification signaling pathway is known.

The Wnt/ β -catenin is an intracellular signaling pathway that plays a key role in bone formation, regulating osteoblast activity. The phenomenon of vascular calcification means the conversion of the vascular smooth muscle cells (VSMCs) to an “osteoblast-like” phenotype when the process of mineralization takes place in the vessel [55]. Activation of Wnt/ β -catenin pathway based on the Wnt ligand binding with their receptors, frizzled and LRP5/6 inactivating the glycogen synthase kinase 3 stabilizes β -catenin in the cytoplasm making possible their translocation into the nucleus and initiate the transcription of bone-forming genes. This regulates the pre-osteoblast differentiation through RUNX2 or/and OX induction. Inhibitors are able to block the Wnt/ β -catenin pathway and decrease the osteoblast differentiation and activity, which will lead to loss of bone density.

The relationship between bone fragility and LDL was also proven in the experimental study. Hypercholesterolemia increased the fragility of the bones of experimental animals due to the disruption of mineralization processes [56].

A new receptor has recently been identified that can activate the “calcium paradox”. It is the RANKL-receptors leucine-rich repeat-containing G-protein-receptor 4 (LGR4), also called G-protein-coupled receptor (GPR) 48. It is provided through RANKL-driven inhibition of osteoclastogenesis and the promotion of vascular calcification [57]. This receptor overexpression leads to increased responsibility for high parathyroid hormone (PTH) in uremic rats. *In vitro*, the silencing of the LGR4 gene in VSMCs was capable to

prevent PTH-induced vascular calcification without changes in RANKL and OPG expression [58].

Metabolic disturbances in parathyroid hormone are also important in the pathological vascular calcification. Also, parathyroid hormone, phosphorus (P), calcium (Ca), FGF23, calcidiol, calcitriol and Klotho are involved in the processes of pathological calcification. This occurs through interaction with the RANK/RANKL/OPG system and Wnt/ β -catenin. It is more typical in chronic kidney disease (CKD) [59].

Parathyroid hormone has an osteoblasts potential effect. The elevated level of PTH inhibits sclerostin and other Wnt/ β -catenin pathway inhibitors. It also has a direct inhibitory effect on the Wnt/ β -catenin pathway in osteoblasts through the induction of DKK (Wnt inhibitor Dickkopf protein) [60–62]. In particular, DKK3 is released by “stressed” tubular epithelial cells; DKK3 drives kidney fibrosis and is associated with a short-term risk of CKD progression and acute kidney injury. Thus, targeting the Wnt- β -catenin pathway might represent a promising therapeutic strategy in kidney injury and associated complications [63]. The effect of sclerostin on vascular calcification is controversial. Some studies show that its decrease is associated with an increase in calcification. Others — that with a decrease in its fraction isolated from the vessels, calcification also increases. A meta-analysis of randomized controlled trials found that the new osteoporosis drug romosozumab, which is an antibody that blocks sclerostin, does not significantly increase the risk of serious cardiovascular events (RR = 1.14; 95% CI: 0.83–1.57; $p = 0.54$) or cardiovascular death (RR = 0.92; 95% CI: 0.53–1.59; $p = 0.71$) [64].

The soluble Klotho is the antagonist of Wnt/ β -catenin pathway activation through proteins interactions between him and extracellular activators of the Wnt/ β -catenin pathway. In CKD, the loss of kidney function causes the reduction of renal Klotho gene expression. As Klotho depresses renal calcitriol production, its reduction could influence osteodystrophy in CKD patients, acting through the complex PTH-calcitriol-FGF23 axis modulating through a direct protein-protein mechanism. The interaction between the vitamin D receptor and β -catenin promotes the VC [65]. This mechanism is possibly related to vitamin D metabolism abnormality. It is known that vitamin D deficiency is an important risk factor for the development of not only metabolic diseases of bone tissue, but also hypertension, obesity, diabetes, and its additional intake can significantly reduce the frequency of heart attacks — vascular events [66]. The key link of these processes is probably the violation of the formation of the active metabolite of vitamin D. The kidneys are the target organs in hypertension. And when they are damaged, the synthesis of 1α -hydroxylase, the enzyme that helps 25-hydroxycholecalciferol ($25(\text{OH})\text{D}_3$, calcidiol) in the kidneys is transformed into the active form of vitamin D_3 — 1,25 dihydroxycholecalciferol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, calcitriol — D-hormone) is destroyed [67].

Due to a deficiency of D-hormone, hypocalcemia develops. It leads to the development of secondary hyperparathyroidism, increasing the rate of bone tissue resorption. This increases the release of calcium from the depot and increases its absorption in the intestine and its entry into the

vessels. This mechanism provokes atherocalcinosis, as a kidney stone disease [68].

There is another mechanism for the formation of kidney stones. It involves OPN. Osteopontin mainly presents in the descending limb cells of the loop of Henle, in the papillary surface epithelium of the calyx. The trigger for OPN expression and stone formation is hyperoxaluria. After deposition of calcium oxalate crystals, OPN expression can be detected also in proximal tubules [69]. Osteopontin is a proinflammatory chemokine of the monocyte family (Kleinman et al., 1995). Damage to kidney cells produces the release of large amounts of OPN. It activates monocyte chemotaxis in the kidney and induces monocyte macrophages to differentiate into the pro-inflammatory M1 phenotype, leading to renal fibrosis. This is one of the many pathological mechanisms of nephrolithiasis. It is based on Randall's theory of plaque formation (calcified plaques that form on the surface of the renal papilla). This happens at the base of the thin legs of the loop of Henle on the surface of the renal papilla [70]. In experimental animal studies, crystal deposition in the kidney has been associated with oxidative stress, activation of inflammation, and increased expression of OPN molecules [71]. OPN is a secreted extracellular matrix protein, that contains a calcium-binding domain and multiple phosphate sites. In acute and chronic inflammatory cytokine signals through integrin and CD44 receptors. It is very interesting different forecasts. For example, in an acute increase, it can attenuate vascular calcification, and promote postischemic neovascularization. In contrast, chronic increases in OPN are clinically associated with an increased risk for a major adverse cardiovascular event. That is why OPN expression is a strong predictor of cardiovascular disease independent of traditional risk factors [72]. Recent data have shown that only phosphorylated OPN can inhibit vascular calcification and promotes dissolution in cultured human vascular smooth muscle cells VSMCs. Moreover, in the absence of OPN, electrostatic repulsion and probably protein alignment increase. The distance between the filaments becomes larger and this leads to a decrease in stability and destruction. Recently, the influence of oxidized LDL in the promotion of proliferation and migration of human coronary artery SMCs via upregulation of OPN and matrix metalloproteinases was revealed [73].

Ectopic calcification is also associated with impaired metabolism of two vitamin K-dependent proteins: osteocalcin (bone Gla protein) and Gla matrix protein (MGP). Osteocalcin and MGP are highly expressed in skeletal tissue. Osteocalcin is specifically expressed by osteoblasts. MGP is expressed in chondrocytes, as well as in vascular smooth muscle cells and epithelial cells [74]. Thus, increased expression of osteocalcin is a negative regulator of bone formation, while MGP has been shown to be an inhibitor of tissue calcification.

Vitamin K belongs to the group of fat-soluble vitamins. In 1929, it was discovered by the Danish biochemist Henrik Dam as a food component necessary for blood clotting [75]. Vitamin K comes in two forms — vitamin K₁ and K₂ [76]. Previously, vitamin K was best known for its key role in blood clotting. In recent decades, many different physiological functions have been discovered. Vitamin K has been

found to play a significant role in cell growth and proliferation, apoptosis, oxidative stress, inflammation, and calcification. Vitamin K deficiency is linked to increased risk of cancer and heart disease [77]. Surprisingly, however, a recent study suggests that increased intake of vitamin K₂ may be associated with an increased risk of breast cancer and mortality in breast cancer patients [78].

The three forms of vitamin K differ inside chains and share a common naphthoquinone group. Vitamin K₃ does not have a hydrocarbon side chain and is therefore water soluble. In contrast, vitamins K₁ and K₂ carry hydrocarbon side chains that form a hydrophobic molecule. In addition, the side chain of vitamin K₂ can vary in the number of isoprenyl residues and hence in length. The classification of vitamin K₂ includes the designation for the number of isoprenyl residues, MK-n, where n denotes the amount [79]. Vitamin K₁ is found in green vegetables, including kale, spinach, and broccoli. Vitamin K₂ is found in meat, dairy products, and fermented soybeans [80].

Fat-soluble vitamin K exists in three different forms: vitamin K₁ (phylloquinone), vitamin K₂ (menaquinone), and vitamin K₃ (menadiolone) [81]. Vitamins K₁ and K₂ are compounds of natural origin, while vitamin K₃ is of artificial origin. Vitamins K₁ and K₂ are the main forms of human nutrition. Vitamin K₃, on the other hand, is only used in animal nutrition due to its relatively high toxicity. In the human body, vitamin K₁ is mainly found in the liver and is involved in the synthesis of blood coagulation proteins. Vitamin K₂ has a wider use in body systems.

The role of vitamin K in blood clotting is better known. It is due to its ability to act as a cofactor for the enzyme γ -glutamyl carboxylase (GGCX) [82].

This enzyme catalyzes the γ -carboxylation of glutamic acid (Glu) residues in vitamin K-dependent proteins. The consequence of this is the formation of γ -carboxyglutamic acid (Gla). This conversion promotes the binding of Ca²⁺, which is essential for blood clotting properties. Once taken up by the cell, vitamin K binds to the endoplasmic reticulum, where it acts as a cofactor for the carboxylation of GGCX. Prior to this, the dietary quinone form of vitamin K is reduced to the hydroquinone form by vitamin K reductase. GGCX-VitK then γ -carboxylates the glutamic acid residues of the Gla proteins, while vitamin K is converted to its epoxide form. Finally, vitamin K epoxide reductase reduces vitamin K to its quinone form. After conversion, vitamin K is involved in osteoblast differentiation and inhibits osteoclast differentiation, stimulates OPG expression, and inhibits RANKL expression [83].

However, the activation pathway of these numerous mechanisms of vascular calcification remains unclear. The possible significant influence of extracellular vesicles on the processes of activation of the dominant pathway of vascular calcification is being discussed more and more often.

Last recent publications very often mention the great role of exosomes in the pathogenesis and treatment of senescence bone cells that cause OP. Exosomes the extracellular vesicles (EVs) are the new theory of OP development. EVs are secreted by SCs and play an important role in cell-cell communication [84]. Besides the inhibition of the inflammatory response and

promoting vascularization, EVs have been found to promote bone formation by repairing the function of impaired which are similar to the effects of MSC transplantation. The duplex functions of bone-related cells-derived exosomes in OP. Exosomes secreted by osteoblasts and mesenchymal stem cells have bilateral effects in promoting and suppressing OP. Exosomes derived from myocytes and vascular endothelial cells mainly inhibit the process of OP [85].

Exosomes are nanovesicles 30–120 nm in size. They have been identified in many cell types, including stem cells. Their main function is to carry out effective intracellular communications. Exosomes deliver biologically active miRNAs, proteins, lipids, and other signaling molecules to recipient cells. Exosomes help cells communicate with each other, maintain cellular/tissue homeostasis, and respond to pathological stress. They regulate cell survival, cell proliferation and cell death. Thus, exosomes regulate biology and cell repair processes [86]. MicroRNAs that carry exosomes can influence resorption and bone formation. Exosomes can be detected by specific markers, such as CD63, CD81, and CD9 [87]. Some exosomes like tRF-25, tRF-38, and tRF-18 can be used for the diagnosis as biomarkers of osteoporosis [88].

The main mechanism of vascular calcification is the ability of endothelial cells to differentiate into osteoblast-like cells. They express transcription factors for osteoblastic differentiation and bone matrix proteins that help store calcium. Some cells may also differentiate into osteoclast-like cells. Some MSCs or precursors and macrophages have these properties. Thus, reducing the number of cells with a blast-like phenotype and increasing the number of cells that remove excess calcium may be a strategy for vascular calcification cell therapy [89, 90].

A decrease in MGP and fetuin-A increases the formation of calcified exosomes. The protein-lipid complex, which consists of phosphatidylserine and annexin, transforms exosomes into foci of calcification. These foci serve as sites for the start of calcium deposition. The deposition of calcium minerals is facilitated by their interaction with elastic proteins and collagen fibers in the matrix of endothelial cells [91]. Exosomes clean cells of excess calcium. This protects them from intracellular calcium overload. Over time, the activity of calcification inhibitors decreases [92]. An increase in the level of phosphates and calcium stimulates the release VSMCs of exosomes. The level of sphingomyelin phosphodiesterase 3 is also elevated. Some studies show that the first focus of calcification, which is formed by exosomes, is located near collagen and elastin fibers [93]. Recently, iron-based phosphate binders have been proposed in advanced CKD to treat hyperphosphatemia. Iron arrests further high phosphorus-induced calcium deposition through an anti-apoptotic action and the induction of autophagy on established calcified VSMC [94]. Studies have shown that exosomes are involved in vascular calcification, miRNA transport, and oxidative stress response [95].

Some studies have shown that exosomes can transport microRNAs (miRNAs) and proteins from various cells to GMCS. There are different miRNA profiles that are involved in coronary artery calcification [96]. Especially were increased miR-199b-3p, miR-27b3p, miR-130a-3p, miR-221-3p,

and miR-24-3p in patients with asymptomatic carotid artery stenosis progression [97]. Known the promoters of VC, as miRNA-221, miRNA-222, miRNA-762, miRNA-714, miRNA-712, and miRNA-210 [70]. Conversely, several miRNAs are involved as calcification inhibitors, including miRNA-26, miRNA-30, miRNA-125b, and miRNA-204 [98].

A randomized study showed that sodium thiosulfate did not prevent the progression of abdominal aortic calcification, however, it had a positive effect on the process of calcification of the iliac arteries and heart valves [99, 100].

This evidence shows the possibility of treating calcification by exosome loading of substances that can reduce calcification [101–103]. For example, melatonin can reduce VC and aging through exosomal miR-204/miR-211 [104].

Conclusions

Thus, the pathogenesis of osteoporosis, vascular calcification, and nephrocalcinosis are complex common but not fully understood mechanisms. These processes can have common risk factors when endothelial cells in different organs have been modified to osteoblast-like bone cells and become intensive capture calcium crystals. In order to solve the problem prevention of the “calcium paradox” it is necessary to access whole multiple mechanisms: calcium and vitamin D, K₂ deficiency, reasons for secondary hyperparathyroidism, immuno-aging as senescence of stem cells, and influence microRNA and exosomes. A new understanding of the problem opens up opportunities for influencing all the known links and new perspectives of treatment.

References

1. Montero-Odasso M.M., Kamkar N., Pieruccini-Faria F. et al. Evaluation of Clinical Practice Guidelines on Fall Prevention and Management for Older Adults: A Systematic Review. *JAMA Netw. Open.* 2021. 4(12). e2138911. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.38911.
2. Reid I.R. A broader strategy for osteoporosis interventions. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020. 16(6). 333-339. doi: 10.1038/s41574-020-0339-7.
3. Adami G., Rahn E.J., Saag K.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: from clinical trials to clinical practice. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2019. 11. 1759720X19876468. doi: 10.1177/1759720X19876468.
4. Ling Y., Xu F., Xia X. et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: an updated meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2021. 40(11). 5531-5537. doi: 10.1016/j.clnu.2021.09.031.
5. Zanolini L., Lentini P., Briet M. et al. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. 30(6). 918-928. doi: 10.1681/ASN.2019020117.
6. Teo K.K., Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Can. J. Cardiol.* 2021. 37(5). 733-743. doi: 10.1016/j.cjca.2021.02.009.
7. García-Gómez M.C., Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: a shared scenario. *Osteoporosis y calcificación vascular: un escenario compartido.* *Clin. Invest. Arterioscler.* 2020. 32(1). 33-42. doi: 10.1016/j.arteri.2019.03.008.

8. Wang Z.X., Luo Z.W., Li F.X. et al. Aged bone matrix-derived extracellular vesicles as a messenger for calcification paradox. *Nat. Commun.* 2022. 13(1). 1453. doi: 10.1038/s41467-022-29191-x.
9. Sutton N.R., Malhotra R., St Hilaire C. et al. Molecular Mechanisms of Vascular Health: Insights From Vascular Aging and Calcification. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2023. 43(1). 15-29. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317332.
10. Komori T. Regulation of skeletal development by the Runx family of transcription factors. *J. Cell. Biochem.* 2005. 95(3). 445-453. doi: 10.1002/jcb.20420.
11. Latic N., Erben R.G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21(18). 6483. doi: 10.3390/ijms21186483.
12. De la Guía-Galipienso F., Martínez-Ferran M., Vallecillo N., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F., Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin. Nutr.* 2021. 40(5). 2946-2957. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025.
13. Biffi A., Fernando F., Palermi S. et al. Cardiovascular disease prevention in the worksite: where are we? *Int. J. Cardiol.* 2022. 368. 104-107. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.08.026.
14. Guzon-Illescas O., Perez Fernandez E., Crespi Villarías N. et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J. Orthop. Surg. Res.* 2019. 14(1). 203. doi: 10.1186/s13018-019-1226-6.
15. Katsanos S., Sioutis S., Reppas L. et al. What do hip fracture patients die from? *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2023. 33(4). 751-757. doi: 10.1007/s00590-022-03250-x.
16. Cruz-Jentoft A.J., Sayer A.A. Sarcopenia. *Lancet.* 2019. 393(10191). 2636-2646. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9.
17. Migliorini F., Giorgino R., Hildebrand F. et al. Fragility Fractures: Risk Factors and Management in the Elderly. *Medicina (Kaunas)*. 2021. 57(10). 1119. doi: 10.3390/medicina57101119.
18. Shoji T., Nakatani S., Kabata D. et al. Comparative Effects of Etelcalcetide and Maxacalcitol on Serum Calcification Propensity in Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021. 16(4). 599-612. doi: 10.2215/CJN.16601020.
19. Trajanoska K., Rivadeneira F. The genetic architecture of osteoporosis and fracture risk. *Bone.* 2019. 126. 2-10. doi: 10.1016/j.bone.2019.04.005.
20. Tada H., Fujino N., Hayashi K., Kawashiri M.A., Takamura M. Human genetics and its impact on cardiovascular disease. *J. Cardiol.* 2022. 79(2). 233-239. doi: 10.1016/j.jicc.2021.09.005.
21. Cosentino N., Campodonico J., Milazzo V. et al. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Nutrients.* 2021. 13(10). 3603. doi: 10.3390/nu13103603.
22. Reiss A.B., Miyawaki N., Moon J. et al. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: inter-relationships and controversies. *Atherosclerosis.* 2018. 278. 49-59. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.046.
23. Gracia-Marco L. Calcium, Vitamin D, and Health. *Nutrients.* 2020. 12(2). 416. doi: 10.3390/nu12020416.
24. Michos E.D., Cainzos-Achirica M., Heravi A.S., Appel L.J. Vitamin D, Calcium Supplements, and Implications for Cardiovascular Health: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021. 77(4). 437-449. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.617.
25. Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A. et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010. 341. c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691.
26. Cheng C.H., Chen L.R., Chen K.H. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(3). 1376. doi: 10.3390/ijms23031376.
27. Cherukuri L., Kinnering A., Birudaraju D. et al. Coronary artery calcium and bone mineral density by serial CTA: does menopausal hormone therapy modify the association? *Clin. Imaging.* 2022. 90. 26-31. doi: 10.1016/j.clinimag.2022.06.023.
28. Burte C., Lejeune H., Faix A. et al. Practical recommendations for the management of testosterone deficiency. *Prog. Urol.* 2021. 31(8-9). 458-476. doi: 10.1016/j.purol.2020.09.026 (in French).
29. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016. 19(2). 109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
30. Hodis H.N., Mack W.J. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Reduction of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease: It Is About Time and Timing. *Cancer J.* 2022. 28(3). 208-223. doi: 10.1097/PPO.0000000000000591.
31. Banjabi A.A., Kurunthachalam K., Kumosani T.A., Abulnaja K.O., Al-Malki A.L., Moselhy S.S. Serum heavy metals of passive smoker females and its correlation to bone biomarkers and risk of osteoporosis. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2022. 29(5). 6943-6948. doi: 10.1007/s11356-021-16186-2.
32. Bernabe-Ortiz A., Carrillo-Larco R.M. Second-hand smoking, hypertension and cardiovascular risk: findings from Peru. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021. 21(1). 576. doi: 10.1186/s12872-021-02410-x.
33. Craig W.J., Mangels A.R., Fresán U. et al. The Safe and Effective Use of Plant-Based Diets with Guidelines for Health Professionals. *Nutrients.* 2021. 13(11). 4144. doi: 10.3390/nu13114144.
34. Le Daré B., Lagente V., Gicquel T. Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects. *Drug Metab. Rev.* 2019. 51(4). 545-561. doi: 10.1080/03602532.2019.1679169.
35. He F.J., Tan M., Ma Y., MacGregor G.A. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. 75(6). 632-647. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.055.
36. Al-Hariri M., Aldhafery B. Association of Hypertension and Lipid Profile with Osteoporosis. *Scientifica (Cairo)*. 2020. 2020. 7075815. doi: 10.1155/2020/7075815.
37. Chen Y., Zhao X., Wu H. Arterial Stiffness: A Focus on Vascular Calcification and Its Link to Bone Mineraliza-

- tion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020. 40(5). 1078-1093. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.313131.
38. Kanis J.A., Norton N., Harvey N.C. et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch. Osteoporos.* 2021. 16(1). 82. doi: 10.1007/s11657-020-00871-9.
39. Shevroja E., Cafarelli F.P., Guglielmi G., Hans D. DXA parameters, Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Mineral Density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis. *Endocrine.* 2021. 74(1). 20-28. doi: 10.1007/s12020-021-02806-x.
40. Jiang Y., Zhang P., Zhang X., Lv L., Zhou Y. Advances in mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of osteoporosis. *Cell. Prolif.* 2021. 54(1). e12956. doi: 10.1111/cpr.12956.
41. McDonald M.M., Khoo W.H., Ng P.Y. et al. Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption. *Cell.* 2021. 184(5). 1330-1347.e13. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.002.
42. Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J. Bone Miner. Metab.* 2021. 39(1). 2-11. doi: 10.1007/s00774-020-01175-1.
43. Carrillo-López N., Martínez-Arias L., Fernández-Villabrille S. et al. Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ β -Catenin Systems in CKD Bone and Cardiovascular Disorders. *Calcif. Tissue Int.* 2021. 108(4). 439-451. doi: 10.1007/s00223-020-00803-2.
44. Dalle Carbonare L., Valenti M.T., Zanatta M., Donatelli L., Lo Cascio V. Circulating mesenchymal stem cells with abnormal osteogenic differentiation in patients with osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2009. 60(11). 3356-3365. doi: 10.1002/art.24884.
45. Woodward H.J., Zhu D., Hadoke P.W.F., MacRae V.E. Regulatory Role of Sex Hormones in Cardiovascular Calcification. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22(9). 4620. doi: 10.3390/ijms22094620.
46. Boutouyrie P., Chowienczyk P., Humphrey J.D., Mitchell G.F. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ. Res.* 2021. 128(7). 864-886. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
47. Farah B.Q., Cucato G.G., Andrade-Lima A. et al. Impact of hypertension on arterial stiffness and cardiac autonomic modulation in patients with peripheral artery disease: a cross-sectional study. *Einstein (Sao Paulo).* 2021. 19. eA06100. doi: 10.31744/einstein_journal/2021AO6100.
48. Miyoshi T., Ito H. Arterial stiffness in health and disease: the role of cardio-ankle vascular index. *J. Cardiol.* 2021. 78(6). 493-501. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.07.011.
49. Mancusi C., Lembo M., Manzi M.V., Basile C., Fucile I., Morisco C. From Structural to Functional Hypertension Mediated Target Organ Damage — A Long Way to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J. Clin. Med.* 2022. 11(18). 5377. doi: 10.3390/jcm11185377.
50. Cannata-Andía J.B., Carrillo-López N., Messina O.D. et al. Pathophysiology of Vascular Calcification and Bone Loss: Linked Disorders of Ageing? *Nutrients.* 2021. 13(11). 3835. doi: 10.3390/nu13113835.
51. Tóth A., Balogh E., Jeney V. Regulation of Vascular Calcification by Reactive Oxygen Species. *Antioxidants (Basel).* 2020. 9(10). 963. doi: 10.3390/antiox9100963.
52. Alesutan I., Henze L.A., Boehme B. et al. Periostin Augments Vascular Smooth Muscle Cell Calcification via β -Catenin Signaling. *Biomolecules.* 2022. 12(8). 1157. doi: 10.3390/biom12081157.
53. Chellan B., Sutton N.R., Hofmann Bowman M.A. S100/RAGE-Mediated Inflammation and Modified Cholesterol Lipoproteins as Mediators of Osteoblastic Differentiation of Vascular Smooth Muscle Cells. *Front. Cardiovasc. Med.* 2018. 5. 163. doi: 10.3389/fcvm.2018.00163.
54. Torzewski M. Enzymatically modified LDL, atherosclerosis and beyond: paving the way to acceptance. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2018. 23(7). 1257-1271. doi: 10.2741/4642.
55. Rashdan N.A., Sim A.M., Cui L. et al. Osteocalcin Regulates Arterial Calcification Via Altered Wnt Signaling and Glucose Metabolism. *J. Bone Miner. Res.* 2020. 35(2). 357-367. doi: 10.1002/jbmr.3888.
56. Luzin V.I., Ivanova L.N., Nishkumaj O.I., Goroshko S.A. Osobennosti prochnosti kostej u belyh krysh starcheskogo vozrasta, poluchavshih dietu s povyshennym soderzhanijem holesterina. *Problemi osteologii.* 2003. 7(3-4). 23-25 (in russian).
57. Luo J., Yang Z., Ma Y. et al. LGR4 is a receptor for RANKL and negatively regulates osteoclast differentiation and bone resorption. *Nat. Med.* 2016. 22(5). 539-546. doi: 10.1038/nm.4076.
58. Carrillo-López N., Martínez-Arias L., Alonso-Montes C. et al. The receptor activator of nuclear factor κ B ligand receptor leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 4 contributes to parathyroid hormone-induced vascular calcification. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021. 36(4). 618-631. doi: 10.1093/ndt/gfaa290.
59. Almquist M., Isaksson E., Clyne N. The treatment of renal hyperparathyroidism. *Endocr. Relat. Cancer.* 2020. 27(1). R21-R34. doi: 10.1530/ERC-19-0284.
60. Carrillo-López N., Panizo S., Alonso-Montes C. et al. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016. 90(1). 77-89. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.024.
61. Carrillo-López N., Panizo S., Alonso-Montes C. et al. High-serum phosphate and parathyroid hormone distinctly regulate bone loss and vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019. 34(6). 934-941. doi: 10.1093/ndt/gfy287.
62. Tanaka S., Matsumoto T. Sclerostin: from bench to bedside. *J. Bone Miner. Metab.* 2021. 39(3). 332-340. doi: 10.1007/s00774-020-01176-0.
63. Schunk S.J., Floege J., Fliser D., Speer T. WNT- β -catenin signalling — a versatile player in kidney injury and repair. *Nat. Rev. Nephrol.* 2021. 17(3). 172-184. doi: 10.1038/s41581-020-00343-w.
64. Gollidge J., Thanigaimani S. Role of Sclerostin in Cardiovascular Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2022. 42(7). e187-e202. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317635.
65. Liu K.H., Fu J., Zhou N. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Prevents Epithelial-Mesenchymal Transition of HMrSV5 Human Peritoneal Mesothelial Cells by Inhibiting Histone Deacetylase 3 (HDAC3) and Increasing Vitamin D

- Receptor (VDR) Expression Through the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Med. Sci. Monit.* 2019. 25. 5892-5902. doi: 10.12659/MSM.916313.
66. Melguizo-Rodríguez L., Costela-Ruiz V.J., García-Recio E., De Luna-Bertos E., Ruiz C., Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2021. 13(3). 830. doi: 10.3390/nu13030830.
67. Chen T.K., Knicely D.H., Grams M.E. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA.* 2019. 322(13). 1294-1304. doi: 10.1001/jama.2019.14745.
68. Islam A.K., Holt S., Reisch J., Nwariaku F., Antonelli J., Maalouf N.M. What Predicts Recurrent Kidney Stone after Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism? *J. Am. Coll. Surg.* 2020. 231(1). 74-82. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.04.015.
69. Jia Q., Huang Z., Wang G. et al. Osteopontin: an important protein in the formation of kidney stones. *Front. Pharmacol.* 2022. 13. 1036423. doi: 10.3389/fphar.2022.1036423.
70. Wang Z., Zhang Y., Zhang J., Deng Q., Liang H. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2021. 48(2). 149. doi: 10.3892/ijmm.2021.4982.
71. Yang Y., Hong S., Wang Q., Wang S., Xun Y. Exosome-mediated crosstalk between epithelial cells amplifies the cell injury cascade in CaOx stone formation. *J. Biol. Eng.* 2023. 17(1). 16. doi: 10.1186/s13036-023-00324-0.
72. Lok Z.S.Y., Lyle A.N. Osteopontin in Vascular Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019. 39(4). 613-622. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311577.
73. Bailey S., Sroga G.E., Hoac B. et al. The role of extracellular matrix phosphorylation on energy dissipation in bone. *eLife.* 2020. 9. e58184. doi: 10.7554/eLife.58184.
74. Cao S., Li X., Feng T. et al. Hirudin promotes proliferation and osteogenic differentiation of HBMSCs via activation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP)/protein kinase-G (PKG) signaling pathway. *Bioengineered.* 2022. 13(3). 6061-6069. doi: 10.1080/21655979.2021.2008697.
75. Stock M., Schett G. Vitamin K-Dependent Proteins in Skeletal Development and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22. 9328. doi: 10.3390/ijms22179328.
76. Halder M., Petsophonsakul P., Akbulut A.C. et al. Vitamin K: Double Bonds beyond Coagulation Insights into Differences between Vitamin K₁ and K₂ in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(4). 896. doi: 10.3390/ijms20040896.
77. Jadhav N., Ajaonkar S., Saha P. et al. Molecular Pathways and Roles for Vitamin K₂₋₇ as a Health-Beneficial Nutraceutical: Challenges and Opportunities. *Front. Pharmacol.* 2022. 13. 896920. doi: 10.3389/fphar.2022.896920.
78. Narvaez C.J., Bak M.J., Salman N., Welsh J. Vitamin K₂ enhances the tumor suppressive effects of 1,25(OH)₂D₃ in triple negative breast cancer cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2023. 231. 106307. doi: 10.1016/j.jsbmb.2023.106307.
79. Merra G., Dominici F., Gualtieri P. et al. Role of vitamin K₂ in bone-vascular crosstalk. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2022. doi: 10.1024/0300-9831/a000761.
80. Akbulut A.C., Pavlic A., Petsophonsakul P. et al. Vitamin K₂ Needs an RDI Separate from Vitamin K₁. *Nutrients.* 2020. 12(6). 1852. doi: 10.3390/nu12061852.
81. Mladěnka P., Macáková K., Kujovská Krčmová L. et al. Vitamin K — sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutr. Rev.* 2022. 80(4). 677-698. doi: 10.1093/nutrit/nuab061.
82. Fusaro M., Cianciolo G., Evenepoel P., Schurgers L., Plebani M. Vitamin K in CKD Bone Disorders. *Calcif. Tissue Int.* 2021. 108(4). 476-485. doi: 10.1007/s00223-020-00792-2.
83. Ma H., Zhang B.L., Liu B.Y. et al. Vitamin K₂-Dependent GGCX and MGP Are Required for Homeostatic Calcium Regulation of Sperm Maturation. *iScience.* 2019. 14. 210-225. doi: 10.1016/j.isci.2019.03.030.
84. Liang X., Ding Y., Zhang Y., Tse H.F., Lian Q. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell. Transplant.* 2014. 23(9). 1045-1059. doi: 10.3727/096368913X667709.
85. Yang Z., Zhang W., Ren X., Tu C., Li Z. Exosomes: A Friend or Foe for Osteoporotic Fracture? *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021. 12. 679914. doi: 10.3389/fendo.2021.679914.
86. Yu H., Wang Z. Cardiomyocyte-Derived Exosomes: Biological Functions and Potential Therapeutic Implications. *Front. Physiol.* 2019. 10. 1049. doi: 10.3389/fphys.2019.01049.
87. Qin Z., Liao R., Xiong Y. et al. A narrative review of exosomes in vascular calcification. *Ann. Transl. Med.* 2021. 9(7). 579. doi: 10.21037/atm-20-7355.
88. Huang G., Zhao Q., Li W. et al. Exosomes: a new option for osteoporosis treatment. *Medicine (Baltimore).* 2022. 101(52). e32402. doi: 10.1097/MD.00000000000032402.
89. Jiang W., Zhang Z., Li Y. et al. The Cell Origin and Role of Osteoclastogenesis and Osteoblastogenesis in Vascular Calcification. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. 8. 639740. doi: 10.3389/fcvm.2021.639740.
90. Huang J., Xu Y., Wang Y. et al. Advances in the Study of Exosomes as Drug Delivery Systems for Bone-Related Diseases. *Pharmaceutics.* 2023. 15(1). 220. doi: 10.3390/pharmaceutics15010220.
91. Pavlic A., Bahram Sangani N., Kerins J., Nicolaes G., Schurgers L., Reutelingsperger C. Vascular Smooth Muscle Cell Neutral Sphingomyelinase 2 in the Release of Exosomes and Vascular Calcification. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(16). 9178. doi: 10.3390/ijms23169178.
92. Bommanavar S., Hosmani J., Togoo R.A. et al. Role of matrix vesicles and crystal ghosts in bio-mineralization. *J. Bone Miner. Metab.* 2020. 38(6). 759-764. doi: 10.1007/s00774-020-01125-x.
93. Pavlic A., Poelman H., Wasilewski G. et al. Inhibition of Neutral Sphingomyelinase 2 by Novel Small Molecule Inhibitors Results in Decreased Release of Extracellular Vesicles by Vascular Smooth Muscle Cells and Attenuated Calcification. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. 24(3). 2027. doi: 10.3390/ijms24032027.
94. Ciceri P., Falleni M., Tosi D. et al. Therapeutic Effect of Iron Citrate in Blocking Calcium Deposition in High Pi-Calcified VSMC: Role of Autophagy and Apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(23). 5925. doi: 10.3390/ijms20235925.

95. Gardin C., Ferroni L., Leo S., Tremoli E., Zavan B. Platelet-Derived Exosomes in Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(20). 12546. doi: 10.3390/ijms232012546.
96. Tkach M., Théry C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go. *Cell.* 2016. 164(6). 1226-1232. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.043.
97. Dolz S., Górriz D., Tembl J.I. et al. Circulating MicroRNAs as Novel Biomarkers of Stenosis Progression in Asymptomatic Carotid Stenosis. *Stroke.* 2017. 48(1). 10-16. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013650.
98. Qin Z., Li Y., Li J. et al. Exosomal STAT1 derived from high phosphorus-stimulated vascular endothelial cells induces vascular smooth muscle cell calcification via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Int. J. Mol. Med.* 2022. 50(6). 139. doi: 10.3892/ijmm.2022.5195.
99. Saengpanit D., Chattranukulchai P., Tumkosit M. et al. Effect of Sodium Thiosulfate on Arterial Stiffness in End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Chronic Hemodialysis (Sodium Thiosulfate-Hemodialysis Study). A Randomized Controlled Trial. *Nephron.* 2018. 139(3). 219-227. doi: 10.1159/000488009.
100. Raggi P., Bellasi A., Bushinsky D. et al. Slowing Progression of Cardiovascular Calcification With SNF472 in Patients on Hemodialysis: Results of a Randomized Phase 2b Study. *Circulation.* 2020. 141(9). 728-739. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044195.
101. Lee B.C., Kang I., Yu K.R. Therapeutic Features and Updated Clinical Trials of Mesenchymal Stem Cell (MSC)-Derived Exosomes. *J. Clin. Med.* 2021. 10(4). 711. doi: 10.3390/jcm10040711.
102. Tan S.H.S., Wong J.R.Y., Sim S.J.Y. et al. Mesenchymal stem cell exosomes in bone regenerative strategies — a systematic review of preclinical studies. *Mater. Today Bio.* 2020. 7. 100067. doi: 10.1016/j.mtbio.2020.100067.
103. Xeno: Liao Y.J., Tang P.C., Lin C.H., Chen L.R., Yang J.R. Porcine-induced pluripotent stem cell-derived osteoblast-like cells ameliorate trabecular bone mass of osteoporotic rats. *Regen. Med.* 2018. 13(6). 659-671. doi: 10.2217/rme-2018-0014.
104. Xu F., Zhong J.Y., Lin X. et al. Melatonin alleviates vascular calcification and ageing through exosomal miR-204/miR-211 cluster in a paracrine manner. *J. Pineal Res.* 2020. 68(3). e12631. doi: 10.1111/jpi.12631.

Received 07.05.2023

Revised 24.05.2023

Accepted 01.06.2023 ■

Information about authors

Olga Nishkumay, MD, PhD, Professor at the Internal Medicine Department 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9958-0858>
 Mike K.S. Chan, Co-Owner & Founder of the European Wellness Biomedical Group, Senior Technical Consultant, Professor, European Wellness Academy, Edenkoben, Germany; <https://orcid.org/0000-0002-9046-3863>
 Yury Nalapko, PhD, Associate Professor, Head of the European Wellness Biomedical Group Medical Advisors Department, Edenkoben, Germany; <https://orcid.org/0000-0001-7431-4545>
 Halyna Mostbauer, PhD, Head of the Internal Medicine Department 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0142-0416>
 Oleksandra Alekseenko, Assistant at the Internal Medicine Department 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9096-6460>
 Oleh Nikitin, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6563-7008>
 Ilya Kordubailo, Senior Laboratory Technician at the Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7087-561X>

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.

Authors' contribution. O.I. Nishkumay — formulation of the purpose and design of the research, writing of the article; Mike K.S. Chan, Alekseenko O.O., Nikitin O.D. — review of literary data using information analysis of the database of literary sources; Nalapko Yu.I. — article writing, design; Mostbauer H.V. — editing of the article; Kordubailo I.A. — review of literary data using information analysis of the database of literary sources, design.

Нішкумай О.І.¹, Міке К.С. Чан², Налупко Ю.І.², Мостбауер Г.В.¹, Алексєнко О.О.¹, Нікітін О.Д.¹, Кордубайло І.А.¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²European Wellness Academy, Edenkoben, Germany

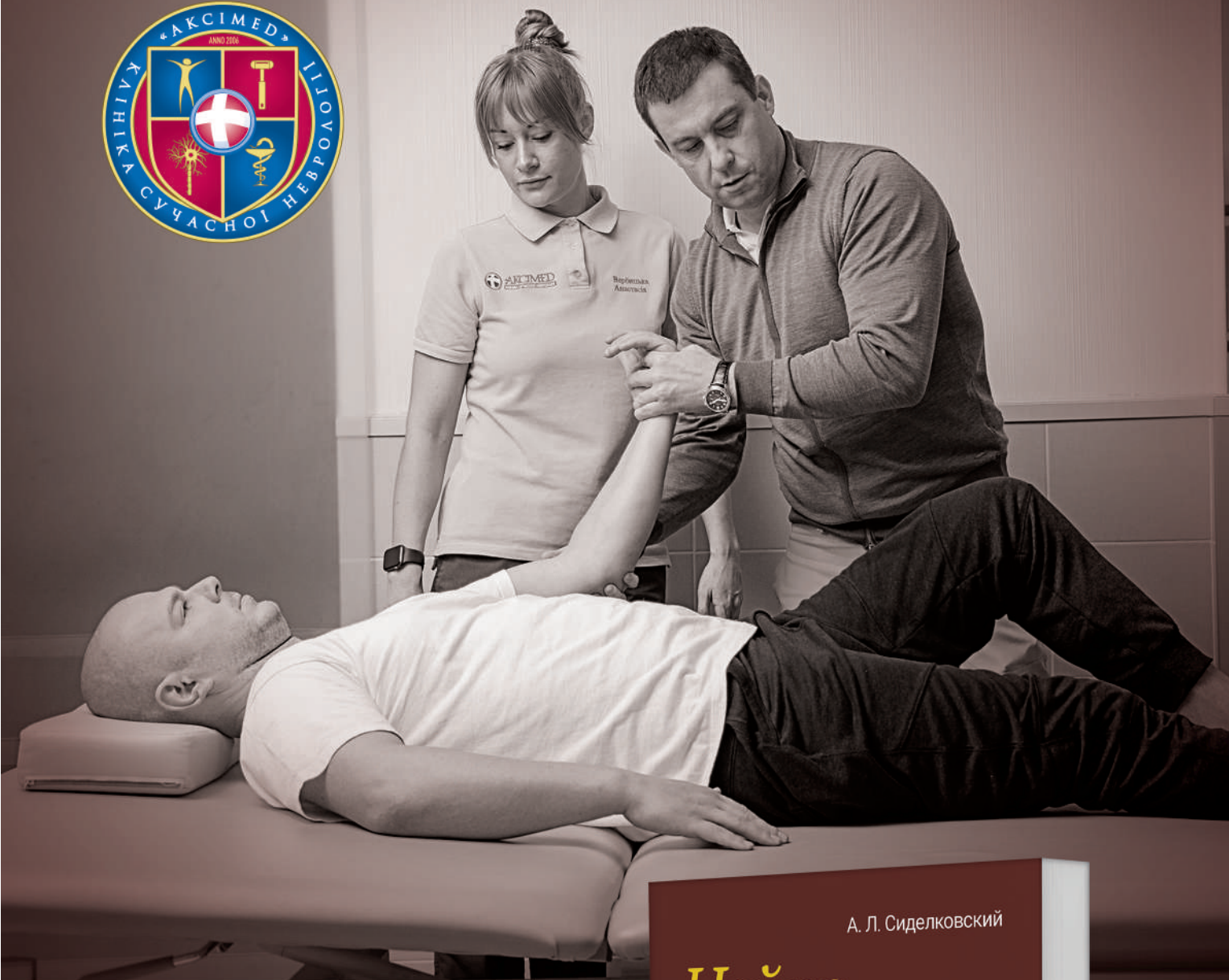
Остеопороз, артеріальна кальцифікація та сечокам'яна хвороба: сучасні методи боротьби зі старінням (огляд літератури)

Резюме. *Актуальність.* Проблема остеопорозу, як і серцево-судинних захворювань, залишається однією з головних у статистиці захворюваності та смертності через старіння населення в усьому світі. У сучасних публікаціях підкреслюють нову точку зору на зв'язок цієї статистики з механізмом «кальцієвого парадоксу». Ці процеси можуть мати загальні фактори ризику, що впливають на спільні механізми, коли ендотеліальні клітини різних органів перетворюються на бластоподібні та починають інтенсивно захоплювати кристали кальцію з відкладанням у судинній стінці та органах, наприклад нирках. Цей патологічний процес призводить до ламкості кісток і судин, нефрокальцинозу. Патогенез патологічної кальцифікації є складним, його механізм на сьогодні залишається не з'ясованим. **Мета:** проаналізувати поточні літературні дані про причини та молекулярні механізми ремоделювання кісток і кальцифікації судин відповідно до огляду літератури за останні 5 років. **Матеріали та методи.** Аналітичний огляд літературних даних (статті, резюме, метааналізи) було проведено з використанням інформаційного аналізу баз даних Medline (PubMed),

Web of Science та Scopus, Google Scholar та Кокранівського центрального реєстру контрольованих досліджень (CENTRAL) за 2018–2023 рр. за ключовими словами «остеопороз», «атеросклероз», «кальцифікація судин», «стовбурові клітини», «екзосоми», «сечокам'яна хвороба». **Результати.** Аналіз літератури підкреслює численні патогенетичні механізми «кальцієвого парадоксу»: загальні фактори ризику (гіподинамія, дефіцит кальцію, вітаміну D та K_2 , паління), остеосаркопенію, імунне старіння й старіння стовбурових клітин. **Висновки.** Для вирішення проблеми «кальцієвого парадоксу» необхідна корекція багатьох механізмів: нормалізація добового вживання кальцію, вітамінів D та K_2 ; профілактика причин, що викликають вторинний гіперпаратиреоз, падіння, остеосаркопенію, імунне старіння; вивчення можливостей застосування стовбурової терапії, мікроРНК та екзосом. Нове розуміння проблеми відкриває можливості для впливу на всі відомі ланки та впровадження нових методів лікування.

Ключові слова: артеріальна кальцифікація; остеопороз; остеопонтин; стовбурові клітини; екзосоми; сечокам'яна хвороба

Для нотаток



А. Л. Сиделковський

Нейро реабілітація



Основи теорії
і практики

*Вже
у продажі!*

AKSIMED.UA • 044 390 00 55

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055