Державна установа
«Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

На правах рукопису

Муц Віктор Ярославович

УДК:616.728.3:612.75.015.6

ДЕФІЦИТ ТА НЕДОСТАТНІСТЬ ВІТАМІНУ D У ЛЮДЕЙ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП, ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ СИСТЕМНИЙ ОСТЕОПОРОЗ ТА ОСТЕОАРТРОЗ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ

14.01.21 – травматологія та ортопедія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий консультант:
Поворознюк Владислав Володимирович,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2015

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень 4
Вступ 5
Розділ 1. Дефіцит вітаміну D та захворювання кістково-м'язової системи (огляд літератури) 13
1.1. Дефіцит та недостатність вітаміну D у осіб старших вікових груп: поширеність, фактори ризику, особливості перебігу 13
1.2. Дефіцит та недостатність вітаміну D у хворих на первинний системний остеопороз та остеоартроз 18
1.3. Медикаментозна корекція дефіциту та недостатності вітаміну D у пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи 33
1.4. Немедикаментозна корекція дефіциту та недостатності вітаміну D 37
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження 47
2.1. Матеріали дослідження 47
2.2. Методи дослідження 55
Розділ 3. Фактори ризику дефіциту та недостатності вітаміну D у осіб старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом 63
Розділ 4. Особливості перебігу первинного системного остеопорозу та остеоартрозу залежно від статусу вітаміну D у осіб старших вікових груп 78
Розділ 5. Показники мінеральної щільності кісткової тканини залежно від рівня 25(OH)D у сироватці крові в пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом 88
Розділ 6. Індивідуальна цільова терапія для корекції дефіциту та недостатності вітаміну D у пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом 99
Розділ 7. Ефективність фортифікованого хліба у корекції дефіциту та

недостататності вітаміну D для профілактики вітамін D дефіцитних станів 114
Розділ 8. Аналіз та узагальнення результатів дослідження 123
Висновки 142
Практичні рекомендації 144
Список використаних джерел 145
Додаток А. Список обстежених хворих 188
Додаток Б. Акти впровадження 220

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВАШ – візуально-аналогова шкала

ВР – відносний ризик

ДВD – дефіцит вітаміну D

ДІ – довірчий інтервал

ДРА – двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія

ІМТ – індекс маси тіла

іПТГ – інтактний паратгормон

МО – міжнародні одиниці

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини

НВD – недостатність вітаміну D

ОА – остеоартроз

ОП – остеопороз

ПСО – первинний системний остеопороз

ПТГ – паратгормон

EuroQoL – анкета оцінки якості життя досліджуваних (Quality of Life)

SPPB – короткий набір тестів загального стану (Short Physical Performance Battery)

VDR – рецептор вітаміну D (vitamin D receptor)

WOMAC – набір стандартизованих опитувальників для оцінки стану пацієнтів із остеоартрозом (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index)

WORMS – напівкількісний метод оцінки швидкості втрати хрящової тканини (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score)

ВСТУП

Актуальність теми. Протягом останніх 160 років очікувана тривалість життя в економічно розвинутих країнах постійно збільшувалась із середньою швидкістю 3 місяці на рік. В Україні, згідно з даними Державної служби статистики, очікувана тривалість життя зросла на 11 місяців між 2008 та 2013 роками, сягнувши 71,37 років. У свою чергу, старіння населення викликає закономірний інтерес до більш детального вивчення станів та захворювань, які традиційно асоціюються із віковими змінами.

Одним із таких станів є гіповітаміноз D. Так, із віком ризик недостатності вітаміну D наростає [260, 233], і впродовж останніх років з'являється все більше даних про пандемію гіповітамінозу D, яка характерна перш за все для осіб старших вікових груп [75, 223, 248, 304].

Також відомо, що в людей старших вікових груп збільшується частота захворювань кістково-м'язової системи: в першу чергу це стосується первинного системного остеопорозу та остеоартрозу [111, 213, 289, 342, 357]. Так, частка осіб із остеоартрозом збільшується із 10% у 50-річному до майже 50% у 75-річному віці, а для остеопорозу ці цифри сягають 6,3% та 37,5% для жінок та 2,5% та 10,3% для чоловіків, відповідно [160]. Прямі річні витрати в ЄС, пов'язані із остеопоротичними переломами, сягають 39 млрд €[160, 288].

Вітамін D впливає на кістково-м'язову систему за опосередкуванням різних механізмів [170, 171, 218], зокрема змінюючи рівень кальцію та фосфору в крові шляхом впливу на їх абсорбцію та екскрецію [171]. Дефіцит вітаміну D (ДВD) призводить до м'язової слабкості в людей похилого віку – при цьому погіршується рівновага тіла, що веде до падінь [62, 66, 337] та підвищується ризик виникнення переломів. Також відомо, що при ДВD у дорослих виникає остеомаляція, яка супроводжується локалізованими або генералізованими болями в кістках і м'язах [350], розвитком слабкості в проксимальних м'язах верхніх та нижніх кінцівок і порушеннями ходи [54]. Розвиток цих змін досить добре вивчений, але вплив статусу вітаміну D на

мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у людей старших вікових груп на тлі хвороб кістково-м’язової системи потребує детальнішого аналізу.

Зокрема, на сьогодні недостатньо вивчений вплив ДВD на перебіг системного остеопорозу та остеоартрозу великих суглобів у пацієнтів старших вікових груп (існуючі на сьогодні результати [89, 193] досить суперечливі), не розроблено алгоритм діагностики, профілактики та корекції ДВD у людей старших вікових груп. Вищезазначені міркування обумовили проведення даного дослідження.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт відділу клінічної фізіології і патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»: “Дефіцит вітаміну D та захворювання кістково-м’язової системи (остеопороз, остеоартроз) у людей різного віку” (номер державної реєстрації 0109U0011721, шифр теми 56.09) та «Розробка комплексної програми діагностики, профілактики та лікування дефіциту й недостатності вітаміну D у хворих старших вікових груп з патологією кістково-м’язової системи» (номер державної реєстрації 0112U000526, шифр теми 5.12). Автор є виконавцем даних тематичних досліджень.

Мета дослідження: на основі вивчення частоти дефіциту й недостатності вітаміну D, їх впливу на показники мінеральної щільності кісткової тканини та перебіг первинного системного остеопорозу та остеоартрозу колінних суглобів у пацієнтів старших вікових груп розробити комплекс заходів щодо профілактики та корекції гіповітамінозу D.

Задачі дослідження:

1. Вивчити частоту дефіциту та недостатності вітаміну D у пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом колінних суглобів та встановити чинники ризику їх розвитку.

2. Дослідити зв’язок між рівнем вітаміну D та вираженістю больового синдрому, якістю життя пацієнтів із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом колінних суглобів.

3. Вивчити вплив дефіциту та недостатності вітаміну D на показники мінеральної щільності кісткової тканини в пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом колінних суглобів.

4. Розробити та вивчити ефективність й безпечність індивідуальної цільової терапії дефіциту вітаміну D у пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом колінних суглобів.

5. Дослідити ефективність та безпечність вживання фортифікованого хліба у осіб старших вікових груп із дефіцитом вітаміну D.

6. Розробити та впровадити в практику охорони здоров’я алгоритм корекції та моніторингу дефіциту й недостатності вітаміну D у людей старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом колінних суглобів.

Об’єкт дослідження: дефіцит та недостатність вітаміну D.

Предмет дослідження: частота дефіциту та недостатності вітаміну D у пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом колінних суглобів, чинники ризику розвитку дефіциту вітаміну D, зв'язок між дефіцитом вітаміну D та показниками мінеральної щільності кісткової тканини та перебігом первинного системного остеопорозу та остеоартрозу колінних суглобів у пацієнтів старших вікових груп, корекція дефіциту та недостатності вітаміну D.

Методи дослідження:

Загальноклінічне та ортопедичне обстеження, антропометричне дослідження, анкетування (визначення рівня больового синдрому: опитувальники Роланда-Моріса, ВАШ, альгофункціональний індекс Лекена; якості життя: анкета EuroQol-5D), функціональні проби (15-метровий тест),

визначення МЩКТ (двохфотонна рентгенівська абсорбціометрія), електрохемілюмінесцентний метод (визначення рівня 25(OH)D та іПТГ в сироватці крові), біохімічний аналіз крові з визначенням активності АлАТ, АсАТ, рівня креатиніну, сечовини, лужної фосфатази, кальцію, фосфору в сироватці крові, рівня кальціурії, статистичні методи для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше встановлено частоту дефіциту та недостатності вітаміну D у осіб старших вікових груп (50-89 років) із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом. Ідентифікований вплив статі, віку, та антропометричних даних на статус вітаміну D у цих осіб.

Вперше показано, що серед пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом найнижчі середньомісячні рівні 25(OH)D в сироватці крові реєструються в лютому-березні, а у віковій групі 80-89 років із лютого по травень.

Виявлено, що тільки для чоловіків із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом і нормальним ІМТ характерна достовірна залежність між середнім рівнем 25(OH)D у сироватці крові та показниками мінеральної щільності кісткової тканини.

Встановлено, що рівень 25(OH)D у сироватці крові впливає на перебіг первинного системного остеопорозу та остеоартрозу колінних суглобів у пацієнтів старших вікових груп. Зокрема, інтенсивність вертебрального больового синдрому в пацієнтів із системним остеопорозом і показник болю в колінних суглобах за візуально-аналоговою шкалою у хворих з остеоартрозом є вірогідно вищими, а якість життя (за опитувальником EuroQoL-5D) – гіршою на фоні дефіциту вітаміну D.

Сумісно із Національним інститутом харчових технологій вперше в Україні було створено фортифікований хліб з метою профілактики та корекції ДВД. Вживання фортифікованого хліба дозволяє дотримуватись

стабільного середньодобового надходження вітаміну D без ризику його передозування, таким чином дозволяючи коригувати статус вітаміну D максимально фізіологічним способом без необхідності постійного моніторингу рівня 25(OH)D в сироватці крові. Зазначена методика є загальнодоступною, ефективною та безпечною.

Запропонований алгоритм корекції та моніторингу дефіциту та недостатності вітаміну D у пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом представляє собою новітній підхід до вирішення проблеми, так як існуючі до сьогодні рекомендації носили досить розрізнений характер.

Практичне значення роботи

Встановлення чинників ризику розвитку дефіциту та недостатності вітаміну D серед пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом (жіноча стать, зимово-весняний період року, ожиріння) дозволить полегшити діагностику та корекцію гіповітамінозу D в цих осіб, що позитивним чином відобразиться на показниках мінеральної щільності кісткової тканини, інтенсивності больового синдрому та якості життя хворих із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом.

У результаті виконання роботи практичній охороні здоров’я запропонована індивідуальна цільова терапія дефіциту та недостатності вітаміну D для людей старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом, яка враховує вихідний рівень 25(OH)D у сироватці крові, масу тіла пацієнта та клінічну відповідь кожного конкретного хворого на застосоване лікування. Впровадження цього підходу в систему практичної медицини надасть можливість запобігати розвитку вітамін D дефіцитних станів у цих пацієнтів та досягнути максимально швидкої і довготривалої корекції статусу вітаміну D у хворих із існуючими дефіцитом або недостатністю вітаміну D.

Застосування фортифікованого хліба у пацієнтів із групи ризику дозволить досягнути достатнього статусу вітаміну D фізіологічним шляхом без необхідності постійного моніторингу рівня метаболітів кальциферолу в сироватці крові та при дотриманні оптимального рівня безпеки.

Для узагальнення отриманих результатів та полегшення впровадження в клінічну практику цієї методики був розроблений алгоритм корекції та моніторингу дефіциту й недостатності вітаміну D у пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом. Запропоновані рекомендації можуть бути застосовані в клінічній практиці ортопеда-травматолога, ревматолога, сімейного лікаря, геріатра, покращуючи своєчасність виявлення дефіциту та недостатності вітаміну D у пацієнтів із вказаними захворюваннями, які досить часто реєструються у людей старших вікових груп. Застосування чіткої схеми діагностики та корекції статусу вітаміну D у таких хворих дозволить мінімізувати необхідність постійного контролю рівня 25(OH)D в сироватці крові, таким чином знижуючи навантаження на систему охорони здоров’я при покращенні якості життя пацієнтів.

Результати роботи впроваджені в клінічну практику ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), відділення терапії № 2 Тернопільської комунальної міської лікарні, відділення ревматології Львівської обласної клінічної лікарні, відділення травматології та ортопедії Закарпатської обласної клінічної лікарні, відділення травматології та ортопедії Науково-Дослідного Інституту реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача

Автором дисертаційної роботи виконаний аналіз та здійснено узагальнення інформації із сучасних джерел вітчизняної та зарубіжної

літератури за темою дисертації, визначені принципи підбору пацієнтів, їх діагностики та лікування, та розроблено методику проведення дослідження.

Дисертант виконував відбір та обстеження пацієнтів (збір анамнезу, загальний огляд, визначення наявності клінічних ознак дефіциту вітаміну D та якості життя за допомогою анкетування), здійснював оцінку рівня 25(OH)D у сироватці крові, аналіз даних літератури та результатів дослідження щодо особливостей показників мінеральної щільності кісткової тканини у осіб старших вікових груп залежно від віку з урахуванням множинних супутніх факторів.

Самостійно виконано клінічні та інструментальні дослідження, антропометричні обстеження, проведено анкетування для вивчення больового синдрому, клінічних ознак дефіциту вітаміну D та якості життя у досліджуваних осіб. Проведено систематизацію та статистичну обробку даних, аналіз, узагальнення та формулювання положень і висновків роботи, розробку та апробацію лікувально-профілактичних заходів. Автор брав безпосередню участь під час клінічного обстеження та лікування кожного пацієнта.

Участь співавторів відображено у спільних публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлено на III Міжнародній конференції молодих вчених “Захворювання кістково-м’язової системи та вік”, присвяченій пам’яті проф. Е.П. Подрушняка (Київ, 2009), Науково-практичній конференції з міжнародною участю “Остеопороз та вік” (Київ, 2010), IV Міжнародній конференції молодих вчених “Захворювання кістково-м’язової системи та вік”, присвяченій пам’яті проф. Е.П. Подрушняка (Київ, 2010), конференції молодих вчених із міжнародною участю “Актуальні питання геронтології і геріатрії”, присвяченій пам’яті академіка В.В. Фролькіса (Київ, 2011), V Міжнародній конференції молодих учених “Захворювання кістково-м’язової

системи та вік", присвяченій пам'яті проф. Е.П. Подрушняка (Київ, 2011), науково-практичній конференції з міжнародною участю "Кістково-м'язова система та вік" (Луганськ, 2011), науково-практичній конференції з міжнародною участю "Vitamin D - minimum, maximum, optimum" (Варшава, 2012), XV Міжнародному та XIV Європейському конгресі з ендокринології (Флоренція, 2012), Науково-практичній конференції з міжнародною участю "Остеопороз: від дитинства до старості" (Харків, 2012), VI міжнародній конференції молодих вчених "Захворювання кістково-м'язової системи та вік", присвяченій пам'яті проф. Е.П. Подрушняка (Київ, 2013), Науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні проблеми геріатричної ревмоортопедії" (Київ, 2014), світовому конгресі з остеопорозу, остеоартриту та захворювань кістково-м'язової системи (Севілья, 2014), XVII робочому засіданні щодо вітаміну D (Чікаго, 2014), Центрально-європейському саміті захворювань кісткової системи (Відень, 2014), VIII міжнародній школі-семінарі «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (Яремче, 2015), світовому конгресі з остеопорозу, остеоартриту та захворювань кістково-м'язової системи (Мілан, 2015), IV міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Дніпропетровськ, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових робіт, у тому числі 1 монографія, 9 статей у наукових фахових виданнях, 3 статті у науково-практичних журналах, 1 методичні рекомендації, 2 інформаційні листи, 11 робіт у матеріалах наукових конференцій.

РОЗДІЛ 1

ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D ТА ЗАХВОРЮВАННЯ КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ: ПЕРВИННИЙ СИСТЕМНИЙ ОСТЕОПОРОЗ І ОСТЕОАРТРОЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Дефіцит та недостатність вітаміну D у осіб старших вікових груп: поширеність, фактори ризику, особливості перебігу

Вітамін D є потужним плейотропним секостероїдним гормоном, який впливає більш, ніж на 200 генів у різних тканинах людського тіла [86, 88, 165, 173]. Він є основним вітаміном, який регулює обмін Са в організмі, а також активно впливає на структурно-функціональний стан кісткової тканини. Існує кілька різновидів вітаміну D, які також називаються вітамерами (D_1 - D_5), проте достатню біологічну активність у людини мають лише D_2 (ергокальциферол) та D_3 (холекальциферол).

Питання поширеності ДВD у світі серед практично здорових людей старших вікових груп досить добре вивчене [52, 118, 165, 167]. Біля 1 млрд людей страждають від дефіциту вітаміну D [172]. Порівнюючи дані з різних джерел, щоправда, потрібно брати до уваги наступні фактори:

1. Культурно-історичні традиції. В ряді країн, близьких до екватора, ДВD є більш поширеним, ніж у більш помірному поясі. Носіння одягу, який закриває практично все тіло через релігійні переконання (хіджаб) [239] або через культурні звички [191]) повністю нівелює фактор ультрафіолету.

2. Мультинаціональність багатьох соціумів. Наприклад, будь-яке широкомасштабне дослідження у США включає афроамериканців, латиноамериканців та білошкірих; для Великобританії це – індуси та пакистанці, для материкової Європи – вихідці із Північної Африки тощо. Метаболізм вітаміну D серед цих груп відрізняється, якщо порівнювати їх між собою [212, 218].

3. Глобалізація. Жителі приполярних областей досить можуть досить часто відпочивати у тропіках, а мешканці приекваторіальних країн переймають більш сидячий спосіб життя, прийнятий у індустріалізованих державах. Змінюються і дієтарні звички [83, 137].

Тим не менше (і за наявності цілого ряду інших факторів), із існуючих даних можна зробити чіткий висновок про повномасштабну пандемію гіповітамінозу D, зокрема серед осіб старших вікових груп [167, 172].

При порівнянні статусу вітаміну D у людей похилого віку, які проживають в різних країнах, було виявлено [48], що жителі Канади та Скандинавії мають вищі рівні 25(OH)D в сироватці крові, ніж жителі Бразилії, так як регулярне споживання жирних видів риби північноєвропейцями еквівалентне 400 МО вітаміну D щодня [82]. Більше того, як було показано у дослідженні EURONUT-SENECA, жителі похилого віку у північній Європі мають середні рівні 25(OH)D в межах 40-50 нмоль/л, в той час як у південноєвропейців цей показник був у межах 20-30 нмоль/л [333]. Крім харчового фактору, тут слід взяти до уваги і те, що жителі Скандинавії зазвичай мають світлішу шкіру і не схильні уникати сонячних променів при найменшій можливості.

У переважно мононаціональних країнах зі спільними історично-культурними традиціями спостерігається різний рівень вітаміну D в залежності від географічної широти. Так, у Франції (дослідження SUVIMAX) були отримані наступні дані: у чоловіків та жінок старших вікових груп середній рівень 25(OH)D досягав 43 нмоль/л у північних областях та 94 нмоль/л у південно-західних провінціях [92]. У Аргентині той же самий показник був в межах 52 нмоль/л у жителів північних районів – і 36 нмоль/л на півдні країни [125].

У США проводилось повномасштабне дослідження NHANES із залученням 20289 відносно здорових осіб [220]. ДВД був діагностований у 11% чоловіків, старших за 70 років. У жінок такого ж віку ДВД реєструвався

у 16,5%. Більше того, середні рівні 25(OH)D в сироватці крові були нижчими на 5-9 нмоль/л, порівнюючи із подібним дослідженням за 15 років до того, в основному за рахунок наступних чинників: більшого ІМТ, зниження споживання молока та більшої частоти використання кремів проти загару.

Зі збільшенням віку та зменшенням загальної рухливості пропорція пацієнтів із ДВD достовірно підвищується у всіх регіонах. Зокрема, в Австралії (район Сіднею) серед суб'єктів, що знаходились в будинках престарілих, ДВD був діагностований у 68% чоловіків та 86% жінок (середній рівень – 17 нмоль/л) [298].

Нещодавно закінчилось велике європейське дослідження із залученням 2058 осіб віком 55-88 років та спостереженням за рівнем 25(OH)D у сироватці крові цих людей впродовж 13 років [309]. Згідно з результатами цього дослідження, у віковій групі 55-65 років середній вихідний рівень цього метаболіту у сироватці крові був 56,6 нмоль/л, а у групі 65-88 років він сягав лише 51,1 нмоль/л. Більше того, індивідуальні показники рівня 25(OH)D в сироватці крові цих осіб залишались досить постійними впродовж 13 років після досягнення 65-річного віку, і сезонний фактор мав значно більший вплив на рівень 25(OH)D в сироватці крові, ніж лонгітудінальні зміни.

Не дивлячись на певні відмінності у визначенні порогової величини 25(OH)D в сироватці крові для діагностування ДВD у різних країнах, практично у всіх регіонах світу реєструються субоптимальні сироваткові рівні 25(OH)D у людей старших вікових груп [172]. Як правило, ці цифри залежать від сезону. Зокрема, гіповітаміноз D більш виражений взимку у жителів Азії [141, 226], Європи [234], Латинської Америки [125], Близького Сходу [128], Північної Америки [326] та Океанії [266].

В Україні середній рівень 25(OH)D в сироватці крові у людей старших вікових груп є одним із найнижчих в Європі [1, 16, 19, 28]. Так, середнє значення рівня 25(OH)D в сироватці крові складає 34,08±0,77 нмоль/л у групі

60-74 рр. та 32,65±1,77 нмоль/л серед осіб, старших за 75 р, а частота ДВD сягає 83,7% та 84,3%, відповідно [1]

З віком ризик недостатності кальцію та вітаміну D наростає [7, 172, 233, 260]. Це зумовлено наступними факторами:

- зменшення споживання кальцію та вітаміну D (зазвичай як результат загального недоотримання нутрієнтів внаслідок поганого апетиту, супутніх захворювань, соціальних та економічних факторів);
- зменшення інтестинальної абсорбції кальцію (яке ще й погіршується при незадовільному рівні вітаміну D);
- зменшення здатності клітин кишкового епітелію до адаптації до низького поступання кальцію;
- рідша експозиція сонячного світла (внаслідок зменшення загальної мобільності);
- знижена здатність до синтезу вітаміну D під впливом сонячного проміння;
- зменшення здатності нирок до утримання кальцію з результуючою кальціурією;
- зменшення здатності нирок конвертувати вітамін D у найактивнішу форму, 1,25-дигідроксивітамін D.

Необхідно відмітити, що основною причиною зменшення синтезу вітаміну D у шкірі з віком є зниження рівня 7-дегідрохолестерину [29, 176]. Є роботи, які показують, що в середньому людина 70-річного віку має вчетверо нижчі рівні 7-дегідрохолестерину в шкірі порівняно з особами молодого віку [264]. Відповідно, препарати, що знижують рівень холестерину (статини, або HMG CoA інгібітори редуктази), також знижують рівень продукції вітаміну D шляхом зниження рівня його прекурсора – 7-дегідрохолестерину. Останнє твердження, щоправда, стосується не всіх статинів [147, 271], але даний аспект необхідно враховувати при обстеженні осіб старшого віку.

Що ж стосується зменшення здатності нирок до синтезу $1,25(OH)_2D$ із віком, ще в 1980 році було виявлено [40], що у вітамін D-дефіцитних щурів більш, ніж в 10 разів знижена швидкість конверсії 25(OH)D у біологічно активнішу форму $1,25(OH)_2D$, в порівнянні з молодими щурами. В подальшому це ж саме було виявлено і у людей [100]: із віковим зниженням функції нирок зменшується кількість активних нефронів та підвищується рівень фосфату. Обидва фактори прямим чином знижують активність альфа-гідроксилази та обмежують синтез $1,25(OH)_2D$.

Узагалі, із віком виникає більша потреба у 25(OH)D для синтезу адекватної кількості $1,25(OH)_2D$. Це пов'язане із уже згаданим зниженням функції нирок та, як наслідок, вторинним гіперпаратиреоїдозом [217].

Споживання основних макроелементів, які впливають на кісткове ремоделювання (Ca, P, Mg) в добовому раціоні жінок старших вікових груп, за даними проф. Поворознюка В.В. [12, 13, 15], достовірно нижче рекомендованого. Це, очевидно, має прямий вплив на частоту і вираженість ДВД у людей старших вікових груп.

Необхідно також зауважити, що гіповітаміноз D сам по собі призводить до пришвидшення процесів старіння, як було показано в кількох дослідженнях, що визначали один із найголовніших маркерів біологічного віку – довжину лейкоцитарних теломер [287, 353]. В перше з цих досліджень залучили 2160 жінок віком від 18 до 79 років, а в друге – 586 жінок віком від 35 до 74 років. Виявилось, що навіть після врахування множинних коваріантів (таких як вік, індекс маси тіла, куріння, сезонний фактор, менопаузальний статус, вживання гормонозамісних препаратів, рівень інсуліну та лептину, спосіб життя тощо) спостерігається зворотньо пропорційна залежність між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та біологічним віком ($r=-0,09$; $p<0,01$). Різниця в довжині теломер у нижньому та верхньому терцилях по рівню 25(OH)D в сироватці крові складала 107 нуклеотидних пар, що відповідає 5 рокам різниці у теломеричному віці.

Вважається [287], що сприятливий вплив вітаміну D на біологічний вік людини реалізується через його протизапальну активність та антагоністичну дію з С-реактивним протеїном, що в кінцевому підсумку виражається захистом термінальних нуклеотидів ДНК від пошкодження.

1.2 Дефіцит та недостатність вітаміну D у хворих на первинний системний остеопороз та остеоартроз

Найбільш яскравими проявами ДВD на рівні скелетно-м’язової системи є погіршення МЩКТ, зниження м'язової сили та больовий синдром [34, 38, 42, 44, 108]. Відомо, що вищі вихідні рівні 25(OH)D в сироватці крові пов'язані з кращим функціональним станом, коротшим строком госпіталізації та швидшим виздоровленням після ендопротезування суглобів [201].

Уперше розгорнуті дані щодо впливу сироваткового рівня 25(OH)D на інтенсивність болю та фізичну силу у пацієнтів із захворюваннями кістково-м’язової системи були представлені на щорічному конгресі American College of Rheumatology у Сан Антоніо [153]: було узагальнено результати, отримані у вибірці із 221 пацієнтів (середній вік 67 років). При цьому визначення рівня 25(OH)D в сироватці крові було здійснено двічі в усіх учасників: на 15 міс після початку залучення у дослідження – та на 30 міс. Відповідно, у 48% пацієнтів із ДВD реєструвалась вища інтенсивність больового синдрому. Це ж саме стосувалось HBD, щоправда зв’язок у такому випадку був статистично недостовірним. Дослідники також довели, що зміни в сироватковому рівні 25(OH)D можна було проспективно пов'язати зі змінами в загальному стані пацієнтів. Так званий індекс інвалідності (disability score) корелював із рівнем 25(OH)D у периферичній крові, і це стосувалось первинних пацієнтів та тих, які спостерігались впродовж тривалого часу.

У подальшому отримані дані підтвердились у роботах інших авторів. Так, *David T. Felson* зі співроб. [124] повідомляють, що пацієнти з

остеоартрозом колінних суглобів, у яких були низькі вихідні рівні вітаміну D, страждають від більш вираженого больового синдрому в порівнянні із пацієнтами з вищими рівнями (8,0 та 6,6 по шкалі WOMAC відповідно, p<0,0001). Те ж саме стосується і шкали інвалідності: 26,9 та 21,7, відповідно (p<0,0001).

Більше того, у вищезазначеному дослідженні пацієнти з низькими вихідними рівнями 25(OH)D в сироватці крові, які приймали відповідну вітамінотерапію, значно покращили свій індекс інвалідності через 30 місяців: від 26,9 до 21,8 відповідно (p=0,05). У цих же пацієнтів була також виявлена тенденція до зменшення інтенсивності больового синдрому та м'язової слабкості, але вона виявилась статистично недостовірною. У зв'язку з відмінностями у результатах цих дослідженнях питання впливу вітаміну D на больовий синдром у пацієнтів із ОА було вивчено більш детально.

Першою ланкою в патогенезі м'язово-кісткового болю при ДВD є гіпокальцемія з подальшим каскадом біохімічних реакцій, які негативно впливають на кістковий метаболізм. Зокрема, це підвищення рівня ПТГ і, як наслідок, остеопенія/остеопороз [33].

В умовах підвищеної активності ПТГ та погіршення мінералізації кісткової тканини губчастий матрикс формується під периостальними мембранами. Ця желатиноподібна структура може абсорбувати воду, розширюватись у об'ємі і спричиняти тиск на периостальні тканини. Так як останні пронизані сенсорними нервовими волокнами, це викликає біль [168, 314, 354].

У багатьох випадках при наявності неспецифічного кісткового болю дослідники можуть не виявити ознак остеомаляції. В таких випадках супутній больовий синдром досить часто вважається ідіопатичним, так як типові причини болю (травма, кісткова патологія, неврологічні дефекти) в цих хворих зазвичай також не виявляються. Деякі дослідники вважають, що

це трапляється у 85% пацієнтів із хронічним кістково-м’язовим болем, особливо у випадках локалізації болю в попереково-крижовій ділянці [112].

Ці субклінічні випадки нещодавно досліджувались більш детально - із використанням комплексних діагностичних підходів, в тому числі сканування із радіоактивними маркерами [80]. В дослідження залучали пацієнтів із хронічним болем в поперековій ділянці хребта без виявленої етіології. Було виявлено, що інтенсивність больового синдрому достовірно корелювала зі змінами кісткового метаболізму, які неможливо було виявити стандартними клінічними підходами.

Як відомо, рецептори вітаміну D також знаходяться і в поперечно-смугастій м’язовій тканині. Доведено, що повільно прогресуюча міопатія, зокрема зниження м’язової сили в нижніх кінцівках, є частиною остеомалятичного синдрому [134] і може з’являтись ще до виникнення болю: найбільш раннім проявом у цьому випадку зазвичай є швидка втомлюваність.

Хронічний кістково-м’язовий біль (особливо біль в поперековому відділі хребта) є дуже частою знахідкою у пацієнтів з кістково-м’язовими захворюваннями, особливо на фоні ДВD. В одному з досліджень [278] було виявлено, що 93% таких пацієнтів мали ДВD. Крім того, було доведено [222], що хронічний біль був зареєстрований втричі частіше у жінок із найнижчими рівнями 25(OH)D у сироватці крові.

Кілька нещодавніх досліджень продемонстрували ефективність застосування препаратів вітаміну D для лікування хронічного болю у пацієнтів із захворюваннями кістково-м’язової системи [110, 135], що підтверджує важливу роль кальциферолу в патогенезі больового синдрому. Зокрема, в рамках найбільшого із подібних досліджень було виявлено, що 83% із 299 пацієнтів, які страждали від ідіопатичного хронічного болю в поперековому відділі хребта, мали критично низькі рівні вітаміну D, а після 3-місячного застосування 5,000-10,000 МО вітаміну D симптоми у переважної більшості досліджуваних зникли [34].

Не всі вчені отримували такі ж результати. Зокрема, група вчених із Близького Сходу [157] виявила, що значення сироваткового 25(OH)D не має впливу на інтенсивність болю в нижній частині спини. Разом з тим, вони ж виявили, що у пацієнтів із м'язово-скелетним болем середній рівень 25(OH)D в сироватці крові був достовірно нижчим (p=0,0001), а частота ДВD – вищою (63,4%) в порівнянні із контрольною групою (36,1%), (p=0,0001). Також була виявлений вірогідний зв'язок між ДВD та інтенсивністю скелетного болю (ВР=2,94, 95% ДІ=1,01–4,3, p=0,0001). Сила зв'язку залежала від локалізації болю: найбільш виражена залежність була виявлена для больового синдрому на рівні нижніх кінцівок (ВР=7,4; 95% ДІ=3,9–13,9, p=0,0001). Також були отримані достовірні дані щодо впливу рівня 25(OH)D в сироватці крові на інтенсивність артралгії (ВР=3,9, 95% ДІ=2,1–7,1, p=0,0001) та нелокалізованого болю (ВР=2,8, 95% ДІ=1,1–6,6, p=0,02). Нарешті, в жінок ця залежність була достовірнішою, ніж у чоловіків (ВР=2,1, 95% ДІ=1,1–4,3, p=0,001). Дослідники зазначили необхідність виконання подальших робіт для підтвердження цих знахідок в більш широких верствах населення, по мірі можливості із динамічним спостереженням за впливом різних рівнів 25(OH)D в сироватці крові у одного і того ж пацієнта на інтенсивність больового синдрому.

Інші дослідники [340] взагалі не виявили зв'язку між ДВD та інтенсивністю дифузного скелетно-м'язового болю та болю при ОА (і, відповідно, покращення від терапії препаратами вітаміну D).

Також вже понад 30 років відомо, що ДВD може спричинювати м'язову слабкість [72, 149, 310, 317]. Крім того, доведено, що ДВD також пов'язується зі зниженням вертикальної стабільності [273] та підвищеним ризиком падіння і переломами [65, 66, 67, 115, 298]. В численних дослідженнях продемонстровані переваги застосування препаратів вітаміну D для коригування міопатії та збільшення загальної фізичної витривалості [64, 78].

Вивчення можливого впливу статусу вітаміну D на м’язову силу у людей старших вікових груп із ОП та ОА представляє собою додатковий інтерес з огляду на те, що навіть фізіологічне старіння супроводжується зниженням м’язової маси та сили [37, 183, 214]. Гістологічні зміни, які спостерігаються при ДВD, проявляються у зменшенні товщини м’язових волокон, особливо волокон II типу [358, 355]. Зниження м’язової сили викликає функціональні зміни [51, 300], необхідність отримання допомоги під час виконання щоденних обов’язків [45, 184], та пов’язується із підвищеним ризиком падіння та невертебральних переломів [351]. З огляду на вищезазначене, підтримка м’язової сили у людей старших вікових груп із кістково-м’язовими захворюваннями має дуже велике значення.

Зниження рівня вітаміну D в сироватці крові пов’язується із м’язовою слабкістю [315] і є досить типовим для осіб із старших вікових груп, як вже було вказано вище. Тому під час обстеження людей старших вікових груп, особливо при наявності додаткових факторів ризику (підвищена маса тіла, малорухомий спосіб життя, вживання кортикостероїдів тощо) слід звертати увагу на метаболізм вітаміну D в таких пацієнтів та шукати можливі клінічні прояви гіповітамінозу D. Доведено, що слабкість у таких осіб зазвичай стосується проксимальних груп м’язів та проявляється у вигляді важкості у нижніх кінцівках, швидкої втомлюваності, труднощах при підйомі по сходах та при вставанні з крісла – всі ці симптоми покращуються при регулярному застосуванні препаратів вітаміну D [237, 281, 318, 358].

Так, у великому дослідженні [59] із залученням осіб віком 65-95 років було знайдена статистично достовірна залежність між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та силою м’язів-розгиначів нижніх кінцівок, і в подальших роботах із детальним вивченням функції чотирьохголового м’яза стегна ці результати були підтверджені [38].

Ці знахідки перекликаються з результатами іншого дослідження [192], в якому визначався зв’язок між рівнем метаболітів вітаміну D та м’язовою

силою. Було обстежено 349 пацієнтів віком понад 70 років (із них 246 госпіталізованих). Середній рівень 25(OH)D в сироватці крові був достовірно нижчим у осіб зі зниженою силою в пальцях рук, а також у тих, хто не був здатним підніматись по сходах, був змушений проводити весь час у закритому приміщенні, та/або мав як мінімум один епізод падіння за попередній місяць. Крім того, низький (у рамках цього дослідження – нижчий за 40 нмоль/л) рівень 25(OH)D в сироватці крові пов'язувався із зниженою силою в пальцях рук та довжиною відстані, яку особа була здатна пройти, серед 63 осіб похилого віку (82,5±5,4 років). Необхідно зазначити, що в одномоментному дослідженні неможливо коректно встановити причинно-наслідкові зв'язки; крім того, м'язову слабкість та знижену загальну рухливість можуть викликати інші чинники. Тому ця ж група дослідників виконала і лонгітудінальне дослідження тривалістю 6 місяців. В рамках цього дослідження жінки із ДВD (середній вік 76 років) отримували 0,5 мкг альфа-кальцидолу щодня та виконували регулярні тести на предмет м'язової сили та рухливості [192]. Було виявлено, що як сила розгинання нижньої кінцівки, так і максимальна відстань, яку здатні пройти досліджувані, були достовірно кращими в порівнянні із контрольною групою. Додавання препаратів вітаміну D та кальцію у щоденну дієту осіб старечого віку із обмеженою загальною рухомістю супроводжувалась достовірним покращенням у тривалості часу, необхідного для завершення одягання, та загальної функціональної здатності згідно опитувальника FEFA (оцінка функціонального стану осіб похилого віку). Щоправда, серед пацієнтів, які знаходились у будинку престарілих впродовж тривалого часу, додавання 225 мкг (9000 МО) вітаміну D_2 не покращило загальний функціональний стан в порівнянні із контрольною групою.

Необхідно зазначити, що виконання досліджень серед цієї групи пацієнтів ускладнюється тим, що їхній функціональний стан може бути порушений внаслідок ряду інших супутніх захворювань. Тому

представляють собою інтерес результати дослідження, в яке були залучені лише відносно здорові особи віком 70-90 років: серед цієї популяції не було виявлено зв'язку між рівнем 1,25(OH)D_3 в сироватці крові та силою розгинання нижніх кінцівок [74]. Цей результат був підтверджений у іншому дослідженні [142], в яке були залучені 98 відносно здорових добровольців віком понад 69 років: ні у контрольній, ні у експериментальній групі сила м'язів нижньої кінцівки не змінилась після щоденного застосування 0,5 мкг 1,25(OH)D або плацебо впродовж 6 місяців. Хоча м'язова сила у досліджуваних знижувалась із швидкістю 1,6% щорічно, сироваткові рівні 1,25(OH)D_3 знаходились практично на тому ж рівні навіть після 6-місячного лікування.

Група дослідників із Верони [356] взяла інший набір тестів для оцінки м'язової сили у пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи: 6-хвилинний тест, SF-36 (Коротка форма 36-пунктового опитувальника здоров'я), визначення ізометричної сили м'язів-розгиначів за допомогою динамометра, шкалу ADL (характеристика щоденного стану), показники фізичного стану Rosow-Breslau, та IADL (інструментальна характеристика щоденного стану). Всього було обстежено 175 жінок та 94 чоловіків віком 68-75 років. Виявилось, що рівень 25(OH)D в сироватці крові жінок корелював зі змінами у м'язовій силі. Після врахування таких факторів, як індекс маси тіла, рівень альбуміну, сезон, тощо, м'язова сила у жінок з гіповітамінозом D була все ще достовірно нижчою в порівнянні з контрольною групою. Більше того, жінки, які вказували на наявність обмеженої рухливості, мали достовірно нижчі сироваткові рівні 25(OH)D в порівнянні з особами без порушень в руховій сфері. Цікаво, що дослідники не змогли виявити взаємозв'язку між рівнем 25(OH)D в сироватці крові чоловіків та м'язовою силою, наявністю обмежень рухливості, або загальним станом. Ймовірно це було пов'язане із порівняно невеликою кількістю чоловіків, залучених у дослідження.

Ще одна група дослідників [179] включила значно більшу кількість пацієнтів у дослідження: 976 чоловіків та жінок, старших за 65 років. В цьому дослідженні оцінювався вплив рівня 25(OH)D в сироватці крові на м'язову силу, яка визначалась за допомогою тесту на стискання кулака та методом SPPB. Виявилось, що рівень 25(OH)D в сироватці крові корелював з величиною SPPB ($p=0,04$) та силою стискання кулака ($p=0,004$) в чоловіків, а також із силою стискання кулака в жінок ($p=0,01$). Пацієнти обох статей із сироватковим рівнем 25(OH)D, меншим за 25,0 нмоль/л, мали достовірно нижчий рівень SPPB, ніж особи із рівнем 25(OH)D, що перевищував 25,0 нмоль/л. Це ж саме стосувалось сили стискання кулака, з тією лише відмінністю, що пороговий рівень 25(OH)D в сироватці крові складав 50 нмоль/л ($p<0,05$). При цьому рівень iПТГ корелював лише із силою стискання кулака ($p=0,01$).

Відомо, що ДВD супроводжується слабкістю в першу чергу м'язів нижніх кінцівок, які підтримують тіло у вертикальному положенні; також доведено, що існує достовірна залежність між сироватковим рівнем 25(OH)D_3 та частотою падінь у людей старших вікових груп [192]. Додавання препаратів вітаміну D та кальцію впродовж 9 тижнів в групі із 148 вітамін D дефіцитних жінок старшого віку асоціювалось зі зниженням частоти нестабільності постави на рівні 9%, що підтверджує наявність вищенаведеного зв'язку. При цьому епізоди падіння також реєструвались рідше в порівнянні з групою, яка отримувала монотерапію препаратами кальцію (0,24 та 0,45 епізодів щорічно, відповідно).

З іншої сторони, тривале (2 роки) щоденне додавання 400 МО вітаміну D у дієту жителів Голандії [192] віком понад 70 років не викликало зниження частоти падіння в порівнянні із контрольною групою. Слід зауважити, що 400 МО – це доза, яка вважається більшістю дослідників недостатньою [64, 67, 146, 171], і це може пояснити відсутність терапевтичного ефекту.

Але навіть під час більш тривалого (3 роки) дослідження із залученням жителів Бостона, старших за 65 років, додавання препаратів вітаміну D у вищих дозах (до 700 МО/добу) та кальцію не супроводжувалось зниженням частоти падіння серед учасників дослідження. У дослідженні STOP/IT (Клінічні Центри, які вивчають профілактику та лікування остеопорозу), 489 жінок із середнім віком 71 років впродовж 3 років отримували естроген, кальцитріол, комбінацію цих препаратів, або плацебо [129]. Було виявлено, що приріст МЩКТ після отримання естрогену був вдвічі вищим, ніж після застосування кальцитріолу, але в той же час частота переломів у групі, яка приймала вітамін D, була нижчою (ВР: 0,78 та 0,94, відповідно). Останній феномен автори пояснюють збільшенням сили м'язів нижніх кінцівок та покращенням загальної координації на фоні прийому кальцитріолу.

Так як вітамін D регулює рівень кальцію в крові, він ймовірно може впливати на показники МЩКТ у пацієнтів із ОА та ПСО. Для вивчення можливого зв'язку між цими параметрами проводились численні дослідження, щоправда, результати не були однозначними. Зокрема, в одне з таких досліджень [332] були включені 2783 чоловіків середнього віку 60,0±11,0 років. Після врахування віку, росту, маси тіла, стилю життя, сезону та відмінностей між окремими дослідницькими центрами, було виявлено, що показники МЩКТ були зворотньо пов'язані із сироватковим рівнем $1,25(OH)_2D$. В той же час, підвищення рівня 25(OH)D в сироватці крові поєднувалось із покращенням показників МЩКТ. Пацієнти із поєднанням високого рівня $1,25(OH)_2D$ (верхній терциль) та низького рівня 25(OH)D (нижній терциль) в сироватці крові мали найгірші показники МЩКТ.

У іншій роботі [63] були враховані результати дослідження Фрамінгем. Після обробки даних, отриманих від 228 осіб (середній вік 74,4 роки, 36% чоловіків), було виявлено, що показники МЩКТ шийки стегнової кістки серед осіб із HBD були на 7,3% кращими, ніж у групі з ДВD, але на

8,5% гіршими, ніж у групі із оптимальним статусом вітаміну D (p=0,02). Це стосувалось як чоловіків, так і жінок.

Для оцінки причинно-наслідкових зв'язків між станом метаболізму вітаміну D та показниками МЩКТ також виконувались ряд робіт. Зокрема, Chapuy MC [91] із співробітниками визначили, що МЩКТ на рівні проксимального відділу стегнової кістки жінок старших вікових груп збільшилась на 2,7% після щоденного застосування 800 МО вітаміну D та 1200 мг кальцію впродовж 18 місяців. В той же час, у групі досліджуваних, які приймали плацебо, по завершенню 1,5-річного дослідження показники МЩКТ погіршились на 4,6%, порівнюючи з вихідними рівнями. В це дослідження включались 3270 амбулаторних жінок середнього віку 84±6 років.

Подібне дослідження, але уже із залученням осіб обох статей, було виконане серед 389 пацієнтів із ОП та ОА віком 65 років [107]. Пацієнти отримували 700 МО вітаміну D та 500 мг кальцію (або плацебо) щодня впродовж 3 років. По завершенню дослідження були отримані наступні показники МЩКТ (досліджувана та контрольна група, відповідно): шийка стегнової кістки: +0,5% та -0,7% (p=0,02); хребці +2,12% та +1,22% (p=0,04); загалом +0,06% та -1,09% (p<0,001). Різниця між контрольною та експериментальною групами реєструвалась уже після завершення першого року дослідження на всіх досліджуваних рівнях. Статистично достовірною вона виявлялась по завершенню другого та третього років. Разом з тим, із 37 пацієнтів, які мали невертебральні переломи під час дослідження, 26 осіб належали до групи плацебо, а 11 – до основної групи (p=0,02). Це перекликалось із результатами вищенаведеного дослідження, де було підтверджено, що по завершенню півторарічного лікування частота переломів шийки стегнової кістки у жінок була на 43% нижчою (p=0,043), а загальна кількість невертебральних переломів на 32% нижчою (p=0,015) у групі, яка отримувала активне лікування, в порівнянні із групою плацебо.

Різні результати попередніх досліджень можна пояснити багатосторонніми ефектами вітаміну D в плані кісткового та хрящового метаболізму. З однієї сторони, вітамін D впливає на мінералізацію кісткового матриксу, і низькі його рівні у периферичній крові призводять до поганої мінералізації кісткової тканини [171], що змінює перерозподіл внутрішньосуглобових сил і сприяє меншій «зношуваності» суглобу. Крім того, вітамін D стимулює синтез протеоглікану в зрілій хрящовій тканині in vitro [98]. З іншої сторони, низькі рівні вітаміну D змінюють метаболізм хондроцитів, що призводить до пришвидшення руйнування суглобового хряща [77, 324].

Відомо, що у пацієнтів із ПСО частота ДВD є вищою, ніж у загальній популяції. Так, у нещодавньому дослідженні було показано, що у жінок старших вікових груп з ОП середній рівень 25(OH)D у сироватці крові складає 21,1 ± 9,3 нг/мл, при цьому НВD була виявлена у 77,8%, а ДВD – у 8,8% обстежених [193]. Достовірно нижчі рівні вітаміну D у пацієнтів із ОП порівняно зі здоровими особами такого ж віку були виявлені і в іншому дослідженні [32].

Дані щодо частоти ДВD у пацієнтів із ОА та взаємозв'язок між ними досить розрізнені. Вважається, що перебіг остеоартрозу погіршується при низьких рівнях вітаміну D [124], а статус вітаміну D в свою чергу погіршується на фоні ОА [90]. В одному з досліджень на основі даних Фрамінген, було показано [229], що пацієнти із нижнього та середнього терцилів щодо рівня вітаміну D мали втричі вищий ризик погіршення рентгенологічних ознак остеоартрозу колінних суглобів. В подальшому було виявлено [208], що у пацієнтів із нижнього та середнього терцилів щодо рівня вітаміну D відмічалась швидша прогресія перебігу ОА. Разом з тим, ефективність застосування препаратів вітаміну D у хворих з ОА була діаметрально протилежною при порівнянні результатів цих двох досліджень, що підкреслює контроверсійність впливу статусу вітаміну D на перебіг

остеоартрозу. Більше того, ще в двох дослідженнях [181, 35] залежності між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та прогресуванням ОА виявлено не було, а в чотирьох інших [53, 114, 229, 208] був знайдений взаємозв'язок між статусом вітаміну D та прогресуванням ОА лише після детального аналізу рентгенологічних знімків. Нарешті, *Laslett L.D. та співавт.* [210] під час 5-річного дослідження виявили, що у пацієнтів із ОА на фоні ДВD спостерігається достовірно інтенсивніший больовий синдром, хоча в іншому дослідженні було відмічено, що ця залежність характерна лише для жінок [44].

Для більш детального вивчення цих невідповідностей в Тасманському Університеті було проведене 3-річне дослідження [114] із залученням 880 пацієнтів із ОА. Було доведено, що у пацієнтів із вищим рівнем 25(OH)D в сироватці крові швидкість дегенерації суглобового хряща достовірно нижча, а застосування препаратів вітаміну D покращує перебіг ОА. Необхідно зауважити, що ці залежності були виявлені лише у жінок із рентгенологічними ознаками ОА, а для чоловіків вони не були характерними. Разом з тим, інші дослідники [90] виявили, що у чоловіків із ДВD ймовірність розвитку ОА вдвічі вища, ніж у чоловіків із задовільним станом вітаміну D.

Деякі дослідники вказують на те, що вплив рівня 25(OH)D в сироватці крові на динаміку перебігу ОА є більш достовірним на ранніх стадіях хвороби. Так, було показано [157], що в групі пацієнтів до 60 років прогресування ОА було вірогідно пов'язане із рівнем 25(OH)D у сироватці крові навіть після врахування додаткових чинників (ВР=2,26; 95% СІ 1,15-4,4; p=0,02). Ця залежність була навіть більше вираженою у групі пацієнтів до 55 років (ВР=2,63; 95% СІ 1,16-5,95; p=0,01), і не виявлялась у пацієнтів, старших за 60 років.

При детальному вивченні даних, отриманих у 15 окремих багатоцентрових рандомізованих дослідженнях [89], було виявлено, що при

ОА кульшових суглобів залежність між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та швидкістю прогресії ОА знаходиться на межі достовірності; при ураженні суглобів верхніх кінцівок такої залежності виявлено не було (ці ж дані були підтверджені іншим незалежним дослідженням [196]), а при ОА колінних суглобів є ймовірний вплив статусу вітаміну D на частоту виникнення та перебіг ОА. Особливо це стосується рентгенологічних симптомів ОА (звуження суглобової щілини та розростання остеофітів). Щоправда, навіть при застосуванні напівкількісного методу оцінки швидкості втрати хрящової тканини при ОА (WORMS) були отримані різні результати: в одному з досліджень [114] не було виявлено впливу рівня 25(OH)D у сироватці крові на цей показник, а в іншому дослідженні [124] вплив виявився статистично достовірним. Це вказує на необхідність врахування додаткових факторів при аналізі результатів досліджень [89].

Так, в дослідженні BOKS (Дослідження колінного остеоартрозу в Бостоні) [182] приймали участь 277 пацієнтів із ОА. Втрата хрящової тканини, виміряна методом WORMS, не була пов’язана із рівнями вітаміну D у периферичній крові, що певною мірою протиречить даним, наведеним вище. Щоправда, в дослідженні BOKS суб’єкти були старшими та мали вищу масу тіла, ніж у попередніх роботах. Крім того, згідно з критеріями включення у це дослідження, вірогідність проведення рентгенографії уражених суглобів у день 0 була значно вищою, ніж у дослідженні Фрамінгем.

Нещодавно була здійснена ще одна спроба вияснити, чи є взаємозв'язок між статусом вітаміну D, мінеральною щільністю кісткової тканини та розвитком ОА колінних суглобів у чоловіків та жінок [53]. Всього було залучено 728 жінок та 520 чоловіків (вони складали частину дослідження Rotterdam Study). В середньому суб’єкти спостерігались 6,5 років. В результаті було визначено, що ОА колінних суглобів розвинувся у 5,1% учасників із вищого терцилю щодо прийому вітаміну D – та у 12,6%

учасників із нижнього терцилю ($p<0,05$). Хоч прийом препаратів вітаміну D та рівень 25(OH)D у сироватці крові не були пов'язані з виникненням ОА згідно даних дослідників, був знайдений статистично достовірний взаємозв'язок між прийомом вітаміну D та МЩКТ в поєднанні з первинним ОА ($p=0,03$): у суб'єктів із низькою вихідною МЩКТ реєструвалась підвищена частота розвитку колінного ОА. Це було особливо показово на фоні зменшення добового надходження вітаміну D – та зменшення рівня 25(OH)D у сироватці крові.

На основі даних дослідження був зроблений висновок, що знижене надходження вітаміну D збільшує ризик розвитку ОА колінних суглобів, особливо у суб'єктів із низькою вихідною МЩКТ. Ідентичні результати отримала група інших авторів [63], виявивши взаємозв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та МЩКТ у людей із первинним ОА колінних суглобів, незалежно від віку, статі, вираженості больового синдрому, загального стану чи важкості хвороби.

Вивчення впливу статусу вітаміну D на розвиток больового синдрому у пацієнтів із ОА пов'язано із додатковими труднощами. Так, існує ряд додаткових факторів, від яких залежить розвиток болю - зокрема вік, стать, попередні важкі фізичні навантаження [36, 152, 238, 285]. При цьому ці ж фактори також відомі як чинники, які впливають і на розвиток ОА колінних суглобів згідно рентгенологічних даних [162, 246]. Крім того, досі тривають дискусії щодо впливу поліморфізму VDR на больовий синдром при ОА та інших захворюваннях [97, 144, 180, 244, 320]

Для вивчення взаємозв'язку між вираженістю ОА, рівнем 25(OH)D в сироватці крові та поліморфізмом VDR проводилось окреме дослідження [247]: було підтверджено, що поліморфізм Fok1 (як і рівень 25(OH)D в сироватці крові) достовірно впливають на інтенсивність больового синдрому в колінних суглобах. На жаль, вибірка хворих в цьому дослідженні була малою (бралась до уваги частина пацієнтів із дослідження Hertfordshire

Cohort study) і не враховувались деякі коваріанти. Для підтвердження своїх даних автори рекомендують подальші дослідження в цьому напрямку, але враховуючи, що в ряді попередніх досліджень були отримані протиречиві результати, вплив поліморфізму VDR на больовий синдром у пацієнтів із хворобами кістково-м'язового апарату або відсутній, або мінімальний [104]. Разом з тим, є достовірні дані, які вказують на те, що при ОА інтенсивність больового синдрому у колінних суглобах та частота інвалідизації є вищими у хворих на фоні ДВD порівнюючи із особами, в яких був зареєстрований оптимальний статус вітаміну D – навіть після врахування вищенаведених додаткових факторів [284].

Timothy E. McAlindon із співробітниками [230] взяли у своє дослідження 556 пацієнтів (середній вік 70 років) та виявили, що ризик прогресування ОА колінного суглобу у суб'єктів із низькими рівнями надходження вітаміну D був підвищений втричі у порівнянні з суб'єктами без дефіцитних станів. Низькі рівні вітаміну D у периферичній крові також корелювали із втратою хрящової тканини та з розвитком дегенеративних кісткових розростань.

За результатами цього дослідження був зроблений висновок, що природа відповіді кісткової тканини в процесі розвитку ОА може визначати стан суглобу загалом. Відповідно, у пацієнтів із ОА та зниженим рівнем 25(OH)D у сироватці крові може проявитись ефект від корекції гіповітамінозу D.

У зв'язку з тим, що частота ДВD та ОА наростає із віком [89], а гіповітаміноз D прискорює прогресію ОА [157] та погіршує постопераційний прогноз при ендопротезуванні суглобів [253], для більш ефективного комплексного лікування ОА необхідно враховувати рівень 25(OH)D в сироватці крові цих пацієнтів та проводити корекцію останнього при необхідності.

1.3. Медикаментозна корекція дефіциту та недостатності вітаміну D у пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи

Препарати вітаміну D_3 широко застосовуються в клінічній практиці і доступні в дозуваннях до 50,000 МО у одній капсулі. Застосовуючи ці препарати, треба враховувати цілий ряд факторів (масу тіла, вік, вираженість ДВD тощо): на відміну від природнього способу отримання вітаміну D, передозування цілком можливе [170, 205].

В багатьох [56, 140, 174], але не у всіх [39, 156, 327] дослідженнях було показано, що застосування як вітаміну D_2, так і вітаміну D_3 у пацієнтів із кістково-м'язовими захворюваннями дозволяє підтримувати стабільно високий рівень 25(OH)D в сироватці крові. Згідно з результатами двох мета-аналізів рандомізованих клінічних досліджень ризик падінь та невертебральних переломів був нижчим при застосуванні D_2 порівняно з призначенням D_3 [67, 68, 69]. Але препарати D_3 більш популярні в клінічній практиці, тому що D_2 – рослинного походження, він не зустрічається в нормі у людському тілі (як і продукти його метаболізму), а, відповідно, є дещо слабшим агоністом [178]. Деякі автори вказують, що для підняття рівня 25(OH)D у сироватці крові D_2 є в 3-4 рази менш ефективним, ніж D_3 [39, 327]. Це не значить, що вітамін D_2 менш активний, ніж D_3 після конверсії в $1,25(OH)_2D$, але для досягнення аналогічних рівнів необхідно застосувати вищі дози вітаміну D_2 в порівнянні з D_3 [174].

Існують дані щодо ефективності застосування препаратів вітаміну D_2 або D_3 для підтримки стабільно високого рівня 25(OH)D в сироватці крові впродовж тривалого часу (до 6 років) [119, 140, 277]. Ще одне дослідження показало достовірний вплив дози препарату на рівень 25(OH)D в сироватці крові під час 5-місячного моніторингу статусу вітаміну D [154]. Згідно з результатами наведених робіт, можна зробити висновок, що рівень 25(OH)D в сироватці крові зростав приблизно на 0,4 нг/мл/мкг/день на фоні

застосовуваної терапії, що вказує на те, що прийом вітаміну D в дозі 100 МО/день підвищує сироватковий рівень 25(OH)D менш, ніж на 1 нг/мл [154, 174]. Іншими словами, для досягнення і підтримання сироваткового рівня 25(OH)D близько 30 нг/мл середньостатичному пацієнту із рівнем 25(OH)D в сироватці крові близько 15 нг/мл необхідний щоденний прийом 1500 МО вітаміну D_2 або D_3. Пацієнтам із ожирінням, щоправда, необхідно застосовувати в 2-3 рази вищі дози препаратів вітаміну D для досягнення такого ж рівня 25(OH)D, як і особам із нормальною масою тіла [171, 220, 352].

Інші автори вважають, що застосування 1000 МО кальциферолу щодня впродовж 3-4 місяців дозволить підняти рівень 25(OH)D в сироватці крові на 25 нмоль/л. Щоправда, фармакокінетична залежність у цьому випадку нелінійна, і чим більш необхідна корекція, тим важче вона буде досягатись. В той же самий час, корекція ДВD препаратами кальцитріолу недоречна, неефективна, небезпечна та протипоказана [86].

Найвищою щоденною дозою, яка все ще залишається безпечною при тривалому застосуванні, вважається 10 000 МО (цей рівень був підтверджений у 2013 році Європейським Комітетом з Клінічних та Економічних Аспектів Остеопорозу та Остеоартрозу (ESCEO) [288]. Доведено, що у осіб, старших за 50 років, добова доза вітаміну D повинна сягати як мінімум 600-800 МО: доза 400 МО/добу є неефективною у осіб із ОП та ОА [64, 67, 146, 171, 192]. При цьому питання щодо корекції усіх м’язово-скелетних проявів гіповітамінозу D при застосуванні цих – відносно низьких – доз залишається відкритим [175] і цілком ймовірно, що пацієнтам із ПСО та ОА необхідний підйом добової дози до 1500-2000 МО.

Інші вчені розраховують щотижневу, а не щоденну, дозу вітаміну D для корекції його статусу у пацієнтів із кістково-м’язовими захворюваннями [171, 225]. Вважається, що такі пацієнти повинні отримувати близько 50 000 МО вітаміну D щотижня до досягнення рівня 25(OH)D в сироватці крові

вище 30 нг/мл, а після цього необхідно продовжувати підтримуючу терапію в дозі 1500–2000 МО/добу. Більше того, для запобігання повторного виникнення дефіциту вітаміну D у таких пацієнтів рекомендується застосування 50 000 МО вітаміну D_2 раз в 2 тижні [277]. Пацієнтам, які знаходяться на тривалому стаціонарному лікуванні, рекомендують 50 000 МО вітаміну D тричі на тиждень впродовж місяця [282] або 100 000 МО вітаміну D кожні 4 місяці [328].

На сьогодні існує досить багато даних щодо застосування препаратів вітаміну D у пацієнтів старших вікових груп із ОП та вплив кальциферолу на МЩКТ і ризик перелому у таких осіб. Відомо, що дози близько 400 МО/добу не є ефективними [64, 67, 146], а при їх підвищенні до 800-1000 МО/добу було відмічене підвищення показників МЩКТ як у чоловіків, так і у жінок із ОП. Так, згідно результатів рандомізованого дослідження, в яке включались жінки похилого віку із ОП, при застосуванні 800 МО вітаміну D та 1000 мг кальцію частота як вертебральних, так і невертебральних переломів у цих пацієнтів була вищою впродовж тривалого періоду спостереження [91]. Подібні результати були отримані і в серед чоловіків з ОП, хоча дози в цьому випадку були нижчими (700 МО вітаміну D та 500 мг кальцію) [107].

Застосування 800 МО/добу вітаміну D_3 впродовж як мінімум 5 місяців у пацієнтів із кістково-м’язовими захворюваннями, віком понад 65 років, поєднується із приростом сили нижніх кінцівок на рівні 4–11% [64, 275], покращенням стабільності постави до 28% [275, 276], та зменшенню частоти падінь на 72% [66].

Важливість застосування правильної дози вітаміну D для зниження ризику падінь була підтверджена у клінічному дослідженні, в якому вивчалась ефективність 200, 400, 600, та 800 МО вітаміну D або плацебо, які приймались щодня впродовж 5 місяців [66]. Виявилось, що пацієнти, які отримували 800 МО кальциферолу на добу, мали на 72% нижчий ризик, ніж особи, які приймали плацебо або нижчий рівень вітаміну D (ВР= 0,28; 95% ДІ

0,11–0,75). Ці результати також були підтверджені під час подальшого мета-аналізу [68].

При комплексному вивченні даних, отриманих у 8 подальших рандомізованих клінічних досліджень (загальна кількість пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи складала 2436 осіб) було виявлено, що найнижча добова доза вітаміну D, яка є ефективною у таких пацієнтів, складає 700 МО (p=0,02). Вищі дози кальциферолу знижували ризик падінь на 19% (ВР=0,81; 95% ДІ 0,71–0,92; n=1921, дані із 7 досліджень) [67], а дози 600 МО/добу та нижче не мали достовірного впливу на цей показник (ВР=1,10; 95% СІ 0,89–1,35 згідно даних двох досліджень). Для того, щоб ефект від застосування препаратів вітаміну D для запобігання ризику падінь був достовірним, мінімальна тривалість терапії повинна становити 2-5 місяців [67].

При розрахунку дози кальциферолу необхідно враховувати не лише ІМТ [220, 352], вихідний рівень 25(OH)D в сироватці крові [171] а й супутню терапію. З огляду на те, що цитохром Р450 відповідає як за первинний метаболізм, так і подальший катаболізм вітаміну D, всі препарати, які впливають на активність цитохрому Р450, можуть впливати на рівень 25(OH)D у сироватці крові – і в таких пацієнтів є необхідність у більш частому контролі на предмет ДВD. Пацієнти, які приймають антиконвульсанти, глюкокортикоїди, протигрибкові препарати (зокрема кетоконазол), циметидин, теофілін, повинні отримувати як мінімум вдвічі вищі дози вітаміну D [171]. Тіазидні діуретики підвищують рівень 25(OH)D у сироватці крові [29, 76]. Крім того, в кількох дослідженнях було показано, що естроген та прогестерон також сприяють підвищенню рівня $1,25(OH)_2D$, а тестостерон не має відчутного впливу на рівень 25(OH)D в сироватці крові [29, 76]. Крім того, необхідність у вітаміні D наростає із віком та збільшенням пігментації шкіри [86].

Хоча вітамін D метаболізується в печінці, гепатобіліарні захворювання не впливають на рівні 25(OH)D у сироватці крові, так як здатність гідроксилювати вітамін D зберігається навіть на пізніх стадіях захворювань печінки [105, 106].

В будь-якому випадку, згідно з даними літератури, людям, які проживають на широті вище 33°, необхідне додаткове надходження вітаміну D (із їжею або медикаментозним шляхом) для підтримання оптимального рівня 25(OH)D в сироватці крові [145]. Пацієнтам із ПСО та ОА це є особливо актуальним з огляду на те, що – як вже було вказано – частота ДВD та НВD у них вища, ніж у загальній популяції [32, 77, 193, 324], а перебіг цих захворювань на фоні ДВD є менш сприятливим [90]. Разом з тим, на сьогодні немає однозначних рекомендацій щодо вибору правильної схеми корекції статусу вітаміну D в таких пацієнтів.

1.4 Немедикаментозна корекція дефіциту та недостатності вітаміну D

Лікувати ДВD немедикаментозними методами можна трьома способами: експозицією сонячного проміння, застосуванням штучного ультрафіолету або за допомогою фортифікованих продуктів харчування [171]. У кожного з цих способів є свої переваги і недоліки.

Вважається, що 15-хвилинної експозиції інтенсивного ультрафіолету, застосованого на все тіло, повинно бути достатнім для генерації 10000 МО вітаміну D у більшості світлошкірих осіб [86], і для підтримання адекватного рівня 25(OH)D в сироватці крові повинно бути достатньо 1-2 таких експозицій щотижня. На практиці треба врахувати обмежену наявність інтенсивного ультрафіолету впродовж року в широтах, вищих за 33 градусів. Так, кут падіння сонячного проміння має кардинальне значення – в помірних широтах взимку, та в будь-яких широтах зранку та ввечері інтенсивність

ультрафіолету недостатня для синтезування помітних кількостей вітаміну D [164, 169, 344].

Крім того, слід брати до уваги одяг, сонцезахисні креми, вік та ряд інших факторів [171]. Нарешті, неконтрольоване застосування ультрафіолету веде до опіків, передчасного старіння шкіри, підвищення ризику меланоми та інших новоутворів [113].

Протипоказами до застосування ультрафіолету є ряд захворювань шкіри (порфирія, ксеродерма, альбінізм), а також попередня експозиція фотосенсибілізаторів (тетрацикліни, сульфаніламіди тощо). Злоякісні захворювання шкіри в анамнезі, зокрема меланома, також є підставою для уникання сонячного проміння [171].

Симптоми гіперчутливості (яку часто плутають із токсичністю) до вітаміну D зустрічаються тоді, коли екстраренальні тканини синтезують $1,25(OH)_2D$ в надмірній кількості, що викликає гіперкальціємію [171]. Ці стани діагностуються на підставі вимірювання сироваткових рівнів кальцію (підвищений), 25(OH)D (нормальний або знижений), $1,25(OH)_2D$ (підвищений). Синдроми гіперчутливості до вітаміну D можуть розвиватись при певних гранульоматозних хворобах (саркоїдоз, туберкульоз) та при неоплазіях (зокрема, при лімфомі). Ці стани є відносним протипоказом до застосування вітаміну D.

Проведений аналіз стану фактичного харчування серед населення Європи виявив значний ДВD у щоденному добовому раціоні, який помітно відрізняється у жителів різних країн. Найнижчий його показник реєструється у державах Північної Європи, зокрема, в Швеції, Данії та Норвегії, найвищий – у середземноморських регіонах, таких як Італія та Франція [127]. Середній рівень вітаміну D у щоденному раціоні складає менше 3,0 мкг/д в італійських респондентів та 2,0 мкг/д – в жителів Іспанії [312, 313]. Люди літнього віку у Фінляндії мають один з найвищих показників споживання вітаміну D у Європі – 9,0 мкг/д [267]. В Ірландії вміст вітаміну D у фактичному

харчуванні коливається від 3,9 до 8,5 мкг/д, зростання показника спостерігається з віком [185].

У США середній вміст вітаміну D у щоденному раціоні серед дорослих знаходиться в межах 3,6 - 5,6 мкг/д [47], а в Канаді його середній показник відповідає 5,8 мкг/д [334]. Вищі показники щоденного вживання вітаміну D реєструються у жителів Японії – більше 6 мкг на 1000 кілокалорій спожитих в день [250].

Проф. Поворознюком В.В. та співробітниками відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» [13] було проаналізовано особливості фактичного харчування 343 жінок постменопаузального віку, які проживали в трьох регіонах України – західному, східному і центральному. Було виявлено значний дефіцит вітаміну D у добовому раціоні, який склав 78 % від належної величини на заході, 73 % на сході та 64 % в центрі. Лише 21 жінка (6,1 %) отримувала оптимальну кількість вітаміну D (2,5 мкг на добу і вище). 21 (6,1 %) жителька вживала вітамін D у межах 1,5-2,5 мкг/д. 57 (16,7 %) обстежених отримували вітамін D у кількості 0,5-1 мкг/д. Переважна більшість анкетованих (230 (67,1 %)) вживали вітамін D у кількості 0,5 мкг/д і менше.

Природних джерел вітаміну D небагато. В основному, вітамін D_3 можна знайти у жирних сортах риби: сардина 5 МО/г, зубатка 5 МО/г, лосось 3,6 МО/г, скумбрія 3,45 МО/г, тунець 2,35 МО/г [256]. Також багатими на вітамін D є печінка тріски, яєчний жовток, лісові гриби. Слід зауважити, що рівень вітаміну D у продуктах відрізняється від країни виробника, а також залежить від умов вирощування. Так, вміст вітаміну D в рибі, виловленій у природньому середовищі, в середньому в 5 разів вищий, ніж у тому самому сорті риби, вирощеному штучно [94]. Це пояснюється тим, що в в природніх умовах вітамін D зустрічається в достатній кількості в харчовому ланцюгу риби, а в штучному кормі (пелетах) цього нутрієнта недостатньо.

Вітамін D_2 можна знайти в грибах шитакі і портабелла, а також в люцерні та дріжджах. Крім того, одне яйце містить в середньому 20 МО вітаміну D_3 (0,333 МО/г), а одна столова ложка риб'ячого жиру – 1360 МО (90,6 МО/мл).

На середній рівень вітаміну D в кожній країні зокрема, впливають харчові звички населення. Так, в Норвегії, основними джерелами поступлення вітаміну D є риба і жири (масло, маргарин) [84], а у Фінляндії, окрім риби, – фортифіковане молоко і молочні продукти [267]. У Великобританії, джерелом вітаміну D є жирна риба (24 %), далі йдуть м'ясо і м'ясопродукти (22 %) та зернові і зернопродукти (21 %) [159]. Серед жителів Ірландії – м'ясо (30 %), риба (12 %) та спред (10 %) мають найбільш значний внесок серед усіх груп харчових продуктів [185]. В Іспанії основним джерелом є риба, яка складає 65 % від загального споживання [312]. У США основним джерелом вітаміну D є фортифіковане молоко (58 % необхідної кількості у чоловіків, 39 % – у жінок) [265], а в Канаді, молочні продукти складають 49 % належного споживання вітаміну D [334]. В Японії, основними джерелами надходження вітаміну D з їжею є риба і морепродукти (79 %) та яйця (9 %) [200].

Необхідно зазначити, що рівень вітаміну D у риб'ячому жирі дуже коливається. Слід враховувати й те, що у риб'ячому жирі також високі рівні вітаміну А, а споживання підвищених кількостей ретиноїдів може викликати токсичні ефекти для кісткової тканини [270], так як вітамін А є антагоністом низки процесів, які запускаються вітаміном D [291]. У зв'язку з цим прийом риб'ячого жиру для корекції ДВD не рекомендується [86].

Іншим шляхом підвищення рівня вітаміну D в продуктах тваринного походження є додаткове його призначення в корм. Так, вигодовування тварин кормом, збагаченим вітаміном D, веде до збільшення його рівня в свинині та курятині, а також підвищення його вмісту до трьох раз в яйцях

[189, 349]. Аналогічно, рівень вітаміну D в рибі зростає до 10 % при годуванні їх кормом, збагаченим вітаміном D [143].

В останні роки з'явилися публікації, які доказують ефективність ультрафіолетового опромінення у збагаченні деяких продуктів вітаміном D. [206]. Так, вміст вітаміну D в УФ-опромінених грибах є відносно стабільним при заморожуванні та зберігається при приготуванні страв та їх зберіганні [290].

Не дивлячись на переваги методів, наведених вище, для забезпечення стабільного надходження вітаміну D на сьогодні в світі найчастіше використовують фортифікацію. Фортифікація – це насичення продуктів одним або більше нутрієнтами з метою запобігання дефіциту або для його корекції. Найчастіше фортифікують вітаміном D молочні продукти (молоко, сир, масло, йогурт), апельсиновий сік, хліб, маргарин, готові сніданки зі злакових.

Для дослідження ефективності фортифікованих продуктів у боротьбі із ДВD були проведені рандомізовані контрольовані клінічні спостереження різної тривалості. Як критерії ефективності та безпеки прийому фортифікованого продукту найчастіше використовували маркери кісткового метаболізму, рівень 25(OH)D, іПТГ та кальцію в сироватці крові. Більшість досліджень тривали від трьох до 12 тижнів та проводилися протягом зимових місяців, коли синтез вітаміну D в шкірі є низьким та не впливає на рівень 25(OH)D у сироватці крові. Лише було два дослідження, які тривали 24 місяці. Як правило, у всіх цих спостереженнях приймали участь добровольці обох статей віком до 87 років.

У двох дослідженнях, які тривали 24 місяці, вивчали ефективність фортифікованого молока: в першому спостереженні серед жінок у постменопаузальному періоді [93], добова доза вітаміну D склала 10 мкг/д, а у другому - 20 мкг/д серед чоловіків 50-84 років [102]. В обох дослідженнях спостерігалося зростання рівня 25(OH)D у сироватці крові на 25 та 4,7 %

відповідно. Слід зазначити, що в останньому дослідженні спостерігалось зниження вмісту 25(OH)D в сироватці крові на 20 % у контрольній групі.

В іншому спостереженні [254] пацієнти із цукровим діабетом приймали фортифікований йогурт (добова доза вітаміну D склала 25 мкг/д). Рівень 25(OH)D у сироватці крові через 12 тижнів зріс на 75 %, а в контрольній групі зменшився на 10,6 %. Крім того, у хворих спостерігалося покращання глікемічного статусу. Комплаєнтність була високою, побічних явищ не спостерігалося.

Також проводилося вивчення ефективності фортифікації сиру. Зупинимося на двох відомих восьми-тижневих дослідженнях, які проводилися протягом зимових місяців. У спостереженні Johnson J.L. та співроб. [194] призначення фортифікованого сиру (добова доза вітаміну D 15 мкг/д) добровольцям старше 60 років призвело до зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові на 8,7 %. 5 осіб достроково завершили дослідження через смакові якості продукту, гастроентерологічні розлади та за медичними показами. Негативний результат автори пояснюють невисокою дозою вітаміну D та вищою добовою кількістю сиру, яку призначали – 85 гр. при добовій нормі 30 г.

Призначення фортифікованого сиру (добова доза вітаміну D 700 мкг/д) здоровим добровольцям 30-60 років сприяло зростанню вмісту 25(OH)D у сироватці крові на 120 %, зниженню рівня іПТГ, та не впливало на рівень кальцію у сироватці крові. Всі учасники завершили дослідження, побічних явищ не спостерігалося [339].

У зв’язку з наявністю лактазної недостатності у ряду осіб та низьким рівнем вживанням молочних продуктів у деяких країнах, вчені почали розглядати інші продукти харчування як можливі середники для фортифікації вітаміном D. Проведені два плацебо-контрольовані дослідження показали ефективність фортифікації апельсинового соку (добова доза вітаміну D 25 мкг/100 мл). Так, у одному із спостережень [56] вживання

апельсинового соку, фортифікованого вітамінами D_2 та D_3 протягом 11 тижнів, сприяло підвищенню рівня 25(OH)D у сироватці крові на 67,1 та 71,5 % відповідно. У іншому дослідженні [321] прийом фортифікованого апельсинового соку протягом 12 тижнів сприяв підвищенню вмісту 25(OH)D у сироватці крові на 150 %. Рівень іПТГ у сироватці крові знизився лише в останньому дослідженні. Побічних явищ не повідомлялося в обох спостереженнях, рівень кальцію залишався в межах норми. Таким чином, фортифікація апельсинового соку вітаміном D в дозі 25 мкг/д є ефективним та безпечним методом боротьби із ДВD.

Інший немолочний продукт на який звернули свою увагу науковці – гриби. Вітамін D_2 з лісових грибів добре всмоктується і є біодоступним для людини [263]. Також дані щодо дослідження ефективності вживання УФ-опромінених грибів (тижнева доза вітаміну D_2 склала 700 мкг) [330]. Добровольці приймали збагачений продукт в супі. Тривалість дослідження склала 5 тижнів. Було відзначено підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові на 50 %. Достовірних змін збоку рівня іПТГ та кальцію у сироватці не відзначалося. Обмеженням цього дослідження була мала кількість учасників та висока тижнева доза вітаміну D.

Фортифікований хліб також може служити хорошим джерелом вітаміну D у зв’язку з його загальним споживанням. Проведене дослідження [242] показало, що щоденне вживання фортифікованого хліба (добова доза вітаміну D – 125 мкг) протягом 12 місяців у людей літнього віку веде до достовірного підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові із 28,5±10,8 до 125,6±38,8 нмоль/л та вірогідного збільшення МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегнової кістки ($p<0,001$). Обмеженням зазначеного дослідження було відсутність контрольної групи.

На сьогоднішній день, відоме лише одне плацебо-контрольоване спостереження, у якому досліджували ефективність фортифікованого житнього та пшеничного хліба (добова доза 10 мкг вітаміну D_3) [252]. Через

три тижні у добровольців спостерігалося зростання рівня 25(OH)D у сироватці крові на 59-65 %, а у контрольній групі відзначалося його зниження на 1,2 %.

Потрібно також зупинитися на двох мета-аналізах з вивчення ефективності фортифікованих продуктів. У першому мета-аналізі [257] було проаналізовано наукові роботи за період 1966 по 2006 роки. Автори відібрали 11 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень (1281 учасник), із тривалістю спостережень від 3 тижнів до 24 місяців. Групи обстежених за віком були такими: 2 - серед осіб молодого віку, 1 - в жінок пременопаузального періоду, 8 – в людей літнього та старечого віку, 4 – із низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові. Добова доза вітаміну D у продуктах коливалася від 228 до 1000 МО.

У 10 із 11 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень відзначався позитивний ефект фортифікації продуктів, який призводив до підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові на 15-40 нмоль/л. Більшість досліджень (7 спостережень) використовували для фортифікації 10 мкг вітаміну D. Краща відповідь на продукт спостерігалася у пацієнтів із низьким вихідним рівнем 25(OH)D у сироватці крові та вищою дозою вітаміну D обраною для фортифікації.

У мета-аналізі Black L.J. із співроб. [70] оцінювали ефективність фортифікації продуктів вітаміном D серед дорослих різного віку, виключаючи осіб які проживають у будинках для престарілих людей чи хоспісах. Було опрацьовано 441 публікацію, із них відібрано 16 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень. У 14 спостереженнях відзначено позитивний вплив фортифікованих продуктів на рівень 25(OH)D у сироватці крові. Неоднорідність вибірки була високою (P=0,0001, I^2=89%) та пояснюється різною дозою вітаміну D, географічною широтою (від 3 до 60˚) та базовим рівнем 25(OH)D у сироватці крові (24,0-83,6 нмоль/л). При поєднанні всіх результатів (кількість обстежених склала 1513 осіб; 767

основна група, 746 плацебо) було виявлено, що при дозі вітаміну D для фортифікації 11 мкг/д (коливання від 3 до 25 мкг), рівень 25(OH)D у сироватці крові збільшується на 19,4 нмоль/л (95% ДІ: 13,9, 24,9), що відповідає 1,2 нмоль/л (95% ДІ: 0,72, 1,68) для кожного використаного 1 мкг вітаміну D.

Також відзначалось [70], що кращий результат спостерігався у тих дослідженнях, де для фортифікації використовували більше ніж 10 мкг вітаміну D на добу, при вихідному рівні 25(OH)D у сироватці крові добровольців нижче 50 нмоль/л та в країнах, які знаходилися вище 40° географічної широти.

Таким чином, проведені мета-аналізи підтверджують безпечність та ефективність фортифікованих продуктів у корекції ДВD, що дозволяє їх впроваджувати на загальнодержавному рівні.

Отже, на сьогодні ми маємо численні дані про широку розповсюдженість ДВD та НВD серед людей старших вікових груп на фоні стрімкого старіння населення. При цьому у осіб старшого віку дуже часто реєструються захворювання кістково-м’язової системи: переважну більшість із них складають первинний системний остеопороз та остеоартроз. Відомо, що ДВD та НВD погіршують перебіг цих захворювань (хоча точні механізми взаємозв’язку до кінця ще не зовсім досліджені). Разом з тим, через наявність серйозних відмінностей у поширеності ДВD навіть у сусідніх країнах (у зв’язку з географічними, кліматичними, культурними, поведінковими, дієтарними особливостями тощо) було б неправильно екстраполювати літературні дані на вибірку українських пацієнтів. До цього часу питання гіповітамінозу D у пацієнтів із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом в Україні не вивчене.

Крім того, дані щодо впливу вітаміну D на стан кістково-м’язової системи, доступні з літературних джерел, є досить розбіжними. Це

стосується як впливу на больовий синдром, так і на структурно-функціональні показники кістково-м’язової системи.

Нарешті, до сьогодні виконувались лише кілька окремих досліджень ефективності корекції вітаміну D у пацієнтів з ОП та ОА [208, 301], і тому досі немає чіткої схеми лікування таких хворих з врахуванням їхніх індивідуальних особливостей.

Відповідно, є потреба визначити частоту та особливості перебігу ДВD у осіб похилого та старечого віку із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом, виявити вплив додаткових факторів на розвиток гіповітамінозу D, вивчити можливий зв’язок ДВD та НВD із порушеннями м’язово-кісткової системи у людей старших вікових груп – а також розробити рекомендації щодо діагностики, корекції, та профілактики цих станів з огляду на особливості цих пацієнтів.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Дослідження складалось із двох етапів. На першому етапі вивчалась частота ДВD та НВD серед пацієнтів із ПСО та ОА, чинники розвитку гіповітамінозу D у цих пацієнтів, та вплив статусу вітаміну D на альгофункціональні показники та стан МЩКТ досліджуваних. На другому етапі вивчалась ефективність та безпечність індивідуальної цільової терапії та застосування фортифікованого хліба у цих пацієнтів, проводилось узагальнення даних та розроблявся алгоритм корекції НВD та ДВD у пацієнтів із ПСО та ОА.

Для визначення частоти ДВD та НВD у пацієнтів із ПСО та ОА було обстежено 1208 чоловіків та жінок віком 50-89 років (жінки складали 90,9% обстежених). Ці особи були пацієнтами відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ “Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України”; також залучались амбулаторні пацієнти Українського науково-навчального центру остеопорозу.

Критеріями включення в дослідження були:

1. Чоловіки та жінки віком 50-89 років
2. Наявність захворювань кістково-м’язової системи (первинний системний остеопороз або остеоартроз колінних суглобів I-III ст.)
3. Наявність інформованої згоди пацієнта на дослідження.

Критеріями виключення були:

1. Захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, системна склеродермія тощо);

2. Вроджені структурні та метаболічні захворювання, зокрема хромосомні відхилення;

3. Виражена соматична патологія (субкомпенсована та декомпенсована серцево-судинна недостатність, важкі захворювання нирок та печінки, які могли вплинути на рівень 25(OH)D в сироватці крові тощо);

4. Ряд ендокринних захворювань, які впливають на показники МЩКТ: первинний гіперпаратиреоз, цукровий діабет, захворювання щитовидної залози, акромегалія;

5. Алкогольна та наркотична залежність, інші стани, які могли повпливати на здатність досліджуваного дотримуватись всіх вимог та процедур, зокрема заповнення опитувальників;

6. Прийом глюкокортикоїдів, протиепілептичних засобів та препаратів вітаміну D впродовж останніх 6 місяців

Середній вік пацієнтів складав 64,1±8,5 років у жінок та 64,1±9,0 років у чоловіків ($p>0,05$); індекс маси тіла складав 28,15±5,13 кг/м^2 у жінок та 27,82±4,77 кг/м^2 у чоловіків ($p>0,05$). Для подальшого аналізу пацієнти розподілялись у 4 вікові групи: 50-59, 60-69, 70-79, та 80-89 рр (див. таб. 2.1)

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів із ПСО та ОА за віком та статтю

Вікова група, рр.	Кількість досліджуваних	% від загальної кількості	З них жінок	% жінок від загальної кількості
50-59	415	34,3	375	90,4
60-69	433	35,9	397	91,7
70-79	297	24,6	271	91,2
80-89	63	5,2	55	87,3

При вивченні частоти і вираженості ДВD у старших вікових групах пацієнтів із ПСО та ОА визначались фактори, які можуть впливати на рівень вітаміну D, та досліджувався зв'язок між ними. Зокрема, до уваги брались сезонний чинник, стать, ряд антропометричних даних (зокрема ІМТ) тощо.

Так як вітамін D схильний до накопичення у жировій тканині, його біодоступність у людей із підвищеною масою тіла знижується. Крім того, люди із підвищеною масою тіла менш схильні проводити більше часу на відкритому повітрі, таким чином зменшуючи інтенсивність природного синтезу вітаміну D. З огляду на високу ймовірність впливу ІМТ на рівень 25(OH)D у сироватці крові досліджувані були розподілені на п'ять підгруп згідно індексу маси тіла (ІМТ) (табл. 2.2)

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів із ПСО та ОА залежно від ІМТ

ІМТ, кг/м^2	Кількість досліджуваних	% від загальної кількості	З них жінок	% жінок від загальної кількості
<18	2	0,2	1	50,0
18,1 – 24,9	263	28,5	241	91,6
25 – 29,9	368	39,9	336	91,3
30 – 34,9	207	22,4	186	89,9
>35	83	9,0	80	96,4

ІМТ розраховувався за формулою

ІМТ=М/р^2 (Ф. 2.1)

де М=маса тіла пацієнта в кг, р=ріст в метрах.

У зв'язку з тим, що в групі зі зниженою масою тіла було лише 2 пацієнти, ця група виключалась із подальшого аналізу при вивченні впливу ІМТ на статус вітаміну D (загальна кількість пацієнтів, у яких проводився розрахунок ІМТ, складала 923 особи).

Антропометрична характеристика обстежених пацієнтів наведена в таблиці 2.3

Таблиця 2.3

Антропометрична характеристика хворих із ПСО та ОА

Показник	50-59 рр.		60-69 рр.		70-79 рр.		80-89 рр.	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Середній ІМТ, кг/м^2	27,75	5,29	28,18	4,81	28,54	5,27	28,10	5,03
Середня маса тіла, кг	74,5	14,9	73,7	13,9	72,9	13,5	69,7	14,3
Середній зріст, см	163,8	6,5	161,6	6,9	159,9	6,9	157,3	9,5

Не дивлячись на те, що і маса тіла, і зріст пацієнтів були нижчими в найстарших вікових групах ($p>0,05$), вікові групи не відрізнялись між собою по показнику ІМТ ($F=1,10$; $p>0,05$).

Клінічна характеристика обстежених хворих наведена в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Клінічна характеристика хворих із ПСО та ОА залежно від вікової групи

Показник	50-59 рр.	60-69 рр.	70-79 рр.	80-89 рр.
% пацієнтів із ПСО	24,2	39,3	56,5	55,0
% пацієнтів із ОА	75,8	60,7	43,5	45,0

Бачимо, що частка пацієнтів із ПСО зростала зі збільшенням віку пацієнтів, як і можна було очікувати, так як частота ПСО зростає із віком.

Діагноз ДВD та НВD встановлювався згідно останньої класифікації, прийнятої Міжнародним Інститутом Медицини та Комітетом ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики та Методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи [280].

Дефіцит вітаміну D діагностувався при сироватковому рівні 25(OH)D, нижчому за 50 нмоль/л. При цьому тяжкий дефіцит вітаміну D реєструвався при рівні 25(OH)D у сироватці крові, нижчому за 25 нмоль/л. Недостатність вітаміну D діагностувалась при рівні 50 – 75 нмоль/л. Нарешті, пацієнти із сироватковим рівнем 25(OH)D 75-125 нмоль/л вважались такими, що мають оптимальний статус вітаміну D. Згідно вищенаведеної класифікації, сироваткові рівні 25(OH)D понад 375 нмоль/л вважаються токсичними. В поточному дослідженні таких випадків не зафіксовано.

В подальшому для більш детального аналізу всі досліджувані були розподілені на 4 групи в залежності від рівня 25(OH)D у сироватці крові, у відповідності із вищенаведеною класифікацією:

- група 1: <25,0 нмоль/л (тяжкий ДВD),
- група 2: 25,0 – 49,9 нмоль/л (ДВD),
- група 3: 50,0 – 74,9 нмоль/л (НВD),
- група 4: ≥75,0 нмоль/л (оптимальний статус вітаміну D).

Для дослідження стану МЩКТ в залежності від рівня 25(OH)D в сироватці крові із загальної групи було взято 839 жінок із ПСО або ОА. Характеристики пацієнтів, яким була виконана ДРА для визначення показників МЩКТ, наведені у таблицях 2.5 та 2.6.

Вікові групи пацієнтів не відрізнялись між собою по рівню ІМТ ($F=1,22$; $p>0,05$).

З метою вивчення інтенсивності больового синдрому в залежності від рівня 25(OH)D у сироватці крові та впливу останнього на функціональний

стан кістково-м'язової системи було обстежено 276 осіб (із них жінки – 87,7%; середній вік 65,0±8,7р, середній ІМТ 29,42±5,39 кг/м^2).

Таблиця 2.5

Розподіл пацієнтів із ПСО та ОА, яким була виконана ДРА, залежно від віку

Вікова група, рр.	Кількість досліджуваних	% від загальної кількості
50-59	277	33,0
60-69	310	36,9
70-79	213	25,4
80-89	39	4,7

Таблиця 2.6

Антропометрична характеристика пацієнтів із ПСО та ОА, яким була виконана ДРА

Показник	50-59 рр.		60-69 рр.		70-79 рр.		80-89 рр.	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Середній ІМТ	27,83	5,35	28,11	4,84	28,71	5,36	28,89	4,68
Середня маса тіла	73,7	14,7	72,6	13,2	72,5	13,5	66,8	11,7

Другим етапом дослідження було вивчення та удосконалення методів корекції ДВD у пацієнтів із ПСО та ОА та розробки алгоритму для ведення таких пацієнтів .

Для вивчення безпечності та ефективності препаратів вітаміну D та кальцію в людей старших вікових груп було залучено 70 жінок віком 50-89 років (середній вік 65,6±8,4 р, середній ІМТ 26,93±4,57 кг/м^2).

Усіх пацієнтів було розділено на дві групи: основну, в яку ввійшло 50 жінок, (середній вік - 65,1±8,8 років, ІМТ - 27,22±4,51 кг/м^2), які приймали цільову терапію вітаміном D, та контрольну, у яку було включено 20 осіб (середній вік - 64,5±11,1 років, ІМТ - 26,68±4,95 кг/м^2), які не отримували препаратів вітаміну D.

Дослідження ефективності лікування розпочалось із 01 жовтня 2013 року та завершилось 01 квітня 2014 року. Критеріями виключення були: наявність злоякісних захворювань, ендокринних недуг, які б впливали на кальцієвий обмін або потребували б спеціальної терапії (цукровий діабет, гіпотиреоз), прийом глюкокортикоїдів, протисудомних медикаментів та препаратів, які містять в собі вітамін D, впродовж 6 місяців до початку дослідження.

Враховуючи те, що у пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи у фактичному харчуванні спостерігається не тільки дефіцит вітаміну D, але й кальцію [1, 2, 12, 15], в схему цільової терапії включали комбіновані препарати кальцію (1000 мг кальцію та 800 МО вітаміну D) та додатково 3000 МО вітаміну D. Курс спостереження по завершенню лікування тривав три місяці.

З метою вивчення безпечності та ефективності застосування фортифікованого хліба у осіб старших вікових груп було виконано два дослідження – пілотне та порівняльне.

У перше дослідження було включено 22 жінки у постменопаузальному періоді від 50 до 80 років (середній вік 68,56±7,88 роки). Усі обстежені були жителями м. Києва (географічна широта - 50°3′). Дослідження проводилося із 4 по 25 листопада 2013 року. Критеріями виключення були: наявність злоякісних захворювань, ендокринних розладів, які б впливали на кальцієвий обмін або потребували б спеціальної терапії (цукровий діабет, гіпотиреоз), прийом глюкокортикоїдів, протисудомних

медикаментів та препаратів, які містять в собі вітамін D, впродовж 6 місяців до моменту початку дослідження.

Із 22 жінок, залучених у дослідження, до заключного аналізу увійшли результати обстеження 20 осіб (90,9 %), оскільки одна пацієнтка вибула на другому тижні спостереження (термінова тривала поїздка в інше місто), інша – завершила дослідження повністю, але у зв'язку із гемолізом сироватки оцінити вплив фортифікованого продукту на рівень 25(OH)D у сироватці крові було неможливо. Повторно відвідати центр пацієнтка відмовилася.

У друге дослідження фортифікованого хліба було включено 30 жінок постменопаузального періоду віком від 45 до 80 років (середній вік 62,94±9,11 роки). Усі обстежені були жителями м. Києва. Дослідження проводилося із 3 по 24 березня 2014 року. Критерії виключення були такими ж, як у попередньому дослідженні: наявність злоякісних захворювань, ендокринних розладів, які б впливали на кальцієвий обмін або потребували б спеціальної терапії (цукровий діабет, гіпотиреоз), прийом глюкокортикоїдів, протисудомних медикаментів та препаратів, які містять в собі вітамін D, впродовж 6 місяців до початку дослідження.

Таблиця 2.7

Характеристика жінок, обстежених під час другого дослідження ефективності фортифікованого хліба M±SD

Показник	Групи спостереження		p
	основна, n=20	контрольна, n=10	
вік, р.	60,9±8,97	68,12±7,70	>0,05
маса тіла, кг	75,45±13,62	78,11±10,94	>0,05
зріст, м	1,61±0,06	1,60±0,03	>0,05
ІМТ, кг/м^2	29,21±5,42	30,64±4,89	>0,05

Усіх жінок, які погодилися прийняти учать у спостереженні та підписали інформовану згоду на дослідження, було розділено на дві групи. В основну групу було включено 20 осіб, які приймали фортифікований хліб (25 мкг холекальциферолу в добовій дозі хліба – 277 г), а в контрольну – 10 пацієнток, які отримували плацебо, тобто хліб, випечений за такою ж технологією, проте без додаткового введення холекальциферолу. Обстежені достовірно не відрізнялися ні за віком, ні за антропометричними показниками (таб. 2.7)

2.2 Методи дослідження

З метою обстеження пацієнтів застосовувались огляд, збір анамнезу, анкетування, ортопедична, клінічна, лабораторна та інструментальна складові.

Під час збору анамнезу особлива увага зверталась на наявність, кількість і характер травм, спосіб життя досліджуваного, харчові звички, попередній прийом препаратів вітаміну D та кальцію, супутні стани та їхнє лікування.

При фізикальному обстеженні визначався загальний стан пацієнта, наявність кісткових деформацій, характер ходьби і постави та інші індивідуальні особливості. Проводилась оцінка рухомості суглобів та наявності больового синдрому.

Ріст та маса досліджуваних вимірювались у першій половині дня без верхнього одягу та взуття.

Для встановлення діагнозу ОА великих суглобів використовувалась робоча класифікація ОА асоціації ревматологів України. При оцінці рентгенівських знімків кульшового та колінного суглобів використовувалась класифікація Келгрен-Лоуренса для визначення стадії артрозу [199].

Діагноз ОА підтверджувався лише при наявності перших двох клінічних та рентгенологічних критеріїв згідно нижченаведеного переліку.

Клінічні критерії:

1 - біль у суглобах, що виникає у кінці дня чи в першій половині ночі;

2 - біль у суглобах, що виникає після фізичного навантаження та зменшується у спокої;

3 - деформація суглобів через утворення остеофітів;

Рентгенологічні критерії:

1 - звуження суглобової щілини;

2 - остеосклероз;

3 - остеофітоз.

Інтенсивність больового синдрому визначалась шляхом застосування комбінованої вербально-аналогової шкали [232].

Аналогова шкала складається із прямої лінії довжиною 10 см із нанесеними міліметровими позначками. Перша точка відповідає нульовому рівню болю (тобто його відсутності), а остання точка відповідає нестерпному рівню болю. Вербальна ж шкала складається із набору дескрипторів болю: “слабкий”, “помірний”, “сильний”, “дуже сильний” та “нестерпний”.

Визначення інтенсивності болю є складним завданням, в першу чергу через те, що єдиним критерієм є суб’єктивна оцінка болю пацієнтом. Відповідно, у дослідженні використовувався комплексний підхід з використанням як вербальної, так і аналогової шкал. При цьому через кожні 2 см на 10-см лінії були нанесені вербальні дескриптори болю (2 см - “слабкий”, 4 см - “помірний”, 6 см - “сильний”, 8 см - “дуже сильний”, 10 см - “нестерпний”). Даний метод дозволяє максимально точно визначити рівень болю у кожного пацієнта.

З метою оцінки багатомірного больового синдрому застосовувався Мак-Гилівський опитувальник. В його основі знаходиться метод трьохмірного семантичного визначення болю, який викладений наступним

чином: 78 дескрипторів болю групуються у 20 підкласів згідно принципу змістового значення. Цей опитувальник складається із трьох основних шкал: сенсорної, афективної та евалюаційної (оціночної). Остання шкала складається із 5 слів і є досить близькою до вербальної шкали по своїй суті. При заповненні опитувальника пацієнт вказує локалізацію больового синдрому згідно прийнятої системи (Г - біль у грудному відділі хребта, П - біль у поперековому відділі, К - біль у колінних суглобах) [235].

В кожному із вказаних 20 підкласів дескриптори розміщені по наростанню інтенсивності больового синдрому. У больовому опитувальнику розраховується індекс дескрипторів (кількість обраних слів-визначень) та індекс рангів (суму рангів, присвоєних кожному із обраних дескрипторів). Ранговий та дескрипторний індекси беруться до уваги при обробці даних опитувальника.

Для оцінки інтенсивності болю у нижній частині спини та пов’язаних із цим порушень життєдіяльності застосовувався опитувальник Роланда-Морріса [292]. Цей опитувальник складається із 18 запитань, на які можна дати відповідь або “так”, або “ні”. Кількість позитивних відповідей при заповненні опитувальника Роланда-Морріса враховувалась як підсумковий бал.

Опитувальник ECOS-16 застосовувався для оцінки стану досліджуваного впродовж минулого тижня (з огляду на біль в спині, асоційований із ОП). ECOS-16 складається із 16 запитань, кожне з яких має 5 варіантів відповідей. Ці варіанти оцінюються за шкалою від 1 до 5, і загальна сума відповідає підсумковому індексу опитувальника. Цінність цього опитувальника в даному дослідженні заключалась в тому, що він був розроблений для оцінки якості життя у постменопаузальних жінок із ОП. ECOS-16 складається із двох частин – Опитувальника якості життя при остеопорозі (OQLQ) – 4 запитання та Опитувальника якості життя Європейської Асоціації Остеопорозу (QUALEFFO) – 12 запитань. При

обробці даних, отриманих за допомогою ECOS-16, можливо визначити як якість життя хворих із ОП загалом, так і окремі його складові: рухову функцію, інтенсивність болю, страх перед хворобою та психосоціальний компонент [46]

EuroQoL-5D опитувальник є загальноприйнятим методом визначення якості життя пацієнтів [121], і саме він використовувався у даному дослідженні. Цей опитувальник складається із двох субшкал:

1 - загальний стан пацієнта та зміни у повсякденній активності, пов'язані із хворобою;

2 - зміна загального стану пацієнта внаслідок лікування.

Перша підшкала складається із п'яти запитань, які стосуються 5 різних сфер життєдіяльності (пересування, самообслуговування, активність у щоденному житті, больовий синдром, загальний настрій). Пацієнт обирає один із трьох варіантів відповідей (бали 0-2), які наведені у кожному із п'яти розділів. Індекс EuroQoL-5D визначається як сума балів у всіх 5 розділах.

Методом, який використовувався для оцінки стану кісткової тканини, була двохфотонна рентгенівська абсорбціометрія (ДРА). Це – золотий стандарт визначення МЩКТ різних відділів скелету, так як за допомогою ДРА можна оцінити стан кісткової тканини в тих відділах скелета, які оточені масивними і нерівномірно розподіленими ділянками м'яких тканин. У даному дослідженні використовувався двохенергетичний рентгенівський денситометр "Prodigy" (GE Medical Systems, Lunar, model 8743, 2005).

Враховуючи особливу цінність методу для оцінки МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта, променевої кістки та проксимального сегменту стегнової кістки, дослідження проводилось саме на цих рівнях. Крім того, визначалась МЩКТ для всього скелету.

Діагноз ОП виставлявся згідно класифікації ВООЗ (МЩКТ <2,5 SD на рівні поперекового відділу хребта та/або стегнової кістки, або МЩКТ <2,0

SD з наявністю остеопоротичних переломів). При показниках Т-критерію від -1,0 до -2,5 SD виставлявся діагноз остеопенії [348].

Для визначення рівня $25(OH)D_3$ та інтактного парагормону (іПТГ) в сироватці крові на початку дослідження використовувався електрохемілюмінесцентний метод. Це дослідження проводилось за допомогою апарату Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) за допомогою тест-систем cobas. Цей метод має високу точність (коефіцієнт варіації до 10%), чутливість (99,6%) і специфічність (93,7%), а також дозволяє обробляти мінімальні об'єми досліджуваних зразків (достатньо 5-50 мкл сироватки) впродовж короткого часу (до 30 хвилин). Нарешті, завдяки широкому діапазону вимірювань є можливість визначати з високою точністю сироваткові рівні $25(OH)D_3$ та іПТГ, які знаходяться значно нижче або вище середніх величин. Так, Elecsys дає змогу вимірювати рівні $25(OH)D_3$ у сироватці крові в межах 10-250 нмоль/л, а іПТГ - в межах 1,2-5000 пг/мл.

При оцінці ефективності застосованої терапії вітамін D дефіцитних станів використовувались ще більш специфічні тест-системи cobas e 411, які дозволяють визначити рівень загального 25(OH)D (тобто $25(OH)D_2$ та $25(OH)D_3$) в сироватці крові. При цьому сироваткові рівні загального 25(OH)D, які можна визначити згідно цього методу, знаходяться в межах 7,5-175 нмоль/л, коефіцієнт варіації знаходиться в межах 3,0%

Для корекції вітамін D дефіцитних станів застосовувалась наступна розроблена нами методика (патент на винахід «Спосіб індивідуальної цільової терапії дефіциту вітаміну D у пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи», u 201413372 від 12.12.2014):

Цільова терапія складається із двох етапів: із прийому дози насичення, тривалість якої розраховували індивідуально, та підтримуючої терапії, яку радимо приймати жінкам постійно.

Терапія насичення – включає в себе комбіновані препарати кальцію (1000 мг кальцію та 800 МО вітаміну D) та додатково 3000 МО вітаміну D щодня.

Підтримуюча терапія для пацієнтів із остеопорозом складається із комбінованих препаратів кальцію (1000 мг кальцію та 800 МО вітаміну D) та 1000 МО вітаміну D. Для обстежених із захворюваннями кістково-м'язової системи без остеопенічного синдрому, підтримуюча терапія включає лише препарати вітаміну D в дозі 2000 МО.

Тривалість терапії насичення розраховується за допомогою формули:

n=(100 –PBD) х ***MT/100,*** (Ф. 2.2)

де, n=тривалість курсу терапії насичення, дні,

PBD - рівень 25(OH)D у сироватці крові, нг/мл,

МТ – маса тіла, кг.

До початку та після завершення дослідження визначався рівень загального та іонізованого кальцію, фосфору, лужної фосфатази, показників ліпідограми за загальноприйнятими методиками. Для дослідження ступеня кальційурії використовувався кальцій/креатиніновий коефіцієнт [95].

Оскільки ДВD є широкорозповсюдженою патологією, в якості іншого методу його корекції було обране споживання хліба, фортифікованого вітаміном D. Вибір продукту був обумовлений його широким споживанням. Окрім звичайних компонентів, до складу фортифікованого хліба ввійшли молочний продукт, лецитин, рослинна олія, пшеничні висівки та вітамін D (25 мкг холекальциферолу у добовій дозі хліба – 277 г). Тісто готували традиційним – безопарним способом. Вироби формували вручну, тривалість бродіння тіста складала 180 хвилин, при t=30±2 ^{o}C, вистоювання вели до готовності при t=30 – 32 ^{o}C і відносній вологості 75-80 %. Випікали хліб формовий у в пекарській шафі UNOX при t=200-205 ^{o}C протягом 30-35 хв. (патент на винахід «Спосіб виробництва хлібобулочних виробів профілактичного призначення» № u201410457, патент на корисну модель

«Спосіб виробництва хлібобулочних виробів профілактичного призначення» № u 201410458)

Для дослідження ефективності фортифікованого хліба було проведено два клінічних його випробування у відділі клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Перше дослідження було пілотним та мало на меті виявити, чи впливає фортифікований хліб (25 мкг холекальциферолу в добовій дозі хліба – 277 г) на рівень 25(OH)D у сироватці крові, а також дослідити його смакові якості та виявити його можливі побічні явища. Друге дослідження було порівняльним та включало в себе дві групи обстежених: контрольну та основну. Обидва дослідження тривали по 3 тижні (21 день).

До початку та після завершення кожного із цих досліджень визначали рівень загального та іонізованого кальцію, фосфору, лужної фосфатази, показників ліпідограми за загальноприйнятими методиками. Рівень кальційурії, як і при вивченні ефективності лікування препаратами вітаміну D та кальцію, оцінювали за показником кальцій/креатинінового коефіцієнта.

Статистичний аналіз виконувався із залученням як параметричних, так і непараметричних критеріїв. Використане програмне забезпечення - пакет програм “Statistika 8,0” © StatSoft, Inc. 1984-2007, Serial no STA862D175437Q.

Нульова гіпотеза відкидалась при величині $p<0,05$ для кожного із тестів. В залежності від характеру розподілу даних обирався спосіб узагальнення і репрезентації. При нормальному розподілі згідно критерію Ліліфорса дані виводились у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±SD), а при ненормальному розподілі - у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху ([LQ-UQ]).

Перевірка гіпотези щодо рівності середніх значень двох груп змінної також виконувалась в залежності від характеру розподілу даних. Критерій Стьюдента (t) використовувався при нормальному розподілі, в той же час як

тест Уілкоксона-Манна-Уітні застосовувався при ненормальному розподілі даних. Множинні порівняння виконувались за допомогою аналізу Крускала-Уолліса. Для попарного порівняння впродовж дослідження використовувався критерій Т Уілкоксона для залежних вибірок. При аналізі зв’язку між змінними застосовувався кореляційний аналіз Пірсона (r), а також непараметричний кореляційний аналіз Спірмана (R).

З метою визначення впливу кількох факторів (а також їх поєднань) на величину досліджуваного показника використовувався мультифакторний дисперсійний аналіз ANOVA.

РОЗДІЛ 3
ФАКТОРИ РИЗИКУ ДЕФІЦИТУ ТА НЕДОСТАТНОСТІ ВІТАМІНУ D У ОСІБ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП ІЗ ПЕРВИННИМ СИСТЕМНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ ТА ОСТЕОАРТРОЗОМ

Для оцінки поширеності та вираженості ДВD та НВD серед пацієнтів із ПСО та ОА було проведене комплексне обстеження репрезентативної вибірки хворих (n=1208). В результаті проведеного дослідження було встановлено, що у 80,3% пацієнтів із ПСО та ОА реєструється ДВD (із них 46,9% - тяжкий ДВD). У 13,6% хворих було виявлено НВD. Лише 6,1% мали оптимальні рівні 25(OH)D у сироватці крові (рис. 3.1)

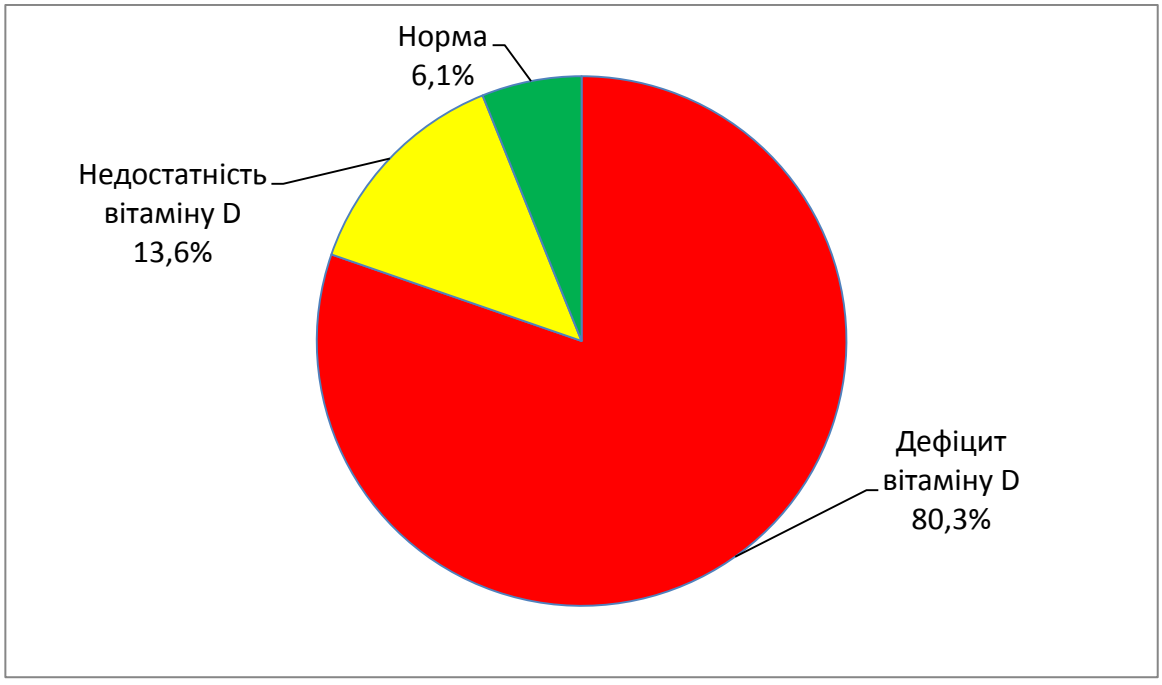


Рис. 3.1 Частота ДВD та НВD серед осіб старших вікових груп, хворих на ПСО та ОА

При цьому у 38,1% пацієнтів було виявлено тяжку форму ДВD, а у 13,7% значення 25(OH)D в сироватці крові знаходились на нижній межі роздільної здатності приладу.

При порівнянні статусу вітаміну D між групами пацієнтів із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом статистично достовірних відмінностей виявлено не було (рис. 3.2):

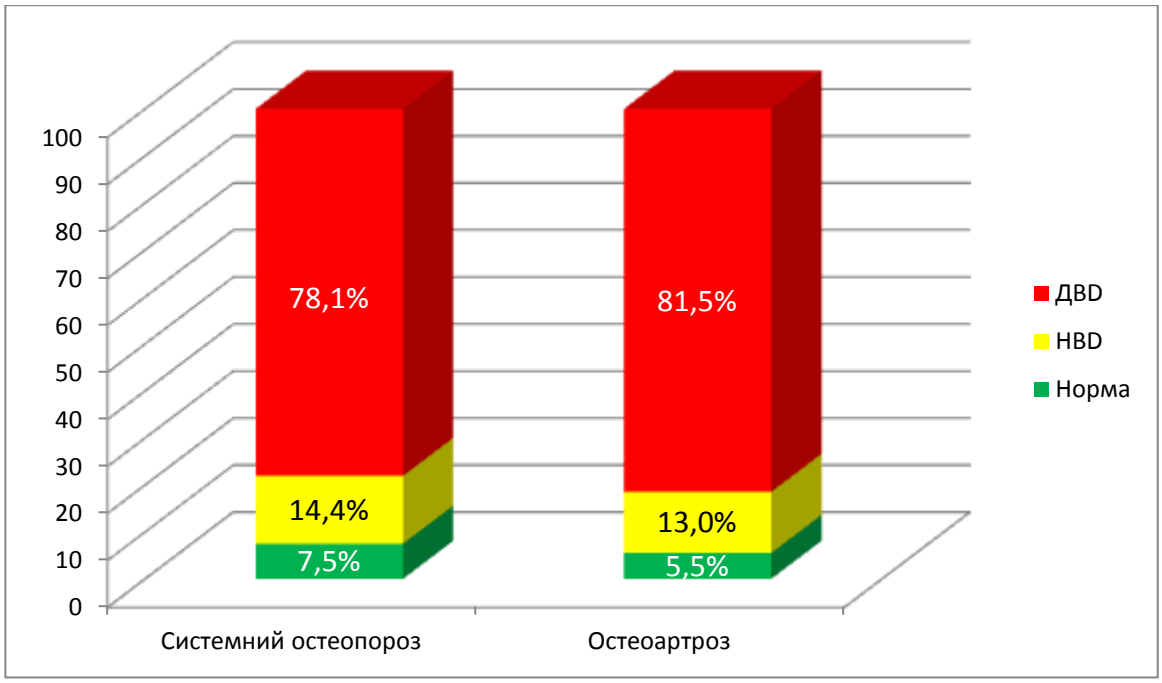


Рис. 3.2 Частота ДВD та НВD серед пацієнтів із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом великих суглобів

Тому в подальшому для вивчення впливу додаткових факторів на статус вітаміну D ми брали до уваги всю досліджувану групу пацієнтів, зазначаючи відмінності між двома нозологіями лише у випадку їх статистичної достовірності.

Залежність між віком та рівнем 25(OH)D в сироватці крові було вивчено методом регресійного аналізу, і згідно з результатами дослідження, ця залежність виявилась дуже слабкою ($r=-0,07$; $p=0,02$). Для подальшого вивчення цієї закономірності регресійний аналіз був виконаний із врахуванням статевого чинника.

Було виявлено, що у чоловіків вищенаведена залежність більш виражена, ніж у жінок, і є статистично достовірною (див. рис. 3.3)

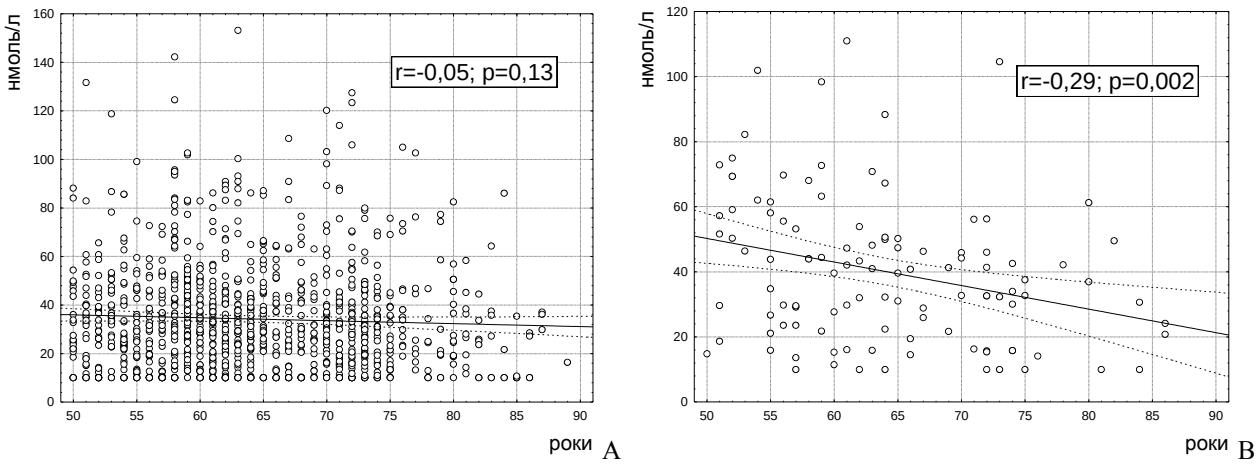


Рис. 3.3 Залежність рівня 25(OH) D від віку та статі хворих на ПСО та ОА (А - жінки, В - чоловіки)

Таким чином, для чоловіків із ПСО та ОА характерна достовірна (r=-0,29; p=0,002) негативна залежність між віком та рівнем 25(OH)D у сироватці крові. В той же час, для жінок такої залежності виявлено не було.

Для більш детального вивчення вікових змін статусу вітаміну D були порівняні середні величини 25(OH)D у сироватці крові в усіх досліджуваних вікових групах. Виявлено, що у віковій групі 80-89 рр сироватковий рівень 25(OH)D (25,8±18,0 нмоль/л) був достовірно нижчим порівняно з групою 50-59 рр (32,6±23,3 нмоль/л) (p<0,01) та з групою 60-69 рр (31,0±20,9 нмоль/л) (p<0,05). Це проілюстровано на рис. 3.4

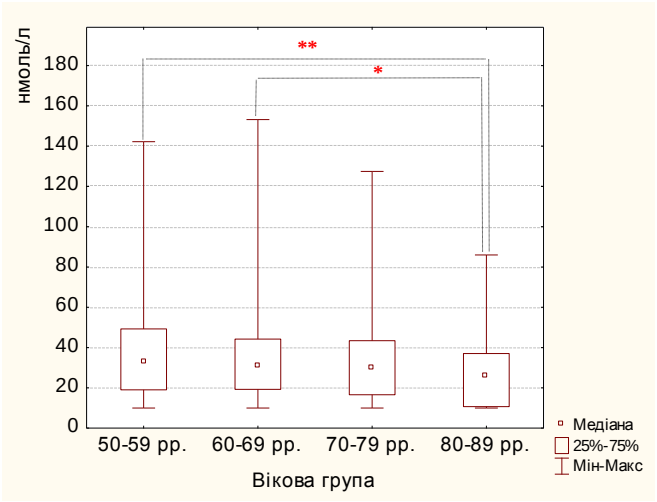


Рис. 3.4 Середній рівень 25(OH)D в сироватці крові осіб різних вікових груп.

Слід зауважити, що між віковими групами 70-79 рр та 80-89 рр не виявлено статистично достовірної різниці в середньому рівні 25(OH)D у сироватці крові (p=0,09).

Середні величини рівня 25(OH)D у сироватці крові та порівняння частоти HBD та ДВD серед різних вікових груп наведені у таблиці 3.1. Очевидно, що частота ДВD (в т.ч. тяжкого ДВD) наростає із віком. Статистично достовірна різниця у частоті реєстрації ДВD відмічається при порівнянні вікової групи 80-89 рр із групою 50-59 рр, 60-69 рр та 70-79 рр (p<0,05).

Таблиця 3.1

Частота ДВD та HBD серед пацієнтів із ПСО та ОА у різних вікових групах

Показник	Вікові групи				Всього
	50-59 рр	60-69 рр	70-79 рр	80-89 рр	
	n=415	n=433	n=297	n=63	n=1208
Частота HBD, %	17,4%	12,0%*	9,8%**	9,5%**#	13,6%
Частота ДВD, %	75,7%	83,0%*	83,5%*	87,3%*	80,3%
Частота тяжкого ДВD, %	35,4%	36,4%	42,4%*#	46,0%*#	38,1%

Примітка. *достовірна різниця показника у порівнянні з віковою групою 50-59 р (*p<0,05; ** p<0,01)

достовірна різниця показника у порівнянні з віковою групою 60-69 р (# p<0,05)

Шляхом подальшого вивчення можливого впливу ІМТ на рівень 25(OH)D в сироватці крові людей старших вікових груп із ПСО та ОА було визначено, що між цими двома показниками існує слабкий негативний достовірний кореляційний зв'язок у осіб жіночої статі, в той же час для чоловіків такого зв’язку виявлено не було (див. рис. 3.5)

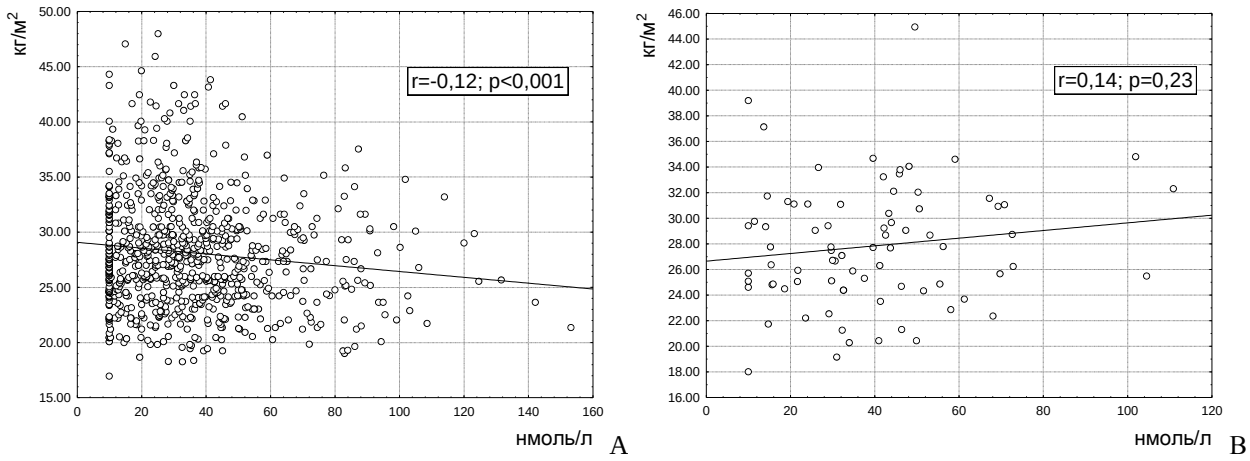


Рис. 3.5. Зв'язок між ІМТ та рівнем 25(OH)D в сироватці крові у жінок (А) та чоловіків (В) старших вікових груп із ПСО та ОА

Вищенаведені результати було вирішено вивчити більш детально. Для цього усіх обстежених осіб було розділено на 4 групи згідно ІМТ: група 1 (норма), група 2 (підвищена маса тіла), група 3 (помірне ожиріння), група 4 (виражене ожиріння). Величина середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові була порівняна між цими групами (див. рис. 3.6)

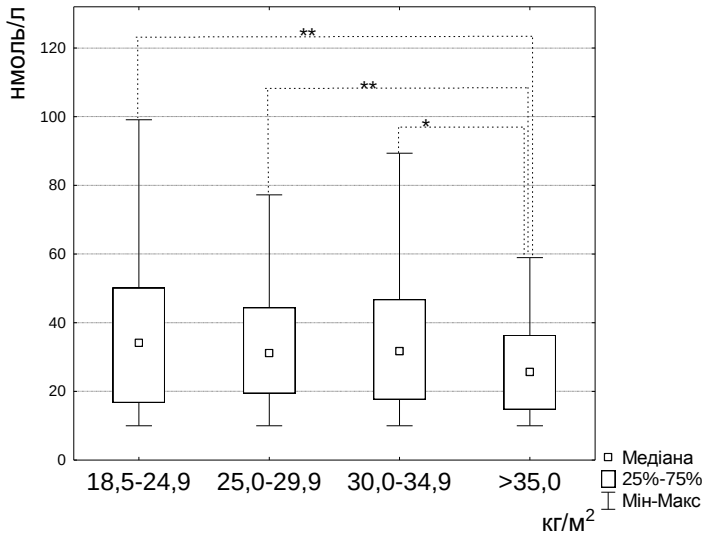


Рис. 3.6 Рівень 25(OH)D в сироватці крові серед людей старших вікових груп із ПСО та ОА залежно від ІМТ.

Таким чином, згідно з результатами нашого дослідження, особи із вираженим ожирінням (ІМТ>35,0 кг/м^2) мають достовірно нижчі рівні

25(OH)D в сироватці крові (26,1±16,2 нмоль/л) в порівнянні з тими, хто має нормальну (34,3±25,3 нмоль/л; p<0,01), підвищену масу тіла (31,2±21,9 нмоль/л; p<0,01) або помірне ожиріння (29,6±22,1 нмоль/л; p<0,01). При цьому, чим більша різниця у величині ІМТ, тим більш виражена відмінність у середньому рівні 25(OH)D у сироватці крові між досліджуваними підгрупами. Нижче в таблиці 3.2 наведено дані щодо частоти ДВD залежно від ІМТ:

Таблиця 3.2

Частота ДВD у хворих старших вікових груп на ПСО та ОА в залежності від ІМТ, n=921 (середній вік обстежуваних 64,2±8,4 років)

Показники	ІМТ			
	18,5-24,9	25,0-29,9	30,0-34,9	>35,0
n	263	368	207	83
Частота ДВD, %	91,6	94,6	93,8	96,4
Частота тяжкого ДВD, %	35,4	36,7	34,6	47,0

Частота тяжкого ДВD в групі пацієнтів із вираженим ожирінням була достовірно вищою, ніж в усіх інших групах (p<0,01).

На рис. 3.3 було показано, що у чоловіків залежність між віком та середнім рівнем 25(OH)D в сироватці крові є достовірною, а для жінок такої залежності виявлено не було. Тому ми вивчили детальніше залежність між цими параметрами. Необхідно зазначити, що групи чоловіків та жінок не відрізнялись по ІМТ: 27,82±4,77 та 28,15±5,13 кг/м^2 (p>0,05).

Отримані результати наведені в таблиці 3.3. Було, зокрема, виявлено, що у жінок рівень 25(OH)D у сироватці крові є достовірно нижчим у порівнянні з чоловіками у загальній групі (p<0,0001). Ця відмінність найбільш виражена (і статистично достовірна) у віковій групі 50-59 років

(p<0,001). Серед старших вікових груп різниця в середньому рівні 25(OH)D у сироватці крові при порівнянні групи чоловіків та жінок є недостовірною, так як із віком зростає ймовірність отримання недостатньої кількості ультрафіолету як внаслідок обмеження загальної рухливості, так і у зв'язку зі зниженням ферментативної активності.

Таблиця 3.3

Вплив статі на показники 25(OH)D у сироватці крові у пацієнтів із ПСО та ОА

Вік досліджуваних, рр	Рівень 25(OH)D в сироватці крові, нмоль/л		p
	Жінки	Чоловіки	
50-89	29,9±22,1 (n=1098)	38,6±22,5 (n=110)	0,0001
50-59	35,5±23,0 (n=375)	47,9±23,6 (n=40)	0,001
60-69	33,9±20,8 (n=398)	38,4±21,7 (n=36)	0,22
70-79	34,2±23,2 (n=271)	33,3±20,4 (n=26)	0,85
80-89	28,5±18,1 (n=55)	30,4±18,2 (n=8)	0,78

Так як для України характерні значні сезонні коливання у величині УФ індексу, можна припустити, що для пацієнтів із ПСО та ОА цілком ймовірні зміни у середньому рівні 25(OH)D в сироватці крові впродовж року. Для виявлення наявності сезонних відмінностей зразки сироватки крові на предмет подальшого дослідження рівня 25(OH)D відбирались впродовж цілого року, і отримані величини порівнювались між собою.

Всього були забрано 1208 зразків для визначення середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із ПСО та ОА впродовж року та для виявлення сезонних особливостей.

На основі отриманих даних можна виокремити два сезони: «зимовий» (жовтень-квітень) та «літній» (травень-вересень), для яких характерні чіткі

відмінності у середньому рівні 25(OH)D в сироватці крові досліджуваних та у частоті ДВD і НВD (див. табл. 3.4)

Таблиця 3.4

Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із ПСО та ОА і частота ДВD під час «зимового» та «літнього» періоду

Сезон	n	Вік, р	ІМТ, кг/м^2	25(OH)D, нмоль/л	ДВD, n (%)	Тяжкий ДВD, n (%)
Травень-вересень	399	63,4±8,1	28,0±5,1	39,1±25,2	295 (41,4%)	130 (32,6%)
Жовтень-квітень	809	64,4±8,7	28,2±5,1	32,4±20,7***	681 (84,2%)***	330 (40,8%)***

*статистично достовірна різниця в порівнянні з «літнім» сезоном (***p<0,001)

Таким чином, середній рівень 25(OH)D у сироватці крові досліджуваних осіб під час «зимового сезону» був достовірно нижчим (32,4±20,7 нмоль/л), ніж під час «літнього сезону» (39,1±25,2 нмоль/л) (p<0,001). Частота реєстрації ДВD також відрізнялась більш, ніж вдвічі при порівнянні даних із цих двох сезонів (p<0,001).

Для більш детального вивчення цих даних було порівняно частоту реєстрації ДВD та НВD порівняно із нормальним статусом вітаміну D у пацієнтів із ПСО та ОА залежно від сезону. Результати порівняння наведені в таблиці 3.5.

В подальшому було проведено оцінку статусу вітаміну D під час різних (календарних) сезонів року. Статистично достовірної різниці між середніми рівнями 25(OH)D у сироватці крові взимку (32,6±19,3 нмоль/л), навесні (31,2±20,8 нмоль/л) та восени (34,2±21,9 нмоль/л) виявлено не було. Разом з тим, середній сироватковий рівень 25(OH)D влітку (44,2±26,3 нмоль/л) був достовірно вищим, ніж під час інших сезонів (p<0,001).

Таблиця 3.5

Пропорція пацієнтів із ДВD та відсутністю ДВD під час літнього сезону в порівнянні із зимовим сезоном (особи старшого віку із ПСО та ОА)

Сезон	Пацієнти з ДВD та НВD	Пацієнти з нормальним рівнем вітаміну D	P (chi-square)
Літній	358 (89,7%)	41 (10,3%)	0,10
Зимовий	777 (96,0%)	32 (4,0%)	

З огляду на вікові особливості статусу вітаміну D, які були виявлені вище, було вирішено провести детальний аналіз з урахуванням як сезонного, так і вікового чинників. Результати наведені в таблиці 3.6.

Як бачимо, в групах 50-59, 60-69, та 70-79 років середній рівень 25(OH)D в сироватці крові під час літа достовірно вищий, ніж під час решти сезонів року. В групі 80-89 років ця закономірність не виявилась статистично достовірною, ймовірно через недостатню кількість пацієнтів в цій групі після поділу її на 4 сезони.

Необхідно також відмітити, що найнижчі рівні 25(OH)D в сироватці крові зареєстровані під час зими та навесні в усіх чотирьох вікових групах.

Було виявлено ряд достовірних відмінностей у частоті ДВD та тяжкого ДВD під час різних сезонів у вікових групах 50-59 рр, 60-69 рр та 70-79 рр.

З огляду на вищезазначене, для більш детального вивчення сезонних особливостей статусу вітаміну D був проведений помісячний аналіз даних. Для пацієнтів із ПСО та ОА найнижчі рівні 25(OH)D в сироватці крові були зареєстровані у лютому (26,2±15,9 нмоль/л) та березні (24,4±15,7 нмоль/л), а найвищі рівні – у серпні (61,9±30,7 нмоль/л). Те ж саме стосується ДВD: найчастіше ДВD реєструється у березні (91,7% випадків) та лютому (92,4% випадків). У серпні частота ДВD майже втричі нижча (34,4%).

Таблиця 3.6

Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із ПСО та ОА і частота дефіциту вітаміну D залежно від пори року та вікової групи

Сезон	n	ДВD %	Тяжкий ДВD %	25(OH)D	n	ДВD %	Тяжкий ДВD %	25(OH)D
	50-59 років				**60-69 років**			
Зима	110	74,5*	33,6*	37,9±22,0*	133	89,8***	44,4**	30,1±18,1***
Весна	98	79,6**	40,8**	33,2±22,1**	92	83,5*	39,1*	31,9±18,6***
Літо	66	60,6	21,2	45,9±27,5	83	69,5	22,9	44,5±25,1
Осінь	141	80,9**	39,7**	34,0±22,0***	125	85,6**	35,2	33,5±20,2***
Загалом	415	75,7	35,4	36,7±23,3	433	82,7	36,5	34,2±20,9
	70-79 років				**80-89 років**			
Зима	92	83,3	46,7	30,3±16,8***	24	87,5	37,5	31,1±18,1
Весна	61	90,2**	55,7**	28,1±20,9***	9	88,9	66,6	22,8±25,0
Літо	49	69,4	30,6	42,5±27,4	8	75,0	37,5	37,1±23,8
Осінь	95	81,1	35,8	37,4±25,2	22	50,0	50,0	25,5±10,5
Загалом	297	83,5	42,4	34,1±22,9	63	87,3	46,0	28,7±18,0

* - статистично достовірна різниця порівняно з групою, у якій забір крові виконувався влітку (*p<0,05; **p<0,01)

72

Але найбільші відмінності (зі збереженням загальної тенденції) відмічаються при порівнянні частоти тяжкого ДВD. У серпні тяжкий ДВD реєструється у 4,7% осіб, в той же час як у лютому ДВD діагностується у 55,4%, а у березні – у 57,3% випадків.

Необхідно зазначити, що група пацієнтів, у яких було забрано кров у грудні та січні, відрізнялась по віку ($p<0,05$) від решти досліджуваних. Група пацієнтів, обстежена в лютому та березні (місяці із найнижчим середнім рівнем 25(OH)D в сироватці крові досліджуваних), не відрізнялась за віковим критерієм від групи порівняння.

Графічне відображення змін середньомісячного рівня 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із ПСО та ОА впродовж року наведене на рис. 3.7:

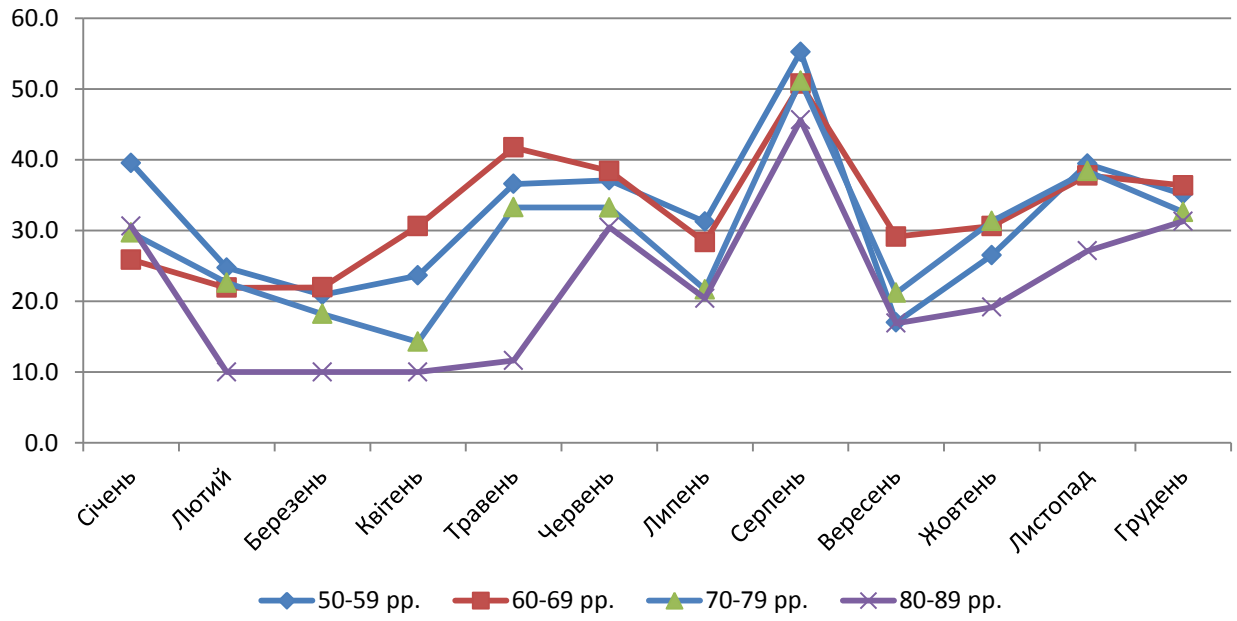


Рис. 3.7. Сезонні зміни рівня 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів і ПСО та ОА з розподілом по вікових групах.

Як бачимо, для найстаршої вікової групи (80-89 рр) характерні найнижчий середній рівень 25(OH)D в сироватці крові впродовж усього року. Більше того, у цій групі впродовж чотирьох місяців (лютий-травень) середні рівні 25(OH)D в сироватці крові найчастіше знаходились на нижній межі роздільної здатності приладу (10,0 нмоль/л).

Таким чином, в результаті проведеного дослідження було встановлено, що у віковій групі 50-59 років ДВД реєструється у 75,7% пацієнтів із ПСО та ОА (із них у 35,4% - тяжкий ДВД); у віковій групі 60-69 років частота ДВД є вищою (83,0%, в т.ч. 36,4% - тяжкий ДВД); у групі 70-79 років ДВД реєструється ще частіше (83,5%, в т.ч. тяжкий ДВД – 42,4%); а в групі 80-89 років ці цифри найвищі (ДВД – 87,3%, в т.ч. тяжкий ДВД – 46,0%).

Беручи до уваги середньорічні показники рівня 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із ПСО та ОА, у 80,3% випадків реєструється ДВД (із них у 46,9% - тяжкий ДВД), в той же час, як лише 6,1% обстежених мали оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові. Рівень 25(OH)D у сироватці крові в жінок був достовірно нижчим (29,9±22,1 нмоль/л), ніж у чоловіків (38,6±22,5 нмоль/л) ($p<0,0001$).

Встановлено слабкий негативний достовірний зв’язок між віком пацієнтів із ПСО та ОА і середнім рівнем 25(OH)D у сироватці крові ($p=0,02$ для всіх досліджуваних вікових груп). Так, у віковій групі 80-89 р сироватковий рівень 25(OH)D (25,8±18,0 нмоль/л) був достовірно нижчим порівняно з групою 50-59 р (32,6±23,3 нмоль/л) ($p<0,01$) та з групою 60-69 р (31,0±20,9 нмоль/л) ($p<0,05$). Ця залежність притаманна чоловікам в більшій мірі ($p=0,002$), ніж жінкам ($p>0,05$), хоча і в жінок вона стає більш вираженою у найстаршій віковій групі (80-89 років).

Також виявлено, що особи із вираженим ожирінням (ІМТ>35,0 кг/м^2) мають достовірно нижчі показники 25(OH)D в сироватці крові (26,1±16,2 нмоль/л) в порівнянні з тими, хто має нормальну (34,3±25,3 нмоль/л; $p<0,01$), підвищену масу тіла (31,2±21,9 нмоль/л; $p<0,01$) або помірне ожиріння (29,6±22,1 нмоль/л; $p<0,05$).

Для досліджуваної вибірки пацієнтів загалом було встановлено, що найнижчий рівень 25(OH)D у сироватці крові був у лютому (22,6±15,9

нмоль/л) та березні (20,8±15,7 нмоль/л). Найвищий рівень 25(OH)D у сироватці крові (54,4±30,7 нмоль/л) зафіксований у серпні.

Необхідно відмітити, що для України характерний тривалий «зимовий» період по відношенню до статусу вітаміну D, і під кінець цього періоду у багатьох пацієнтів спостерігаються критично низькі рівні 25(OH)D в сироватці крові – тяжкий ДВD у 57,6% осіб в лютому, та 59,4% у березні. Більше того, у найстаршій віковій групі (80-89 років) впродовж чотирьох місяців (лютий-травень) середні рівні 25(OH)D в сироватці крові знаходились на нижній межі роздільної здатності приладу (10,0 нмоль/л).

Цю особливість необхідно врахувати при розробці рекомендацій щодо профілактики та корекції вітамін D дефіцитних станів.

Результати, які описані в цьому розділі, були опубліковані в таких виданнях:

1. Рівень 25 (OH) вітаміну D у дорослого населення різних регіонів України / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька, Ф.В. Климовицький, В.Я. Муц, О.В. Синенький // Проблеми остеології. – 2011. – Т. 14, №4. – С. 3-8

2. Vitamin D deficiency and insufficiency among Ukrainian population / V.V. Povoroznyuk, N.I. Balatska, V.Y. Muts, F.V. Klymovytsky, O.V. Synenky // Standardy medyczne. Pediatria. – 2012. - №5 (9). – P. 584-589.

3. Vitamin D Deficiency in Ukraine: A Demographic and Seasonal Analysis / V.V. Povoroznyuk, N.I. Balatska, V.Y. Muts, F.V. Klymovytsky, O.V. Synenky // Gerontologija. – 2012. - №4 (13). – С. 191-198.

4. Дефіцит та недостатність вітаміну D у людей різного віку / В.В. Поворознюк, В.Я. Муц, Н.І. Балацька, І.М. Пішель, В.М. Вайда, Т.Ю. Солоненко // Проблемы старения и долголетия. – 2010. - №3. – С.292.

5. Vitamin D deficiency and insufficiency in Ukrainian population / V.V. Povoroznyuk, N.I. Balatska, V.Y. Muts, T.Y. Solonenko, V.M. Vayda // Scandinavian journal of rheumatology. – 2010. – Vol. 39 (Supl. 124). – P. 24.

6. Vitamin D deficiency and insufficiency in Ukrainian population / V.V. Povoroznyuk, N.I. Balatska, V.Y. Muts, T.Y. Solonenko, V.M. Vayda // IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, May 5-8, 2010 : Abstract book. – Florence, 2010. – P. 632.

7. Povoroznyuk V. Vitamin D-deficiency and insufficiency in people of regions of Ukraine / V. Povoroznyuk, N. Balatska, V. Muts // Ortopedia. Traumatologia. Rehabilitacja. – 2011. – Vol. 13, №1. – P. 106-107.

8. Vitamin D-deficiency and insufficiency in people of different part of Ukraine / V. Povoroznyuk, N. Balatska, V. Muts, I. Pishel // Osteoporosis International / 11th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, Valencia, Spain, March 22-23, 2011. – 2011. – Vol. 22, №1. – P. 611

9. Vitamin D deficiency and insufficiency and secondary hyperparathyroidism in Ukrainian population / V. Poroznyuk, N. Balatska, F. Klymovytsky, O. Synenky, V. Vayda, V. Muts, O. Vdovina // 15th International & 14th European Congress on Endocrinology, May 5-9, 2012, Florence, Italy: Endocrine Abstracts. – 2012. – Vol. 29. – P. 251

10. Vitamin D-deficiency and insufficiency in people of regions of Ukraine / V. Povoroznyuk, N. Balatska, V. Muts // Bone. – 2012. – Vol. 50 (Suppl. 1). – P 145

11. Епідеміологія, діагностика та особливості клінічного перебігу дефіциту вітаміну D у дорослого населення: методичні рекомендації / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька, В.Я. Муц, Ф.В. Климовицький, О.В. Синенький. – К., 2012. – 31 с

12. Vitamin D Deficiency in Elderly Ukrainian Population: Impact of Seasonal Factors / V. Povoroznyuk, V. Muts, N. Balatska // Ann Gerontol Geriatric Res 1(2):1009. 21 Oct 2014

13. Vitamin D-deficiency and insufficiency in people of regions of Ukraine [Електронний ресурс] / V. Povoroznyuk, N. Balatska, V. Muts // Bone. – 2012. – Vol. 50 (Suppl. 1). – P. S145. – Режим доступу до журн. : http://www.thebonejournal.com/article/S8756-3282%2812%2900523-6/fulltext

14. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. проф. В.В. Поворознюка, проф. П. Плудовські. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. – 262 с.

15. Епідеміологія, діагностика та особливості клінічного перебігу дефіциту вітаміну D у дорослого населення : методичні рекомендації / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька, В. Я. Муц, Ф. В. Климовицький, О. В. Синенький. – К., 2012. – 32 с.

16. Поворознюк В.В. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів України: вплив сезонного фактора / В.В. Поворознюк, В.Я. Муц // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. - №1-2 (13-14). – с. 5-8

16. Оцінка рівня 25(OH) вітаміну D в пацієнтів із захворюваннями кістково-м’язової системи / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька, Ф. В. Климовицький, В. Я. Муц, О.В. Синенький // Інформаційний лист № 288-2012.

РОЗДІЛ 4
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПЕРВИННОГО СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТУСУ ВІТАМІНУ D У ОСІБ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП

З метою вивчення інтенсивності больового синдрому в залежності від рівня 25(OH)D в сироватці крові було обстежено 276 осіб. Перш за все, визначалась наявність можливої залежності між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та величиною індексу ВАШ, і отримані результати наведені на рисунку 4.1

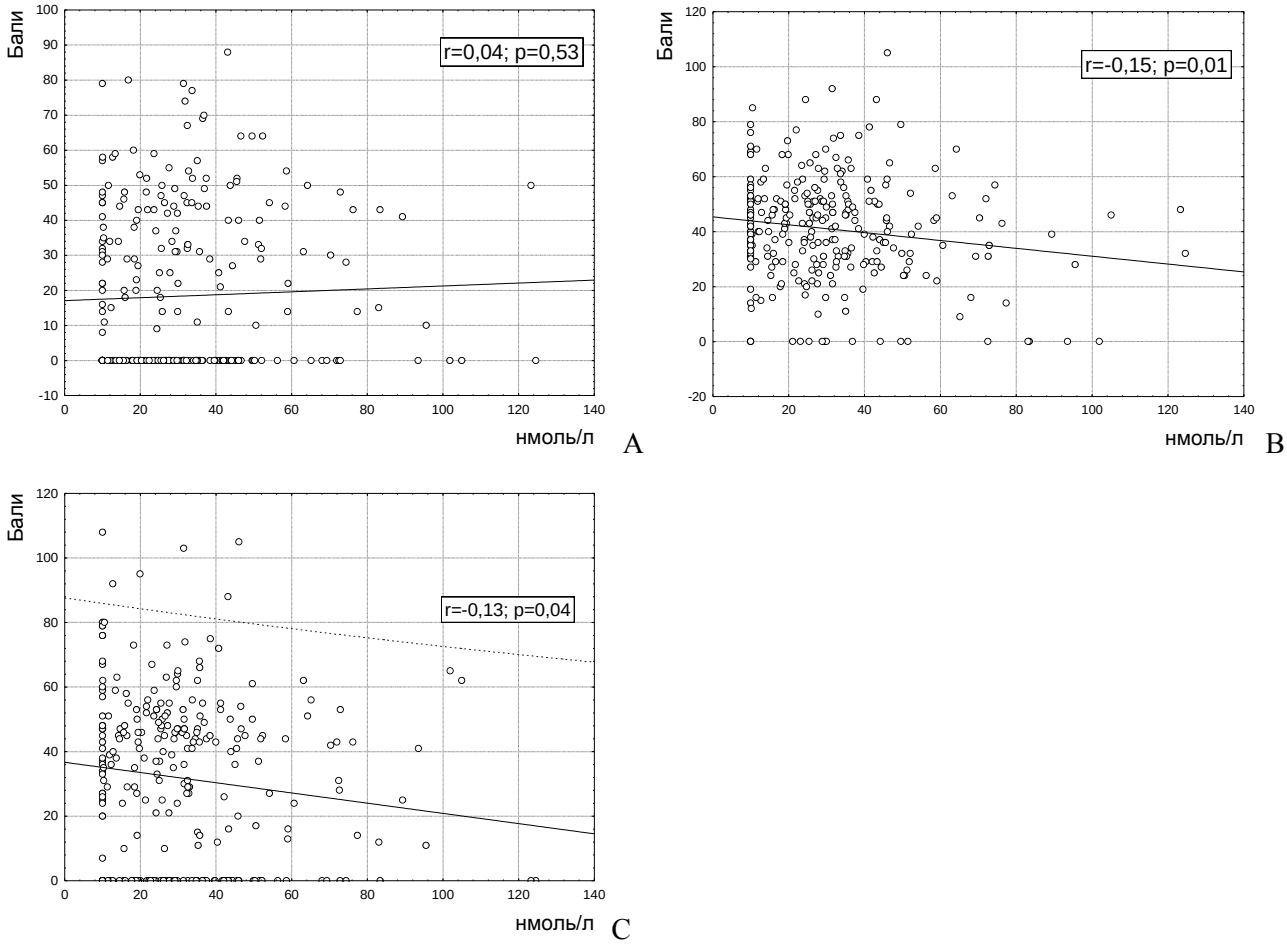


Рис. 4.1. Залежність індексу ВАШ від рівня 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів з ПСО та ОА (А – на рівні грудного відділу хребта, В – на рівні поперекового відділу хребта, С – на рівні колінних суглобів)

Таким чином, згідно ВАШ у пацієнтів із ПСО та ОА була виявлена негативна залежність інтенсивності больового синдрому від середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові (поперековий відділ: r=-0,15; p=0,01; колінні суглоби: r=-0,13; p<0,05). Для больового синдрому на рівні грудного відділу хребта достовірної залежності виявлено не було.

Для детальнішого вивчення цього зв'язку було окремо вивчено дані в залежності від нозології. У пацієнтів із ОА було підтверджено, що інтенсивність больового синдрому на рівні колінних суглобів у них достовірно залежить від рівня 25(OH)D в сироватці крові; це ж саме було виявлено у пацієнтів із ПСО на рівні поперекового відділу хребта (див. рис. 4.2)

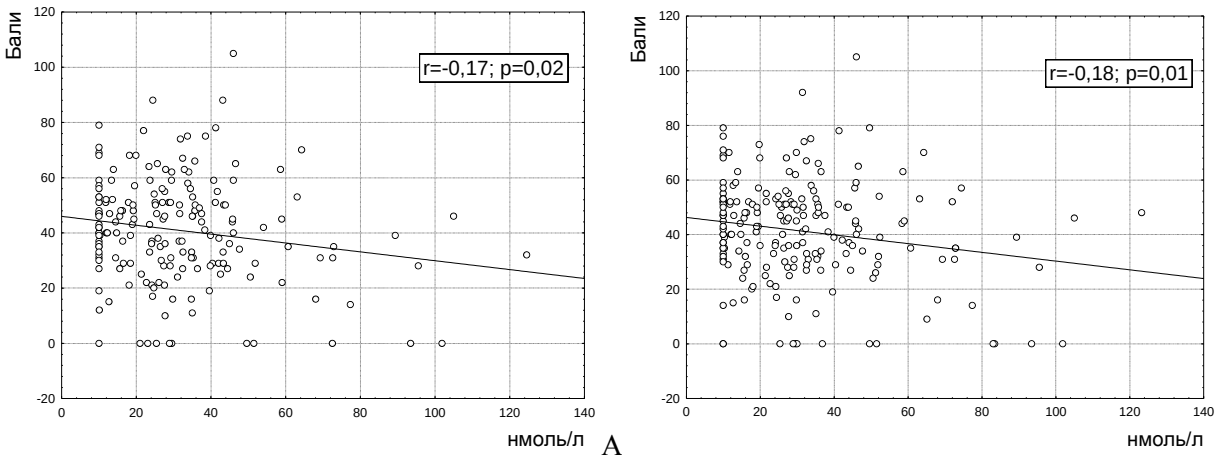


Рис. 4.2 Залежність індексу ВАШ від рівня 25(OH)D у сироватці крові з урахуванням нозології: на рівні колінних суглобів у пацієнтів з ОА (рис. А) та на рівні поперекового відділу хребта у пацієнтів із ПСО (рис. В)

Таким чином, було виявлено негативну вірогідну залежність інтенсивності больового синдрому на рівні колінних суглобів у пацієнтів із ОА від рівня 25(OH)D в сироватці крові (r=-0,17; p=0,02), а також на рівні поперекового відділу хребта у пацієнтів із ПСО (r=-0,18; p=0,01).

При вивченні впливу додаткових факторів (вік, стать, ІМТ) на інтенсивність больового синдрому у пацієнтів із ПСО та ОА не було виявлено вірогідних залежностей. Разом з тим, була помічена тенденція до

наявності більш вірогідної залежності інтенсивності больового синдрому від статусу вітаміну D у пацієнтів віком 50-59 та 60-69 рр, тому окремо було взято групу пацієнтів із ПСО та ОА віком 50-69 та 70-89 рр.

Після об'єднання цих вікових груп з метою подальшого аналізу даних для пацієнтів із ОА не було виявлено додаткових залежностей, а у хворих на ПСО було отримано наступні дані (див. рис. 4.3):

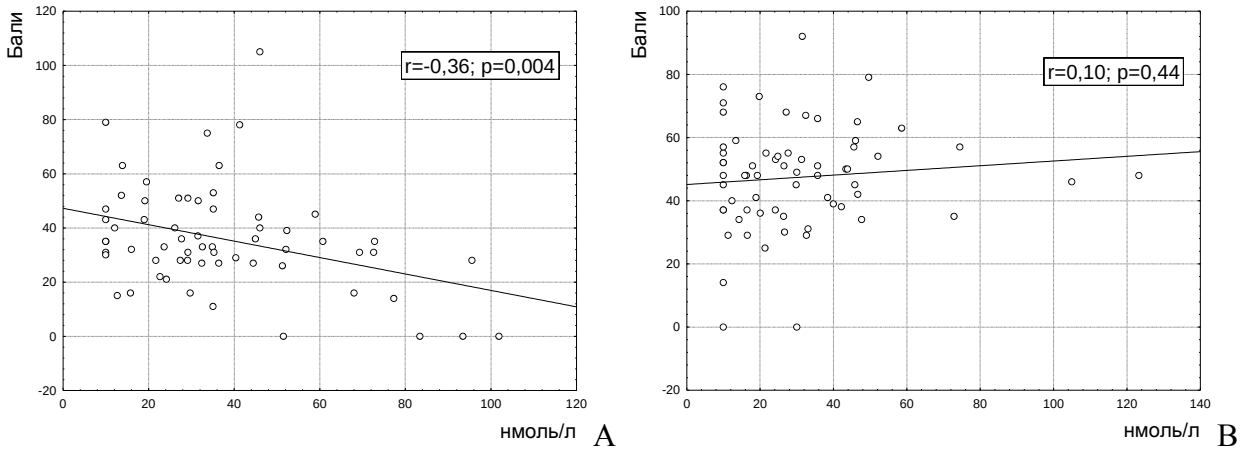


Рис. 4.3 Залежність індексу ВАШ на рівні поперекового відділу хребта від рівня 25(OH)D в сироватці крові у пацієнтів із ПСО - вікова група 50-69 рр (А) та 70-89 рр (В)

Таким чином, у пацієнтів із ПСО віком 50-69 років спостерігається достовірна негативна залежність інтенсивності больового синдрому на рівні поперекового відділу хребта від рівня 25(OH)D в сироватці крові (r=-0,36; p<0,01), а у пацієнтів 70-89 років спостерігається зворотня тенденція, яка, щоправда, не виявилась достовірною (r=0,10; p=0,44).

В подальшому було також проведене визначення залежності між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та альгофункціональним індексом Лекена. Для цього були оброблені дані з тієї ж самої вибірки (276 осіб).

Статистично достовірних залежностей між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та індексом Лекена у досліджуваних осіб ні в одній групі не виявлено. На рис. 4.4 відображена зміна величини індексу Лекена в залежності від сироваткового рівня 25(OH)D:

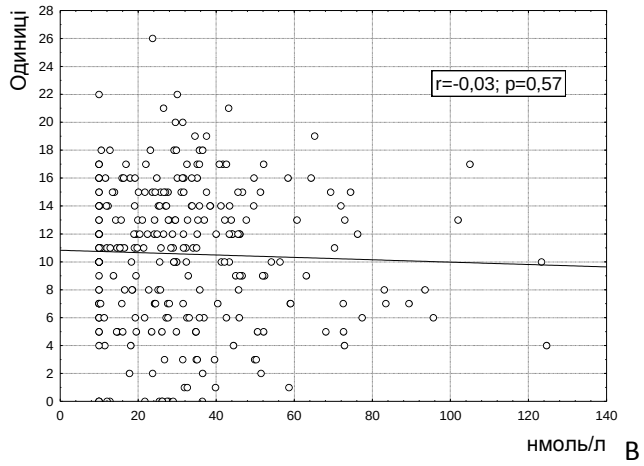


Рис. 4.4. Залежність величини індексу Лекена від рівня 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із ПСО та ОА

Відсутність вираженої статистично достовірної залежності для індексу Лекена можна вважати в певній мірі прогнозованою, так як цей індекс, на відміну від ВАШ, відображає не лише больову, але й функціональну складову, і для його зміни необхідна комбінація кількох чинників.

Ці чинники були враховані, але навіть після подальшого детального вивчення згаданої залежності із врахуванням вікових, статевих, антропометричних особливостей та сезонного фактору, не було виявлено достовірних залежностей між середнім рівнем 25(OH)D в сироватці крові та індексом Лекена.

З огляду на те, що у пацієнтів із ПСО було виявлено достовірну залежність інтенсивності больового синдрому в поперековому відділі від рівня 25(OH)D в сироватці крові, ця підгрупа пацієнтів додатково заповнювала опитувальник Роланда-Морріса. Згідно з нашими даними, статистично достовірної залежності між цими двома показниками виявлено не було (r=0,11; p=0,16), але при більш детальному вивченні цих результатів було знайдено залежність у групі пацієнтів із ПСО віком 50-59 рр (див. рис. 4.5)

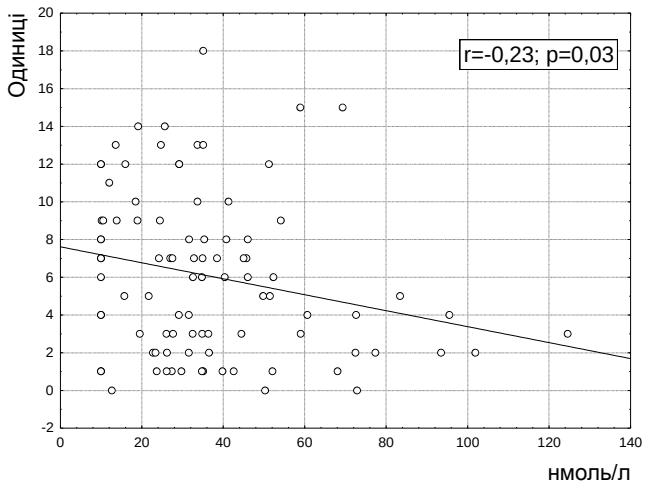


Рис. 4.5. Значення індексу Роланда-Морріса в залежності від рівня 25(OH)D у сироватці крові у пацієнтів із ПСО віком 50-59 років

Таким чином, було виявлено покращення показників індексу Роланда-Морріса у пацієнтів на ПСО із підвищенням середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові (r=-0,23; p=0,03) у віковій групі 50-59 рр.

Необхідно відмітити, що у пацієнтів віком 60-69 рр ця залежність не виявилась достовірною (p>0,05), що відрізняється від результатів, отриманих за допомогою ВАШ. Також не було виявлено додаткових достовірних залежностей між сироватковим рівнем 25(OH)D та інтенсивністю больового синдрому з урахуванням коваріантів (стать, ІМТ, квартиль по вітаміну D, сезон).

Інтенсивність больового синдрому характеризує лише один аспект захворювання, тому ми також оцінювали якість життя пацієнтів із ПСО та ОА загалом, залежно від статусу вітаміну D. Після виконаного регресійного аналізу було виявлено, що якість життя цих пацієнтів покращується зі збільшенням величини середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові (r=-0,12; p=0,046) згідно опитувальника EuroQoL-5D. При цьому ця залежність виявилась найбільш вираженою і достовірною в групі пацієнтів віком 50-59 рр (r=-0,22; p=0,036). Додаткових особливостей (в тому числі відмінностей з огляду на основне захворювання пацієнта) виявлено не було.

Так як опитувальник ECOS16 широко використовується для оцінки стану пацієнтів із ПСО і характеризує їхню якість життя більш точно, ніж EuroQoL-5D, ми також застосували його в нашому дослідженні. При визначенні впливу рівня 25(OH)D у сироватці крові на показник ECOS16 у пацієнтів із ПСО була виявлена обернено пропорційна залежність на межі статистичної достовірності (p=0,06), див. рис. 4.6.

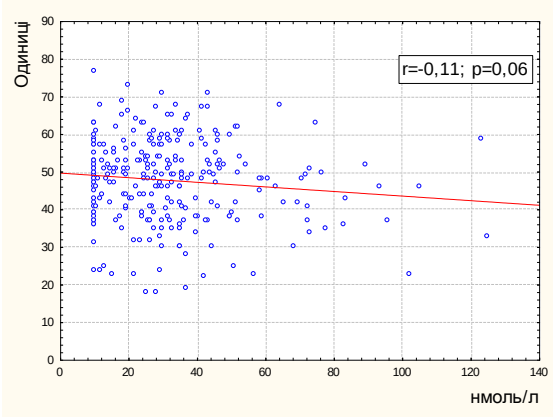


Рис. 4.6 Залежність між рівнем 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із ПСО та показником ECOS16.

Разом з тим, при попарному порівнянні різних груп можна відмітити достовірну (p<0,05) відмінність у показнику ECOS16 між пацієнтами з тяжким ДВД та із оптимальним рівнем вітаміну D: див. рисунок 4.7

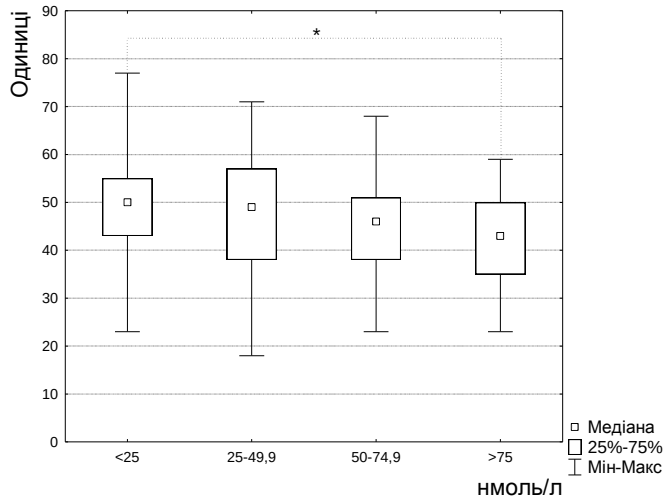


Рис. 4.7 Показники ECOS16 у пацієнтів із ПСО залежно від статусу вітаміну D

Так, у пацієнтів із ПСО показники ECOS16 були достовірно гіршими в групі з тяжким ДВD (50,0±10,3 од.) порівняно із даними, отриманими в групі із оптимальним рівнем 25(OH)D в сироватці крові (43,0±10,2 од.) (p<0,05).

У якості тесту функціонального статусу кістково-м'язової системи використовувався 15-метровий тест. Графічне відображення тривалості виконання тесту в залежності від рівня 25(OH)D в сироватці крові наведене на рис. 4.8:

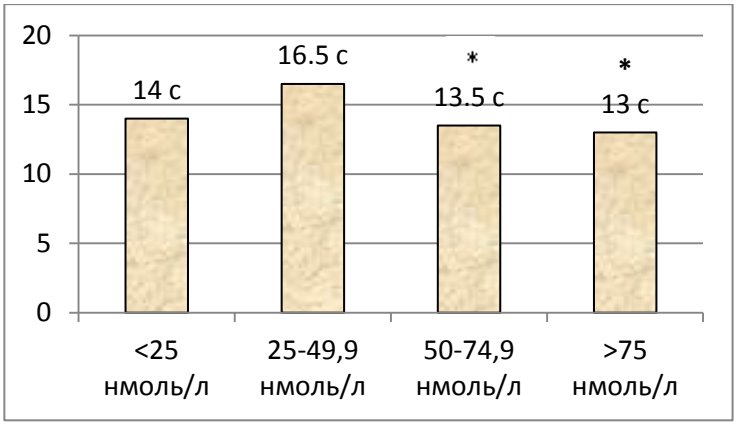


Рис. 4.8 Швидкість проходження 15-метрового тесту у пацієнтів із ПСО та ОА залежно від значення середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові (с)

Примітка * - статистично достовірна різниця при порівнянні з групою пацієнтів із НВD (p<0,05)

При аналізі показників швидкості виконання 15-метрового тесту між групами із різним рівнем 25(OH)D в сироватці крові було виявлена статистично достовірна різниця між групами 2 (ДВD) та 3 (НВD) - 16,5±8,8 та 13,5±3,8 с відповідно (p<0,05). Також була виявлена статистично достовірна різниця між групами 2 (ДВD) та 4 (задовільний статус вітаміну D) - 16,5±8,8 та 13,0±1,7 с відповідно (p<0,05).

Таким чином, було виявлено, що рівень 25(OH)D в сироватці крові має вплив на альгофункціональні показники у досліджуваній вибірці

пацієнтів із ПСО та ОА. Зокрема, згідно результатів дослідження, існує негативна вірогідна залежність інтенсивності больового синдрому на рівні колінних суглобів у пацієнтів із ОА (r=-0,17; p=0,02), а також на рівні поперекового відділу хребта у пацієнтів із ПСО (r=-0,18; p=0,01) від рівня 25(OH)D в сироватці крові.

Крім того, у пацієнтів із ПСО віком 50-69 років спостерігається достовірна негативна залежність інтенсивності больового синдрому на рівні поперекового відділу хребта від рівня 25(OH)D в сироватці крові (r=-0,36; p<0,01), а у пацієнтів 70-89 років спостерігається зворотня тенденція, яка, щоправда, не виявилась достовірною (r=0,10; p=0,44). Це можна пояснити вищим порогом больової чутливості у людей похилого віку.

Також було виявлено покращення показників індексу Роланда-Морріса у пацієнтів на ПСО із підвищенням середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові (r=-0,23; p=0,03) у віковій групі 50-59 рр. Необхідно відмітити, що у пацієнтів віком 60-69 рр ця залежність не виявилась достовірною (p>0,05), що відрізняється від результатів, отриманих за допомогою ВАШ. Проте наявність статистично достовірної залежності для групи 50-59 рр додатково підтверджує результати, отримані при аналізі даних, отриманих після використання опитувальника ВАШ.

Згідно з даними, отриманими в нашому дослідженні, можна стверджувати, що якість життя пацієнтів із ПСО та ОА покращується зі збільшенням величини середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові (r=-0,12; p=0,046) згідно опитувальника EuroQoL-5D. При цьому ця залежність виявилась найбільш вираженою і достовірною в групі пацієнтів віком 50-59 рр (r=-0,22; p=0,036), що знову ж таки підтверджує особливу інформативність даного опитувальника саме в цій групі пацієнтів.

При вивченні показників якості життя згідно з більш специфічним опитувальником - ECOS16 – було підтверджено, що вони були достовірно гіршими в групі з тяжким ДВД (50,0±10,3 од.) порівняно із даними,

отриманими в групі із оптимальним рівнем 25(OH)D в сироватці крові (43,0±10,2 од.) ($p<0,05$). Цінність цих даних є важливою з огляду на те, що ECOS16 вважається опитувальником, який максимально повно характеризує якість життя пацієнтів із ПСО.

При аналізі показників швидкості виконання 15-метрового тесту між групами із різним рівнем 25(OH)D в сироватці крові було виявлена статистично достовірна різниця між групами 2 (ДВD) та 3 (НВD) - 16,5±8,8 та 13,5±3,8 с відповідно ($p<0,05$). Також була виявлена статистично достовірна різниця між групами 2 (ДВD) та 4 (задовільний статус вітаміну D) - 16,5±8,8 та 13,0±1,7 с відповідно ($p<0,05$).

Відмінності, виявлені між різними групами у 15-метровому тесті, представляють собою обмежений клінічний інтерес, так як він показує різницю у функціональному стані пацієнтів із ДВD (НВD) та осіб із оптимальним статусом вітаміну D, але не підтверджує наявність достовірної різниці між тяжким ДВD та оптимальним статусом вітаміну D.

Таким чином, в цьому розділі підсумовані усі вивчені взаємозв’язки між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та різними альгофункціональними показниками, які використовуються у клінічній практиці при обстеженні пацієнтів із ОА та ПСО. Виявлено, що вітамін D впливає на ряд клінічних індексів, кожен з яких може певною мірою використовуватись у комплексному обстеженні профільних хворих.

Серед альгофункціональних індексів найбільш достовірним як серед пацієнтів із ОА, так і серед хворих із ПСО, виявився ВАШ. Якщо врахувати те, що його застосування є досить простим та швидким, це робить ВАШ опитувальником вибору серед досліджуваної вибірки пацієнтів (особи старшого віку, хворі на ПСО або ОА з вітамін D – дефіцитними станами або без них). Проте й згідно інших опитувальників видно, що у хворих із ДВD більш виражений больовий синдром та порушені функції кістково-м'язового апарату, і чим більший дефіцит, тим достовірніша різниця.

Результати, які описані в цьому розділі, були опубліковані в таких виданнях:

1. Деякі особливості діагностики та лікування хворих з остеоартрозом великих суглобів за наявності вітамін D-дефіцитних станів / В.В. Поворознюк, В.Я. Муц // Проблеми остеології. - Том 15, №1, 2012 – с. 50-53

2. Дефіцит та недостатність вітаміну D у людей різного віку / В.В. Поворознюк, В.Я. Муц, Н.І. Балацька, І.М. Пішель, В.М. Вайда, Т.Ю. Солоненко // Проблемы старения и долголетия. – 2010. - №3. – С.292.

3. Vitamin D deficiency and insufficiency in Ukrainian population / V.V. Povoroznyuk, N.I. Balatska, V.Y. Muts, T.Y. Solonenko, V.M. Vayda // IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, May 5-8, 2010 : Abstract book. – Florence, 2010. – P. 632.

4. Vitamin D-deficiency and insufficiency in people of regions of Ukraine / V. Povoroznyuk, N. Balatska, V. Muts // Bone. – 2012. – Vol. 50 (Suppl. 1). – P 145

5. Поворознюк В.В. Дефіцит та недостатність вітаміну D в пацієнтів із остеоартрозом колінних суглобів / В.В. Поворознюк, В.Я. Муц, Н.І. Балацька // Проблеми остеології. – 2012. - №3. – с.38-41

6. Вітамін D-дефіцитні стани у дорослого населення України, Муц В.Я., Український науково-медичний центр проблем остеопорозу, ДУ «Інститут геронтології АМН України», м. Київ // Пробл. Остеології. – 2010. – Т. 13. – № 1. – С. 56 – 57.

7. Епідеміологія, діагностика та особливості клінічного перебігу дефіциту вітаміну D у дорослого населення: методичні рекомендації / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька, В.Я. Муц, Ф.В. Климовицький, О.В. Синенький. – К., 2012. – 31 с

РОЗДІЛ 5
ПОКАЗНИКИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ 25(OH)D У СИРОВАТЦІ КРОВІ В ПАЦІЄНТІВ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП ІЗ ПЕРВИННИМ СИСТЕМНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ ТА ОСТЕОАРТРОЗОМ

Для вивчення впливу різних рівнів 25(OH)D в сироватці крові на показники МЩКТ було обстежено 839 жінок.

Після проведеної ДРА було встановлено, що остеопенічний синдром є у 87,5% жінок (із них у 40,1% - остеопороз, та у 47,4% - остеопенія). Цей відносно високий показник пояснюється тим, що в дослідження включались пацієнти із первинним остеопорозом та остеопенією. Детальні результати із подальшим аналізом згідно вікової групи наведені нижче (див. рис. 5.1)

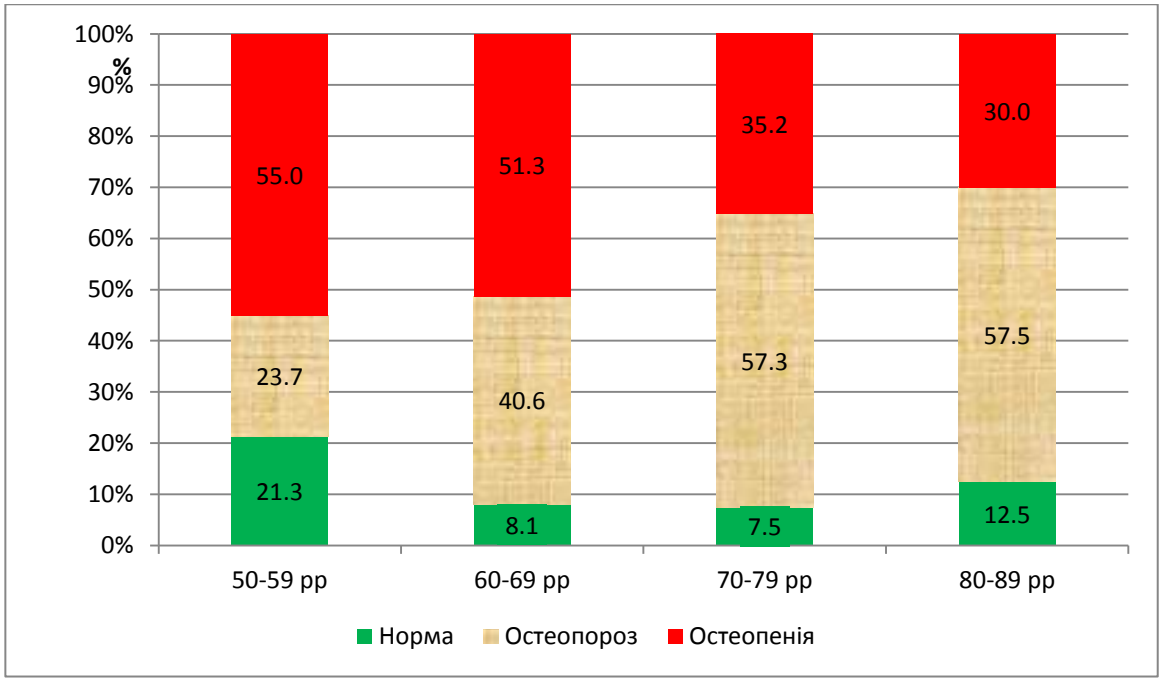


Рис. 5.1 Частота остеопенічного синдрому у обстежених пацієнтів із ПСО та ОА згідно даних ДРА з розподілом згідно 4 вікових груп

Із рис. 5.1 видно, що частка пацієнтів із нормальними показниками МЩКТ зменшується з віком, і лише в найстаршій віковій групі (80-89 рр)

вона дещо збільшується. Останнє можна, очевидно, пояснити елімінаційним фактором.

З метою вивчення впливу вітаміну D на показники МЩКТ було проаналізовано залежність показників МЩКТ від рівня 25(OH)D у сироватці крові.

Проведений аналіз виявив слабкий негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та показниками МЩКТ на наступних рівнях: L1-L4 (r=-0,08; p=0,02); тулуб (r=-0,07; p=0,04); хребет (r=-0,08; p=0,01). Лише в групі пацієнтів із тяжким ДВD було знайдено слабкий кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та показниками МЩКТ на рівні L1-L4 (див. рис. 5.2)

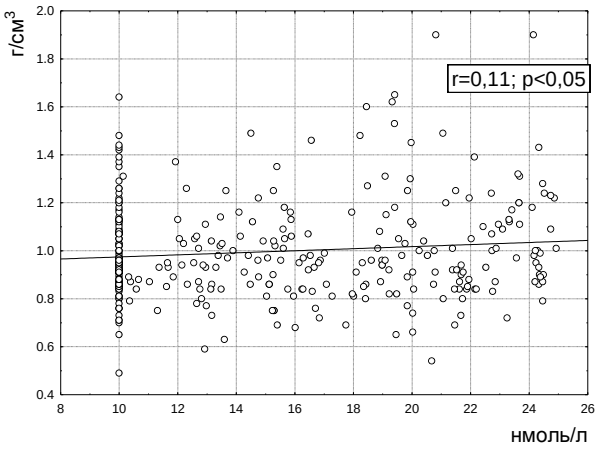


Рис. 5.2 Залежність між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та показниками МЩКТ на рівні L1-L4 у пацієнтів із ПСО та ОА (група із тяжким ДВD)

Показники МЩКТ були вивчені більш детально після розподілу пацієнтів у групи з ДВD, НВD та із оптимальним рівнем 25(OH)D у сироватці крові. Середні величини показників МЩКТ для різних ділянок в залежності від статусу вітаміну D наведені в таблиці 5.1.

Достовірних відмінностей у показниках МЩКТ між вказаними групами пацієнтів виявлено не було, але спостерігалась тенденція до покращення цих показників у осіб на фоні ДВD. Тому для більш детального

вивчення цієї залежності в групі хворих із ДВD було окремо виділено пацієнтів із тяжким ДВD (сироватковий рівень 25(OH)D <25 нмоль/л).

Таблиця 5.1

Середнє значення показників МЩКТ у пацієнтів із ПСО та ОА в залежності від статусу вітаміну D

Статус вітаміну D	Вік, рр	Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см^2					
		Поперекові хребці	Шийка стегн. кістки	Зона Варда	Трохантер	Загальна МЩКТ	Передпліччя 33%
ДВD	64,0 ±8,5	0,97 ±0,19	0,78 ±0,13	0,59 ±0,14	0,70 ±0,13	0,85 ±0,14	0,73 ±0,13
НВD	60,0 ±8,7	0,96 ±0,20	0,80 ±0,14	0,62 ±0,15	0,71 ±0,14	0,87 ±0,16	0,69 ±0,16
Норма	61,5 ±7,3	0,94 ±0,19	0,74 ±0,11	0,55 ±0,11	0,66 ±0,13	0,80 ±0,13	0,70 ±0,13

В результаті проведеного аналізу було виявлено погіршення показників МЩКТ на множинних рівнях скелета пацієнтів із ПСО та ОА зі збільшенням середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові. Так, у при порівнянні показників МЩКТ у жінок із тяжким ДВD та оптимальним рівнем 25(OH)D в сироватці крові було отримано наступні дані: МЩКТ L1-L4: 0,9827±0,1892 г/см^2 та 0,9309±0,1494 г/см^2 відповідно ($p<0,01$), на рівні всього хребта – 0,9774±0,1461 г/см^2 та 0,9317±0,1230 г/см^2 ($p<0,01$), на рівні кісток передпліччя – 0,5639±0,1070 г/см^2 та 0,5393±0,0797 г/см^2 ($p<0,05$).

У зв’язку з цим було необхідно визначити вплив додаткових факторів на залежність між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та показниками МЩКТ у пацієнтів із ПСО та ОА старших вікових груп.

Оскільки ІМТ впливає як на рівень 25(OH)D в сироватці крові, так і на показники МЩКТ, було вивчено наявність можливого впливу показників сироваткового рівня цього метаболіта на МЩКТ пацієнтів із ОА та ОП залежно від ступеня ожиріння (див. таб. 5.2)

Таблиця 5.2

Середнє значення МЩКТ у пацієнтів із ПСО та ОА в залежності від рівня 25(OH)D в сироватці крові та ІМТ

Показник МЩКТ на різних рівнях, г/см^2	Тяжкий ДВД						Оптимальний рівень 25(OH)D в сироватці					
	Норм. ІМТ		Ожиріння I ст		Ожиріння II ст		Норм. ІМТ		Ожиріння I ст		Ожиріння II ст	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
L1_L4	0,8912	0,1336	1,0877 ###	0,1873	1,0981 ###	0,2087	0,8805	0,0928	0,9746 **#	0,1006	1,0933 ##	0,1179
Шийка стегнової кістки	0,7516	0,1056	0,8476 #	0,1273	0,8803 ##	0,1267	0,7510	0,0718	0,8009 *#	0,0831	0,8100 **#	0,1172
Зона Варда	0,5766	0,1096	0,6605 #	0,1440	0,6751 #	0,1714	0,5870	0,0810	0,6046 **	0,0797	0,6367* #	0,1069
Верхні кінцівки	0,7175	0,0827	0,8346 #	0,1108	0,8716 ##	0,1197	0,7210	0,0653	0,7682 **#	0,0523	0,8567 ##	0,0757
Хребет	0,8817	0,0974	1,0857 ###	0,1429	1,0797 ###	0,1277	0,8786	0,0801	1,0009 **##	0,0936	1,0800 ###	0,1220
Кістки передпліччя, 33%	0,6608	0,1198	0,7840 ##	0,1099	0,8014 ###	0,1120	0,6752	0,1066	0,7464 *#	0,0541	0,7300 **#	0,0889
Кістки передпліччя	0,5178	0,0961	0,6160 ##	0,0879	0,6446 ##	0,0922	0,5248	0,0716	0,5791 *#	0,0466	0,5667 **#	0,0651

Примітка *наявність статистично достовірної відмінності при порівнянні із даними в тій же групі по ІМТ у пацієнтів із тяжким ДВД (*p<0,05; ** p<0,01)

#наявність статистично достовірної відмінності при порівнянні із даними в тій же групі по статусу вітаміну D, у пацієнтів із нормальним ІМТ (#p<0,05; ##p<0,01; ###p<0,001)

Таким чином, в результаті виконаного аналізу було підтверджено, що показники МЩКТ на багатьох рівнях скелета серед пацієнтів із ПСО та ОА покращуються із наростанням ІМТ як у групі з тяжким ДВD, так і в групі пацієнтів із оптимальним рівнем 25(OH)D в сироватці крові.

Крім того, було виявлено, що у пацієнтів із ПСО та ОА значення рівня 25(OH)D в сироватці крові не впливає на показники МЩКТ у групі із нормальним ІМТ, але має достовірний вплив у групі осіб із ожирінням. Так, показники МЩКТ у пацієнтів із ожирінням І ст. були вірогідно гіршими на фоні оптимального рівня 25(OH)D в сироватці крові: поперековий рівень хребта 0,9746±0,1006 г/см^2 (у групі із тяжким ДВD - 1,0877±0,1873 г/см^2, p<0,01); зона Варда 0,6046±0,0797 г/см^2 та 0,6605±0,1440 г/см^2 відповідно (p<0,01) та на інших рівнях скелету. Те ж саме стосувалось пацієнтів із ПСО та ОА на фоні ожиріння ІІ ступеня: показники МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки у осіб із нормальним рівнем 25(OH)D в сироватці крові склали 0,8100±0,1172 г/см^2, а в групі з тяжким ДВD 0,8803±0,1267 г/см^2 (p<0,01); на рівні передпліччя 0,5667±0,0651 г/см^2 та 0,6446± 0,0922 г/см^2 (p<0,01) відповідно. Така ж залежність спостерігалась і на інших рівнях скелета.

Під час попереднього аналізу було виявлено, що ІМТ має виражений вплив на показники МЩКТ. Тому було вирішено взяти підгрупу хворих із нормальним ІМТ та дослідити наявність можливого зв’язку між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та показниками МЩКТ у цих пацієнтів. Для усунення впливу сезонного фактору дослідження проводилось у зимові місяці. Характеристики групи були наступними: загалом 238 осіб (середній вік 62,0±8,6 років), із них жінки складали 92,0% (середній вік 62,0±8,6 років), а чоловіки - 8,0% (середній вік 58,0±9,4 років).

Статистично достовірні відмінності, які були виявлені під час цього аналізу, наведені в таблиці 5.3:

Таблиця 5.3

Зв'язок між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та показниками МЩКТ у пацієнтів із ПСО та ОА із нормальним ІМТ

Показник	Чоловіки		Жінки		Загалом	
	r	p	r	P	r	p
МЩКТ Зона Варда	0,47	0,04	0,07	0,30	0,09	0,15
Z-score зона Варда	0,49	0,03	0,04	0,60	0,07	0,28
МЩКТ трохантер	0,46	0,04	-0,03	0,63	0,00	1,00
Z-score трохантер	0,48	0,03	-0,16	0,05	-0,02	0,72
МЩКТ загальна середня	0,46	0,04	-0,03	0,66	0,00	0,94
Z-score загальна середня	0,48	0,03	-0,08	0,22	-0,04	0,56
МЩКТ нижні кінцівки	0,52	0,02	0,04	0,57	0,05	0,43
МЩКТ загальна	0,46	0,04	0,04	0,54	0,06	0,40
Z-score загальна	0,45	0,04	0,03	0,67	0,06	0,34
МЩКТ кісток передпліччя 33	0,56	0,009	0,03	0,64	0,04	0,53
Z-score кісток передпліччя 33	0,63	0,003	-0,03	0,69	0,01	0,89
МЩКТ кісток передпліччя загальна	0,52	0,02	0,02	0,80	0,03	0,63
Z-score кісток передпліччя загальна	0,57	0,009	-0,04	0,53	0,00	0,94

Як видно із таблиці 5.3, була виявлена достовірна залежність між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та показниками МЩКТ у чоловіків на ряді рівнів. Особливо вираженою ця залежність була при аналізі показників МЩКТ кісток передпліччя (r=0,56; p=0,009). В той же час, для жінок такої закономірності виявлено не було.

Додатково було досліджена наявність залежності між рівнем іПТГ та показниками МЩКТ. При цьому зверталась увага на стать досліджуваних та рівень 25(OH)D в сироватці крові. Дані, отримані під час цього аналізу, наведені у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Кореляційний зв’язок між рівнем іПТГ та середнім значенням МЩКТ в залежності від статі та ІМТ

	Загалом		Чоловіки		Жінки		ІМТ <25		ІМТ 25-24,9		ІМТ 30-34,9		ІМТ >35	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Шийка стегнової кістки	-0,19	0,0001	-0,27	0,11	-0,18	0,0006	-0,09	0,32	-0.15	0,07	0,02	0,85	-0,20	0,20
1-4 поперекові хребці	-0,08	0,09	0,03	0,85	-0,09	0,08	-0,19	0,03	-0,25	0,002	-0,23	0,02	0,15	0,34
Зона Варда	-0,17	0,0006	-0,21	0,22	-0,16	0,002	-0,18	0,05	-0,23	0,005	-0,22	0,03	0,21	0,18
Трохантер	-0,10	0,048	-0,28	0,10	-0,07	0,16	-0,06	0,50	-0,18	0,02	-0,15	0,14	0,37	0,02
Верхні кінцівки	-0,15	0,0023	-0,26	0,11	-0,14	0,008	-0,20	0,03	-0,15	0,06	-0,19	0,05	-0,04	0,80
Нижні кінцівки	-0,15	0,0014	-0,27	0,10	-0,14	0,005	-0,20	0,03	-0,17	0,03	-0,17	0,07	-0,07	0,68
Тулуб	-0,10	0,04	-0,13	0,44	-0,09	0,07	-0,25	0,006	-0,11	0,16	-0,07	0,49	-0,12	0,46
Хребет	-0,11	0,02	-0,10	0,54	-0,11	0,04	-0,19	0,03	-0,12	0,14	-0,09	0,36	-0,20	0,20
Передпліччя 33%	-0,19	0,0001	-0,18	0,30	-0,19	0,0001	-0,23	0,01	-0,17	0,03	-0,28	0,004	-0,02	0,88
Загальна МЩКТ тіла	-0,13	0,008	-0,24	0,16	-0,11	0,03	-0,23	0,01	-0,16	0,04	-0,15	0,13	0,02	0,91

94

Звертає на себе увагу наявність зв'язку між рівнем іПТГ та показниками МЩКТ практично на всіх рівнях. Ця залежність більш характерна для жінок. Також характерним є те, що виявлений зв'язок є менш вираженим у осіб із підвищеним ІМТ. Причому, чим більш виражене ожиріння, тим слабшим є зв'язок і тим рідше його можна виявити. Так, у групі із ІМТ >35 кг/м^2 виявлений взаємозв'язок між рівнем іПТГ та МЩКТ лише на рівні трохантера. Ці дані корелюють із закономірністю, виявленою вище щодо впливу рівня 25(OH)D в сироватці крові на показники МЩКТ, коли достовірна залежність була виявлена лише у осіб із нормальним ІМТ.

Для більш детального вивчення залежності між рівнем 25(OH)D, іПТГ в сироватці крові та показниками МЩКТ досліджувані пацієнти розподілялись на три групи (ДВD, НВD, задовільний статус вітаміну D) і визначався взаємозв'язок між показниками іПТГ та МЩКТ (див. таб. 5.5)

Таблиця 5.5

Кореляційний зв'язок між рівнем іПТГ та показниками МЩКТ в залежності від наявності вітамін D – дефіцитного стану

	ДВD		НВD		Норма	
	r	p	r	p	r	p
Шийка стегнової кістки	-0,18	0,0009	-0,25	0,08	-0,27	0,31
1-4 поперекові хребці	-0,07	0,18	-0,17	0,20	-0,09	0,75
Зона Варда	-0,16	0,002	-0,17	0,22	-0,24	0,37
Трохантер	-0,10	0,06	-0,07	0,63	-0,19	0,49
Верхні кінцівки	-0,14	0,01	-0,29	0,03	0,07	0,81
Нижні кінцівки	-0,14	0,01	-0,26	0,05	-0,12	0,67
Тулуб	-0,09	0,08	-0,12	0,13	0,07	0,80
Хребет	-0,10	0,06	-0,19	0,15	-0,09	0,75
Передпліччя 33%	-0,15	0,004	-0,43	0,0007	0,05	0,86
Загальна МЩКТ	-0,13	0,02	-0,17	0,22	-0,14	0,60

Таким чином, залежність між рівнем іПТГ в сироватці крові та показниками МЩКТ на різних рівнях проявляється достовірніше у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D. Частково це також стосується осіб із недостатністю вітаміну D (зокрема, підтверджений взаємозв'язок для МЩКТ передпліччя та верхніх кінцівок).

За результатами вивчення впливу статусу вітаміну D на показники МЩКТ у пацієнтів старших вікових груп із ПСО та ОА можна зробити наступні висновки: показники МЩКТ погіршуються із віком (це ж саме стосується статусу вітаміну D), але покращуються із наростанням ІМТ (в той же час для вітаміну D характерна зворотня залежність). Був виявлений слабкий негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та показниками МЩКТ на наступних рівнях: L1-L4 (r=-0,08; p=0,02); тулуб (r=-0,07; p=0,04); хребет (r=-0,08; p=0,01).

У пацієнтів із ПСО та ОА значення рівня 25(OH)D в сироватці крові не впливає на показники МЩКТ у групі із нормальним ІМТ, але має достовірний вплив у групі осіб із ожирінням. Так, показники МЩКТ у пацієнтів із ожирінням I ст. були вірогідно гіршими на фоні оптимального рівня 25(OH)D в сироватці крові: поперековий рівень хребта 0,9746±0,1006 г/см^2 (у групі із тяжким ДВD - 1,0877±0,1873 г/см^2, p<0,01); зона Варда 0,6046±0,0797 г/см^2 та 0,6605±0,1440 г/см^2 відповідно (p<0,01) та на інших рівнях скелету. Те ж саме стосувалось пацієнтів із ПСО та ОА на фоні ожиріння II ступеня: показники МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки у осіб із нормальним рівнем 25(OH)D в сироватці крові склали 0,8100±0,1172 г/см^2, а в групі з тяжким ДВD 0,8803±0,1267 г/см^2 (p<0,01); на рівні передпліччя 0,5667±0,0651 г/см^2 та 0,6446± 0,0922 г/см^2 (p<0,01) відповідно. Така ж залежність спостерігалась і на інших рівнях скелета.

Якщо взяти до уваги групу осіб із нормальним ІМТ, то для чоловіків характерна достовірна залежність між середнім рівнем 25(OH)D в сироватці крові та мінеральною щільністю кісткової тканини на множинних рівнях, в той же час для жінок такої залежності виявлено не було.

Щоправда, прямо порівнювати показники МЩКТ між особами чоловічої та жіночої статі не є цілком коректним підходом через різницю в метаболізмі кісткової тканини серед обох статей. Насправді в жінок спостерігалась зворотня залежність – при підвищенні рівня 25(OH)D в сироватці крові показники МЩКТ на багатьох рівнях погіршувались. При аналізі впливу статусу вітаміну D на показники МЩКТ необхідно враховувати вплив іПТГ. Так, як було показано за результатами дослідження, залежність між рівнем іПТГ та показниками МЩКТ найбільш характерна якраз для осіб із дефіцитом вітаміну D.

Результати, отримані в цьому розділі, були опубліковані в таких виданнях:

1. Поворознюк В.В. Недостатність вітаміну D та структурно-функціональний стан кістково-м’язової тканини в людей старших вікових груп / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька, В.Я. Муц // Проблеми остеології. – 2010. - №4. – с. 52-57.

2. Дефіцит вітаміну D, вторинний гіперпаратиреоз та мінеральна щільність кісткової тканини / Н.І. Балацька, Ф.В. Климовицький, О.В. Синенький, В.Я. Муц // Ендокринологія. – 2012. - №2. – с.68

3. Vitamin D deficiency and insufficiency in Ukrainian population / V.V. Povoroznyuk, N.I. Balatska ,V.Y. Muts, T.Y. Solonenko, V.M. Vayda // Scandinavian journal of rheumatology. – 2010. – Vol. 39 (Supl. 124). – P. 24.

4. Vitamin D deficiency and insufficiency in Ukrainian population / V.V. Povoroznyuk, N.I. Balatska, V.Y. Muts, T.Y. Solonenko, V.M. Vayda // IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress on Clinical and

Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, May 5-8, 2010 : Abstract book. – Florence, 2010. – P. 632.

5. Povoroznyuk V. Vitamin D-deficiency and insufficiency in people of regions of Ukraine / V. Povoroznyuk, N. Balatska, V. Muts // Ortopedia. Traumatologia. Rehabilitacja. – 2011. – Vol. 13, #1. – P. 106-107.

6. Vitamin D-deficiency and insufficiency in people of different part of Ukraine / V. Povoroznyuk, N. Balatska, V. Muts, I. Pishel // Osteoporosis International / 11th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, Valencia, Spain, March 22-23, 2011. – 2011. – Vol. 22, #1. – P. 611

7. Vitamin D deficiency and insufficiency and secondary hyperparathyroidism in Ukrainian population / V. Poroznyuk, N. Balatska, F. Klymovytsky, O. Synenky, V. Vayda, V. Muts, O. Vdovina // 15th International & 14th European Congress on Endocrinology, May 5-9, 2012, Florence, Italy: Endocrine Abstracts. – 2012. – Vol. 29. – P. 251

8. Vitamin D-deficiency and insufficiency in people of regions of Ukraine / V. Povoroznyuk, N. Balatska, V. Muts // Bone. – 2012. – Vol. 50 (Suppl. 1). – P 145

9. Епідеміологія, діагностика та особливості клінічного перебігу дефіциту вітаміну D у дорослого населення: методичні рекомендації / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька, В.Я. Муц, Ф.В. Климовицький, О.В. Синенький. – К., 2012. – 31 с

10. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування: монографія / В.В. Поворознюк, П. Плудовські, Н.І. Балацька, В.Я. Муц, Ф.В. Климовицький, Н.А. Резніченко, О.В. Синенький, Е.А. Майлян, І.В. Паньків - Донецьк, 2014. - 262 с.

РОЗДІЛ 6
ІНДИВІДУАЛЬНА ЦІЛЬОВА ТЕРАПІЯ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДЕФІЦИТУ ТА НЕДОСТАТНОСТІ ВІТАМІНУ D У ПАЦІЄНТІВ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП ІЗ ПЕРВИННИМ СИСТЕМНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ ТА ОСТЕОАРТРОЗОМ

В результаті проведеного дослідження було виявлено високу частоту ДВD та НВD у пацієнтів із ПСО та ОА та був знайдений вплив індексу маси тіла на показники 25(OH)D в сироватці крові таких хворих. Тому з метою корекції ДВD і НВD була розроблена індивідуальна цільова терапія цих станів із врахуванням вихідного рівня 25(OH)D в сироватці крові та маси тіла пацієнтів із ПСО та ОА.

Для апробації цієї терапії було обстежено 70 постменопаузальних жінок віком 50-89 років із захворюваннями кістково-м’язової системи.

Через три місяці запропонованої схеми лікування було встановлено, що в основній групі спостерігається достовірне підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові ($p<0,001$), яке сягає цільового рівня (30-50 нг/мл згідно методичних рекомендацій для країн Центральної Європи) (див. табл. 6.1). У контрольній групі показник вітаміну D вірогідно не змінився.

Таблиця 6.1

Динаміка середнього рівня 25(OH)D у сироватці крові через три місяці спостереження у пацієнтів основної та контрольної груп, M±SD

Група	n	Рівень 25(OH)D у сироватці крові, нг/мл		p
		на початку спостереження	через три місяці	
Основна	50	25,20±9,76	35,60±8,21	<0,001
Контрольна	20	23,01±7,28	22,60±8,20	0,34

Була проаналізована ефективність запропонованої схеми лікування залежно від чинників розвитку ДВD.

З огляду на вікові відмінності в статусі вітаміну D, описані вище, хворі були розподілені на три групи: 50-59 років, 60-69 років, та 70 років і старші. Детальні результати аналізу наведені у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Динаміка середнього рівня 25(OH)D у сироватці крові через три місяці спостереження у пацієнтів основної та контрольної груп в залежності від віку, M±SD

Вік, роки	n	Рівень 25(OH)D у сироватці крові, нг/мл		p
		на початку спостереження	через три місяці	
50-59	12	24,99±9,64	35,22±10,84	0,01
60-69	18	28,61±9,86	38,80±6,89	0,001
70 р. і старші	18	20,91±8,36	32,78±6,86	0,001
Вся група	50	25,20±9,76	35,6±8,21	<0,001

Згідно даних таблиці 6.2 після проведеної терапії спостерігалося достовірне підвищення сироваткового рівня 25(OH)D в усіх досліджуваних вікових групах. Більше того, в старших вікових групах відзначалася краща ефективність застосовуваної терапії. Останнє можна пояснити гіршими вихідними показниками в групі 70 років та старше (у цих осіб середній рівень 25(OH)D в сироватці крові складав 20,91±8,36 нг/мл у порівнянні із обстеженими віком 50-59 рр. (24,99±9,64 нг/мл) та 60-69 рр. (28,61±9,86).

Іншим чинником, який міг потенційно вплинути на статус вітаміну D та, відповідно, ефективність застосованої терапії, є ІМТ. Відповідно, після розподілу пацієнтів на три групи згідно ІМТ були проаналізовані зміни в

середньому рівні 25(OH)D у сироватці крові після лікування. Результати дослідження наведені в таблиці 6.3:

Таблиця 6.3

Динаміка середнього рівня 25(OH)D у сироватці крові після лікування у осіб основної групи в залежності від ІМТ, M±SD

ІМТ, кг/м^2	n	Рівень 25(OH)D у сироватці крові, нг/мл		p
		на початку спостереження	через три місяці	
нижче 25,0	16	27,54±8,73	37,13±8,07	0,01
25,0-28,9	17	26,41±9,37	38,91±6,23	<0,001
вище 29,0	17	21,81±10,66	30,99±8,40	0,01
Вся група	50	25,20±9,76	35,60±8,21	<0,001

Звертає на себе увагу те, що терапія виявилась ефективною в усіх групах спостереження. У групі із ІМТ 25,0-28,9 кг/м^2 цільова терапія привела до зростання показника 25(OH)D у сироватці крові на 49 %, у групі із ожирінням (ІМТ >29,0 кг/м^2) – на 42,1 %, а із нормальною масою тіла на 34,8 % у порівнянні із базовим рівнем 25(OH)D у сироватці крові. Слід зазначити, що тривалість терапії насичення була найдовшою у пацієнтів із ожирінням у порівнянні із обстеженими із нормальним ІМТ.

Для оцінки ефективності цільової терапії залежно від вихідного рівня 25(OH)D у сироватці крові був проведений аналіз отриманих результатів залежно від ступеня дефіциту вітаміну D на момент первинного огляду. Так, в групі із дефіцитом вітаміну D вихідний рівень 25(OH)D у сироватці крові склав (13,42±3,91) нг/мл, а після завершення терапії – (30,68±6,43) нг/мл, тобто рівень вітаміну D зріс більше ніж в два рази. У групі пацієнтів із HBD

також спостерігалося достовірне підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові, який зріс із (24,52±3,26) до (36,29±6,11) нг/мл (p<0,0001).

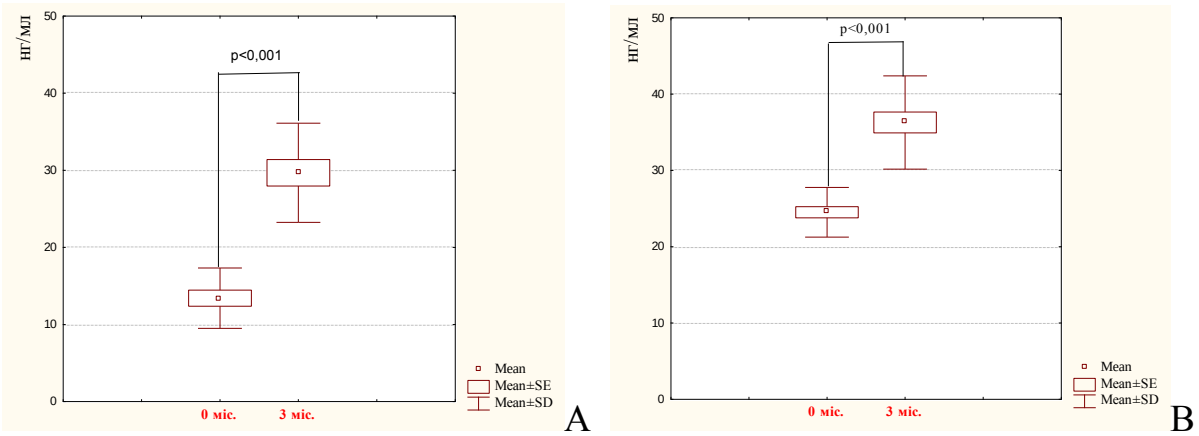


Рис. 6.1 Динаміка рівня 25(OH)D у сироватці крові у жінок постменопаузального періоду, які отримували цільову терапію залежно від статусу вітаміну D (рис. А – група пацієнтів із ДВD, рис. В – група із НВD)

Примітка: результати представлено у вигляді медіани та стандартного відхилення.

Для вивчення безпечності цільової терапії було вивчено її вплив на біохімічні показники крові. Через 3 місяці вживання комбінованих препаратів кальцію та вітаміну D не виникало підвищення рівня загального та іонізованого кальцію (табл. 6.4). Кальцій/креатиніновий коефіцієнт знаходився у межах норми у всіх обстежених після завершення лікування.

Після проведеної цільової терапії спостерігалося достовірне підвищення рівня лужної фосфатази та вірогідне зниження вмісту іПТГ й фосфору у сироватці крові (табл. 6.4). Позитивний вплив цільової терапії на показники ліпідного обміну виявлений не був.

Таким чином, запропонована схема цільової терапії для пацієнтів із ПСО та ОА достовірно підвищувала рівень 25(OH)D у сироватці крові та сприяла досягненню його оптимального рівня. Цільова терапія була ефективною як у пацієнтів із ожирінням, так із у осіб із нормальними

показниками індексу маси тіла, мала позитивний ефект у людей літнього та похилого віку.

Таблиця 6.4

Динаміка біохімічних показників та рівня іПТГ в обстежених основної групи до початку та після завершення цільової терапії, M±SD

Показник	на початку дослідження	завершення дослідження	p
загальний кальцій, ммоль/л	2,35±0,09	2,39±0,09	-
фосфор, ммоль/л	1,18±0,15	1,15±0,15	0,02
тригліцериди, ммоль/л	1,12±0,40	1,41±0,76	-
холестерин, ммоль/л	5,82±1,10	5,94±0,97	-
ЛПВЩ, ммоль/л	1,42±0,27	1,46±0,28	-
ЛПНЩ, ммоль/л	3,90±1,10	3,85±0,89	-
ЛПДВЩ, ммоль/л	0,50±0,18	0,63±0,34	-
коефіцієнт атерогенності	3,25±1,28	3,09±0,92	-
лужна фосфатаза, од/л	60,81±23,69	71,00±16,24	0,04
кальцій іонізований, ммоль/л	1,25±0,05	1,25±0,06	-
25(OH)D, нг/мл	25,20±9,76	35,60±8,21	0,00001
іПТГ, пг/мл	40,02±10,79	36,69±11,39	0,03

Наводимо клінічні приклади для ілюстрації впливу запропонованої схеми цільової терапії.

Клінічний приклад 1.

Пацієнтка, Т., 1940 р. народження, знаходилася на стаціонарному лікуванні у відділенні вікових змін опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» із 27.01.2014 по 07.02.2014. Номер історії хвороби 67448.

Клінічний діагноз:

Основний: Системний ускладнений остеопороз із компресійними переломами тіл хребців L3-L5.

Супутній: Хронічна ревматична хвороба серця із вадою: мітральною недостатністю. Постійна форма фібриляції передсердь. СН II А ст. Дефіцит вітаміну D.

Пацієнтка поступила в стаціонар із скаргами на постійний виражений біль в поперековій ділянці хребта, який посилюється при рухах.

Анамнез хвороби: вважає себе хворою протягом 3-х тижнів, коли після падіння із висоти власного тіла виникли вищенаведені скарги. Лікувалася амбулаторно, отримуючи нестероїдні протизапальні препарати. Ефекту від терапії не було. Діагноз остеопорозу встановлено вперше в Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу. До госпіталізації препаратів кальцію, вітаміну D та інших остеотропних препаратів не приймала.

Анамнез життя:

Менархе із 14 років, менопауза із 50 років.

Мала 2 вагітності та 2 пологів.

Хворіє хронічною ревматичною хворобою серця із вадою: мітральною недостатністю і постійною формою фібриляції передсердь.

Маса тіла 86,4 кг, ріст 167 см. ІМТ= 30,98 кг/м^2

Дані додаткових методів дослідження.

МРТ поперекового відділу хребта: МРТ- ознаки компресійних переломів L3-L5 тіл хребців.

Двофотонна рентгенівська денситометрія:

На рівні поперекового відділу хребта показники денситометрії відповідали: МЩКТ=0,804 г/см^2, Т-критерій=-1,0 SD; проксимального відділу стегнових кісток: МЩКТ=0,682 г/см^2, Т-критерій=-0,2 SD;

ультрадистального відділу кісток передпліччя: МЩКТ=0,493 г/см^2, Т-критерій=-2,4 SD

Показник якості кісткової тканини (TBS) – 1,088.

Маркери метаболізму кісткової тканини, рівень 25(OH)D та iПТГ у сироватці крові:

25(OH)D – 10,33 нг/мл

iПТГ - 21,18 пг/мл

P1NP – 67,33 нг/мл

остеокальцин – 24,28 нг/мл

β-CTx – 0,276 нг/мл

Біохімічний аналіз крові:

Альбумін – 41,4 г/л

Кальцій – 2,45 ммоль/л

Фосфор - 1,14 ммоль/л

АлАт – 19,39 од/л

АсАТ – 19,04 од/л

Сечовина – 7,4 ммоль/л

Креатинін – 81,0 мкмоль/л

Іонізований кальцій – 1,08 ммоль/л

Пацієнтці було призначено антиостеопоротичну (памідронову кислоту 60 мг) та цільову терапію дефіциту вітаміну D. Терапія насичення тривала 78 днів, і її тривалість розрахували за формулою:

n=(100 –10,33) x 86,4/100,

n=78 днів

Підтримуючу терапію пацієнтка отримує і по сьогоднішній день.

Через 3 місяці було проведено такі дослідження:

Біохімічний аналіз крові:

Альбумін – 38,24 г/л

Кальцій – 2,38 ммоль/л

Фосфор - 1,24 ммоль/л

АлАт – 11,60 од/л

АсАТ – 19,70 од/л

Сечовина – 7,0 ммоль/л

Креатинін – 78,0 мкмоль/л

Іонізований кальцій – 1,20 ммоль/л

Маркери метаболізму кісткової тканини, рівень 25(OH)D та іПТГ у сироватці крові:

25(OH)D – 31,36 нг/мл

P1NP – 30,68 нг/мл

β-CTx – 0,216 нг/мл

іПТГ - 24,86 пг/мл

Кальцій/креатиніновий коефіцієнт в сечі склав 0,22 од.

Показник якості кісткової тканини (TBS) склав 1,158.

Таким чином, за призначеної цільової терапії у пацієнтки рівень 25(OH)D у сироватці крові досягнув оптимального рівня. Призначення комплексного лікування системного остеопорозу та дефіциту вітаміну D призвело до зниження вираженості больового синдрому та покращення показника якості кісткової тканини.

Клінічний приклад 2.

Пацієнтка, Д., 1944 р. народження, жителька Хмельницької області, знаходилася на стаціонарному лікуванні у відділенні вікових змін опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» із 23.10 по 06.11.2013 р.

Номер історії хвороби 66289.

Клінічний діагноз:

Основний: Системний ускладнений остеопороз із деформаціями тіл хребців L 2 та L 3.

Супутній діагноз: Полісегментарний остеопороз хребта з нейрорефлекторними (цервікалгія, дорсалгія, люмбалгія) та нейродистрофічними проявами, прогредієнтний тип перебігу, підгостра стадія. Остеоартроз кульшових суглобів I ст. з кистовидною перебудоаою вертлюжної впадини справа. Дефіцит вітаміну D.

Анамнез хвороби: Після травми в 2008 р. пацієнтці діагностовано перелом тіла другого поперекового хребця. Було проведено оперативне втручання та встановлено металоконструкцію. Пацієнтка приймала таблетовані бісфосфонати (ібандронову кислоту), постійно носила напівжорсткий корсет. Стан погіршився 1 місяць тому, виник біль у поперековій ділянці, який поступово наростав та за останні дні став постійним та вираженим.

Анамнез життя:

Менархе із 13 років, менопауза із 55 років.

Мала 1 пологи.

Маса тіла 82,0 кг, ріст 162,2 см, ІМТ= 31,17 кг/м^2

Біохімічний аналіз крові:

Альбумін – 36,42 г/л

Кальцій – 2,43 ммоль/л

Фосфор - 1,35 ммоль/л

АлАт – 22,24 од/л

АсАТ –23,12 од/л

креатинін – 82,8 мкмоль/л

сечовина – 9,7 ммоль/л

лужна фосфатаза – 69,7 од/л

Іонізований кальцій – 1,29 ммоль/л

Маркери метаболізму кісткової тканини:

25(OH)D – 5,84 нг/мл

іПТГ - 27,5 пг/мл

P1NP – 25,2 нг/мл

остеокальцин – 15,60 нг/мл

β-CTx – 0,076 нг/мл

Двофотонна рентгенівська денситометрія (№ 16557):

На рівні шийки стегнових кісток показники денситометрії відповідали: МЩКТ=0,980 г/см^2, Т-критерій=-0,4 SD; проксимального відділу стегнових кісток: МЩКТ=1,010 г/см^2, Т-критерій=0,1 SD; ультрадистального відділу кісток передпліччя: МЩКТ=0,720 г/см^2, Т-критерій=1,1 SD

Показник якості кісткової тканини (TBS) – 1,088.

У зв'язку із дуже низькими показниками резорбції кісткової тканини та тяжким дефіцитом вітаміну D пацієнтці було призначено «канікули для бісфосфонатів» та цільову терапію ДВD (препарати кальцію у дозі 1000 мг та вітаміну D 1000 МО, плюс додатково 3000 МО вітаміну D).

Терапія насичення тривала 78 днів, тривалість якої розрахували за формулою:

n=(100 – 5,84) х 82/100,

n=78 днів

Підтримуючу терапію (комбіновані препарати кальцію – 1000 мг та вітаміну D – 800 МО, та додатково 1000 МО вітаміну D) пацієнтка отримує по сьогоднішній день.

Через 3 місяці було проведено: дослідження маркерів кісткового метаболізму кісткової тканини та рівень 25(OH)D у сироватці крові:

25(OH)D – 30,47 нг/мл

P1NP – 21,65 нг/мл

β-CTx – 0,173 нг/мл

Через 6 місяців після первинного обстеження:

Біохімічний аналіз крові:

Альбумін – 39,75 г/л

Кальцій – 2,57 ммоль/л

Фосфор - 1,35 ммоль/л

Іонізований кальцій – 1,30 ммоль/л

лужна фосфатаза - 74,17 од/л

Кальцій/креатиніновий коефіцієнт в сечі склав 0,13 од.

Маркери кісткового метаболізму кісткової тканини та рівень 25(OH)D й iПТГ у сироватці крові:

25(OH)D – 31,84 нг/мл

β-CTx – 0,225 нг/мл

iПТГ - 27,01 пг/мл

Таким чином, за призначеної цільової терапії у хворої Д. вміст 25(OH)D у сироватці крові досягнув оптимального рівня, піднявся рівень β-CTx, що дозволило пацієнтці продовжити антиостеопоротичну терапію під наглядом працівників Українського наукового-медичного центру проблем остеопорозу.

Аналізуючи результати проведеного дослідження, можна зробити висновок, що призначення цільової терапії препаратами вітаміну D у жінок у постменопаузальному періоді із захворюваннями кістково-м’язової системи приводить до досягнення оптимального рівня 25(OH)D у сироватці крові, добре переноситься та не викликає побічних явищ.

Результати, отримані в цьому розділі, були опубліковані в наступних виданнях:

1. Povoroznyuk V. Administration of vitamin D supplements in postmenopausal women / V. Povoroznyuk, N. Balatska, V. Muts // The CEE summit on Bone diseases 2014. – Vienna. – 11 Dec 2014.

2. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування: монографія / В.В. Поворознюк, П. Плудовські,

Н.І. Балацька, В.Я. Муц, Ф.В. Климовицький, Н.А. Резніченко, О.В. Синенький, Е.А. Майлян, І.В. Паньків - Донецьк, 2014. - 262 с.

3. Муц В.Я. Індивідуальна цільова терапія дефіциту та недостатності вітаміну D у жінок у постменопаузальному періоді з первинним системним остеопорозом та остеоартрозом / В.Я. Муц // Проблеми остеології. – №3. – том 17. - с. 61-67

РОЗДІЛ 7
ЕФЕКТИВНІСТЬ ФОРТИФІКОВАНОГО ХЛІБА У КОРЕКЦІЇ ДЕФІЦИТУ ТА НЕДОСТАТНОСТІ ВІТАМІНУ D ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВІТАМІН D ДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ

З огляду на необхідність дотримання надходження кальциферолу в стабільно високих дозах максимально фізіологічним методом, був проведена розробка методу фортифікації харчових продуктів. Для фортифікації вітаміном D був обраний хліб з огляду на його універсальність, доступність, та простоту дозування добової дози. Такий підхід був здійснений в Україні вперше, і тому з метою вивчення безпечності та ефективності застосування фортифікованого хліба у осіб старших вікових груп було виконано два дослідження – пілотне та порівняльне.

У перше дослідження було включено 22 жінки у постменопаузальному періоді від 50 до 80 років (середній вік 68,56±7,88 роки). Усі обстежені були жителями м. Києва (географічна широта - 50°3′). Дослідження проводилося із 4 по 25 листопада 2013 року. Критеріями виключення були: наявність злоякісних захворювань, ендокринних розладів, які б впливали на кальцієвий обмін або потребували б спеціальної терапії (цукровий діабет, гіпотиреоз), прийом глюкокортикоїдів, протисудомних медикаментів та препаратів які містять в собі вітамін D впродовж 6 місяців до включення в дослідження.

Згідно результатів первинного обстеження у трьох жінок (13,6 %) реєструвався оптимальний рівень вітаміну D, у 10 (45,5 %) – НДД та в 9 осіб (40,9 %) – ДВД. Вторинний гіперпаратиреоз діагностувався у 2 (9,1 %) пацієнток.

Із 22 включених жінок у дослідження, до заключного аналізу увійшли результати обстеження 20 осіб (90,9 %), оскільки, одна пацієнтка вибула на другому тижні спостереження (термінова тривала поїздка в інше місто), інша

– завершила дослідження повністю, але у зв'язку із гемолізом сироватки оцінити вплив фортифікованого продукту на рівень 25(OH)D у сироватці крові було неможливо. Повторно відвідати центр пацієнтка відмовилася.

Результати обстеження внесено в таблицю 7.1, згідно якої видно, що фортифікований хліб сприяв достовірному підвищенню рівня 25(OH)D у сироватці крові ($p<0,001$). В обстежених не спостерігалося підвищення рівня іонізованого й загального кальцію та зниження вмісту іПТГ у сироватці крові.

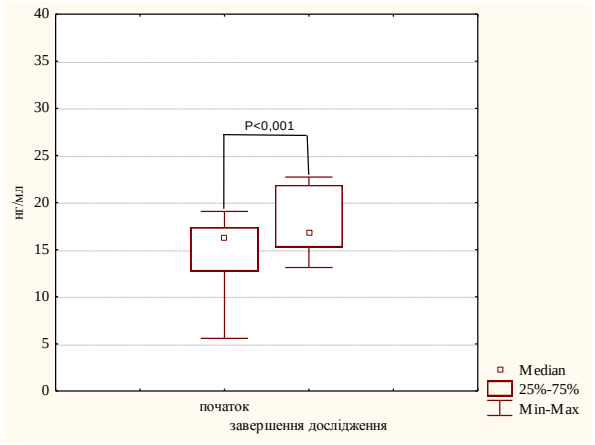
Таблиця 7.1

Біохімічні показники обстежених до початку та після завершення прийому фортифікованого хліба (медіана, нижня та верхня квартиль)

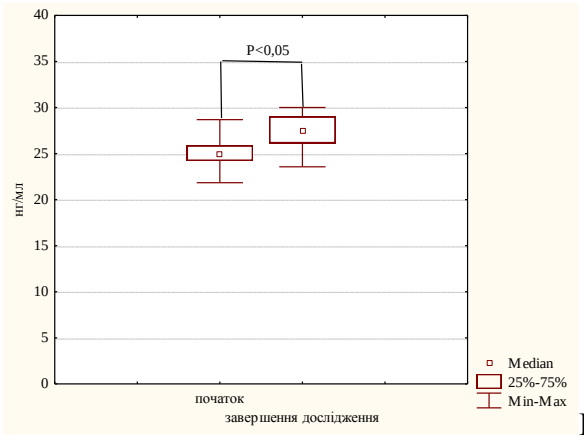
Показник	початок дослідження	завершення дослідження
загальний кальцій, ммоль/л	2,35 [2,32; 2,39]	2,31 [2,28; 2,36]
фосфор, ммоль/л	1,23 [1,17; 1,28]	1,21 [1,26; 1,31]
тригліцериди, ммоль/л	1,26 [0,74; 1,59]	1,01 [0,81; 1,55]
холестерин, ммоль/л	5,97 [5,00; 6,86]	6,03 [4,92; 6,90]
ЛПВЩ, ммоль/л	1,32 [1,19; 1,58]	1,37 [1,32; 1,54]
ЛПНЩ, ммоль/л	3,87 [3,02; 4,99]	4,25 [3,10; 5,18]
ЛПДВЩ, ммоль/л	0,57 [0,33; 0,72]	0,49 [0,37; 0,76]
коефіцієнт атерогенності	3,22 [2,27; 4,73]	3,25 [2,24; 4,36]
лужна фосфатаза, од/л	87,71 [69,07; 97,68]	83,18 [73,59; 92,78]
кальцій іонізований	1,23 [1,19; 1,26]	1,26 [1,23; 1,29]
25(OH)D, нг/мл	24,05 [16,73; 25,87]	24,44 [19,30; 28,56]***
іПТГ, пг/мл	43,12 [31,78; 59,53]	44,17 [30,40; 61,07]

Примітка: *** – достовірність різниці досліджуваного показника у порівнянні із його початковим рівнем ($p<0,001$).

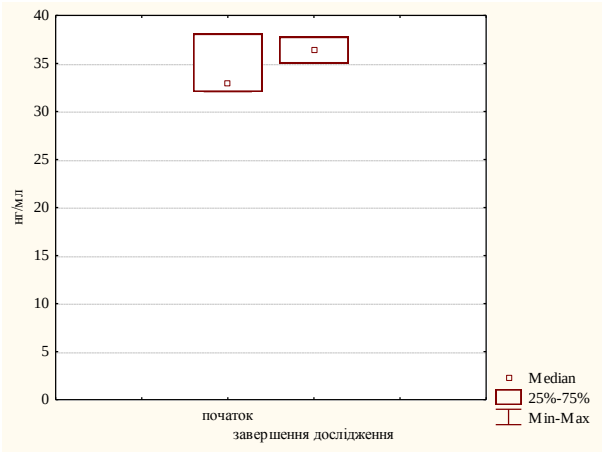
При детальному аналізі впливу фортифікованого хліба на показник 25(OH)D у сироватці крові залежно від вихідного його рівня (рис. 7.1), було виявлено, що у пацієнтів із ДВD вміст 25(OH)D у сироватці крові зріс із 16,34 [12,72; 17,36] до 16,79 [15,27; 21,86] нг/мл (P<0,001). У обстежених із HBD рівень 25(OH)D у сироватці крові зріс із 24,90 [24,23; 25,87] до 27,49 [26,14; 29,01] нг/мл (p<0,05). У жінок із оптимальним рівнем вітаміну D вміст 25(OH)D у сироватці крові достовірно не змінився (до початку дослідження 33,00 [32,06; 38,08], а по його завершенні – 36,39 [35,02; 37,76] нмоль/л).



A



B



C

Рис. 7.1 Динаміка рівня 25(OH)D у сироватці крові у жінок, які приймали фортифікований хліб, залежно від статусу вітаміну D (рис. A – особи з ДВD, рис. B – HBD, рис. C – жінки з оптимальним рівнем вітаміну D)

Примітка: результати представлено у вигляді медіани, нижньої та верхньої квартилі.

У групі із ДВD також не спостерігалося достовірно підвищення рівня іонізованого та загального кальцію, що вказує на безпеку прийому фортифікованого хліба (25 мкг холекальциферолу на у 277 г хліба, що складає його добову дозу).

Під час спостереження не було виявлено жодних побічних явищ.

При оцінюванні смакових властивостей, апліканти зазначали, що хліб мав приємний смак та аромат, був м'яким та пухким за консистенцією, тривало зберігав свою свіжість, не викликав розладів з боку шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, пілотне дослідження ефективності фортифікованого хліба (25 мкг холекальциферолу в 277 гр хліба) встановило, що продукт має хороші смакові якості, достовірно підвищує рівень 25(OH)D у сироватці крові та не викликає побічних явищ.

Другим етапом дослідження було порівняння ефективності фортифікованого хліба у порівнянні із плацебо.

У спостереження було включено 30 жінок постменопаузального періоду віком від 45 до 80 років (середній вік 62,94±9,11 роки). Усі обстежені були жителями м. Києва. Дослідження проводилося із 3 по 24 березня 2014 року. Критерії виключення були такими ж як у попередньому дослідженні: наявність злоякісних захворювань, ендокринних розладів, які б впливали на кальцієвий обмін або потребували б спеціальної терапії (цукровий діабет, гіпотиреоз), прийом глюкокортикоїдів, протисудомних медикаментів та препаратів які містять в собі вітамін D впродовж 6 місяців до включення в дослідження.

Усіх жінок які погодилися прийняти учать у спостереженні та підписали інформовану згоду на дослідження було розділено на дві групи. В основну групу було включено 20 осіб які приймали фортифікований хліб (25 мкг холекальциферолу в добовому об’ємі хліба), а в контрольну – 10 пацієнток, які отримували плацебо, тобто хліб випечений за такою ж

технологією, проте без додаткового введення холекальциферолу. Обстежені достовірно не відрізнялися ні за віком, ні за антропометричними показниками.

Згідно результатів первинного обстеження у 40 % жінок основної групи було зареєстровано ДВD, 50 % мали НВD, а у 10 % рівень 25(ОН)D у сироватці крові знаходився у межах норми. У контрольній групі 10 % жінок мали оптимальний рівень вітаміну D, 90 % – ДВD.

Усі жінки із основної групи було розподілено на квартилі згідно із вихідним рівнем 25(ОН)D в сироватці крові. При цьому в перший квартиль входили пацієнти, у яких рівень цього метаболіту складав до 15,6 нг/л, у другий квартиль – 15,6-20,8 нг/л, у третій квартиль – 20,8-23,9 нг/л, а у четвертий квартиль входили особи із показниками 25(ОН)D в сироватці крові, що перевищували 24 нг/л.

Вторинний гіперпаратиреоз діагностувався лише у 2 (10 %) пацієнток основної групи.

Результати динаміки показників під впливом прийому досліджуваного продукту внесено в таблицю 7.2, згідно якої видно, що фортифікований хліб сприяв достовірному підвищенню рівня 25(ОН)D ($p<0,001$), іПТГ ($p=0,03$) та іонізованого кальцію ($p=0,03$) у сироватці крові.

Слід відзначити, що не дивлячись на те, що фортифікований хліб сприяв вірогідному підвищенню рівня іонізованого кальцію, останній не досягав верхньої межі норми в жодного обстеженого пацієнта. Також не збільшилася кількість пацієнтів із вторинним гіперпаратиреозом. На тлі вживання фортифікованого хліба рівень кальційурії у досліджуваних осіб достовірно не змінився, і цей показник у всіх обстежених знаходився в діапазоні норми.

Таблиця 7.2

Біохімічні показники обстежених до початку та після завершення прийому фортифікованого хліба (медіана, нижня та верхня квартиль)

Показник	Основна група			Контрольна група		
	початок	завершення	P	початок	завершення	P
загальний Ca, ммоль/л	2,37 [2,30; 2,40]	2,37 [2,30; 2,44]	-	2,38 [2,35; 2,42]	2,37 [2,32; 2,42]	-
фосфор, ммоль/л	1,19 [1,08; 1,28]	1,19 [1,15; 1,26]	-	1,28 [1,20; 1,35]	1,21 [1,13; 1,24]	-
тригліцериди, ммоль/л	1,07 [0,85; 1,63]	1,11 [0,81; 1,36]	-	1,80 [1,1,0; 2,21]	1,52 [0,99; 2,22]	-
холестерин, ммоль/л	6,04 [5,43; 7,41]	5,96 [5,56; 6,60]	0,008	6,00 [5,78; 6,66]	5,51 [4,60; 6,89]	-
ЛПВЩ, ммоль/л	1,30 [1,12; 1,54]	1,30 [1,16; 1,58]	-	1,44 [1,23; 1,61]	1,37 [0,98; 1,84]	-
ЛПНЩ, ммоль/л	4,32 [3,51; 5,11]	4,02 [3,34; 4,50]	0,008	4,10 [3,24; 4,14]	3,63 [2,93; 3,93]	-
ЛПДВЩ, ммоль/л	0,48 [0,38; 0,73]	0,50 [0,36; 0,61]	-	0,81 [0,50; 0,99]	0,69 [0,45; 1,00]	-
коеф. атерогенності	3,40 [2,79; 4,99]	3,67 [2,46; 4,34]	-	3,63 [2,41; 4,45]	3,52 [2,72; 4,22]	-
лужна фосфатаза, од/л	74,2 [68,2; 81,6]	71,8 [68,7; 83,7]	-	76,9 [69,7; 89,2]	72,7 [65,2; 79,3]	-
кальцій іонізований	1,22 [1,21; 1,27]	1,25 [1,20; 1,29]	0,03	1,23 [1,21; 1,26]	1,25 [1,22; 1,27]	-
25(OH)D, нг/мл	21,51 [15,68; 23,58]	26,09 [20,62; 26,79]	<0,001	14,55 [12,70; 15,83]	15,84 [12,21; 17,53]	-
iПТГ, пг/мл	40,46 [34,28; 47,76]	48,25 [36,07; 60,91]	0,03	35,20 [33,20; 44,81]	41,51 [30,78; 50,26]	-
Ca/креатиніновий коеф	0,13 [0,07; 0,15]	0,13 [0,09; 0,20]	-	0,13 [0,06; 0,17]	0,13 [0,07; 0,19]	-

116

Також було проведено аналіз динаміки рівня 25(OH)D у сироватці крові у обстежених залежно від ступеня дефіциту вітаміну D (рис. 7.2).

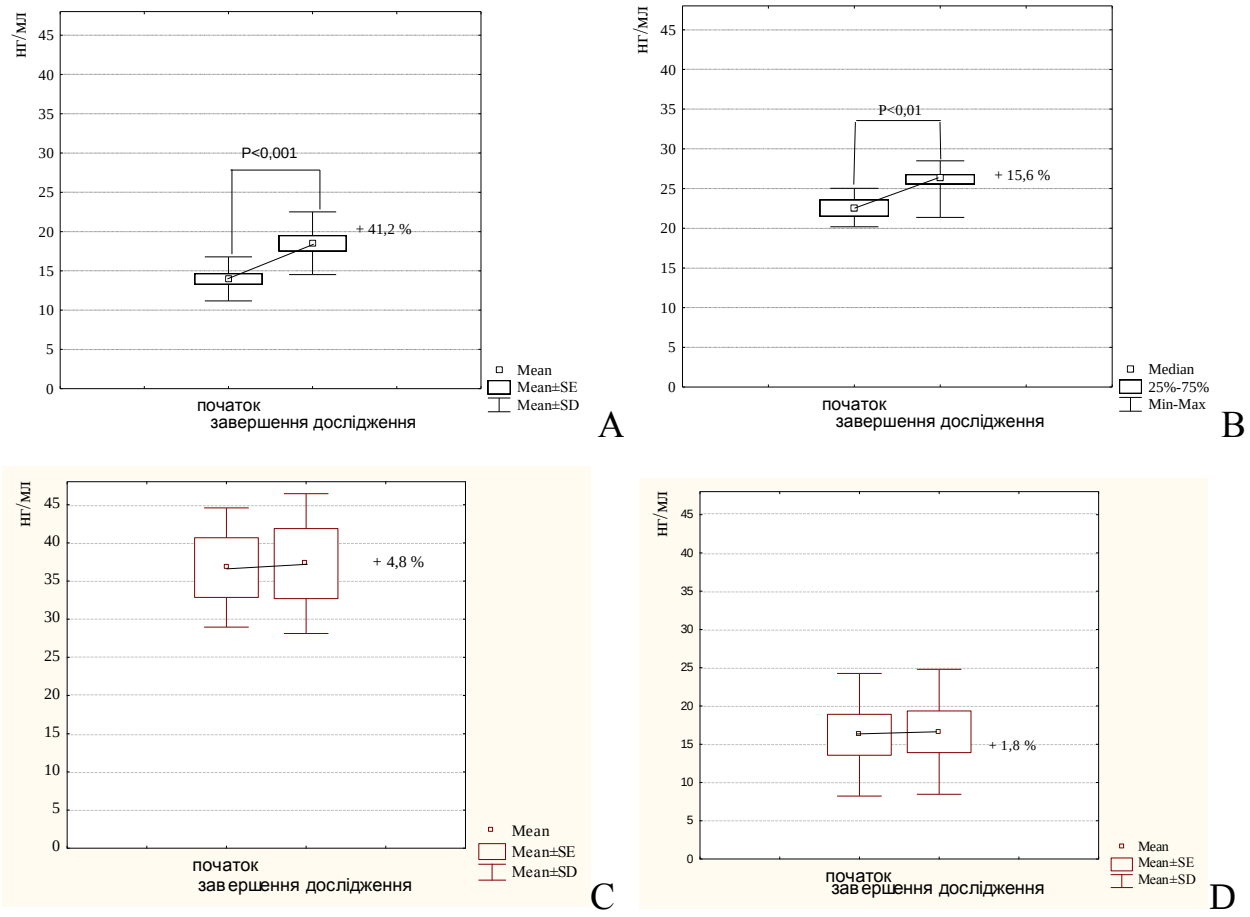


Рис. 7.2. Динаміка рівня 25(OH)D у сироватці крові у обстежених основної та контрольної групи на тлі прийому фортифікованого хліба/плацебо, залежно від статусу вітаміну D (рис. A – група пацієнтів із ДВD, рис. B – група із НВД, рис. C – жінки із оптимальним рівнем вітаміну D, рис. D – обстежені контрольної групи із ДВD).

Примітка: результати представлено у вигляді середнього та стандартного відхилення.

У жінок основної групи, які мали ДВD, після завершення вживання фортифікованого хліба середній рівень 25(OH)D у сироватці крові піднявся

на 41,2 % (із (14,20±2,60) до (20,05±2,74) нг/мл, p<0,001). В обстежених із HBD вміст 25(OH)D у сироватці крові достовірно зріст на 15,6 % (із (22,50±1,6) до 26,03±1,90) нг/мл (p<0,01)), а в пацієнтів із оптимальним рівнем вітаміну D фортифікований хліб не впливав на показник 25(OH)D у сироватці крові ((36,99±9,55) на початку дослідження та (38,78±10,60) нг/мл через 21 день вживання продукту). У контрольній групі жінок із ДВD також не спостерігалося достовірного зростання рівня 25(OH)D у сироватці крові ((17,12±8,08) та 17,44±8,33) нг/мл відповідно).

При аналізі динаміки показників 25(OH)D у сироватці крові згідно квартильного розподілу по вихідному рівню цього метаболіту було отримані наступні дані (див рис. 7.3):

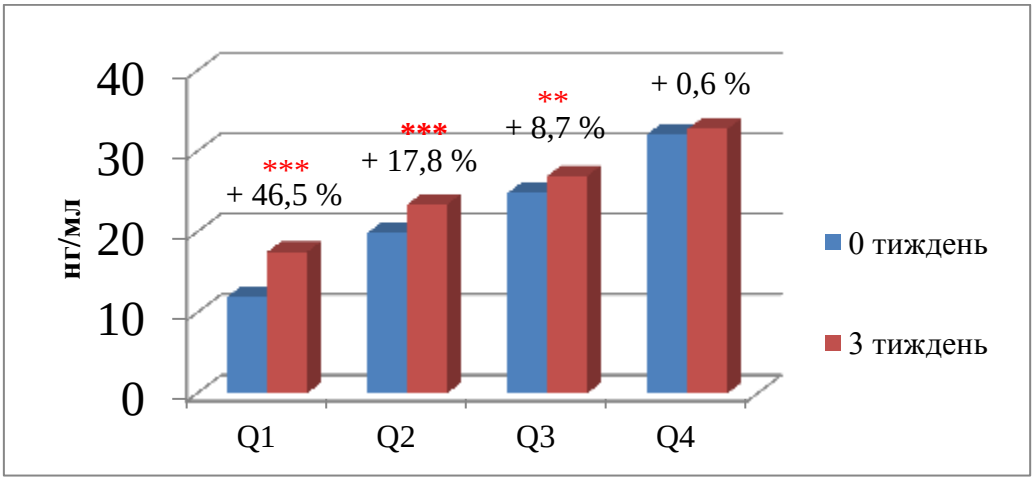


Рис. 7.3. Динаміка показників 25(OH)D в сироватці крові на тлі застосування фортифікованого хліба в осіб основної групи залежно від квартильного розподілу вихідного рівня 25(OH)D у сироватці крові

Приріст значення 25(OH)D в сироватці крові був найбільш вираженим у пацієнтів з I квартилю (+46,5%, p<0,001) та залишався достовірним у II (+17,8%, p<0,001) і III квартилі (+8,7%, p<0,05). У пацієнтів із четвертого квартилю не виявлено вірогідних змін у рівні 25(OH)D в сироватці крові.

Під час другого етапу досліджень усі пацієнти завершили спостереження та не відмітили жодного побічного явища.

Нижче наводиться клінічний приклад для ілюстрації впливу фортифікованого хліба на біохімічні показники крові.

Клінічний приклад 1. Пацієнтка М., 58 років, ІМТ 23,23 кг/м^2, із наявним ДВD. Входила в основну групу другого етапу дослідження. Приймала фортифікований хліб (холекальциферол 25 мкг в добовій дозі 277 г) з 3.03.14 по 24.03.14 р. Результати обстеження представлено у таблиці 7.3.

Таблиця 7.3

Результати біохімічних показників пацієнтки Ч. на початку та по завершенні вживання фортифікованого хліба

Показник	початок дослідження	завершення дослідження
загальний кальцій, ммоль/л	2,28	2,28
фосфор, ммоль/л	1,18	1,15
тригліцериди, ммоль/л	1,07	1,00
холестерин, ммоль/л	5,24	4,10
ЛПВЩ, ммоль/л	1,68	1,37
ЛПНЩ, ммоль/л	3,08	2,28
ЛПДВЩ, ммоль/л	0,48	0,45
Коеф атерогенності	2,11	1,99
лужна фосфатаза, од/л	64,41	73,73
кальцій іонізований, ммоль/л	1,22	1,20
25(OH)D, нг/мл	11,02	17,47
іПТГ, пг/мл	42,11	52,40
кальцій/креатиніновий коефіцієнт, од	0,17	0,23

Отже, у пацієнтки М., вживання фортифікованого хліба сприяло підвищенню рівня 25(OH)D у сироватці крові із 11,02 до 17,47 нг/мл, зниженню рівня іПТГ із 35,2 до 26,97 пг/мл.

Клінічний приклад 2. Пацієнтка П., 61 років, ІМТ 22,77 кг/м^2. При первинному обстеженні у пацієнтки було діагностовано недостатність вітаміну D. Згідно розподілу попала в основну групу дослідження. Приймала фортифікований хліб (холекальциферол 25 мкг у добовій дозі хліба 277 г) із 03 по 24 березня 2014 р. Результати обстеження представлено у таблиці 7.4.

Таблиця 7.4

Результати біохімічних показників пацієнтки Ч. на початку та по завершенні вживання фортифікованого хліба

Показник	початок дослідження	завершення дослідження
загальний кальцій, ммоль/л	2,39	2,36
фосфор, ммоль/л	1,37	1,26
тригліцериди, ммоль/л	0,89	0,76
холестерин, ммоль/л	7,64	7,08
ЛПВЩ, ммоль/л	2,28	2,07
ЛПНЩ, ммоль/л	4,96	4,67
ЛПДВЩ, ммоль/л	0,40	0,34
коефіцієнт атерогенності	2,35	2,42
лужна фосфатаза, од/л	43,89	45,4
кальцій іонізований, ммоль/л	1,22	1,26
25(OH)D, нг/мл	25,04	28,50
іПТГ, пг/мл	36,3	48,25
кальцій/креатиніновий коефіцієнт, од	0,09	0,11

У пацієнтки П., після завершення дослідження спостерігалося підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові із 25,04 до 28,50 нг/мл. Рівень іПТГ у сироватці крові обстеженої піднявся із 36,3 до 48,2 пг/мл. У пацієнтки відзначалося зниження рівня холестерину у сироватці крові (із 7,64 до 7,05 ммоль/л) без корекції харчування та прийому статинів.

Клінічний приклад 3. Пацієнтка Г., 67 років, ІМТ 28,96 кг/м^2, діагностовано ДВD. Приймала участь у другому етапі спостереження, знаходилася у групі контролю. Результати лабораторних показників представлено у таблиці 7.5.

Таблиця 7.5

Результати біохімічних показників пацієнтки Г. на початку та по завершенні вживання хліба/плацебо

Показник	початок дослідження	завершення дослідження
загальний кальцій, ммоль/л	2,5	2,41
фосфор, ммоль/л	1,15	1,12
тригліцериди, ммоль/л	2,4	2,26
холестерин, ммоль/л	6,66	7,58
ЛПВЩ, ммоль/л	1,44	1,33
ЛПНЩ, ммоль/л	4,14	5,23
ЛПДВЩ, ммоль/л	1,08	1,02
коефіцієнт атерогенності	3,63	4,7
лужна фосфатаза, од/л	103,77	109,19
кальцій іонізований, ммоль/л	1,25	1,27
25(OH)D, нг/мл	14,56	15,00
іПТГ, пг/мл	44,81	51,66
кальцій/креатиніновий коефіцієнт, од	0,13	0,11

У пацієнтки Г., після завершення дослідження рівень 25(OH)D у сироватці крові суттєво не піднявся (приріст склав 0,44 нг/мл, що входить в діапазон похибки апарата).

Таким чином, згідно із даними цих двох досліджень, підтверджена ефективність та безпечність фортифікації продуктів із метою корекції дефіциту вітаміну D. Створений вперше в Україні фортифікований хліб (25 мкг холекальциферолу в 277 г хліба, що відповідає добовій нормі споживання цього продукту) мав хороші смакові якості, не викликав побічних явищ та сприяв достовірному підвищенню рівня 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із дефіцитом та недостатністю вітаміну D. Вживання фортифікованого продукту обстеженими із оптимальним рівнем вітаміну D не призводило до достовірного підвищення рівня 25(OH)D, загального та іонізованого кальцію у сироватці крові та зростання кальційурії.

Результати, отримані в цьому розділі, були опубліковані в таких виданнях:

1. Povoroznyuk V. Administration of vitamin D supplements in postmenopausal women / V. Povoroznyuk, N. Balatska, V. Muts // The CEE summit on Bone diseases 2014. – Vienna. – 11 Dec 2014.

2. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування: монографія / В.В. Поворознюк, П. Плудовські, Н.І. Балацька, В.Я. Муц, Ф.В. Климовицький, Н.А. Резніченко, О.В. Синенький, Е.А. Майлян, І.В. Паньків - Донецьк, 2014. - 262 с.

3. Поворознюк В.В. Ефективність фортифікованого хліба у корекції дефіциту вітаміну D у жінок у постменопаузальному періоді / В.В. Поворознюк, В.Ф. Доценко, В.Я. Муц, Н.І. Балацька, Л.Л. Синєок, Ю.В. Гавалко, А.В. Гавриш, О.В. Бортнічук // Проблеми остеології. – 2014. - №4

РОЗДІЛ 8
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

До сьогоднішнього часу проблематика гіповітамінозу D досить добре вивчена для молодших вікових груп [240, 268, 325, 338, 346, 347]; разом з тим, детальне дослідження статусу вітаміну D у осіб старшого віку почалось лише в останнє десятиліття. На даний момент все ще триває вивчення ролі кальциферолу в розвитку багатьох хвороб і патологічних станів, в т.ч. захворювань кістково-м'язової системи.

Відомо, що статус вітаміну D може значною мірою відрізнятись в залежності від географічного чинника [1, 173], тому для розробки максимально ефективного підходу до профілактики та корекції гіповітамінозу D необхідно враховувати місцеві особливості, спираючись на результати відповідних досліджень. Так, описані, на перший погляд, парадоксальні відмінності в статусі вітаміну D серед жителів різних країн Європи, коли середній рівень 25(OH)D в сироватці крові жителів Норвегії є вищим (74,8 нмоль/л), ніж у жителів Італії (45,0 нмоль/л) – більше того, навіть в межах однієї країни на тій же самій географічній широті відмінності можуть бути досить вираженими (напр. середній рівень 25(OH)D в сироватці крові жінок західної Туреччини складає 60 нмоль/л, а на сході країни цей же показник сягає лише 32 нмоль/л) [308].

Вихідний рівень вітаміну D є ключовим показником при розробці підходу до лікування пацієнтів [171], більше того, сироваткові рівні його метаболіта повинні регулярно перевірятись під час корекції ДВD для моніторингу ефективності застосованої терапії та для уникнення токсичних проявів [58]. З огляду на це, є дуже важливим розуміння того, які фактори впливають на рівень 25(OH)D в сироватці крові для розробки індивідуального підходу до лікування кожного конкретного пацієнта.

Згідно із дослідженням EURONUT-SENECA, 47 % жінок та 36 % чоловіків старших 65 років страждають на ДВD, і в останні кілька десятиліть спостерігається тенденція до підвищення частоти ДВD та НВD [172]. Разом з тим, наростає і частота захворювань кістково-м'язової системи (наприклад, приріст в кількості пацієнтів із остеоартрозом за останні 20 років складає 28,5% [211]; збільшення кількості остеопоротичних переломів впродовж останніх 30 років сягає 110% [31]. З огляду на вищенаведені тенденції, вивчення зв'язку між статусом вітаміну D та перебігом кістково-м'язових захворювань у людей старших вікових груп представляє практичний інтерес. Разом із тим, в Україні до сьогодні відсутні дослідження, які б зосереджувались на пацієнтах старших вікових груп. До цього часу не встановлені фактори, які впливають на рівень 25(OH)D в сироватці крові таких осіб; не виявлено, яким чином рівень 25(OH)D в сироватці крові може впливати на структурно-функціональний стан кістково-м'язової системи у осіб із остеопорозом чи остеоартрозом. Немає напрацьованого підходу до діагностики, корекції та профілактики ДВD та НВD у пацієнтів старших вікових груп.

Тому метою дослідження було на основі вивчення частоти ДВD та НВD у пацієнтів старших вікових груп із ПСО та ОА, особливостей клінічного перебігу цих захворювань залежно від різного рівня вітаміну D у сироватці крові розробити комплекс заходів щодо діагностики, профілактики та корекції ДВD та НВD.

Для виявлення поширеності ДВD та НВD серед пацієнтів старших вікових груп було взято вибірку із 1208 пацієнтів із остеоартрозом та первинним системним остеопорозом. Середній вік пацієнтів складав 64,1±8,5 років у жінок та 64,1±9,0 років у чоловіків ($p>0,05$), жінки складали 90,9% обстеженої вибірки пацієнтів.

В результаті проведеного дослідження було виявлено, що у 80,3% осіб реєструється ДВD (із них 46,9% - тяжкий ДВD). У 13,6% осіб було виявлено

HBD. Лише 6,1% мали оптимальні рівні 25(OH)D у сироватці крові. При цьому у 38,1% пацієнтів було виявлено тяжку форму ДВD, а у 13,7% значення 25(OH)D в сироватці крові знаходились на нижній межі роздільної здатності приладу.

Загалом це відповідає даним, отриманим в сусідніх країнах. Так, в Польщі ДВD був виявлений у 92% постменопаузальних жінок (середній вік 71,6 років) при цьому у 25% випадків це був тяжкий ДВD [251].

При порівнянні даних, отриманих з Росії, виявляється, що частота ДВD (80,3%) серед українських пацієнтів, переважна більшість з яких була жителями Києва, є вищою, ніж у порівнюваній вибірці постменопаузальних жінок – жителів Москви (47,3%) [23]. Те ж саме стосується частоти тяжкого дефіциту: 46,9% та 17,6%, відповідно.

Середній рівень 25(OH)D в сироватці крові обстежених пацієнтів із ПСО та ОА складав 30,9±22,2 нмоль/л; його значення в різних вікових групах були наступними: 32,6±23,3 (50-59 рр), 31,0±20,9 (60-69 рр), 30,0±22,9 (70-79 рр), 25,8±18,0 (80-89 рр).

Порівнюючи ці результати із даними, отриманими в сусідніх країнах, слід звернути увагу на те, що в цілому показники статусу вітаміну D в пацієнтів, обстежених нами, є гіршими. Відомо, що найкращі показники сироваткового рівня 25(OH)D в Центральній Європі спостерігаються в жителів Угорщини [280]. Насправді, у пацієнтів, відібраних у відповідне дослідження в Угорщині (середній вік 65 р) середній рівень 25(OH)D в сироватці крові складав 47,5 нмоль/л [55] – згідно з нашими результатами, в цій же віковій групі українських пацієнтів цей показник був майже на 50% нижчим.

Схожа ситуація і при порівнянні з даними, отриманими в інших країнах. Зокрема, в Білорусії серед пацієнтів віком 65-75 років середній рівень 25(OH)D в сироватці крові сягнув 65,0±35,0 нмоль/л, а серед осіб, старших за 75 років, він складав 47,5±22,5 [293]. Останній показник у

порівнюваній віковій групі пацієнтів, обстежених нами, був майже вдвічі нижчим.

Також було виявлено, що для чоловіків характерна достовірна (p=0,002) негативна залежність між віком та рівнем 25(OH)D в сироватці крові. В той же час, для жінок це не виявилось характерною особливістю. Така ж залежність вже була описана для пацієнтів із інших країн, які знаходяться практично на тій же широті, що й Україна, зокрема в Нідерландах [193]. В той же час, для пацієнтів, обстежених в нижчих широтах, літературні дані відрізняються від тих, що були отримані нами [73, 193, 311].

Відомо, що для пацієнтів у ряді європейських країн індивідуальні показники рівня 25(OH)D в сироватці крові залишались досить постійними впродовж як мінімум 13 років після досягнення 65-річного віку, і сезонний фактор має значно більший вплив на рівень 25(OH)D в сироватці крові, ніж лонгітудінальні зміни [309]. Така ж особливість була виявлена і в нашому дослідженні, при наявності наступної досить характерної особливості. Найнижчі показники статусу вітаміну D серед наших пацієнтів були зареєстровані в березні (рівень 25(OH)D в сироватці крові 24,4±15,7 нмоль/л), в той же час як для ряду інших країн середньомісячний рівень 25(OH)D в сироватці крові є найнижчим у лютому [132, 139, 175, 198] – і це є настільки усталеним поняттям, що останнім часом показники, отримані в лютому навіть вважаються такими, що відповідають річному мінімуму статусу вітаміну D (наприклад, під час нещодавніх досліджень у Туреччині [101], Франції [190] та Великобританії [213])

Останню особливість можна пояснити тим, що жителі ряду країн, які знаходяться в нижчих широтах (та/або мають кращі загальнорічні показники активності ультрафіолету типу B), починають синтезувати вітамін D природнім шляхом раніше під час весни, ніж це відбувається на широті м.

Києва, так як тривалість світлового дня на низьких широтах вища і починає зростати швидше, ніж в Україні.

Порівнюючи показники статусу вітаміну D у хворих на ПСО та ОА із практично здоровими людьми, обстеженими в Україні [1], необхідно відмітити, що вони загалом залишаються досить близькими. Зокрема, у групі практично здорових осіб віком 60-74 рр було зафіксовано наступні дані: взимку 29,81±1,20 нмоль/л, влітку 36,39±0,97 нмоль/л. Серед хворих на ПСО та ОА віком 60-70 рр ці величини складали 30,1±18,1 та 44,5±25,1 нмоль/л відповідно, а в групі пацієнтів віком 70-80 рр - 30,3±16,8 та 42,5±27,4 нмоль/л відповідно. Прямо порівняти ці дані неможливо, тому що застосовувався інакший підхід до поділу досліджуваних по вікових групах, але наявні результати дозволяють стверджувати, що середній рівень 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів із ПСО та ОА не був нижчим, ніж у осіб із загальної популяції.

Разом з тим, згідно даних літератури у пацієнтів із ОП спостерігаються достовірно гірші показники статусу вітаміну D порівняно зі здоровими особами такого ж віку [32, 193]. Цю відмінність можна пояснити тим, що в жителів України (як відносно здорових [1], так і хворих на ПСО та ОА) середній рівень 25(OH)D в сироватці крові в старших вікових групах знаходиться на дуже низьких цифрах – показники, які достовірно гірші від даних, отриманих в ряді інших країн.

Найвищі рівні 25(OH)D в сироватці крові досліджуваних пацієнтів на ПСО та ОА зареєстровані в серпні (59,9±30,5 нмоль/л), що цілком відповідає даним, отриманим в ряді інших країн Північної півкулі. В літературі описані лише відмінності, характерні для скандинавських країн (зокрема, Фінляндії та Швеції), де найвищі річні рівні 25(OH)D в сироватці крові реєструються в липні [215]. Очевидно, це пояснюється тим, що тривалість світлового дня – як і інтенсивність ультрафіолетового випромінювання – в Україні під час липня-серпня знижується не так різко, як у приполярних широтах.

Довша тривалість «зимового періоду» в Україні з огляду на статус вітаміну D (жовтень-квітень) на практиці означає, що необхідно максимально раціонально використовувати «літні» місяці для накопичення вітаміну D в депо, а під час «зимового» сезону потрібні додаткові джерела надходження кальциферолу: особливо це стосується осіб найстаршої вікової групи (80-89 років), у яких середньомісячні рівні 25(OH)D в сироватці крові на кінець зимового періоду знаходяться на межі роздільної здатності приладу (10 нмоль/л).

Шляхом вивчення можливого впливу ІМТ на рівень 25(OH)D в сироватці крові людей старших вікових груп нами було визначено, що між цими двома показниками існує слабкий негативний достовірний кореляційний зв'язок у осіб жіночої статі ($r=-0,12$, $p<0,001$). Зокрема, особи із вираженим ожирінням (ІМТ>35,0 кг/м^2) мають достовірно нижчі показники 25(OH)D в сироватці крові (26,1±16,2 нмоль/л) в порівнянні з тими, хто має нормальну (34,3±25,3 нмоль/л, $p<0,01$), підвищену масу тіла (31,2±21,9 нмоль/л, $p<0,01$) або помірне ожиріння (29,6±22,1 нмоль/л, $p<0,05$). При цьому, чим більша різниця у величині ІМТ, тим більш виражена відмінність у середньому рівні 25(OH)D у сироватці крові між досліджуваними підгрупами. Нарешті, частота як ДВД загалом, так і тяжкого ДВД була вищою в групі із ІМТ>35 кг/м^2 порівняно із групою, в яку входили пацієнти із нормальною масою тіла (96,4% і 91,6% для ДВД та 47,0% і 35,4% для тяжкого ДВД, відповідно).

Відомо, що вітамін D накопичується в жировій тканині [171], і, відповідно, у людей із підвищеним ІМТ необхідна вища насичуюча доза кальциферолу для підтримання задовільного статусу вітаміну D. Так як значення ІМТ має тенденцію до зростання із віком [352], необхідно враховувати цей фактор у діагностиці та лікуванні осіб старших вікових груп.

Беручи до уваги досліджувану вибірку пацієнтів загалом, для жінок були характерними нижчі середні рівні 25(OH)D в сироватці крові порівняно з чоловіками (29,9±22,1 та 38,6±22,5 нмоль/л, відповідно, p<0,001). Також нами було виявлено, що у віковій групі 50-59 рр у жінок рівень 25(OH)D в сироватці крові (35,5±23,0 нмоль/л) був достовірно (p<0,001) нижчим у порівнянні з чоловіками (47,9±23,6 нмоль/л). Можна припустити, що нижчий вихідний рівень 25(OH)D в сироватці крові у жінок є одним із основних чинників, які пояснюють відсутність статистично достовірного погіршення статусу вітаміну D з віком, як це описано вище для чоловіків. Отримані дані в цілому співпадають із результатами, описаними іншими авторами [220, 298].

Для вивчення впливу статусу вітаміну D на альгофункціональні показники у пацієнтів із ПСО та ОА було використано ряд анкет та тестів.

В результаті проведеної роботи було виявлено, що рівень 25(OH)D в сироватці крові має вплив на альгофункціональні показники у досліджуваній вибірці пацієнтів із ПСО та ОА. Зокрема, згідно результатів дослідження, існує негативна вірогідна залежність інтенсивності больового синдрому на рівні колінних суглобів у пацієнтів із ОА (r=-0,17; p=0,02), а також на рівні поперекового відділу хребта у пацієнтів із ПСО (r=-0,18; p=0,01) від рівня 25(OH)D в сироватці крові.

Ці дані загалом відповідають результатам, отриманими іншими авторами [80, 112, 124, 153, 222, 278], але нами була виявлена наступна характерна особливість. У пацієнтів із ПСО віком 50-69 років спостерігається достовірна негативна залежність інтенсивності больового синдрому на рівні поперекового відділу хребта від рівня 25(OH)D в сироватці крові (r=-0,36; p<0,01), а у пацієнтів 70-89 років спостерігається зворотня тенденція, яка, щоправда, не виявилась достовірною (r=0,10; p=0,44). Це можна пояснити вищим порогом больової чутливості у людей похилого віку.

Разом з тим, ми не виявили статевих відмінностей у впливі значення середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові на альгофункціональні показники пацієнтів із ПСО та ОА, на що вказують деякі автори [157]

Також нами було виявлено покращення показників індексу Роланда-Морріса у пацієнтів на ПСО із підвищенням середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові (r=-0,23; p=0,03) у віковій групі 50-59 рр. Необхідно відмітити, що у пацієнтів віком 60-69 рр ця залежність не виявилась достовірною (p>0,05), що відрізняється від результатів, отриманих за допомогою ВАШ. Проте наявність статистично достовірної залежності для групи 50-59 рр додатково підтверджує результати, отримані при аналізі даних, отриманих після використання опитувальника ВАШ.

Згідно з даними, отриманими в нашому дослідженні, можна стверджувати, що якість життя пацієнтів із ПСО та ОА покращується зі збільшенням величини середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові (r=-0,12; p=0,046) згідно опитувальника EuroQoL-5D. При цьому ця залежність виявилась найбільш вираженою і достовірною в групі пацієнтів віком 50-59 рр (r=-0,22; p=0,036), що знову ж таки підтверджує особливу інформативність даного опитувальника саме в цій групі пацієнтів.

При вивченні показників якості життя згідно з більш специфічним опитувальником - ECOS16 – було підтверджено, що вони були достовірно гіршими в групі з тяжким ДВД (50,0±10,3 од.) порівняно із даними, отриманими в групі із оптимальним рівнем 25(OH)D в сироватці крові (43,0±10,2 од.) (p<0,05). Цінність цих даних є важливою з огляду на те, що ECOS16 вважається опитувальником, який максимально повно характеризує якість життя пацієнтів із ПСО.

Таким чином, наші дані підтвердили результати, отримані у попередніх дослідженнях, де було показано, що сироваткові рівні 25(OH)D мають вплив на якість життя пацієнтів із ОП [50, 117, 258] та ОА [245]. Слід відмітити, що якість життя пацієнтів із ОП та ОА при корекції статусу

вітаміну D покращується не тільки внаслідок зниження інтенсивності больового синдрому, як вже було показано в нашому дослідженні, але й за рахунок покращення загальної рухливості та стабільності постави [61, 66, 68] та зниження занепокоєння пацієнтів щодо ризику падінь [297]

При аналізі показників швидкості виконання 15-метрового тесту між групами із різним рівнем 25(OH)D в сироватці крові було виявлена статистично достовірна різниця між групами 2 (ДВD) та 3 (НВD) - 16,5±8,8 та 13,5±3,8 с відповідно ($p<0,05$). Також була виявлена статистично достовірна різниця між групами 2 (ДВD) та 4 (задовільний статус вітаміну D) - 16,5±8,8 та 13,0±1,7 с відповідно ($p<0,05$).

Відмінності, виявлені між різними групами у 15-метровому тесті, представляють собою обмежений клінічний інтерес, так як він показує різницю у функціональному стані пацієнтів із ДВD (НВD) та осіб із оптимальним статусом вітаміну D, але не підтверджує наявність достовірної різниці між тяжким ДВD та оптимальним статусом вітаміну D.

Згідно результатів нашого дослідження, серед альгофункціональних індексів найбільш достовірним як серед пацієнтів із ОА, так і серед хворих із ПСО, виявився ВАШ. Якщо врахувати те, що його застосування є досить простим та швидким, це робить ВАШ опитувальником вибору серед досліджуваної вибірки пацієнтів (особи старшого віку, хворі на ПСО або ОА з вітамін D – дефіцитними станами або й без них). Проте не лише ВАШ, а й інші вивчені опитувальники чітко демонструють, що у хворих із ДВD більш виражений больовий синдром та порушені функції кістково-м'язового апарату, і чим більший дефіцит, тим достовірніша різниця.

Вивчення впливу статусу вітаміну D на розвиток больового синдрому у пацієнтів із кістково-м’язовими захворюваннями, особливо з ОА, пов’язано із додатковими труднощами. Так, існує ряд додаткових факторів, від яких залежить розвиток болю - зокрема вік, стать, попередні важкі фізичні навантаження [36, 152, 238, 285]. При цьому ці ж фактори також

відомі як чинники, які впливають і на розвиток ОА колінних суглобів згідно рентгенологічних даних [162, 246]. Також є дані щодо того, що вітамін D впливає на перебіг ОА лише у пацієнтів на ранніх стадіях хвороби [157], або проявляє свій вплив лише у пацієнтів із ОА жіночої статі [114]. Тому при обробці результатів, отриманих у вибірці хворих на ОА, важливим є правильний вибір тесту (набору тестів) для отримання достовірних результатів, та врахування ряду додаткових коваріантів, що нами було зроблено.

При вивченні статусу вітаміну D у осіб старших вікових груп потрібно мати на увазі той факт, що гіповітаміноз D сам по собі призводить до пришвидшення процесів старіння, як було показано в кількох дослідженнях, що визначали один із найголовніших маркерів біологічного віку – довжину лейкоцитарних теломер [287, 353].

При вивченні показників МЩКТ у досліджуваній вибірці пацієнтів нами було встановлено, що остеопенічний синдром є у 87,5% осіб (із них у 40,1% - остеопороз, та у 47,4% - остеопенія). Цей відносно високий показник (порівнюючи із даними, отриманими іншими дослідниками серед популяції відносно здорових осіб такого ж віку) пояснюється тим, що в наше дослідження включались пацієнти із різноманітними захворюваннями кістково-м’язової системи, в т.ч. із первинним остеопорозом та остеопенією.

Ми виявили, що частка пацієнтів із нормальними структурними показниками кісткової тканини зменшується з віком (21,3%, 8,1%, 7,5% у групах 50-59р, 60-69р, 70-79р відповідно), і лише в найстаршій віковій групі (80-89 рр) вона склала 12,5%, очевидно, в зв’язку з елімінаційним фактором.

У пацієнтів із ПСО та ОА значення рівня 25(OH)D в сироватці крові не впливає на показники МЩКТ у групі із нормальним ІМТ, але має достовірний вплив у групі осіб із ожирінням. Так, показники МЩКТ у пацієнтів із ожирінням І ст. були вірогідно гіршими на фоні оптимального рівня 25(OH)D в сироватці крові: поперековий рівень хребта 0,9746±0,1006

г/см^2 (у групі із тяжким ДВD - 1,0877±0,1873 г/см^2, p<0,01); зона Варда 0,6046±0,0797 г/см^2 та 0,6605±0,1440 г/см^2 відповідно (p<0,01) та на інших рівнях скелету. Те ж саме стосувалось пацієнтів із ПСО та ОА на фоні ожиріння II ступеня: показники МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки у осіб із нормальним рівнем 25(OH)D в сироватці крові склали 0,8100±0,1172 г/см^2, а в групі з тяжким ДВD 0,8803±0,1267 г/см^2 (p<0,01); на рівні передпліччя 0,5667±0,0651 г/см^2 та 0,6446± 0,0922 г/см^2 (p<0,01) відповідно. Така ж залежність спостерігалась і на інших рівнях скелета, і це відповідає даним, отриманим раніше іншими авторами при обстеженні пацієнтів із кістково-м'язовими захворюваннями [34, 38, 332]. Важливість врахування ІМТ у цьому випадку підкреслюється тим, що у одній із робіт, де це не було здійснено [63], були отримані парадоксальні результати – найкращі показники МЩКТ спостерігались у групі пацієнтів із НВD (порівняно як із особами з оптимальним статусом вітаміну D, так і хворими із ДВD).

Таким чином, було виявлено, що показники МЩКТ погіршуються із віком (це ж саме стосується статусу вітаміну D), але покращуються із наростанням ІМТ (в той же час для вітаміну D характерна зворотня залежність). Був виявлений слабкий негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та показниками МЩКТ на наступних рівнях: L1-L4 (r=-0,08; p=0,02); тулуб (r=-0,07; p=0,04); хребет (r=-0,08; p=0,01).

Якщо взяти до уваги групу осіб із нормальним ІМТ, то для чоловіків характерна достовірна залежність між середнім рівнем 25(OH)D в сироватці крові та мінеральною щільністю кісткової тканини на множинних рівнях: загальна МЩКТ (r=0,46; p<0,05); зона Варда (r=0,47; p<0,05); трохантер (r=0,46; p<0,05); нижні кінцівки (r=0,52; p<0,05); кістки передпліччя (r=0,52; p<0,05), в той же час для жінок такої залежності виявлено не було. Необхідно відмітити, що в літературі зустрічаються дані щодо цих відмінностей між двома статями [332], але після детального вивчення бібліографічних джерел

попередніх даних щодо впливу статусу вітаміну D на показники МЩКТ у чоловіків старших вікових груп з ОА виявити не вдалось, тому наші дані є досить показовими.

З іншої сторони, деякі автори вказують, що статевих відмінностей у наявності впливу середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові на МЩКТ немає [63, 107].

Різні результати попередніх досліджень можна пояснити багатосторонніми ефектами вітаміну D в плані кісткового та хрящового метаболізму, відмінністю у підборі пацієнтів, врахуванні додаткових факторів тощо.

Щоправда, прямо порівнювати показники МЩКТ між особами чоловічої та жіночої статі не є цілком коректним підходом через різницю в метаболізмі кісткової тканини серед обох статей. Насправді в жінок спостерігалась зворотня залежність – при підвищенні рівня 25(OH)D в сироватці крові показники МЩКТ на багатьох рівнях погіршувались. При аналізі впливу статусу вітаміну D на показники МЩКТ необхідно враховувати вплив іПТГ. Так, як було показано за результатами дослідження, залежність між рівнем іПТГ та показниками МЩКТ найбільш характерна якраз для осіб із дефіцитом вітаміну D.

Так як у пацієнтів із ПСО та ОА було виявлено високу частоту ДВD та НВD та виявлений вплив індексу маси тіла на показники 25(OH)D в сироватці крові таких хворих, з метою корекції ДВD і НВD була розроблена індивідуальна цільова терапія цих станів із врахуванням вихідного рівня 25(OH)D в сироватці крові та маси тіла пацієнтів.

Для корекції вітамін D дефіцитних станів застосовувалась наступна розроблена нами методика (патент на винахід «Спосіб індивідуальної цільової терапії дефіциту вітаміну D у пацієнтів із захворюваннями кістково-м’язової системи», u 201413372 від 12.12.2014):

Цільова терапія складається із двох етапів: із прийому дози насичення, тривалість якої розраховували індивідуально, та підтримуючої терапії, яку радимо приймати жінкам постійно.

Терапія насичення – включає в себе комбіновані препарати кальцію (1000 мг кальцію та 800 МО вітаміну D) та додатково 3000 МО вітаміну D щодня.

Підтримуюча терапія для пацієнтів із остеопорозом складається із комбінованих препаратів кальцію (1000 мг кальцію та 800 МО вітаміну D) та 1000 МО вітаміну D. Для обстежених із захворюваннями кістково-м'язової системи без остеопенічного синдрому, підтримуюча терапія включає лише препарати вітаміну D в дозі 2000 МО.

Тривалість терапії насичення розраховується за допомогою формули:

$$n=(100 - PBD) \times MT/100, \quad (Ф. 2.2)$$

де, n=тривалість курсу терапії насичення, дні,

PBD - рівень 25(OH)D у сироватці крові, нг/мл,

МТ – маса тіла, кг.

До початку та після завершення дослідження визначався рівень загального та іонізованого кальцію, фосфору, лужної фосфатази, показників ліпідограми за загальноприйнятими методиками. Для дослідження ступеня кальційурії використовувався кальцій/креатиніновий коефіцієнт [95].

Через три місяці лікування було встановлено, що в основній групі спостерігається достовірне підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові (з 25,20±9,76 нг/мл до 35,60±8,21 нг/мл; $p<0,001$), яке сягає цільового рівня (30-50 нг/мл згідно методичних рекомендацій для країн Центральної Європи). У контрольній групі показник вітаміну D вірогідно не змінився (23,01±7,28 нг/мл та 22,60±8,20; $p>0,05$, відповідно).

Більше того, після проведеної терапії спостерігалося достовірне підвищення сироваткового рівня 25(OH)D в усіх досліджуваних вікових групах. Особливо це стосувалось старших вікових груп, де відзначалася

краща ефективність застосованої терапії. Останнє можна пояснити гіршими вихідними показниками в групі 70 років та старше (у цих осіб середній рівень 25(OH)D в сироватці крові складав 20,91±8,36 нг/мл у порівнянні із обстеженими віком 50-59 рр. (24,99±9,64 нг/мл) та 60-69 рр. (28,61±9,86 нг/мл). Більше того, у хворих похилого віку погіршується ферментативна активність, що знижує синтез активних форм вітаміну D, і це є додатковим поясненням кращої відповіді на застосовану терапію серед пацієнтів, старших за 70 років.

Звертає на себе увагу те, що терапія виявилась ефективною в усіх групах спостереження. У групі із ІМТ 25-28,99 кг/м^2 цільова терапія привела до зростання показника 25(OH)D у сироватці крові на 49 %, у групі із ожирінням (ІМТ >29 кг/м^2) – на 42,1 %, а із нормальною масою тіла на 34,8 % у порівнянні із базовим рівнем 25(OH)D у сироватці крові. Слід зазначити, що тривалість терапії насичення була найдовшою у пацієнтів із ожирінням у порівнянні із обстеженими із нормальним ІМТ.

Для оцінки ефективності цільової терапії залежно від вихідного рівня 25(OH)D у сироватці крові був проведений аналіз отриманих результатів залежно від ступеня дефіциту вітаміну D на момент первинного огляду. Так, в групі із ДВD вихідний рівень 25(OH)D у сироватці крові склав (13,42±3,91) нг/мл, а після завершення терапії – (30,68±6,43) нг/мл, тобто рівень вітаміну D зріс більше ніж в два рази. У групі пацієнтів із НВD також спостерігалося достовірне підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові, який зріс із (24,52±3,26) до (36,29±6,11) нг/мл ($p<0,0001$).

Для вивчення безпечності цільової терапії було вивчено її вплив на біохімічні показники крові. Через 3 місяці вживання комбінованих препаратів кальцію та вітаміну D не спостерігалось підвищення рівня загального кальцію (2,35±0,09 ммоль/л до лікування, 2,39±0,09 ммоль/л після лікування, $p>0,05$) та іонізованого кальцію (1,25±0,05 ммоль/л та 1,25±0,06 ммоль/л, відповідно, $p>0,05$) Кальцій/креатиніновий коефіцієнт знаходився у

межах норми у всіх обстежених після завершення лікування (0,13 [0,07; 0,15] од. до початку дослідження та 0,13 [0,09; 0,20] од. по його закінченню)

Після проведеної цільової терапії спостерігалося достовірне підвищення рівня лужної фосфатази (з 60,81±23,69 од/л до 71,00±16,24 од/л; $p<0,05$) та вірогідне зниження вмісту іПТГ (з 40,02±10,79 пг/мл до 36,69±11,39 пг/мл; $p<0,05$) й фосфору (з 1,18±0,15 ммоль/л до 1,15±0,15 ммоль/л; $p<0,05$) у сироватці крові.

Таким чином, запропонована схема індивідуальної цільової терапії для пацієнтів із ПСО та ОА достовірно підвищувала рівень 25(OH)D у сироватці крові та сприяла досягненню його оптимального рівня. Цільова терапія була ефективною як у пацієнтів із ожирінням, так із у осіб із нормальними показниками індексу маси тіла, мала позитивний ефект у людей літнього та похилого віку.

Необхідно зазначити, що серед пацієнтів, які були обстежені нами, були і такі, яким була показана антиостеотропна терапія. В той же час, згідно останніх рекомендацій Міжнародної асоціації остеопорозу (IOF) пацієнтам із дефіцитом вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові нижче 20 нг/мл) не можна призначати антиостеотропну терапію. Спочатку потрібно досягнути оптимального рівня 25(OH)D у сироватці крові і лише після цього призначати препарати, які будуть впливати на метаболізм кісткової тканини. Запропонована нами методика корекції статусу вітаміну D дозволяє досягнути цього статусу і почати таргетне лікування в максимально сприятливих для цього умовах.

Звичайно, що пацієнти не завжди дотримуються призначеної медикаментозної терапії, навіть за умови достатньої її ефективності та безпечності. У зв’язку з цим нами був розроблений максимально фізіологічний метод корекції статусу вітаміну D – шляхом застосування фортифікованого хліба як універсального та фізіологічного носія доставки кальциферолу в організм осіб старших вікових груп.

Окрім звичайних компонентів, до складу фортифікованого хліба ввійшли молочний продукт, лецитин, рослинна олія, пшеничні висівки та вітамін D (25 мкг холекальциферолу у добовій дозі хліба – 277 г). Тісто готували традиційним – безопарним способом. Вироби формували вручну, тривалість бродіння тіста складала 180 хвилин, при t=30±2 ^{o}C, вистоювання вели до готовності при t=30 – 32 ^{o}C і відносній вологості 75-80 %. Випікали хліб формовий у в пекарській шафі UNOX при t=200-205 ^{o}C протягом 30-35 хв. (патент на винахід «Спосіб виробництва хлібобулочних виробів профілактичного призначення» № u201410457, патент на корисну модель «Спосіб виробництва хлібобулочних виробів профілактичного призначення» № u 201410458)

Для вивчення ефективності та безпечності фортифікованого хліба було виконано два дослідження – пілотне та порівняльне.

У перше дослідження було включено 22 жінки у постменопаузальному періоді від 50 до 80 років (середній вік 68,56±7,88 роки). Усі обстежені були жителями м. Києва (географічна широта - 50°3′). Дослідження проводилося із 4 по 25 листопада 2013 року. У друге дослідження фортифікованого хліба було включено 30 жінок постменопаузального періоду віком від 45 до 80 років (середній вік 62,94±9,11 роки). Усі обстежені були жителями м. Києва. Дослідження проводилося із 3 по 24 березня 2014 року.

Усіх жінок які погодилися прийняти учать у спостереженні та підписали інформовану згоду на дослідження було розділено на дві групи. В основну групу було включено 20 осіб, які приймали фортифікований хліб (25 мкг холекальциферолу в добовій дозі – 277 г), а в контрольну – 10 пацієнток, які отримували плацебо, тобто хліб випечений за такою ж технологією, проте без додаткового введення холекальциферолу.

Згідно з даними дослідження, фортифікований хліб сприяв достовірному підвищенню рівня 25(OH)D у сироватці крові (з 24,05 до 24,44

нг/мл; p<0,001). У обстежених не спостерігалося підвищення рівня іонізованого й загального кальцію та зниження вмісту іПТГ у сироватці крові.

При детальному аналізі впливу фортифікованого хліба на показник 25(OH)D у сироватці крові залежно від вихідного його рівня, було виявлено, що у пацієнтів із ДВD вміст 25(OH)D у сироватці крові зріс із 16,34 [12,72; 17,36] до 16,79 [15,27; 21,86] нг/мл (P<0,001). У обстежених із НВD рівень 25(OH)D у сироватці крові зріс із 24,90 [24,23; 25,87] до 27,49 [26,14; 29,01] нг/мл (p<0,05). У жінок із оптимальним рівнем вітаміну D вміст 25(OH)D у сироватці крові достовірно не змінився (до початку дослідження склав 33,00 [32,06; 38,08], а по його завершенні – 36,39 [35,02; 37,76] нмоль/л).

Під час спостереження не було виявлено жодних побічних явищ.

Загалом можна констатувати, що пілотне дослідження ефективності фортифікованого хліба (25 мкг холекальциферолу у 277 г хліба) встановило, що продукт має хороші смакові якості, достовірно підвищує рівень 25(OH)D у сироватці крові та не викликає побічних явищ. У зв’язку з цим ми перейшли до другого етапу - порівняння ефективності фортифікованого хліба у порівнянні із плацебо.

Згідно з отриманими результатами, фортифікований хліб сприяв достовірному підвищенню рівня 25(OH)D (p<0,001), іПТГ (p=0,03) та іонізованого кальцію (p=0,03) у сироватці крові. Слід відзначити, хоч фортифікований хліб сприяв вірогідному підвищенню рівня іонізованого кальцію, проте останній не досягав верхньої межі норми. Також не збільшилася кількість пацієнтів із вторинним гіперпаратиреозом. На тлі вживання фортифікованого хліба показник кальцій/креатині нового коефіцієнту достовірно не змінився і залишався в діапазоні норми для всіх досліджуваних (0,13 [0,07; 0,15] од. на початку та 0,13 [0,09; 0,20] од. в кінці дослідження).

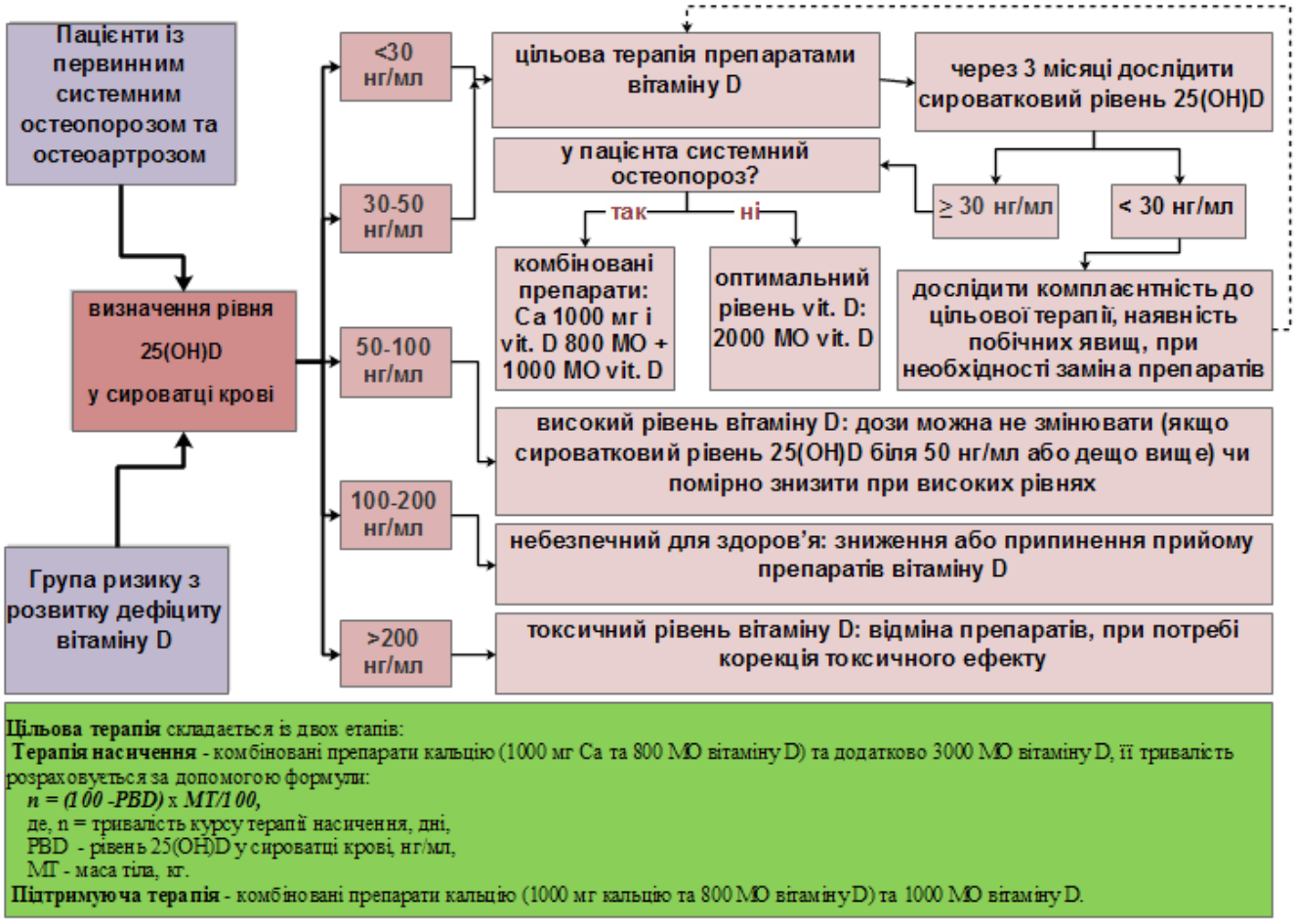
У жінок основної групи, які мали ДВD, після завершення вживання фортифікованого хліба середній рівень 25(OH)D у сироватці крові піднявся на 41,2 % (із (14,20±2,60) до (20,05±2,74) нг/мл, p<0,001). В обстежених із НВD вміст 25(OH)D у сироватці крові достовірно зріст на 15,6 % (із (22,50±1,6) до 26,03±1,90) нг/мл (p<0,01)), а в пацієнтів із оптимальним рівнем вітаміну D фортифікований хліб не впливав на показник 25(OH)D у сироватці крові ((36,99±9,55) на початку дослідження та (38,78±10,60) нг/мл через 21 день вживання продукту). У контрольній групі жінок із ДВD також не спостерігалося достовірного зростання рівня 25(OH)D у сироватці крові ((17,12±8,08) та 17,44±8,33) нг/мл відповідно).

Побічних явищ не було виявлено і під час другого етапу дослідження.

Таким чином, згідно із даними цих двох досліджень, підтверджена ефективність та безпечність фортифікації продуктів із метою корекції дефіциту вітаміну D. Створений вперше в Україні фортифікований хліб (25 мкг холекальциферолу в добовій кількості хліба – 277 г) мав хороші смакові якості, не викликав побічних явищ та сприяв достовірному підвищенню рівня 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із дефіцитом та недостатністю вітаміну D. Вживання фортифікованого продукту обстеженими із оптимальним рівнем вітаміну D не призводило до достовірного підвищення рівня 25(OH)D, загального та іонізованого кальцію у сироватці крові та зростання кальційурії.

Грунтуючись на Методичних рекомендаціях з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи, 2013 року [28], Методичних рекомендаціях Міжнародної асоціації остеопорозу, 2013 [288], результати власних досліджень щодо дослідження ефективності та безпеки індивідуальної цільової та підтримуючої терапії дозволили розробити алгоритм корекції дефіциту та недостатності вітаміну

D, який враховує вихідний стан, реакцію пацієнта на застосоване лікування та необхідність можливої корекції останнього:



ВИСНОВКИ

У результаті виконання даної роботи вирішено конкретне завдання щодо встановлення частоти дефіциту й недостатності вітаміну D та їх впливу на показники мінеральної щільності кісткової тканини і перебіг первинного системного остеопорозу та остеоартрозу колінних суглобів у пацієнтів старших вікових груп та розроблений комплекс заходів щодо профілактики та корекції гіповітамінозу D.

1. У пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом дефіцит вітаміну D реєструється у 80,3 % випадків, у 13,6 % діагностується недостатність вітаміну D і лише 6,1 % обстежених мають оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові. Частота дефіциту вітаміну D зростає з віком та сягає максимуму в осіб 80 – 89 років (ДВD – 87,3%, тяжкий ДВD – 46,0%).

2. У пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом найнижчий рівень 25(OH)D у сироватці крові реєструється у лютому (22,6±15,9 нмоль/л) та березні (20,8±15,7 нмоль/л), а у віковій групі 80-89 років із лютого до травня, що спричинює розвиток остеомаляції у даного контингенту хворих. Сезонні коливання статусу вітаміну D необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів із остеопорозом та остеоартрозом.

3. Рівень 25(OH)D у сироватці крові впливає на перебіг первинного системного остеопорозу та остеоартрозу колінних суглобів у пацієнтів старших вікових груп. Так, на фоні дефіциту вітаміну D інтенсивність вертебрального больового синдрому в пацієнтів із системним остеопорозом і показник болю в колінних суглобах за візуально-аналоговою шкалою у хворих з остеоартрозом є вірогідно вищими, а якість життя (за опитувальником EuroQoL-5D) – гіршою.

4. Існує достовірна залежність між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та показниками мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, особливо вираженою ця залежність є на рівні кісток передпліччя.

5. Розроблена індивідуальна цільова терапія дефіциту вітаміну D для пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом. Зазаначена схема лікування призводить до достовірного підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові та сприяє досягненню його оптимального рівня (30-50 нг/мл), є ефективною в пацієнтів з ожирінням та в осіб із нормальними показниками індексу маси тіла, має позитивний ефект у людей літнього та похилого віку, добре переноситься та не викликає побічних явищ, і таким чином може застосовуватись у клінічній практиці.

6. Вживання фортифікованого хліба сприяє достовірному підвищенню рівня 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із дефіцитом та недостатністю вітаміну D. Вживання фортифікованого продукту обстеженим із оптимальним рівнем вітаміну D не призводить до достовірного підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові, загального та іонізованого кальцію у сироватці крові та не викликає посилення кальційурії.

7. Розроблений алгоритм корекції і моніторингу дефіциту й недостатності вітаміну D у людей старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом колінних суглобів, який враховує особливості цих пацієнтів, вихідний рівень вітаміну D та відповідь хворих на запропоновану терапію.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З огляду на високу частоту ДВD (74,5-92,4%) у пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом протягом зимового періоду, а також у хворих із ожирінням (96,4% мають дефіцит вітаміну D, серед них у 47,0% - тяжкий дефіцит) в алгоритм обстеження необхідно ввести визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові.

2. Застосування фортифікованого хліба (продукт збагачений холекальциферолом в дозі 25 мкг на 277 г продукту) є безпечним та ефективним засобом у профілактиці та корекції дефіциту та недостатності вітаміну D.

3. Використання способу індивідуальної цільової терапії дефіциту вітаміну D у пацієнтів старших вікових груп із первинним системним остеопорозом та остеоартрозом сприяє досягненню його оптимального рівня.

Спосіб цільової терапії дефіциту вітаміну D здійснюється таким чином: спочатку пацієнти приймають терапію насичення, яку потрібно розрахувати індивідуально, а по її завершенні переходять на підтримуючу терапію, яку потрібно приймати постійно.

Терапія насичення — включає в себе комбіновані препарати кальцію (1000 мг кальцію та 800 МО вітаміну D) та додатково 3000 МО вітаміну D на добу. Її тривалість розраховується за допомогою запропонованої формули:

n=(100 – PBD) x MT/100,

де *n*=тривалість курсу терапії насичення, дні;

PBD — рівень 25(OH)D у сироватці крові, нг/мл;

МТ — маса тіла, кг.

Підтримуюча терапія для пацієнтів із системним остеопорозом складається із комбінованих препаратів кальцію (1000 мг кальцію та 800 МО вітаміну D) та 1000 МО вітаміну D, а для хворих з остеоартрозом великих суглобів – тільки препарати вітаміну D в дозі 2000 МО.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Балацька Н.І. Дефіцит та недостатність вітаміну D у населення України та їх вплив на структурно-функціональний стан кісткової тканини: автореферат дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: 14.01.21 – травматологія та ортопедія / Н.І. Балацька. – Д., 2013. – 40 с.

2. Балацька Н.І. Особливості клінічного перебігу системного остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D та його корекція / Н.І. Балацька // Клініч. фармація, фармакотерапія та мед. стандартизація. – 2013. – № 2. – С. 102 – 105.

3. Бруско А.Т. Функциональная перестройка костей и ее клиническое значение / А.Т. Бруско, Г.В. Гайко // Луганск: Луганский гос. мед. ун-т, 2005. – 212 с.

4. Витамин D и костная система / Г.В. Гайко, Ан.В. Калашников, А.Т. Бруско [и др.]. – К.: Книга плюс, 2008. – 176 с.

5. Головач І.Ю. Фармакологічні і нефармакологічні напрямки сучасної стратегії профілактики остеопорозу і остеопоротичних переломів кісток / І. Ю. Головач // Здоров'я України – 2011. - №1. – С. 27-36

6. Григор'єва Н.В. Старіння опорно-рухового апарату, розвиток вікзалежної патології (системного остеопорозу, остеоартрозу великих суглобів) у пері- й постменопаузальному періодах життя: діагностика, профілактика та лікування: дис. д-ра мед. наук: 14.01.21 / Інститут геронтології АМН України. – К., 2006

7. Казимирко В.К. Применение комбинированных препаратов кальция и витамина D для профилактики и лечения остеопороза / В.К. Казимирко, В.И. Мальцев // Здоров'я України. – 2008. - №23(1). – с.56-57

8. Климовицький Ф.В. Ефективність активних метаболітів вітаміну D у лікуванні постменопаузального остеопорозу / Ф.В. Климовицький, В.В.

Поворознюк // Клініч. фармація, фармакотерапія та мед. стандартизація. – 2012. – № 3. – С. 24 – 26.

9. Коваленко В.Н. Остеоартроз. / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич // К.: Морион. – 450с.

10. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / АМН Украины; под ред.: Н.А. Коржа и др. – Х.: Золотые страницы, 2002. – 646 с.

11. Корж Н.А. Альфакальцидол в лечении остеопороза и профилактике остеопоротических переломов / Н.А. Корж, Н.В. Дедух, Е.А. Побел // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2011. - № 3. – с. 117–124.

12. Поворознюк В.В. Роль харчування в профілактиці захворювань опорно-рухового апарату / В.В. Поворознюк, Ю.Г. Григоров, Н.В. Григор'єва. – Київ, 2005. – 24 с.

13. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): у 3-х томах // К., 2009. – 664с.

14. Сучасні діагностики, профілактики та лікування захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку. Збірник наукових праць. Випуск 1. / під ред. проф. Поворознюк В.В. // К.: ВПП «Експрес», 2008. – 276 с.

15. Поворознюк В.В. Питание и костная ткань / В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева // Проблемы старения и долголетия. – 2011. - №2. – с. 148-157

16. Поворознюк В.В. Дефицит и недостаточность витамина D, вторичный гиперпаратиреоз, показатели минеральной плотности костной ткани у жителей Украины разного возраста / В.В. Поворознюк, Н.И. Балацкая // Нов. медицины и фармации. – 2012. − № 20 − 22. – С. 10.

17. Роль фортифікованих продуктів у корекції вітамін-D-дефіцитних станів (огляд літератури та результати перших досліджень) / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька, Л.Л. Синєок та ін. // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – № 3 (15). – С. 24 – 32.

18. Сравнительная оценка структурно-функционального состояния костной ткани и уровня витамина D у женщин г. Гродно / В.В. Поворознюк, Л.В. Янковская, Н.И. Балацкая и др. // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – № 3 (15). – С. 86 – 88.

19. Поворознюк В.В. Порівняльний аналіз вмісту вітаміну D у населення різних кліматo-географічних зон карпатського регіону / В.В. Поворознюк, І.В. Паньків // Буковинський медичний вісник. – том 18. - №4 (72). – с. 113-115

20. Родионова С.С. Остеомаляция у взрослых: клиника, диагностика, лечение / С.С. Родионова, В.Н. Бурдыгин // М., 1994. – 35 с.

21. Диагностика дефицита витамина D у постменопаузальных женщин / Э.В. Руденко, Е.А. Василенко, Е.В. Руденко, Г.Н. Романов // Материалы республиканской школы остеопороза. – Гродно, 2010. – с. 4-5

22. Салюков А.О. Оцінка виробничої канцерогенної небезпеки, спричиненої природним ультрафіолетовим випромінюванням / А.О. Салюков, Д.В. Варивончик // Український журнал з проблем медицини праці. – 2012. - №1 (29). – с.8-20

23. Торопцова Н.В. Уровень витамина Д в сыроватке крови у женщин в постменопаузе / Н.В. Торопцова, Л.И. Беневоленская // 2-й Российский конгресс по остеопорозу: сб. тезисов. – Ярославль, 2005. – с.95-98

24. Тронько Н.Д. Остеопороз и эндокринная система витамина D: некоторые аспекты патогенеза и диагностики / Н.Д. Тронько, А.С. Ефимов, В.Л. Орленко // Наука і практика. – 2013. – № 1 (1). – С. 125 – 132.

25. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон / Г.Я. Шварц // М.: Анахарсис, 2005. – 152 с.

26. Шепелькевич А.П. Роль витамина D и его активных метаболитов в профилактике и лечении заболеваний, протекающих с нарушением фосфорно-кальциевого обмена / А. П. Шепелькевич, Н. А. Васильева, О.В. Баранова // Здравоохранение. – 2008. - №12. – с.58-64

27. Янковська Л.В. Дефіцит і недостатність вітаміну D у хворих із патологією серцево-судинної системи / Л.В. Янковська, В.О. Снежицький, В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. - №2. – с.30-36.

28. Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну Для здорової популяції та груп ризику P. Płudowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer et al. // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – № 3 (11). – С. 2-7.

29. Adams JS. Vitamin D: Synthesis, Metabolism, and Clinical Measurement // JS Adams, BW Hollis // In: Coe and Favus, eds., Disorders of Bone and Mineral Metabolism, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. – 2002. - p. 159.

30. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi India / KS Agarwal, MZ Mughal, P Upadhyay, JL Berry, EB Marwer, JM Puliyel // Arch Dis Child. – 2002. - issue 87. – p.111-113

31. Prevalence of osteoporosis and incidence of hip fracture in women - secular trends over 30 years / HG Ahlborg, BE Rosengren, TLN Jarvinen, C. Rogmark, JA Nilsson, I. Sernbo, MK Karlsson // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2010. - Vol. 11

32. Inflammatory and bone turnover markers in relation to PTH and vitamin D status among saudi postmenopausal women with and without osteoporosis / NM Al-Daghri, S. Yakout, E. Al-Shehri, HA Al-Fawaz, N.

Aljohani, Y. Al-Saleh // Int J Clin Exp Med. – 2014. – volume 7(10). – p.3528–3535.

33. Asymptomatic severe hypocalcemia secondary to vitamin D deficiency in an elderly patient / S. Aldasouqi, C.M. Glassy, M.S. Glassy, A. Treska, M. Caldwell-McMillan, V. Gossain // Case Reports in Endocrinology. – 2011. – vol. 2011. – published online (article ID 830952). – p. 1-3

34. Al Faraj Sal. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia / Sal Al Faraj, K Mutairi // Spine. – 2003. – issue 28(2). – p.177-9.

35. Are 25(OH)D levels related to the severity of knee osteoarthritis and function? / KF Al-Jarallah, D. Shehab, A. Al-Awadhi, I. Nahar, MZ Haider, MA Moussa // Med Princ Pract. – 2012. – volume 21(1). – p.74-78

36. Prevalence of significant knee pain among older Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / R.E. Andersen, C.J. Crespo, S.M. Ling, J.M. Bathon, S.J. Bartlett // J Am Geriatr Soc. – 1999. - issue 47. - p. 1435–1438

37. Aniansson A. Muscle morphology, enzymatic activity, and muscle strength in elderly men: a follow up study / A. Aniansson, M. Hedberg, G. Henning, G. Grimby // Muscle Nerve. - 1986. – issue 9. – p.585–591.

38. Vitamin D deficiency-related quadriceps weakness: results of the Epidemiologie De l'Osteoporose cohort / C. Annweiler, A.M. Schott-Petelaz, G. Berrut, R.W. Kressig, S. Bridenbaugh, F.R. Herrmann // J Am Geriatr Soc. – 2009. – issue 57. - p. 368–369

39. Armas LA. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans / LA Armas, BW Hollis, RP Heaney // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – issue 89(11). – p.5387-91.

40. Armbrecht HJ. Effect of age on the conversion of 25-hydroxyvitamin D3 to 1,25-dihydroxyvitamin D3 by kidney of rat / HJ Armbrecht, TV Zenser, BB Davis // J Clin Invest. – 1980. - issue 66(5). – p.1118–1123

41. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia / DJ Armstrong, GK Meenagh, I Bickle, AS Lee, ES Curran, MB Finch // J Musculoskeletal Pain. – 2007. – issue 15(1). – p.55.

42. Arya V. Vitamin D status and its relationship with bone mineral density in healthy Asian Indians / V. Arya, R. Bhambri, MM Godbole, A. Mithal // Osteoporos Int. – 2009. – issue 15. – p.56-61

43. Atiq M. Vitamin D status of breastfed Pakistani infants / M. Atiq, A. Suria, SQ Nizami, I. Ahmed // Acta Paediatr. – 1998. - issue 87. – p.737-740

44. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey / K. Atherton, DJ Berry, T. Parsons, GJ Macfarlane, C. Power, E. Hypponen // Ann Rheum Dis 2009. – volume 68. – issue 6. – p. 817-822

45. Maximal isometric muscle strength and functional ability in daily activities among 75-year-old men and women / K. Avlund, M. Schroll, M. Davidsen, B. Løvborg, T. Rantanen // Scand J Med Sci Sports. – *1994*. – issue *4*. p.*32*–40.

46. Badia X. The ECOS-16 questionnaire for the evaluation of health related quality of life in post-menopausal women with osteoporosis / X. Badia, A. Diez-Perez, R. Lahoz, L. Lizan, X. Nogues, J. Iborra // Health Qual Life Outcomes. – 2004. – vol. 3;2 (1). – p. 41

47. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States / RL Bailey, KW Dodd, JA Goldman, JJ Gahche, JT Dwyer, AJ Moshfegh, CT Sempos, MF Picciano // J. Nutr.- 2010. - issue 140. – p.817–822

48. Vitamin D deficiency / A. Bandeira, L. Griz, P. Dreyer, C. Eufrazino, C. Bandeira, E. Freese // Arg Bras Endocrinol Metab . – 2006. - vol 50 n 4. – p.643-646

49. Bandgar TR. Vitamin D and Hip Fractures: Indian Scenario / TR Bandgar, NS Shah // Journal of the Association of Physicians of India. – 2010. – p.58

50. Basaran S.Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis among Turkish women / S. Basaran, R. Guzel, I. Coskun-Benliday, F. Guler-Uysal // Qaul Life Res. – 2007. – issue 16(9). – p. 1491-1499

51. Leg extension power and functional performance in very old men and women / EJ Bassey, MA Fiatarone, EF O'Neill, M. Kelly, WJ Evans, LA Lipsitz // Clin Sci. – 1992. – issue 82. – p.321–327.

52. Bassil D. Hipovitaminosis D in the Middle East and North Africa / D. Bassil, M. Rahme, M. Hoteit, G. El-Hajj Fuleihan // Dermatoendocrinol. – 2013. – issue 5(2). – p.274-298

53. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study / AP Bergink, AG Uitterlinden, JP van Leeuwen, CJ Buurman, A. Hofman, JA Verhaar, HA Pols // J Clin Rheumatol. – 2009. – issue 15(5). – p. 230-237.

54. Bhan A. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency / A. Bhan, AD Rao, DS Rao // Endocrinol Metab North Am. – 2010. – issue 39(2). – p.321-331.

55. Bhattoa HP. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women / HP Bhattoa, P. Bettembuk, S. Ganacharya, A. Balogh // Osteoporosis International. – 2004. – vol. 15. – issue 6. – p.447-451

56. Fortification of orange juice with vitamin D2 or vitamin D3 is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults / RM Biancuzzo, A. Young, D. Bibuld, MH Cai, MR Winter, EK Klein, A. Ameri, R. Reitz, W. Salameh, TC Chen // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – issue 91. – p.1621–1626.

57. Low vitamin D status despite abundant sun exposure / N. Binkley, R Novotny, D. Krueger, T. Kawahara, Y. Daida, G. Lensmeyer, B. Hollis, M. Drezner // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2006. - issue 92 (6). – p. 2130–2135.

58. Binkley N. Evaluation and correction of low vitamin D status / N. Binkley, D. Krueger // Current Osteoporosis Reports. – 2008. – volume 6. – issue 3. – p.95-99

59. Bischoff HA. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites / HA Bischoff, HB Stahelin, N. Urscheler // Arch Phys Med Rehabil. – 1999. – issue 80. – p.54–58.

60. Bischoff HA. Relationship between muscle strength and vitamin D metabolites: are there therapeutic possibilities in the elderly? / HA Bischoff, HB Staehelin, A. Tyndall, R. Theiler // Z Rheumatol. – 2000. – issue 59 Suppl 1. – p.39-41.

61. Bischoff HA. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial / HA Bischoff, HB Stahelin, W. Dick // J Bone Miner Res. – 2003. – issue 18. – p.343-351.

62. Bischoff-Ferrari HA. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or=60 years / HA Bischoff-Ferrari, T. Dietrich, EI Orav // Am J Clin Nutr. - 2004. – issue 80(3). – p.752-8.

63. Bischoff-Ferrari, H. A. Positive association between serum 25-hydroxyvitamin D level and bone density in osteoarthritis / HA Bischoff-Ferrari, Y. Zhang, DP Kiel, DT Felson // Arthritis & Rheumatism. – 2005. - issue 53. – p. 821–826

64. Bischoff-Ferrari HA. Estimation of optimum serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes / HA Bischoff-Ferrari, E. Giovannucci, WC Willett // Am J Clin Nutr. – 2006. – issue 84. – p.18-28.

65. Bischoff-Ferrari HA. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials / HA Bischoff-Ferrari, WC Willett, JB Wong // JAMA. – 2005. – issue 293(18). – p.2257-2264.

66. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study / KE Broe, TC Chen, J. Weinberg,

HA Bischoff-Ferrari, MF Holick, DP Kiel // J Am Geriatr Soc. – 2007. – vol. 55. – p. 234–239

67. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency / HA Bischoff-Ferrari, WC Willett, JB Wong, AE Stuck, HB Staehelin, EJ Orav, A. Thoma, DP Kiel, J. Henschkowski J // Arch Intern Med. – 2009. – vol. 169. – p. 551–561

68. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials / HA Bischoff-Ferrari, B. Dawson-Hughes, HB Staehelin, JE Orav, AE Stuck, R. Theiler, JB Wong, A. Egli, DP Kiel, J. Henschkowski // BMJ. – 2009. – volume 339. – p.3692

69. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation / HA Bischoff-Ferrari, A. Shao, B. Dawson-Hughes, J. Hathcock, E. Giovannucci, WC Willett // Osteoporos Int.- 2010. – vol. 21. – p. 1121–1132

70. Black LJ. An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Vitamin D Food Fortification / LJ Black, KM Seamans, KD Cashman, M. Kiely // J. Nutr. - 2012. – issue 142. – p.1102–1108,

71. Inappropriate consumption of vitamins and minerals by pregnant women in Poland / I. Bojar, A. Owoc, E. Humeniuk, W. Wierzba, A. Fronczak // Ann Agric Environ Med. – 2012. – issue 19(2). – p.263-6

72. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. / R. Boland // Endocr Rev. – 1986. – issue 7, - p.434-438.

73. Determinants of vitamin D status in older men living in subtropical climate / MJ Bolland, AB Grey, RW Ames, BH Mason, AM Horne, GD Gamble, IR Reid // Osteoporos Int. – 2006. – volume 17. – p. 1742-1748

74. Boonen S. Relationship between age-associated endocrine deficiencies and muscle function in elderly women: a cross-sectional study / S. Boonen, R. Lysens, G. Verbeke // Age Ageing 1998. – issue 27. – p.449–54.

75. Bosomworth NJ. Mitigating epidemic vitamin D deficiency. The agony of evidence / NJ Bosomworth // Canadian Family Physician. – 2011. – vol. 57. – no. 1. – p. 16-20

76. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications / R. Bouillon, LJ DeGroot, JL Jameson // Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders. – 2001. – p.1009-28.

77. Differential regulation of growth plate chondrocytes by 1alpha,25-(OH)2D3 and 24R,25-(OH)2D3 involves cell-maturation-specific membrane-receptor-activated phospholipid metabolism / BD Boyan, VL Sylvia, DD Dean, F. del Toro, Z. Schwartz // Crit Rev Oral Biol Med. – 2002. – issue 13(2). – p.143-154

78. Boxer RS. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure / RS Boxer, RA Dauser, SJ Walsh // J Am Geriatr Soc. – 2008. – issue 56. – p.454-461.

79. Bone mineral density and vitamin D status in female and male patients with osteoarthritis of the knee or hip / N. Breijawi, A. Eckhardt, MB Pitton, AJ Hoelzl, M. Giesa, D. von Stechow, F. Haid, P. Drees // European Surgical Research. – 2009. – issue 42(1). – p.1-10

80. Breuer B. What is the relationship of low back pain to signs of abnormal skeletal metabolism detected by bone scans? / B. Breuer, M. Pappagallo, F. Ongseng // Pain Med. – 2008. – issue 9(2). – p.222-226.

81. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study / KE Broe, TC Chen, J. Weinberg, HA Bischoff-Ferrari, MF Holick, D. Kiel // J Am Geriatr Soc. – 2007. – issue 55. – p.234–9.

82. Brustad M. Vitamin D status in a rural population of northern Norway with high fish liver consumption / M. Brustad, T. Sandager, L. Aksnes, E. Lund // Public Health Nutr. – 2004. - issue 7. – p.783-789.

83. Associations of diet, supplement use, and ultraviolet B radiation exposure with vitamin D status in Swedish women during winter / A. Burgaz, A. Akesson, A. Oster, K. Michaelsson, A. Wolk // Am J Clin Nutr. – 2007. – issue 86 no. 5. – p.1399-1404

84. Calvo, M.S. Vitamin D intake: A global perspective of current status / MS Calvo, SJ Whiting, CN Barton // J. Nutr. – 2005. – issue 135. – p.310–316

85. Cannell J.J. Epidemic influenza and vitamin D / JJ Cannell, R. Vieth, JC Umhau // Epidemiology and Infection. – 2006. - issue 134. – p.1129-1140

86. Cannell JJ. Diagnosis and Treatment of vitamin D deficiency / JJ Cannell, BW Hollis, RP Heaney // Expert Opin. Pharmacother. – 2008. – issue 9(1). – p.1-12

87. Cantorna MT. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis / MT Cantorna, CE Hayes, HF DeLuca // J Nutr. – 1998. – Issue 128. – p.68-72.

88. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. – 2006. – vol. 92. – issue 1. – p.60-64

89. Association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a systematic review / Y. Cao, T. Winzenberg, K. Nguyo, J. Lin, G. Jones, C. Ding // Rheumatology. – 2013. – volume 52. – issue 7. - p. 1323-1334.

90. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study / RK Chaganti, N. Parimi, P. Cawthon, TL Dam, MC Nevitt, NE Lane // Arthritis and Rheumatology. – 2010. – volume 62. – issue 2. – p. 511-514

91. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women / MC Chapuy, ME Arlot, F. Duboeuf, J. Brun, B. Crouzet, S. Arnaud, PD Delmas, PJ Meunier // N Engl J Med. – 1992. – issue 327(23). – p.1637-42.

92. Chapuy MC. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population / MC Chapuy, P. Preziosi, M. Maamer // Osteoporos Int. – 1997. - issue 7. – p.439-443.

93. The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia / WS Chee, AR Suriah, SP Chan, Y. Zaitun, YM Chan // Osteoporos. Int. – 2003. – issue 14. – p.828–834.

94. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D / TC Chen, F. Chimeh, Z. Lu // Arch Biochem Biophys. – 2007. – issue 460. – p.213–7.

95. Christensen SE. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalcuric hypercalemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods / SE Christensen, PH Nissen, P. Vestergaard et al / Clin Endocrinol. - 2008. – vol. 69(5). – p. 713-720

96. Clemens TL. Increased skin pigmentation reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3 / TL Clemens, JS Adams, SL Henderson, MF Holick // Lancet. – 1982. – issue 1. – p.74-76

97. FokI polymorphism in the vitamin D receptor gene (VDR) and its association with lumbar spine pathologies in the Italian population: a case-control study / A. Colombini, M. Brayda-Bruno, G. Lombardi, SJ Croiset, V. Vrech, V. Maione, G. Banfi, S. Cauci // PlosOne. – 2014. – volume 9. – issue 5. – p. 1-10

98. Cartilage and vitamin D in vitro / M.T. Corvol, M.F. Dumontier, L. Tsagris, F. Lang, J. Bourguignon // Ann Endocrinol (Paris). – 1981. – issue 142. - p. 482–487

99. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health / A. Cranney, T. Horsley, S. O'Donnell, H. Weiler, L. Puil, D. Ooi D // Evid Rep Technol Assess. – 2007. - issue158. – p.1-235.

100. Cannata-Andia Jorge B. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure / JB Cannata-Andia, CG Alonso // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – issue 17 (11). – p.1875-1878.

101. Cinar N. Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in office workers in Ankara, Turkey / N.

Cinar, A. Harmanci, BO Yildiz, M. Bayraktar // Eur J Intern Med. – 2014. – volume 25(2). – p.197-201

102. Calcium- and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: A 2-year randomized controlled trial / RM Daly, M Brown, S. Bass, S. Kukuljan, C. Nowson // J. Bone Miner. Res. – 2006. – issue 21. – p.397–405.

103. D'Ambrosio D. Inhibition of IL-12 production by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 / D. D'Ambrosio, M. Cippitelli, MG Cocciolo // J Clin Invest. – 1998. – issue 101. – pages 252-262.

104. Das SK. Osteoarthritis / SK Das, A. Farooqi // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. – 2008. – volume 22. – issue 4. – p.657-675

105. Davies KM. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol / KM Davies, RP Heaney, TC Chen, MF Holick, MJ Barger-Lux // Am J Clin Nutr. – 2003. – vol. 77. - p. 204–210

106. Davies M. Bone disorders associated with gastrointestinal and hepatobiliary disease / M. Davies, JL Berry, AP Mee // Vitamin D. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editors. San Diego: Elsevier. - 2005. - p.1293-311.

107. Dawson-Hughes B. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older // B. Dawson-Hughes, SS Harris, EA Krall, G. Dallal // N. Engl. J. Med. – 1997. – issue 337 (10). – p.670-676.

108. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and muscle atrophy in the elderly / B. Dawson-Hughes // Proc Nutr Soc. – 2012. - volume 71(1). – p.46-49.

109. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D / HF DeLuca // Am J Clin Nutr. – 2004. – issue 80. – p.1689S-1696S

110. De Torrente de La Jara G. Musculoskeletal pain in female asylum seekers and hypovitaminosis D_3 / G. De Torrente de La Jara, A. Pecoud, B. Favrat // BMJ. – 2004. – issue 329(7458). – p.156-7.

111. Dequeker J. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship / J. Dequeker, J. Aerssens, FP Luyten // Aging Clinical and Experimental Research. – 2003. – volume 15. – issue 5. – p.426-439

112. Deyo RA. Low back pain / RA Deyo, JN Weinstein // New Eng J Med. – 2001. – issue 344. – p.363-370.

113. Diffey BL. Solar ultraviolet radiation effects on biological systems / BL Diffey // Phys. Med. Biol. – 1991. – issue 36. – p.299

114. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: the Tasmanian older adult cohort study / C. Ding, F. Cicuttini, V. Parameswaran, J. Burgess, S. Quinn, G. Jones // Arthritis Rheum. – 2009. – volume 60(5). – p.1381-1389

115. Dukas L. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily / L. Dukas, HA Bischoff, LS Lindpainter // J Am Geriatr Soc. – 2004. – issue 52. – p.230-236.

116. Evidence of association of vitamin D receptor Apa I gene polymorphism with bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis / U. Dundar, M. Solak, V. Kavuncu, M. Ozdemir, T. Cakir // Clin Rheumatol. – 2009. – issue 28(10). – p.1187-91.

117. Ecemis GC. Low quality of life if premenopausal women have serum 25(OH)D level <30 ng/l / GC Ecemis, A. Atmaca // J. Endocrinol. Invest. – 2013. – published online

118. Eggemoen AR. Vitamin D status in recently arrived immigrants from Africa and Asia: a cross-sectional study from Norway of children, adolescents and adults / AR Eggemoen, KV Knutsen, I. Dalen, AK Jenum // BMJ Open – 2013. – vol.3. – issue 10. – p. 1-9

119. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial / G. El-Hajj Fuleihan, M. Nabulsi, H.

Tamim, J. Maalouf, M. Salamoun, H. Khalife, M. Choucair, A. Arabi, R. Vieth // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. Vol. 91. – p. 405–412

120. Erkal MZ. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors / MZ Erkal, J. Wilde, Y. Bilgin// Osteoporos Int. – 2006. – issue 17(8). – p.1133-40

121. EuroQoL Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life / Health Policy – 1990. – vol. 16(3). – p.199-208

122. FAO/WHO. Codex Alimentarius, 2nd ed.; FAO/WHO: Roma, Italy. – 1994. - Volume 4

123. Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid function or in metabolic markers / J. Farrerons, M. Barnadas, J. Rodríguez, A. Renau, B. Yoldi, A. López-Navidad, J. Moragas // The British journal of dermatology. – 1998. – issue 139 (3). – p.422–427.

124. Low serum levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies / DT Felson, J. Niu, M. Clancy, P. Aliabadi, B. Sack, A. Guermazi // Arthritis Rheum 2007. – issue 56. – p.129–136.

125. Fradinger EE. Vitamin D status in women living in Buenos Aires / EE Fradinger, JR Zanchetta // Medicina (B Aires). – 2010. – issue 59. – p.449-452

126. Freedman BI. Effect of race and genetics on vitamin D metabolism, bone and vascular health / BI Freedman, TC Register // Nat Rev Nephrol. – 2012. – issue 8(8). – p.459-466

127. Freisling H. Region-specific nutrient intake patterns exhibit a geographical gradient within and between European countries / H. Freisling, M. Fahey, A. Moskal, M. Ocke, P. Ferrari, M. Jenab, T.Norat, A. Naska, A. Welch, C. Navarro // J. Nutr. – 2010. - issue 140. – p. 1280–1286.

128. Fuleihan El-Hajj G. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren / G. El-Hajj Fuleihan, M. Nabulsi, M. Choucair, M. Salamoun, C. Hajj Shahine, A. Kizirian, R. Tannous // Pediatrics. – 2001. – issue 107. – p.E53

129. Gallagher JC. Effects of estrogen, calcitriol, and a combination of estrogen and calcitriol on bone mineral density and fractures in elderly women // JC Gallagher, S. Fowler // J Bone Miner Res. – 1999. – issue 14(suppl.). – S209(abstr.)

130. Garland CF. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis / CF Garland, ED Gorham, SB Mohr, WB Grant, EL Giovannucci, M. Lipkin // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2007. – issue 103(3-5). – p.708-11.

131. Garland Cedric F. Vitamin D supplement doses and serum 25-Hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention / CF Garland, CB French, LL Baggerly, RP Heaney // Anticancer research. – 2011. – issue 31. – p.617-622

132. Ghazi MAA. Seasonal variation of serum 25 hydroxy D3 in residents of Tehran / MAA Ghazi, RF Zadeh, P. Pezeshk, F. Azizi // J. Endocrinol. Invest. – 2004. – volume 27(7). – p.676-679

133. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited / H. Glerup, K. Mikkelsen, L. Poulsen, E. Hass, S. Overbeck, J. Thomsen, P. Charles, EF Eriksen // J Intern Med. – 2000. – p.247(2):260-8.

134. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement / H. Glerup, K. Mikkelsen, L. Poulsen, E. Hass, S. Overbeck, J. Thomsen, P. Charles, EF Eriksen // Calcif Tissue Int. – 2000. – issue 66. – p.419-424.

135. Gloth FM III. Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome? / FM III Gloth, JM Lindsay, LB Zelesnick, WB III Greenough // Arch Intern Med. - 1991. – p.151(8):1662-4.

136. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons / FM III Gloth, CM Gundberg, BW Hollis, JG Haddad, JD Tobin // JAMA. – 1995. – issue 274. – p.1683–1686

137. Godar DE. Solar UV doses of adult Americans and vitamin D_3 production / DE Godar, SJ Pope, WB Grant, MF Holick // Dermatoendocrinol. – 2011. - issue 3(4). – p.243–250.

138. Gomez J. New Study by Heart Researchers at Heart Institute at Intermountain Medical Center Links Vitamin D Deficiency To Cardiovascular Disease And Death / J. Gomez // Intermountainhealthcare. – 2009. - http://intermountainhealthcare.org/hospitals/imed/about/news/Pages/home.aspx?NewsID=255

139. Gonzalez-Parra E. High prevalence of winter 25-hydroxyvitamin D deficiency despite supplementation according to guidelines for hemodialysis patients / E. Gonzalez-Parra, PJ Avila et al // Clin Exp Nephrol. – 2012. - volume 29

140. Gordon C.M., Williams A.L., Feldman H.A. et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, № 7. – P. 2716–2721

141. Prevalence and significance of low 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy subjects in Delhi / R. Goswami, N. Gupta, D. Goswami, RK Marwaha, N. Tandon, N. Kochupillai // Am J Clin Nutr. – 2000. – issue 72. – p.472-475

142. Grady D. 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 and muscle strength in the elderly: a randomized controlled trial / D. Grady, B. Halloran, S. Cummings // J Clin Endocrinol Metab. – 1991. – issue 73. – p.1111–1117.

143. Graff, I.E. Three different levels of dietary vitamin D3 fed to first-feeding fry of Atlantic salmon (Salmo salar L.): Effect on growth, mortality, calcium content and bone formation / IE Graff, S. Hoie, GK Totland, O. Lie // Aquac. Nutr. – 2002. – issue 8. – p.103–111.

144. Association of two gene polymorphisms with osteoarthritis secondary to hip dysplasia / D. Granchi, S. Stea, A. Sudanese, A. Toni, N. Baldini, A. Giunti // Clinical Orthopaedics & Related Research. – 2002. – volume 403. – p. 108-117

145. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe / WB Grant, HS Cross, CF Garland, ED Gorham, J. Moan, M. Peterlik, AC Porojnicu, J. Reichrath, A. Zittermann // Prog Biophys Mol Biol. – 2009. – vol. 99:104–113

146. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates / LS Greene-Finestone, C. Berger, M. de Groh, D.A. Hanley, N. Hidiroglou, K. Sarafin, S. Poliquin, J. Krieger, J.B. Richards, D. Goltzman // Osteoporos Int. -2011. - issue 22. – p. 1389–1399

147. Gupta A. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy / A. Gupta, PD Thompson // Atherosclerosis. – 2011. – vol. 215. – issue 1. – p. 23-29

148. Closing the osteoporosis care gap: increased osteoporosis awareness among geriatrics and rehabilitation teams / DA Haaland, DR Cohen, CC Kennedy, NA Khalidi, JD Adachi, A. Papaioannou // BMC Geriatr. – 2009. – volume 9. – p.28.

149. Haddad JG / Vitamin D metabolite-binding proteins in human tissue // JG Haddad, J. Walgate, C. Min, TJ Hahn // Biochem Biophys Acta. – 1976. – issue 444. – p. 921-925.

150. Hanley David A. Vitamin D Insufficiency in North America. Presented as part of the symposium “Vitamin D Insufficiency: A Significant Risk Factor in Chronic Diseases and Potential Disease-Specific Biomarkers of Vitamin D Sufficiency” / AD Hanley, K. Shawn Davison // Experimental Biology meeting. – 2004. - Washington, DC

151. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada / AD Hanley, A. Cranney, G. Jones, SJ

Whiting, WD Leslie, DE Cole, SA Atkinson, RG Josse, S. Feldman, GA Kline, C. Rosen // CMAJ. - 2010. - vol. 182 no. 12

152. Hannan MT. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee / M.T. Hannan, D.T. Felson, T. Pincus // J Rheumatol. – 2000. – issue 27. - p. 1513–1517

153. Haque U. Vitamin D: are we ignoring an important marker in patients with chronic musculoskeletal symptoms? / U. Haque, MJ Regan, S. Nanda. // American College of Rheumatology meeting. – 2004. - San Antonio, TX. - abstract 694.

154. Heaney RP. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D / RP Heaney, MS Dowell, CA Hale, A. Bendich // Am J Coll Nutr. – 2003. – issue 22. – p.142-6.

155. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency / RP Heaney // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2004. - issue 80 (6 Suppl). – p.1706S–9S.

156. Heaney RP. Vitamin D_3 is more potent than vitamin D_2 in humans / RP Heaney, RR Recker, J. Grote, RL Horst, LA Armas // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – vol. 96. – p. E447–E452

157. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency / B. Heidari, JS Shirvani, A. Firouzjahi, P. Heidari, KO Hajian-Tilaki // International Journal of Rheumatic Diseases. – 2010. – vol. 13. – issue 4. – p. 340-346.

158. Heidari B. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis / B. Heidari, P. Heidari, K. Hajian-Tilaki // International Orthopaedics. – 2011. – volume 35. – issue 11. – p. 1627-1631.

159. The National Diet and Nutrition Survey: Adults Aged 19 to 64 Years—Vitamin and Mineral Intake and Urinary Analysis / L. Henderson, K. Irving, J. Gregory, CJ Bates, A. Prentice, J. Perks, G. Swan, M. Farron // Office for National Statistics: Newport, UK. – 2003. - Volume 3.

160. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden / E. Hernlund, A. Svedbom, M. Ivergard, J. Compston, C. Cooper, J. Stenmark, MV McCloskey, B. Jonsson, JA Kanis // Arch Osteoporos. – 2013. – volume 8(1-2) – published online

161. Associations between vitamin D status and pain in older adults: the Invecchiare in Chianti Study / GE Hicks, M. Shardell, RR Miller, S. Bandinelli, J. Guralnik, A. Cherubini, F. Lauretani, L. Ferucci // J Am Geriatr Soc. – 2008. – issue 56(5). – p.785-791.

162. The association of body weight, body fatness and body fat distribution with osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging / M.C. Hochberg, M. Lethbridge-Cejku, W.W. Scott, R. Reichle, C.C. Plato, J.D. Tobin // J Rheumatol. – 1995. - issue 22. - p. 488–493

163. Holick MF. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man – skin pigment is not an essential regulator / MF Holick, JA MacLaughlin, SH Doppelt // Science. – 1981. – issue 211. – p.590-593

164. Holick MF. Age, vitamin D, and solar ultraviolet / MF Holick, LY Matsuoka, J. Wortsman // Lancet. – 1989. – issue 2(8671). – p.1104–5.

165. Holick MF. Vitamin D – new horizons for the 21st century / MF Holick // Am J Clin Nutr. – 1994. – issue 60. – p.619-30.

166. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D / MF Holick // Am J Clin Nutr. – 1995. – *issue* 61(suppl). – p.*638S*–645S.

167. Holick MF. Vitamin D: A millennium perspective / MF Holick // J Cell Biochem. - 2003. – issue 88. – p.296–307.

168. Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is / MF Holick // Mayo Clin Proc. – 2003. – issue 78. – p.1457-1459.

169. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease / MF Holick // The

American Journal of Clinical Nutrition. – 2004. - issue 80 (6 Suppl). – p.1678S–88S.

170. Holick MF. Vitamin D: Important for Prevention of Osteoporosis, Cardiovascular Heart Disease, Type 1 Diabetes, Autoimmune Diseases, and Some Cancers / MF Holick // South Med J. – 2005. – issue 98 (10). – p.1024-1027

171. Holick MF. Vitamin D deficiency / MF Holick // N Engl J Med. – 2007. – issue 357[3]. – p.266-281

172. Holick MF. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences / MF Holick, TC Chen // American Journal of Clinical Nutrition. – 2008. - Vol. 87, No. 4. – p.1080S-1086S.

173. Holick MF. The Vitamin D Deficiency Pandemic and Consequences for Nonskeletal Health: Mechanisms of Action / MF Holick // Mol Aspects Med. – 2008. – issue 29(6). – p. 361-368.

174. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D / MF Holick, RM Biancuzzo, TC Chen, EK Klein, A. Young, D. Bibuld, R. Reitz, W. Salameh, A. Ameri, AD Tannenbaum // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – vol. 93. – p. 677–681

175. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari, C.M. Gordon, D.A. Hanley, R.P. Heaney, M.H. Murad, C.M. Weaver // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2011. – volume 96. – issue 7. – p. 1911-1930

176. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D / BW Hollis // J Nutr. – 2005. – issue 135(2). – p.317-22.

177. Hoogendijk VJG. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone in older adults / VJG

Hoogendijk, P. Lips, MG Dik, DJ Deeg, AT Beekman, BW Penninx // Arch Gen Psychiatry. – 2008. – issue 65(5). – p.508-512.

178. Houghton LA. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement / LA Houghton, R. Vieth // Am J Clin Nutr. – 2006. – issue 84. - p.694-7.

179. Association Between Vitamin D Status and Physical Performance: The InCHIANTI Study / DK Houston, M. Cesari, L. Ferrucci, A. Cherubini, D. Maggio, B. Bartali, MA Johnson, GG Schwartz, SB Kritchevsky // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. -2007. - issue 62 (4). – p.440-446.

180. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis in the hand, hip, and knee: a case-control study in Japan / J. Huang, T. Ushiyama, K. Inoue, T. Kawasaki, S. Hukuda // Rheumatology. – 2000. – issue 39. – p.79-84

181. Evidence of altered bone turnover, vitamin D and calcium regulation with knee osteoarthritis in female twins / DJ Hunter, D. Hart, H. Snieder, P. Bettica, R. Swaminathan, TD Spector // Rheumatology. – 2003. – volume 42. – issue 11. – p.1311-1316

182. Cartilage markers and their association with cartilage loss on magnetic resonance imaging in knee osteoarthritis: the Boston Osteoarthritis Knee Study / DJ Hunter, J. Li, M. LaValley, DC Bauer, M. Nevitt, J. DeGroot, R. Poole, D. Eyre, A. Guermazi, D. Gale, DT Felson // Arthritis Res Ther. – 2007. – issue 9(5). – p. R108

183. Hurley BF. Age, gender, and muscular strength / BF Hurley // J Gerontol. – 1995. - issue 50A. – p.41–44.

184. Association of muscle strength with functional status of elderly people / RH Hyatt, MN Whitelaw, A. Bhat, S. Scott, JD Maxwell // Age Ageing. – 1990. – issue 19. – p.330–336.

185. Irish Universities Nutrition Alliance. National Adult Nutrition Survey / Irish Universities Nutrition Alliance: Dublin, Ireland. - 2011.

186. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors / G. Isaia, R. Giorgino, GB Rini, M. Bevilacqua, D Maugeri, S. Adami // Osteoporosis International. – 2003. - Volume 14, Number 7. – p.577-582

187. Islam MZ. Hypovitaminosis D is common in both veiled and nonveiled Bangladeshi women / MZ Islam, M. Akhtaruzzaman, C. Lamberg-Allardt // Asia Pac J Clin Nutr. – 2006. - issue 15. – p.81-87.

188. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press. – 2011 (published online)

189. 25-hydroxyvitamin D3 affects vitamin D status similar to vitamin D3 in pigs—but the meat produced has a lower content of vitamin D / J. Jakobsen, H. Maribo, A. Bysted, HM Sommer, O. Hels // Br. J. Nutr. – 2007. – issue 98. – p.908–913.

190. Seasonal variation in vitamin D status in professional soccer players of French second League / R. Jallageas, X. Roy, J. Bordes, JC Daviet, JY Salle, P. Rochcongar // Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. – 2013. – Vol. 56. - #S1. – p. e212-e213

191. Culture and sun exposure in immigrant East Asian women living in Australia / H. Jang, FK Koo, L Ke, L. Clemson, R. Cant, DR Fraser, MJ Seibel, M. Tseng, E. Mpofu, RS Mason, K. Brock // Women Health. – 2013. – issue 53(5). – p.504-518

192. Janssen HCJP. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people / HCJP Janssen, MM Samson, HJJ Verhaar // Am J Clin Nutr. – 2002. – volume 75. – no.4. – p. 611-615

193. Janssen HC. Determinants of vitamin D status in healthy men and women aged 40-80 years / HC Janssen, MH Emmelot-Vonk, HJ Verhaar, YT van der Schouw // Maturitas. – 2013. – volume 74(1). – p.79-83

194. Bioavailability of vitamin D from fortified process cheese and effects on vitamin D status in the elderly / JL Johnson, VV Mistry, MD Vukovich, T. Hogie-Lorenzen, BW Hollis, BL Specker, B.L. // J. Dairy Sci. – 2005. – issue 88. – p.2295–2301.

195. Joshi D. Vitamin D deficiency in adults / D. Joshi, J. Center, J. Eisman // Australian Prescriber. – 2010. – issue 33. – p.103–6.

196. Kalichman L. Association between circulatory levels of vitamin D and radiographic hand osteoarthritis / L. Kalichman, E. Kobylianski // Rheumatol Int. – 2012. – volume 32(1). – p.253-257

197. Heritability and seasonal variability of vitamin D concentrations in male twins / C. Karohl, S. Su, M. Kumari, V. Tangpricha, E. Veledar, V. Vaccarino, P. Raggi // Am J Clin Nutr. – 2010. - vol. 92 no. 6. – p.1393-1398

198. Kasahara AK. Vitamin D (25OHD) serum seasonality in United States / AK Kasahara, RJ Singh, A. Noymer // PLOS One. – 2013. – volume 8(6). – published online

199. Kellgren J.H. Radiological assessment of osteo-arthrosis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // Ann Rheum Dis. – 1957. – vol. 16. – p. 494–502

200. Kenkyukai, K.E.J. The National Health and Nutrition Survey in Japan / KEJ Kenkyukai // Daiichi-shuppan: Tokyo, Japan. - 2010.

201. Vitamin D status of patients admitted to a hospital rehabilitation unit: relationship to function and progress / GM Kiebzak, NL Moore, S. Margolis, B. Hollis, CG Kevorkian // Am J Phys Med Rehabil. – 2007. – issue 86(6). – p.435-45.

202. Vitamin D: An Evidence-Based Review / T. Kulie, A. Groff, J. Redmer, J. Hounshell, S. Schrager // J Am Board Fam Med. – 2009. - vol. 22 no. 6. – p.698-706

203. Khalsa S. Vitamin D For Swine Flu Prevention / S. Khalsa // Huffpost healthy living. – 2009 (published online)

204. Ko, J.A. Effect of UV-B exposure on the concentration of vitamin D2 in sliced shiitake mushroom (Lentinus edodes) and white button mushroom (Agaricus bisporus) / JA Ko, BH Lee, JS Lee, HJ Park // J. Agric. Food Chem. – 2008. – issue 56. – p.3671–3674

205. Vitamin D toxicity in adults: a case series from an area with endemic hypovitaminosis D / PA Koul, SH Ahmad, F. Ahmad, RA Jan, SU Shah, UH Khan // Oman Med J. – 2011. – issue 26(3). – p. 201-204

206. Vitamin D2 formation and bioavailability from Agaricus bisporus button mushrooms treated with ultraviolet irradiation / SR Koyyalamudi, SC Jeong, CH Song, KY Cho, G. Pang // J. Agric. Food Chem. – 2009. – issue 57. – p.3351–3355.

207. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women / EA Krall, N Sahyoun, S Tannenbaum, GE Dallal, B Dawson-Hughes // N Engl J Med. – 1989. – volume 321. – p. 1777–1783

208. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study / NE Lane, LR Gore, SR Cummings, MC Hochberg, JC Scott, EN Williams // Arthritis Rheum 1999*;* 42*:* 854–60.

209. Lansdowne AT. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter / AT Lansdowne, SC Provost // Psychopharmacology. – 1998. – issue 135(4). – p.319-323.

210. Serum 25(OH)D and incident of worsening knee pain in older adults: a five year longitudinal study / LD Laslett, CH Ding, S. Quinn, J. Burgess, V. Parameswaran, T. Winzenberg, G. Jones // Abstracts of the American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals. - Annual Scientific Meeting Chicago, Illinois. - November 4-9, 2011

211. Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States, Part II / RC Lawrence, TD Felson, CG Helmick,

LM Arnold, H Choi, RA Deyo, S. Gabriel, R. Hirsch // Arthritis Rheum. – 2008. – vol. 58 (1). – p.26-35

212. Lee P. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain / P. Lee, R. Chen // Arch Intern Med. – 2008. – issue 168(7). – p.771-772.

213. Lewis N. Seasonal vitamin D status and the effectiveness of winter supplementation in elite athletes based at a National training center in the UK / N. Lewis // Br J Sports Med. – 2013. – volume 47. – issue 17

214. Lexell J. Human ageing, muscle mass, and fiber type composition / J. Lexell // J Gerontol. – *1995*. – issue 50A. – p.*11*–16.

215. Lindh JD. Seasonal variation in blood drug concentrations and a potential relationship to vitamin D / JD Lindh et al // Drug metabolism and disposition. – 2011. - Vol. 39. - No. 5. - p 933-937

216. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial / P. Lips, T. Duong, A. Oleksik, D. Black, S. Cummings, D. Cox, T. Nickelsen // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – issue 86. - p.1212-81.

217. Lips P. Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications / P. Lips // Endocrine reviews. – 2001. – issue 22(4). – p. 477-501

218. Lips P. Vitamin D deficiency in a multicultural setting / P. Lips // Ned Tijdschr Geneeskd. – 2001. – issue 145(43). – p.2060-2062.

219. Litwic A. Epidemiology and burden of osteoarthritis / A. Litwic, M.H. Edwards, E.M. Dennison, C. Cooper // Br Med Bull. – 2013. – vol. 113(1). – p. 1-15

220. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004 / AC Looker, CM Pfeiffer, DA Lacher, RL Schleicher, MF Picciano, EA Yetley // Am J Clin Nutr. – 2008. - issue 88. – p.1519-1527

221. An evaluation of the vitamin D3 content in fish: Is the vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D? / Z. Lu, TC Chen, A. Zhang, KS Persons, N. Kohn, R. Berkowitz, S. Martinello, MF Holick // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2007. – issue 103. – p.642–644.

222. An excess of widespread pain among South Asians: are low levels of vitamin D implicated? / GJ Macfarlane, B. Palmer, D. Roy, C. Afzal, AJ Silman, T. O'Neill // Ann Rheum Dis. – 2005. – issue 64(8). – p.1217-19.

223. Vitamin D insufficiency in the elderly orthopaedic patient: an epidemic phenomenon / GS Maier, K. Horas, JB Seeger, KE Roth, AA Kurth, U. Maus // Int. Orthop. – 2014. – epub ahead of print

224. Malabanan AO. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: effect of vitamin D replacement / AO Malabanan, AK Turner, MF Holick // J Clin Densitom. – 1998. – issue 1. – p.201–204.

225. Malabanan A. Redefining vitamin D insufficiency / A. Malabanan, IE Veronikis, MF Holick // Lancet. – 2008. – vol. 351. – p. 805–806

226. Effect of vitamin D supplementation on bone health parameters of healthy young Indian women / N. Malhotra, A. Mithal, S. Gupta, M. Shukla, M. Godbole // Osteoporos Int. – 2009. - issue 19(Suppl 1). – p.S29-S207

227. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. Results of a randomized controlled trial / R. Marks, P. Foley, D. Jolley, K. Knight, J. Harrison, SC Thompson // Archives of dermatology. – 1995. - issue 131 (4). – p.415–421.

228. Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years / SR Mastaglia, M. Seijo, D. Muzio, J. Somoza, M. Nunez, B. Oliveri // J Nutr Health Aging. – 2011. – volume 15(5). – p. 349-354

229. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham

Study / TE McAlindon, DT Felson, Y. Zhang, MT Hannan, P. Aliabadi, B. Weissman // Ann Intern Med. - 1996. – volume 125. – *p*.353–9.

230. Effect of Vitamin D Supplementation on Progression of Knee Pain and Cartilage Volume Loss in Patients With Symptomatic Osteoarthritis / T. McAlindon, M. LaValley, E. Schneider, M. Nuite, JY Lee, LL Price, G. Lo, B. Dawson-Hughes // JAMA. – 2013. – vol.309(2) – published online

231. McCance RA. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years / Q J Med. – 1947. – issue 16 (1). – p.33-46

232. McCormack HM. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review / HM McCormack, DJ Horne, S. Sheather // Psychol Med. – 1988. – vol. 18. – p. 1007–19

233. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly / MJ McKenna // Am J Med. – 1992. – issue 93. – p.69–77.

234. Fatty fish and supplements are the greatest modifiable contributors to the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in a multiethnic population / IM van der Meer, AJ Boeke, P. Lips, I. Grootjans-Geerts, JD Wuister, WL Deville, JP Wielders, LM Bouter, BJ Middelkoop // Clin Endocrinol (Oxf). – 2008. - issue 68. – p.466-472.

235. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods / R. Melzack // Pain. – 1975. – vol. 1. - p. 277–99

236. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force / YL Michael, EP Whitlock, JS Lin, R. Fu, EA O'Connor, R. Gold // Ann Intern Med. – 2010. – vol. 153. – p. 815–825

237. Mingrone G. A woman who left her wheelchair / G. Mingrone, AV Greco, M. Castagneto, G. Gasbarrini // Lancet. – 1999. – issue 353. – p.806.

238. H. Miranda, E. Viikari-Juntura, R. Martikainen, H. Riihimaki. A prospective study on knee pain and its risk factors / Osteoarthritis Cartilage, 10 (2002), pp. 623–630

239. Mishal, AA. Effects of Different Dress Styles on Vitamin D Levels in Healthy Young Jordanian Women / AA Mishal // Osteoporosis International (Springer London). – 2001. - issue 12 (11). – p.931–935.

240. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations / M. Misra, D. Pacaud, A. Petryk, PF Collett-Solberg, M. Kappy // Pediatrics. – 2008. – vol. 122. – no. 2. p.398-417

241. Mittelstaedt M. Dramatically increasing vitamin D may prevent osteoporosis / M. Mittelstaedt // The Globe and Mail. - 2010, published online

242. Long-term effects of giving nursing home residents bread fortified with 125 μg (5000 IU) vitamin D3 per daily serving / V. Mocanu, PA Stitt, AR Costan, O. Voroniuc, E. Zbranca, V. Luca, R. Vieth // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – issue 89. – p.1132–1137

243. Montero-Odasso M. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone / M. Montero-Odasso, G. Dugue // Mol Aspects Med. - 2005. – issue 26(3). – p.203-19.

244. Relationship between vitamin D Receptor Gene Polymorphism and migraine without aura in Iranian population / M. Motaghi, SH Javanmard, F. Haghdoost, M. Tajadini, M. Saadatnia, L. Rafiee, A. Zandifar // BioMed Res Int. – 2013. – volume 2013. – 6 pages (published online)

245. The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis / M. Murad, K. Elamin, N. Abu Elnour, M. Elamin, A. Alkatib, M. Fatourechi, J. Almandoz, R. Mullan, M. Lane, H. Liu, P. Erwin, D. Hensrud, V. Montori // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2011. - vol. 96. – issue 10. – p. 2997-3006

246. Association of occupational activity with radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis in elderly patients of population-based

cohorts: a large-scale population-based study / S. Muraki, T. Akune, H. Oka, A. Mabuchi, Y. En-yo, M. Yoshida // Arthritis Rheum. – 2009. – issue 61. – p. 779–786

247. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis / S. Muraki, E. Dennisson, K. Jameson, BJ Boucher, T. Akune, N. Yoshimura, A. Judge, NK Arden, K. Javaid, C. Cooper // Osteoarthritis and Cartilage. – 2011. – vol.19. – issue 11. – p. 1301-1306

248. Naeem Z. Vitamin D deficiency – an ignored epidemic / Z. Naeem // Int J Health Sci. – 2010. – issue 4 (1). – p. 5-6

249. Nakamura K. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in young adult Japanese women: a cross sectional study / K. Nakamura, M. Nashimoto, K. Endoh, M. Yamamoto // Nutrition. – 2000. - issue 17. – p.921-925

250. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and season-specific correlates in Japanese adults / A. Nanri, LH Foo, K. Nakamura, A. Hori, K. Poudel-Tandukar, Y. Matsushita, T. Mizoue // J. Epidemiol. – 2011. – issue 21. – p.346–353

251. Prevalence of low serum vitamin D concentration in an urban population of elderly women in Poland / L. Napiorkowska, T. Budlewski, W. Jakubas [et al.] // Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. – 2009. – vol. 119. - #11. – p.699-702

252. Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement / AM Natri, P. Salo, T. Vikstedt, A. Palssa, M. Huttunen, MU Karkkainen, H. Salovaara, V. Piironen, J. Jakobsen, CJ Lamberg-Allardt // J. Nutr. – 2006. – issue 136. – p.123–127

253. Nawabi DH. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement / DH Nawabi, KF Chin, RW Keen, FS Haddad // J Bone Joint Surg. – 2010. – volume 92. – no.4. – p.496-499

254. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial / B. Nikooyeh, TR Neyestani, M. Farvid, H. Alavi-Majd, A. Houshiarrad, A. Kalayi, N. Shariatzadeh, A. Gharavi, S. Heravifard, N. Tayebinejad // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – issue 93. – p.764–771.

255. Norval M. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? / M. Norval, H. Wulf // The British journal of dermatology. – 2009. - issue 161 (4). – p.732–736.

256. Norman AW. Vitamin D / AW Norman, HH Henry // In: Bowman BA, Russell RM, eds. Present Knowledge in Nutrition, 9th ed. Washington DC: ILSI Press. - 2006.

257. Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review/ S. O'Donnell, A. Cranney, T. Horsley, HA Weiler, SA Atkinson, DA Hanley, DS Ooi, L. Ward, N. Barrowman, M. Fang, M. Sampson, A. Tsertsvadze, F. Yazdi // Am J Clin Nutr 2008;88:1528 –34.

258. Ohta H. Quality of life in Japanese women with postmenopausal osteoporosis treated with raloxifene and vitamin D: post hoc analysis of a postmarketing study / H. Ohta, E. Hamaya, M. Taketsuna, H. Sowa // Curr Med Res Opin. – 2015. – vol. 31(1). – p.85-94

259. O'Mahony L. The Potential Role of Vitamin D Enhanced Foods in Improving Vitamin D Status / L. O'Mahony, M. Stepien, MJ Gibney, AP Nugent, L Brennan // Nutrients. – 2011. – issue 3. – p.1023-1041

260. Nutritional status in a healthy elderly population: vitamin D / JL Omdahl, PJ Garry, LA Hunsaker, WC Hunt, JS Goodwin // Am J Clin Nutr. – 1982. – issue *36*. – p.1225–1233.

261. Seasonal changes of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels in a normal Japanese population / Y. Ono, A. Suzuki, M. Kotake, X. Zhang, K. Nishiwaki, Y. Ishiwata, S. Imamura, M. Nagata, S. Takamoto, M. Itoh // J Bone Miner Metab. – 2005. – volume 23(2). – p.147-51

262. Vitamin D deficiency in older men / E. Orwoll, C.M. Nielson, L. Marshall, L. Lambert, KF Holton, AR Hoffman, E. Barrett-Connor, JM Shikany, Tien Dam, JA Cauley // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – issue 94(4). – p.1214-22.

263. Outila, T.A. Bioavailability of vitamin D from wild edible mushrooms (Cantharellus tubaeformis) as measured with a human bioassay / TA Outila, PH Mattila, VI Piironen, CJ Lamberg-Allardt // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. - issue 69. - p.95–98

264. Park Y.K. Association of serum 25-Hydroxyvitamin D levels with markers for metabolic syndrome in the elderly: a repeated measure analysis / Y.K. Park, Y-H Lim, J.H. Kim, S. Bae, S-Y Oh, Y-C Hong / J Korean Med Sci. – 2012. – vol. 27(6). – p. 653-660.

265. Park Y.K. Dietary contributions to serum 25(OH) vitamin D levels [25(OH)D] differ in black and white adults in the United States: Results from NHANES III / YK Park, CN Barton, MS Calvo // J. Bone Miner. Res. – 2001. – issue 16. – p.F281.

266. Vitamin D status of women in the Geelong Osteoporosis Study: association with diet and casual exposure to sunlight / JA Pasco, MJ Henry, GC Nicholson, KM Sanders, MA Kotowicz // Med J Aust. – 2001. - issue 175. – p.401-405

267. Paturi, M. The National Findiet 2007 Survey / M. Paturi, H. Tapanainen, H. Reinivuo, P. Pietinen // National Public Health Institute: Helsinki, Finland. - 2008.

268. Pearce SHS. Diagnosis and management of vitamin D deficiency / SHS Pearce, TD Cheetham // Brit Med Journ. – 2010. – vol. 340. – p.142-147

269. Plaut D. Vitamin D Journal of Continuing Education Topics & Issues. – 2011. – vol. 13

270. Penniston KL. The acute and chronic toxic effects of vitamin A / KL Penniston, SA Tanumihardjo // Am J Clin Nutr. – 2006. – issue 83(2). – p.191-201.

271. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease / JL Perez-Castrillon, G. Vega, L. Abad, A. Sanz, J. Chavez, G. Hernandez, A. Duenas // Am Journ of Cardiol. – 2007. – vol. 99. – issue 7. – p. 903-905.

272. Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? / JM Pettifor // Am J Clin Nutr. – 2004. - issue 80. – p.1725S-1729S.

273. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis / M. Pfeifer, B. Begerow, HW Minne, T. Schlotthauer, M. Pospeschill, M. Scholz, AD Lazarescu, W. Pollaehne // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2001. – issue 109. – p.87-92.

274. Pfeifer M. Vitamin D and muscle function / M. Pfeifer, B. Begerow, HW Minne // Osteoporos Int. – 2002. – volume 13. – p.187–194.

275. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women / M. Pfeifer, B. Begerow, HW Minne, C. Abrams, D. Nachtigall, C. Hansen // J Bone Miner Res. – 2000. – vol. 15. – p. 1113–1118

276. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals / M. Pfeifer, B. Begerow, HW Minne, K. Suppan, A. Fahrleitner-Pammer, H. Dobnig // Osteoporos Int. – 2009. – vol. 20. – p. 315–322

277. Pietras SM. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years / SM Pietras, BK Obayan, MH Cai, MF Holick // Arch Intern Med. – 2009. – vol. 169. – p. 1806–1808

278. Plotnikoff GA. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain / GA Plotnikoff , JM Quigley // Mayo Clin Proc. – 2003. – issue 78(12). – p.1463-70.

279. 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 / P. Płudowski, E.

Karczmarewicz, M Bayer, G Carter, D Chlebna-Sokół, J Czech-Kowalska, R Dębski, T Decsi, A Dobrzańska, E Franek, P Głuszko, WB Grant, MF Holick, L Yankovskaya, J Konstantynowicz, JB Książyk, K Księżopolska-Orłowska, A Lewiński, M Litwin, S Lohner, RS Lorenc, J Lukaszkiewicz, E Marcinowska-Suchowierska, A Milewicz, W Misiorowski, M Nowicki, V Povoroznyuk, P Rozentryt, E Rudenka, Y Shoenfeld, P Socha, B Solnica, M Szalecki, M Tałałaj, S Varbiro, MA Żmijewski // Endokrynol Pol. -2013. – volume 64(4). – p.319-27.

280. Vitamin D Status in Central Europe / P. Pludowski, WB Grant, HP Bhattoa, M. Bayer, V. Povoroznyuk, E. Rudenka, H. Ramanau, S. Varbiro, A. Rudenka, R. Karczmarewicz, R. Lorenc, J. Czech-Kowalska, J. Konstantinowicz // International Journal of Endocrinology. – 2014. – vol. 2014, Article ID 589587, 12 pages (published online)

281. Prabhala A. Severe myopathy associated with vitamin D deficiency in western New York / A. Prabhala, R. Garg, P. Dandona // Arch Intern Med. - 2000. – issue 160(8). – p.1199-1203.

282. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents / R. Przybelski, S. Agrawal, D. Krueger, JA Engelke, F. Walbrun, N. Binkley // Osteoporos Int. – 2008. – vol. 19. – p. 1621–1628

283. A pilot study of vitamin D and balance characteristics in middle-aged, healthy individuals / A. Qutubuddin, DX Cifu, RA Adler, W. Carne, G. Gitchel // PM R. – 2010. – volume 2(1). – p.23-26.

284. O'Reilly SC. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability / S.C. O'Reilly, A. Jones, K.R. Muir, M. Doherty // Ann Rheum Dis. – 1998. – issue 57. - p. 588–594

285. O'Reilly SC. Occupation and knee pain: a community study / S.C. O'Reilly, K.R. Muir, M. Doherty // Osteoarthritis Cartilage. – 2000. – issue 8. - p. 78–81

286. Vitamin D and its binding protein Gc: long-term variability in peri- and postmenopausal women with and without hormone replacement therapy / L.

Rejnmark, AL Lauridsen, C. Brot, P. Vestergaard, L. Heickendorff, E. Nexo, L. Mosekilde // Scand J Clin Lab Invest. – 2006. – volume 66(3). – p.227-38.

287. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women / JB Richards, AM Valdes AM, JP Gardner JP, D. Paximadas, M. Kimura, A. Nessa, X. Lu, GL Surdulescu, R. Swaminathan, TD Spector, A. Aviv // The American journal of clinical nutrition. – 2007. – issue 86(5). – p.1420-1425.

288. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / R. Rizzoli, S. Boonen, M.-L. Brandi, O. Bruyère, C. Cooper, J.A. Kanis, J.-M. Kaufman, J.D. Ringe, G. Weryha, J.-Y. Reginster. // CMRO. – 2013. - vol. 29. – no.4. – p. 305-313.

289. Management of osteoporosis in the elderly / R. Rizzoli, O. Bruyere, J.B. Cannata-Andia, J.-P. Devogelaer, G. Lyritis, J.D. Ringe, B. Vellas, J.-Y. Reginster // Current Medical Research & Opinion. – 2009. – vol. 25. – no. 10. – p.2373-2387

290. Roberts, J.S. Vitamin D2 formation from post-harvest UV-B treatment of mushrooms (Agaricus bisporus) and retention during storage / JS Roberts, A. Teichert, TH McHugh // J. Agric. Food Chem. – 2008. – issue 56. – p.4541–4544

291. Rohde CM. All-trans retinoic acid antagonizes the action of calciferol and its active metabolite, 1,25-dihydroxycholecalciferol, in rats / CM Rohde, HF Deluca // J Nutr. – 2005. – issue 135(7). – p.1647-52.

292. Roland M. A study of the natural history of back pain, part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low back pain / M. Roland, R. Morris // Spine. – 1983. – vol. 8. – p. 141–144

293. Rudenka E. Vitamin D status among adults living in a Republic of Belarus / E. Rudenka // in Proceedings of the “Vitamin D-Minimum, Maximum, Otimum” Conference, Warsaw, Poland, October 2012.

294. Association between serum 25(OH)D concentrations and bone stress fractures in Finnish young men / JP Ruohola, I. Laaksi, T. Ylikomi, R. Haataja, VM Mattila, T. Sahi, P. Tuohimaa, H. Pihlajamaeki // J Bone Miner Res. – 2006. – issue 21(9). – p.1483-8.

295. The vitamin D and calcium consumption and bone quality in children of Lódz (Poland) at the age 9-13 years / A. Rusińska, I. Michałus, J. Karalus, J. Golec, D. Chlebna-Sokół // Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. – 2011. – issue 17(2). – p.82-7

296. Russell JA. Osteomalacic myopathy / JA Russell // Muscle Nerve. – 1994. – issue 17. – p.578–580.

297. Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: a time trade off study / G. Salkeld, I.D. Cameron, R.G. Cumming, S. Easter, J. Seymour, S.E. Kurrle, S. Quine // BMJ. – 2000. – vol. 320(7231). – p. 341-346

298. Sambrook PN. Vitamin D deficiency is common in frail institutionalised older people in northern Sydney / PN Sambrook, ID Cameron // Med J Aust. – 2002. - issue 176. – p.560

299. Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in a frail elderly population / PN Sambrook, JS Chen, LM March, ID Cameron, RG Cumming, SR Lord, J. Zochling, YY Sitoh, TC Lau, J. Schwarz, MJ Seibel // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – issue 89. – p.1572-1576.

300. Relationships between physical performance measures, age, height and body weight in healthy adults / MM Samson, IBAE Meeuwsen, A. Crowe, SA Duursma, HJJ Verhaar // Age Ageing. – 2000. – issue 29. – p.235–242.

301. Sanghi D. Role of vitamin D in osteoarthritis knee: a six month double blind, randomized, placebo control trial / D. Sanghi, RN Srivastava, S. Agarwal // Osteoarthritis Cartilage 2011. – issue 19. – p.S36.

302. Sardi B. Dropping 'D' Bomb On Cancer / B. Sardi // American Journal Clinical Nutrition. – 2006. - issue 84 (4). – p.694—7

303. Sayre RM. Darkness at noon: sunscreens and vitamin D3 / RM Sayre, JC Dowdy // Photochemistry and Photobiology. – 2007. - issue 83 (2). – p.459–63.

304. Schilling S. Epidemic vitamin D deficiency among patients in elderly care rehabilitation facility / S. Schilling // Dtsch Arztebl Int. – 2012. – issue 109 (3). – p.33-38

305. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind randomized, placebo-controlled trial / SS Schleithoff, A. Zittermann, G. Tenderich, HK Berthold, P. Stehle, R. Koerfer // Am J Clin Nutr. – 2006. – issue 83. – p.754-759.

306. Schneider DL. Vitamin D and skeletal health / DL Schneider // Curr Opin Endocrinol Diabetes. – 2006. - issue 13[6]. – p.483-490

307. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures / NM Van Schoor, M. Visser, SMF Pluijm, N. Kuchuk, JH Smit, P. Lips // Bone. – 2008. – volume 42. – p.260–266.

308. van Schoor NM. Worldwide vitamin D status / NM van Schoor, P. Lips // Best Practice and Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – p.671-680

309. Longitudinal changes and seasonal variations in serum 25-hydroxyvitamin D levels in different age groups: results of the Longitudinal Aging Study Amsterdam / N. M. Schoor, D. L. Knol, D. J. H. Deeg, F. P. A. M. N. Peters, A. C. Heijboer, P. Lips // Osteoporosis International. – 2014. – p. 1

310. Schott GD. Muscle weakness in osteomalacia / GD Schott, MR Wills // Lancet. – 1976. – issue *1*. – p.626–629.

311. Vitamin D deficiency among older women with and without disability / RD Semba, E. Garrett, BA Johnson, JM Guralnik, LP Fried // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2000. – vol. 72. – no. 6. – p.1529-1534

312. Trends in energy and nutrient intake and risk of inadequate intakes in Catalonia, Spain (1992–2003) / L. Serra-Majem, L. Ribas-Barba, G. Salvador, L. Jover, B. Raido, J. Ngo, A. Plasencia, A. // Public Health Nutr. – 2007. – issue 10. – p.1354–1367.

313. The third Italian national food consumption survey, INRAN-SCAI 2005–06—Part 1: Nutrient intakes in Italy / S. Sette, C. Le Donne, R. Piccinelli, D. Arcella, A. Turrini, C. Leclercq / Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2011. – issue 21. – p.922–932.

314. Shinchuk L. Vitamin D and rehabilitation: improving functional outcomes / L. Shinchuk, MF Holick // Nutr Clin Prac. – 2007. – issue 22(3). - p.297-304.

315. Schott G. Muscle weakness in osteomalacia / G. Schott, M. Wills // Lancet. – 1976. – issue 2. – p.626-629.

316. Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review / OP Sharma // Curr Opin Pulm Med. – 2000. – issue 6(5). – p.442-7.

317. Simpson RU. Identification of 1,25- dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle / RU Simpson, GA Thomas, AJ Arnold // J Biol Chem. - 1985. – issue 260. – p.8882-8891.

318. Smith R. Muscular weakness in osteomalacia and hyperparathyroidism / R. Smith, G. Stern // J Neurol Sci. – 1969. – issue 8. – p.511–520.

319. Does osteoporosis predispose falls? A study on obstacle avoidance and balance confidence / E. Smulders, W. van Lankveld, R. Laan, J. Duysens, V. Weerdesteyn // BMC Musculoskelet Disord. – 2011. – volume 12. – p.1

320. Spector TD. Risk factors for osteoarthritis: genetics / TD Spector, AJ MacGreghor // Osteoarthritis and Cartilage. – 2004. – volume 12(suppl.). – p.39-44

321. Fortification of orange juice with vitamin D: A novel approach for enhancing vitamin D nutritional health / V. Tangpricha, P. Koutkia, SM Rieke, TC Chen, AA Perez, MF Holick // Am. J. Clin. Nutr. – 2003. – issue 77. – p.1478–1483.

322. Tavera-Mendoza LE. Cell defenses and the sunshine vitamin / LE Tavera-Mendoza, JH White // Scientific American. - 2007.

323. Stroud ML. Vitamin D – a review / ML Stroud, S. Stilgoe, VE Stott, O. Alhabian, K. Salman // Australian Family Physician. – 2008. - issue 37 (12). – p.1002–5.

324. Tetlow LC. Expression of vitamin D receptors and matrix metalloproteinases in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes in vitro // LC Tetlow, DE Woolley // Osteoarthritis Cartilage. – 2001. – issue 9(5). – p.423-431

325. Thacher T.D., Clarke B.L. Vitamin D Insufficiency // Mayo Clin. Proc. – 2011. – Vol. 86, № 1. – P. 50–60.

326. Hypovitaminosis D in medical inpatients / MK Thomas, DM Lloyd-Jones, RI Thadhani, AC Shaw, DJ Deraska, BT Kitch, EC Vamvakas, IM Dick, RL Prince, JS Finkelstein // N Engl J Med. – 1998. - issue 338. – p.777-783.

327. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2 / HM Trang, DE Cole, LA Rubin, A. Pierratos, S. Siu, R. Vieth // Am J Clin Nutr. – 1998. – issue 68(4). – p.854-8.

328. Trivedi DP. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial / DP Trivedi, R. Doll, KT Khaw // BMJ. – 2003. – vol. 326. – p. 469

329. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2011). World Population Prospects: The 2010 Revision, Volume I: Comprehensive Tables. ST/ESA/SER.A/313

330. Bioavailability of vitamin D2 from UV-B-irradiated button mushrooms in healthy adults deficient in serum 25-hydroxyvitamin D: A randomized controlled trial / P. Urbain, F. Singler, G. Ihorst, HK Biesalski, H. Bertz // Eur. J. Clin. Nutr. – 2011. - issue 65. – p.965–971.

331. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D / Van den Berghe, D. Van Roosbroeck, P. Vanhove, PJ Wouters, L. De Pourcq, R. Bouillon // J Clin Endocrinol Metab. – 2003. – issue 88. – p.4623-4632.

332. Active Vitamin D (1,25-Dihydroxyvitamin D) and Bone Health in Middle-Aged and Elderly Men: The European Male Aging Study (EMAS) / D. Vanderschueren, SR Pye, TW O'Neill, DM Lee, I. Jans, J. Billen, E. Gielen, M. Laurent, F. Claessens, JE Adams, KA Ward, G Bartfai, FF Casanueva, JD Finn, G Forti, A. Giwercman, TS Han, IT Huhtaniemi, K. Kula, MEJ Lean, N. Pendleton, M. Punab, FCW Wu, S. Boonen // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – volume 98. – issue 3. – p.995-1005

333. Vanderwielen RPJ. Serum vitamin D concentraions among elderly people in Europe / RPJ Vanderwielen, MRH Loewik, H. van der Berg // Lancet. – 1995. - issue 346. – p.207-210

334. Vatanparast, H. Despite mandatory fortification of staple foods, vitamin D intakes of Canadian children and adults are inadequate / H. Vatanparast, MS Calvo, TJ Green, SJ Whiting // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2010. – issue 121. – p.301–303

335. Vieth R. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients / R. Vieth, S. Kimball, A. Hu, PG Walfish // Nutrition J. – 2004. – issue 3. – p.8.

336. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective / R. Vieth, H. Bischoff-Ferrari, BJ Boucher, B. Dawson-Hughes, CF Garland, R. Heaney, MF Holick, BW Hollis, C. Lamberg-Allardt, JJ McGrath, AW Norman,

R. Scragg, SJ Whiting, WC Willett, A. Zittermann // Am J Clin Nutr. – 2007. - vol. 85 no. 3. – p.860-868

337. Visser M. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength an muscle mass (sarcopenia): the longitudinal aging study Amsterdam / M. Visser, DJH Deeg, P. Lips // J Clin Endocrinol Metab. – 2003. – issue 88. – p.5766–72.

338. Wagner CL. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents / CL Wagner, FR Greer // Pediatrics. – vol. 122. – no. 5. – p.1142-1152

339. The bioavailability of vitamin D from fortified cheeses and supplements is equivalent in adults / D. Wagner, G. Sidhom, SJ Whiting, D. Rousseau, R. Vieth // J. Nutr. – 2008. – issue 138. – p.1365–1371.

340. Warner AE. Diffuse Musculoskeletal Pain Is Not Associated With Low Vitamin D Levels or Improved by Treatment With Vitamin D / AE Warner, S. Arnspiger // Journal of Clinical Rheumatology. – 2008. – vol. 14. – issue 1. – p. 12-16.

341. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons / IS Wicherts, NM van Schoor, AJ Boeke, M. Visser, DJ Deeg, J. Smit, DL Knol, P. Lips // J Clin Endocrinol Metab. – 2007. - issue 92. – p.2058-2065.

342. Willson T. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature / T. Willson, S.D. Nelson, J. Newbold, R.E. Nelson, J. LaFleur // Clin Epidemiol. – 2015. – vol.7. – p.65-76

343. Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system / MR Walters // Endocrine Rev. – 1992. – issue 13(4). – p.719-764.

344. Webb AR. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D_3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D_3 synthesis in human skin / AR Webb, L. Kline, MF Holick. // J Clin Endocrinol Metab. – 1988. – issue 67. – p.373–8.

345. Weisman Y. Vitamin D deficiency rickets and osteomalacia in Israel // Isr. Med. Assoc. J. – 2003. – Vol. 5, № 4. – P. 289–290.

346. Witzenberg TM. Cochrane Review: Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children / TM Winzenberg, S Powell, KA Shaw, G Jones // Evidence-based child health. – 2012. – vol.7. – issue 1. – p.294-386

347. Witzenberg TM. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis / TM Winzenberg, S Powell, KA Shaw, G Jones // Brit Med Journ. – 2011. – vol. 342. – p. 1-9

348. World Health Organisation Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994. – volume 843. – p.1–129.

349. Improving pork quality by feeding supranutritional concentrations of vitamin D3 / BS Wilborn, CR Kerth, WF Owsley, WR Jones, LT Frobish // J. Anim. Sci. -2004. – issue 82. – p.218–224.

350. Wolff A.E., Jones A.N., Hansen K.E. Vitamin D and musculoskeletal health // Nature Clinical Practice. – 2008. – Vol. 4, № 11. – P. 580–588.

351. Wolfson L. Strength is a major factor in balance, gait, and the occurrence of falls / L. Wolfson, J. Judge, R. Whipple, M. King // J Gerontol. – 1995. – issue 50. p.64–67.

352. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. J. Wortsman, LY Matsuoka, TC Chen, Z. Lu, MF Holick // Am J Clin Nutr. – 2003. – issue 77. – p.1342

353. Multivitamin use and telomere length in women / Q. Xu, CG Parks, LA DeRoo, RM Cawthon, DP Sandler, H. Chen // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2009. – issue 89(6). – p.1857-1863.

354. Yew KS. Disorders of bone mineral metabolism / KS Yew, PJ DeMieri // Clin Fam Pract. – 2002. – issue 4. – p.522–572.

355. Young A. Quadriceps muscle strength and fibre size during the treatment of osteomalacia / A. Young, RHT Edwards, DA Jones, DP Brenton // In: Stokes IAF, ed. Mechanical factors and the skeleton. London: Libbey. – 1981. – p.137–145.

356. Relation between vitamin D, physical performance, and disability in elderly persons / M. Zamboni, E. Zoico, P. Tosoni, A. Zivelonghi, A. Bortolani, S. Maggi, V. Di Francesco, O. Bosello // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2002. – issue 57(1). – p.M7-11.

357. Zhang Y. Epidemiology of Osteoarthritis / Y. Zhang, J.M. Jordan // Clin Geriatr Med. – 2010. – vol.26(3). – p.355-369

358. Ziambaras K. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency / K. Ziambaras, S. Dagogo-Jack // West J Med. – 1997. – issue 167. – p.435–439.

359. Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Fractures in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement *http://annals.org/article.aspx?articleid=1655858#Abstract*

Додаток А

Список хворих

№ п/п	Прізвище	Ім'я	По-батькові	№ іст. х-би
1	2	3	4	5
1	Абелева	Оксана	Юрьевна	61950
2	Абраимова	Людмила	Петровна	53839
3	Авраменко	Петр	Данилович	59650
4	Акперова	Людмила	Николаевна	60925
5	Александрова	Галина	Филипповна	53943
6	Алехина	Валентина	Анатольевна	37629
7	Анголенко	Ольга	Прокоповна	59853
8	Андрийко	Александр	Апанасович	58904
9	Андрияшик	Ольга	Семеновна	38593
10	Андрющенко	Тамара	Тимофеевна	61958
11	Анисимова	Маргарита	Николаевна	58405
12	Анишина	Людмила	Михайловна	62143
13	Аношкина	Вера	Васильевна	57785
14	Антоненко	Валентина	Владимировна	62402
15	Антонова	Виктория	Петровна	59608
16	Антонюк	Нина	Васильевна	49187
17	Арнаутова	Людмила	Алексеевна	49187
18	Атамась	Тамара	Ивановна	59204
19	Бабакулов	Шариф	Хидят	46703
20	Бабийчук	Светлана	Константиновна	57855
21	Бабич	Надежда	Тихоновна	43088
22	Бабич	Валентина	Васильевна	57801
23	Бабичева	Оксана	Ивановна	61440
24	Бабокулов	Шариф	Хдаятович	61954
25	Багрий	Галина	Герасимовна	61726
26	Бадзюх	Ольга	Ивановна	60791
27	Байова	Нина	Михайловна	57865
28	Банник	Валентина	Архиповна	58385
29	Барашкова	Людмила	Сергеевна	56586
30	Барбалюк	Вера	Антоновна	59180
31	Бартошик	Галина	Дмитриевна	50920
32	Баскакова	Надежда	Ивановна	61172
33	Батечко	Валентина	Арсентьевна	52646
34	Батюк	Ольга	Григорьевна	37312
35	Бачинская	Надежда	Степановна	49139

1	2	3	4	5
36	Баша	Лидия	Владимировна	48553
37	Бащенко	Надежда	Ивановна	57870
38	Беженуца	Владимир	Павлович	37312
39	Безверхая	Инна	Степановна	44084
40	Безносюк	Федор	Иванович	42539
41	Безродная	Зинаида	Ивановна	49291
42	Белей	Любовь	Романовна	57496
43	Белец	Раиса	Абрамовна	12153
44	Белобров	Борис	Пилипович	52372
45	Белых	Надежда	Ефремовна	55385
46	Березня	Аглая	Федоровна	56475
47	Бернадская	Янина	Иосиповна	56491
48	Беседина	Лилия	Абрамовна	55771
49	Беспятчук	Иван	Григорьевич	62478
50	Беттер	Степан	Стеанович	55116
51	Бибик	Екатерина	Егоровна	7539
52	Билан	Валентина	Алексеевна	59324
53	Билан	Наталья	Ивановна	56670
54	Биланюк	Николай	Степанович	55420
55	Билошицкая	Мария	Максимовна	58814
56	Билюшова	Любовь	Юхимовна	61334
57	Биттнер	Александр	Николаевич	58172
58	Бицюк	Владимир	Сергеевич	56812
59	Биш	Лариса	Владимировна	59955
60	Бобин	Борис	Алексеевич	61225
61	Бобровникова	Галина	Ивановна	59816
62	Бобровская	Алевтина	Ивановна	61168
63	Богданова	Алина	Олеговна	61576
64	Богомоц	Валентина	Ивановна	50364
65	Богуч	Галина	Григорьевна	61450
66	Божер	Иссаак	Борисович	49320
67	Бойко	Вера	Николаевна	56642
68	Бойко	Петр	Егорович	60926
69	Бойко	Надежда	Николаевна	60927
70	Бойко	Владимир	Ильич	61335
71	Бойко	Галина	Иосиповна	62148
72	Бойчук	Надежда	Викторовна	55258
73	Бойчук	Светлана	Михайловна	55828
74	Болотова	Анна	Николаевна	56009

1	2	3	4	5
75	Болтачева	Тамара	Александровна	56206
76	Бондарева	Елена	Иосиповна	61043
77	Бондаренко	Мария	Николаевна	57220
78	Бондарчук	Людмила	Николевна	55898
79	Бондарчук	Василий	Петрович	57312
80	Бондарь	Владислав	Игоревич	272
81	Бондарь	Татьяна	Малаховна	282
82	Бондарь	Валентина	Михайловна	53861
83	Бондарь	Иван	Павлович	61846
84	Бондарь	Борис	Павлович	58251
85	Бондрь	Василий	Федотович	136
86	Бордикова	Людмила	Степановна	50864
87	Боримская	Тамара	Степановна	56426
88	Борисенко	Лидия	Максимовна	62186
89	Борисова	Тамара	Ивановна	57629
90	Боряк	Геннадий	Владимирович	56117
91	Боярина	Фаина	Витальевна	57341
92	Бояринова	Нина	Петровна	54218
93	Брагина	Валентина	Семеновна	43237
94	Бражник	Анастасия	Викторовна	51830
95	Бредюк	Любовь	Павловна	55770
96	Бржезицкая	Валентина	Андреевна	59306
97	Бриль	Елена	Дмитриевна	45967
98	Бриус	Мария	Степановна	55663
99	Бровкова	Людмила	Лукяновна	57854
100	Бровченко	Евгения	Ивановна	28612
101	Бродецкая	Ирина	Константиновна	59224
102	Бродская	Людмила	Васильевна	61366
103	Брянская	Светлана	Серафимовна	11241
104	Бугайчук	Мария	Ивановна	57264
105	Будик	Анна	Алексеевна	62313
106	Будько	Мария	Федоровна	59013
107	Бузунова	Надежда	Федоровна	61147
108	Буйденко	Антонина	Дмитриевна	56428
109	Булавчик	Нина	Николаевна	38562А
110	Булах	Нина	Ивановна	62053
111	Булигина	Тамила	Ивановна	45847
112	Булыга	Лариса	Ивановна	57379
113	Бурковская	Валентина	Андреевна	49499

1	2	3	4	5
114	Бурковский	Валентин	Геннадиевич	54208
115	Бурлака	Мария	Тихоновна	59903
116	Бурлакова	Светлана	Ивановна	61054
117	Бурлука	Лидия	Николаевна	57536
118	Бурова	Наталья	Михайловна	56808
119	Бурулина	Зинаида	Дмитриевна	40186
120	Бурчок	Валентина	Платоновна	9905
121	Буряк	Раиса	Алексеевна	59305
122	Бутко	Юрий	Иванович	34257
123	Бутко	Людмила	Васильевна	56389
124	Бутковская	Галина	Алексеевна	58105
125	Буханевич	Иван	Алексеевич	43199
126	Буянов	Егор	Владимирович	61671
127	Быков	Олег	Борисович	55857
128	Быстрицкая	Марина	Анатольевна	496
129	Валентий	Иван	Ильич	55265
130	Валовой	Игорь	Петрович	62483
131	Валявская	Галина	Ивановна	54733
132	Василенко	Валентина	Дмитриевна	41453
133	Василенко	Андрей	Андронович	60597
134	Василенко	Николай	Васильевич	61057
135	Васильев	Вячеслав	Владимирович	62294
136	Васильева	Клавдия	Адамовна	50600
137	Васильева	Антонина	Андреевна	57906
138	Васильева	Людмила	Дмитриевна	61378
139	Васина	Людмила	Марьяновна	55245
140	Вдовина	Елена	Андреевна	60808
141	Векслер	Нина	Сергеевна	62066
142	Величко	Татьяна	Васильевна	57842
143	Верба	Лидия	Георгиевна	57472
144	Вербняк	Раиса	Михайловна	59001
145	Вергулесова	Нина	Юхимовна	58949
146	Веремиенко	Надежда	Ивановна	62263
147	Вересенко	Евдокия	Семеновна	58452
148	Веретенникова	Людмила	Михайловна	477
149	Веретинская	Надежда	Яковлевна	55867
150	Верещак	Лидия	Рудольфовна	56832
151	Вержиковская	Нина	Васильевна	61291
152	Вернигора	Надежда	Денисовна	50915

1	2	3	4	5
153	Верхалевская	Иннеса	Геннадиевна	58736
154	Весочин	Анотолий	Павлович	42345
155	Вет	Яков	Александрович	62503
156	Ветров	Анатолий	Григорьевич	37177
157	Винник	Юрий	Николаевич	50297
158	Виноградова	Нина	Ивановна	36469
159	Витер	Игорь	Анатольевич	59974
160	Витюк	Валентина	Павловна	48836
161	Владимирова	Людмила	Владимировна	59079
162	Власенко	Галина	Николаевна	53573
163	Вовк	Анна	Михайловна	58936
164	Войтенко	Валентин	Никитович	56196
165	Войтко	Ольга	Антоновна	48326
166	Войткова	Лидия	Ивановна	374
167	Войцеховская	Ирина	Аркадиевна	56315
168	Волкова	Любов	Николаевна	54480
169	Волкова	Валентина	Григорьевна	60341
170	Волошина	Наталья	Григорьевна	62075
171	Волощенко	Зинаида	Леонидовна	59371
172	Воробьева	Антонина	Тихоновна	7057
173	Ворона	Ольга	Юхимовна	60377
174	Ворона	Галина	Леонидовна	61201
175	Воронина	Валентина	Дмитриевна	55910
176	Воронина	Елена	Васильевна	60963
177	Воронова	Ирина	Сергеевна	61577
178	Выповская	Любовь	Яковлевна	56551
179	Высоцкая	Людмила	Арсентьевна	55965
180	Габигер	Анна	Григорьевна	52548
181	Гавриленко	Надежда	Степановна	55701
182	Гавриш	Нина	Антоновна	50474
183	Гаврюш	Мария	Даниловна	59545
184	Гаврюшенко	Лидия	Николаевна	49353
185	Гаевская	Валентина	Николаевна	56095
186	Гайдай	Владимир	Николаевич	59343
187	Галайчук	Олег	Георгиевич	55117
188	Галюк	Сергей	Анатольевич	55761
189	Ган	Олег	Владимирович	50406
190	Гандзий	Григорий	Дмитриевич	58368
191	Ганзюк	Евдокия	Федоровна	60168

1	2	3	4	5
192	Геденко	Наталья	Георгиевна	46478
193	Герасименко	Надежда	Петровна	288
194	Герасименко	Валентина	Михайловна	62003
195	Геращенко	Ольга	Алексееевна	59350
196	Герговская	Елена	Федоровна	58876
197	Гибало	Виталий	Дементиевич	94
198	Гинкул	Наталья	Петровна	59413
199	Гирилишына	Альвина	Тимофеевна	62180
200	Гладун	Григорий	Николаевич	61370
201	Гладченко	Вера	Павловна	55961
202	Глиняная	Елена	Васильевна	52101
203	Глушко	Татьяна	Семеновна	56425
204	Гнатюк	Екатерина	Витальевна	55346
205	Голец	Галина	Максимовна	55173
206	Голзинская	Лидия	Алексеевна	26859
207	Головко	Просковя	Григорьевна	58601
208	Голомб	Юдель	Рахмилевич	49305
209	Голуб	Наталья	Петровна	59307
210	Голубева	Наталья	Николаевна	61392
211	Голубенко	Любовь	Семеновна	135
212	Голышев	Леонид	Иванович	50028
213	Гончарова	Лилия	Викторовна	58857
214	Гончарук	Нина	Ивановна	61220
215	Гопко	Лариса	Владимировна	50737
216	Горбунова	Римма	Михайловна	50581
217	Гордина	Нина	Васильевна	61369
218	Горецкая	Ольга	Ивановна	61909
219	Горохова	Раиса	Васильевна	61170
220	Грабарева	Людмила	Леонидовна	62296
221	Грагеров	Исаак	Петрович	36907
222	Грач	Валентина	Михайловна	59654
223	Гребенникова	Галина	Владимировна	61560
224	Гребеншикова	Прасковья	Ивановна	61472
225	Гребень	Нина	Игнатьевна	50745
226	Гресь	Василий	Андреевич	59441
227	Гречановская	Инна	Антоновна	58338
228	Гречко	Галина	Павловна	57193
229	Грешникова	Мирра	Алексеева	46498
230	Гриб	Михаил	Михайлович	61604

1	2	3	4	5
231	Григоренко	Тамара	Анатольевна	49601
232	Григорьев	Владимир	Григорьевич	60269
233	Григорьева	Наталья	Викторовна	41978
234	Григорьева	Валентина	Константиновна	54613
235	Гриневич	Любовь	Павловна	59188
236	Гринчий	Валентина	Григорьевна	53812
237	Гришина	Екатерина	Петровна	56590
238	Гришук	Ольга	Апанасовна	57284
239	Грищенко	Онила	Степановна	31049
240	Грищенко	Надежда	Павловна	55737
241	Грубешук	Раиса	Александровна	56006
242	Грушак	Николай	Павлович	61124
243	Губанова	Любовь	Алексеевна	62417
244	Губарь	Галина	Григорьевна	56212
245	Гулая	Галина	Александровна	56720
246	Гунько	Валентина	Николаевна	56682
247	Гупало	Людмила	Леонидовна	60906
248	Гура	Людмила	Ивановна	37042
249	Гуреева	Валентина	Егоровна	58584
250	Гуртовый	Николай	Маркович	48053
251	Гусева	Анна	Никифоровна	321
252	Гусина	Валентина	Васильевна	55687
253	Гу-Хао-Цай	Валентина	Владимировна	55744
254	Гученко	Галина	Васильевна	53537
255	Давыденко	София	Кириловна	51291
256	Далюк	Нина	Антоновна	57878
257	Даниленко	Александр	Николаевич	55750
258	Данилова	Людмила	Яковлевна	43065
259	Данько	Елена	Владимировна	45071
260	Дашкевич	Валентина	Федоровна	55288
261	Дашкова	Евгения	Дмитриевна	55489
262	Девятова	София	Ивановна	399
263	Дембицкая	Людмила	Ивановна	50681
264	Демидкина	Марианна	Дмитриевна	57383
265	Демина	Степанида	Никитична	59406
266	Демовская	Мария	Михайловна	59991
267	Демовский	Валерий	Иосипович	61566
268	Демченко	Мария	Евдокимовна	61557
269	Демчукова	Мария	Николаевна	58376

1	2	3	4	5
270	Денисенко	София	Карповна	55997
271	Денисенко	Людмила	Николаевна	58657
272	Денисов	Николай	Николаевич	61236
273	Денисюк	Надежда	Борисовна	62020
274	Депадель	Татьяна	Александровна	282
275	Дерий	Анатолий	Васильевич	62397
276	Дерикит	Ростислав	Владимирович	55201
277	Джера	Людмила	Авраамовна	53766
278	Дзедзинская	Евгения	Вениаминовна	48013
279	Дзерович	Наталья	Ивановна	56851
280	Дзюбинский	Петр	Алексеевич	57119
281	Диденко	Михаил	Прокопович	58207
282	Дмитренко	Ирина	Геннадиевна	62231
283	Довбня	Анна	Александровна	59668
284	Довгай	Ольга	Антоновна	62648
285	Доронин	Аркадий	Андреевич	57867
286	Дорошенко	Людмила	Николаевна	55266
287	Драган	Галина	Демидовна	27732
288	Драпогуз	Екатерина	Андреевна	61906
289	Дробишевская	Анна	Кузминична	58484
290	Дроздова	Наталья	Николаевна	58167
291	Дроцюк	Ольга	Николаевна	50269
292	Друкарь	Анна	Онисимовна	61941
293	Дубровина	Любовь	Андреевна	52971
294	Дудка	Любовь	Николаевна	55725
295	Дудник	Светлана	Михайловна	43588
296	Дудченко	Вера	Григорьевна	40461
297	Духина	Любовь	Григорьевна	49226
298	Духота	Екатерина	Васильевна	45173
299	Душко	Алла	Николаевна	50244
300	Дыкун	Николай	Николаевич	58707
301	Дышлюк	Валентина	Дмитриевна	49164
302	Дьяченко	Лилия	Николаевна	48350
303	Дячук	Елена	Васильевна	338
304	Евсикова	Наталья	Сергеевна	61481
305	Елконин	Анатолий	Михайлович	34213
306	Емельяненко	Евгения	Федоровна	58188
307	Епанча	Валентина	Семеновна	62312
308	Ерзикова	Юлия	Станиславовна	56017

1	2	3	4	5
309	Ермакова	Надежда	Григорьевна	547
310	Ефименко	Наталья	Александровна	58089
311	Жданова	Галина	Автономовна	56507
312	Железняк	Светлана	Гурьевна	61637
313	Жирнова	Мария	Савовна	56195
314	Житник	Лидия	Дмитриевна	62142
315	Жлоба	Мария	Ананивна	57852
316	Жук	Ольга	Васильевна	41269
317	Жураускас	Лена	Васильевна	21999
318	Жураускас	София	Эдуардовна	59733
319	Журенко	Екатерина	Вадимовна	53224
320	Журова	Мария	Васильевна	476
321	Заболотная	Мария	Григорьевна	58941
322	Заборская	Вера	Михайловна	37275
323	Завада	Любовь	Васильевна	59404
324	Завгородня	Екатерина	Николаевна	59691
325	Загарий	Мария	Ильинична	59229
326	Загинай	Виктор	Васильевич	60980
327	Загорний	Николай	Михайлович	55218
328	Загородний	Владимир	Васильевич	58391
329	Зайковский	Вячеслав	Евгеньевич	59737
330	Зайцев	Виктор	Никифорович	53422
331	Зайцева	Ольга	Владимировна	44384
332	Зайцева	Лариса	Яковлевна	58453
333	Закревская	Елена	Ивановна	58036
334	Запорожец	Таисия	Евгеньевна	59922
335	Заряда	Анисия	Федоровна	47122
336	Захария	Екатерина	Андреевна	4697
337	Захарченко	Анна	Дмитриевна	49746
338	Захарченко	Григорий	Иванович	58580
339	Заярная	Антонина	Васильевна	55367
340	Зварич	Наталья	Валентиновна	62502
341	Зикина	Нина	Васильевна	61531
342	Зимовченко	Вера	Андреевна	59538
343	Зимогляд	Людмила	Ивановна	62004
344	Зиненко	Зинаида	Ивановна	62223
345	Зинченко	Любовь	Ильинична	55958
346	Зинченко	Петр	Тимофеевич	62077
347	Зозуля	Валентина	Ивановна	58810

1	2	3	4	5
348	Зоря	Клавдия	Павловна	61922
349	Зубко	Валентина	Васильевна	54237
350	Зубко	Инна	Борисовна	62353
351	Зубкова	Людмила	Никифоровна	62128
352	Зуева	Зоя	Васильевна	485
353	Зузик	Вера	Ивановна	58076
354	Зюзькина	Зоя	Ивановна	56847
355	Иваненко	Борис	Никифорович	58062
356	Иванец	Светлана	Григорьевна	59279
357	Иванец	Любовь	Геннадиевна	60053
358	Иванова	Валентина	Дмитриевна	48432
359	Иванова	Нина	Сергеевна	57925
360	Иванова	Татьяна	Викторовна	61171
361	Иванцова	Мария	Николаевна	34262
362	Иванюк	Тамила	Анатольевна	55103
363	Ивасенко	Александр	Васильевич	59337
364	Ивах	Анна	Петровна	59015
365	Иващенко	Марина	Ивановна	56525
366	Иващенко	Светлана	Павловна	58474
367	Ивчук	Мария	Васильевна	56047
368	Идельсон	Валерий	Иосифович	55883
369	Ильина	Раиса	Мефодиевна	61232
370	Ильченко	Зинаида	Ивановна	54142
371	Ильченко	Мария	Кузьминична	59532
372	Иосифов	Анатолий	Владимирович	61098
373	Исайкина	Александра	Петровна	49683
374	Исламов	Вадим	Фетирянович	59083
375	Истомина	Людмила	Анатольевна	51628
376	Ищенко	Анна	Петровна	30403
377	Ищенко	Анастасия	Гавриловна	55801
378	Ищенко	Ульяна	Ивановна	58938
379	Ищенко	Татьяна	Петровна	62434
380	Кабаков	Геннадий	Николаевич	56028
381	Кабан	Любовь	Алексеевна	61548
382	Кагальная	Мария	Ивановна	57457
383	Казьмина	Наталья	Борисовна	54026
384	Калашникова	Анна	Тимофеевна	48464
385	Каледнюк	Ольга	Потаповна	57958
386	Кальницкий	Василий	Иванович	57640

1	2	3	4	5
387	Каменецкая	Надежда	Андреевна	61197
388	Канилова	Мария	Петровна	58387
389	Каравай	Ася	Петровна	58086
390	Караводина	Варвара	Трохимовна	59794
391	Карапузова	Надежда	Антоновна	59331
392	Карасева	Лилиан	Николевна	56069
393	Карбань	Зинаида	Николаевна	60044
394	Карелина	Евгения	Петровна	21056
395	Кармаш	Зинаида	Михайловна	56175
396	Карпенко	Людмила	Владимировна	44492
397	Карпенко	Светлана	Петровна	60899
398	Карпина	Иван	Владимирович	550
399	Карпова	Ольга	Ивановна	61910
400	Карпухина	Валентина	Иосиповна	57732
401	Карташова	Галина	Алексеевна	55869
402	Касьянов	Валентин	Васильевич	61100
403	Каукенайте	Ванда	Адольфовна	55008
404	Кац	Татьяна	Яковлевна	55743
405	Кваша	Людмила	Петровна	61088
406	Кепко	Ольга	Васильевна	49022
407	Кикоть	Тамара	Ивановна	61907
408	Кириенко	Раиса	Васильевна	62412
409	Кирик	Анастасия	Стефановна	44378
410	Кириленко	Лидия	Ивановна	58033
411	Кириленко	Ольга	Дмитриевна	62050
412	Кириченко	Людмила	Федоровна	56152
413	Кириченко	Ольга	Григорьевна	47864
414	Киру	Мария	Степановна	57030
415	Кирчев	Георгий	Степанович	61843
416	Киселев	Валерий	Николаевич	61103
417	Киселева	Ольга	Фадеевна	47042
418	Кислицкая	Ирина	Викторовна	56007
419	Кистерская	Галина	Васильевна	62126
420	Кихно	Валентина	Ивановна	58189
421	Клевцова	Людмила	Андреевна	61943
422	Клименко	Анна	Матвеевна	49108
423	Клименко	Наталья	Петровна	61044
424	Клименко	Павлина	Ивановна	61411
425	Клименко	Владимир	Иосипович	62379

1	2	3	4	5
426	Климентовская	Виктория	Ивановна	55572
427	Клин	Екатерина	Александровна	54041
428	Клин	Лилия	Владимировна	61419
429	Клокарь	Вера	Григорьевна	57812
430	Клюка	Лидия	Хомовна	57664
431	Клюско	Валентина	Васильевна	12483
432	Ключан	Алексей	Алексеевич	55764
433	Ковалев	Владимир	Иванович	61639
434	Ковалева	Лариса	Ильивна	56580
435	Ковалева	Людмила	Федоровна	57734
436	Ковалева	Людмила	Федоровна	57734
437	Ковалева	Елена	Ивановна	61775
438	Коваленко	Вера	Ивановна	56830
439	Коваленко	Нелли	Петровна	57313
440	Коваленко	Ольга	Владимировна	60953
441	Коваль	Ольга	Николаевна	61385
442	Ковальчук	Петр	Владимирович	62619
443	Ковбаснюк	Василий	Васильевич	59444
444	Коверсун	Тамара	Максимовна	62185
445	Ковтун	Людмила	Георгиевна	58107
446	Ковтун	Алла	Гавриловна	58386
447	Ковтун	Лидия	Ивановна	61277
448	Ковтуненко	Тамара	Васильевна	127
449	Козак	Елена	Георгиевна	61734
450	Козак	Николай	Андреевич	62439
451	Козелецкая	Инна	Николаевна	55130
452	Козерацкий	Олег	Викторович	54313
453	Козицкая	Светлана	Викторовна	56801
454	Козлова	Анна	Станиславовна	59879
455	Козлюк	Анатолий	Степанович	56620
456	Козорец	Луиза	Федоровна	58043
457	Козулина	Майя	Борисовна	58206
458	Козырева	Тамара	Егоровна	55718
459	Козятник	Валентина	Васильевна	55056
460	Колесникова	Ирина	Владимировна	58240
461	Колесова	Людмила	Сергеевна	58426
462	Колода	Татьяна	Викторовна	75
463	Колодченко	Василий	Павлович	10545
464	Коломиец	Екатерина	Антоновна	53818

1	2	3	4	5
465	Колотовская	Надежда	Николаевна	61019
466	Колотуша	Бронислава	Ивановна	34594
467	Колядницкая	Аделия	Ивановна	57630
468	Комаревич	Ольга	Пилиповна	58577
469	Комарова	Татьяна	Николаевна	61853
470	Комисар	Неля	Романовна	59869
471	Компанец	Анатолий	Григорьевич	59039
472	Кондрацкая	Таисия	Георгиевна	55727
473	Коновал	Зулейха	Заатовна	59857
474	Коноваленко	Тамара	Филиповна	49698
475	Коноваленко	Лидия	Никитична	59648
476	Кононенко	Людмила	Андреевна	58045
477	Кононенко	Мария	Федоровна	59357
478	Копишынская	Раиса	Ивановна	58096
479	Копцева	Валентина	Михайловна	58060
480	Копыловский	Владимир	Тихонович	56617
481	Копышева	Зинаида	Ивановна	62275
482	Копышинская	Раиса	Ивановна	58098
483	Коренева	Елена	Иосиповна	55553
484	Корень	Алла	Анатольевна	57747
485	Корецкий	Николай	Семенович	49008
486	Корнейко	Лилия	Валерьевна	51027
487	Корнейчук	Василий	Антонович	145
488	Коробенко	Иван	Васильевич	50414
489	Королева	Валентина	Николаевна	57143
490	Короленко	Зоя	Федоровна	20344
491	Король	Вера	Антоновна	54025
492	Король	Лидия	Никитична	54414
493	Король	Галина	Григорьевна	59014
494	Король	Любовь	Емельяновна	59904
495	Короткина	Зинаида	Ивановна	58451
496	Корченюк	Иванна	Яковлевна	57510
497	Костенко	Любовь	Викторовна	61649
498	Костенюк	Елена	Степановна	58080
499	Кострова	Лариса	Александровна	50730
500	Костышина	Нина	Тимофеевна	57829
501	Костюкова	Мария	Николаевна	43762
502	Костюченко	Александра	Михайловна	61133
503	Косьянова	Людмила	Тимофеевна	57779

1	2	3	4	5
504	Косюк	Владимир	Мифодиевич	55118
505	Косян	Галина	Сергеевна	28160
506	Котлярская	Тамара	Михайловна	56567
507	Котлярский	Георгий	Николаевич	56568
508	Кошевой	Павел	Гаврилович	55335
509	Кравец	Наталья	Вениаминовна	55008
510	Кравец	Вера	Терентьевна	56133
511	Кравцова	Зоя	Алексеевна	49865
512	Кравченко	Анна	Ивановна	50291
513	Кравченко	Зинаида	Демьяновна	57271
514	Кравчук	Вера	Михайловна	47596
515	Красавина	Светлана	Андреевна	55702
516	Красий	Маргарита	Николаевна	51886
517	Красносельская	Анна	Сергеевна	61528
518	Красюк	Ольга	Николаевна	55300
519	Крекотень	Виктор	Владимирович	58433
520	Кременчуцкая	Валентина	Васильевна	58254
521	Кривель	Елена	Зорьковна	55491
522	Кривенко	Мария	Ефимовна	44892
523	Кривко	Тамара	Ивановна	59440
524	Криворучко	Елизавета	Петровна	32446
525	Кривошея	Елена	Федоровна	62287
526	Криксунова	Лилия	Ароновна	37040
527	Крикунова	Лариса	Владимировна	59854
528	Крисс	Иарна	Хайлимовна	36908
529	Кришталь	Николай	Васильевич	57381
530	Кроль	Галина	Васильевна	51820
531	Крочак	Святослава	Петровна	58847
532	Крыжановская	Тамара	Васильевна	55397
533	Крысинский	Александр	Петрович	54812
534	Кудина	Татьяна	Федоровна	59275
535	Кудинова	Елена	Романовна	46111
536	Кудрявцева	Людмила	Владимировна	62561
537	Кузина	Вера	Ивановна	55783
538	Кузнецова	Неля	Федоровна	55868
539	Кузьменко	Галина	Васильевна	47264
540	Кузьменко	Александра	Федоровна	58037
541	Кузьмина	Лидия	Пилиповна	58099
542	Кузьминская	Ольга	Михайловна	61700

1	2	3	4	5
543	Кукенко	Мария	Яковлевна	55639
544	Кулеша	Любовь	Васильевна	61000
545	Куликова	Карелия	Васильевна	51371
546	Кульчицкий	Олег	Константинович	50448
547	Курбатская	Елена	Ивановна	29940
548	Куриленко	Валентина	Ивановна	57917
549	Куц	Вера	Станиславовна	58744
550	Куценко	Анна	Антоновна	54199
551	Куценко	Светлана	Николаевна	59607
552	Кучер	Тамара	Федоровна	55998
553	Кучеренко	Галина	Викторовна	59319
554	Кучма	Наталья	Ивановна	58322
555	Кушнерова	Валентина	Михайловна	62225
556	Кушнир	Лариса	Васильевна	57215
557	Кущ	Нина	Даниловна	42936
558	Кущенко	Ольга	Антоновна	55818
559	Лагода	Екатерина	Терентьевна	21021
560	Лагодная	Екатерина	Герасимовна	21021
561	Лазебник	Владимир	Николаевич	59749
562	Лазоришинец	Юлия	Михайловна	50294
563	Лебедева	Татьяна	Владимировна	58020
564	Лебединец	Лидия	Степановна	61880
565	Лебедько	Мария	Семеновна	14701
566	Лебо	Дора	Григорьевна	62535
567	Левитина	Эльвира	Равиновна	49249
568	Левченко	Надежда	Дмитриевна	45021
569	Левшинова	Жанна	Васильевна	59577
570	Лемещак	Елена	Кондратьевна	48963
571	Лендел	Оксана	Михайловна	59144
572	Леоненко	Антонина	Ивановна	55646
573	Лечуга	Иннеса	Кареосиевна	57448
574	Либич	Маттас		56121
575	Линник	Мария	Кириловна	51113
576	Линник	Леонид	Иванович	57828
577	Липинская	Раиса	Михайловна	57738
578	Липко	Галина	Александровна	61786
579	Литвиненко	Наталья	Михайловна	41343
580	Литвиненко	Людмила	Владимировна	49055
581	Литвиненко	Мария	Михайловна	55203

1	2	3	4	5
582	Литвиненко	Валентина	Павловна	58006
583	Литвинюк	Татьяна	Ивановна	58963
584	Литовкина	Ольга	Григорьевна	58515
585	Литюга	Татьяна	Михайловна	60964
586	Лихоед	Елена	Пилиповна	58075
587	Личук	Вера	Владимировна	45617
588	Лишевская	Тамара	Андреевна	54167
589	Лищенко	Ольга	Станиславовна	58403
590	Лобкина	Людмила	Александровна	61652
591	Логосько	Людмила	Александровна	59855
592	Лозоварчук	Вера	Ивановна	57393
593	Лойко	Мария	Ивановна	57947
594	Ломач	Раиса	Леонтиевна	57606
595	Лопина	Юлия	Анатольевна	56811
596	Лоренс	Ядвига	Сигизмундовна	60727
597	Лотошников	Александр	Макарович	53747
598	Луговец	Галина	Афанасьевна	55392
599	Лукин	Сергей	Николаевич	57449
600	Лукьяненко	Анна	Ивановна	59247
601	Лутацкая	Лариса	Петровна	61042
602	Лысакова	Неонила	Пантелеевна	46898
603	Лыскова	Клавдия	Ивановна	49085
604	Любченко	Сергей	Николаевич	58166
605	Лятичевская	Мария	Федоровна	35833
606	Магера	Надежда	Тимофеевна	48061
607	Магера	Иван	Васильевич	56490
608	Маглич	Галина	Васильевна	55240
609	Мадоян	Гоар	Александровна	51807
610	Мажуга	Раиса	Андреевна	56042
611	Мазепа	Татьяна	Ивановна	58964
612	Мазна	Оксана	Николаевна	433
613	Мазный	Александр	Николаевич	56619
614	Майборода	Светлана	Анатольевна	57384
615	Майло	Алевтина	Дмитриевна	55465
616	Майоров	Борис	Петрович	40398
617	Макарченко	Оксана	Дмитриевна	55672
618	Максименко	Валентина	Ивановна	55198
619	Максименко	Светлана	Владимировна	55863
620	Малахов	Яков	Семенович	57910

1	2	3	4	5
621	Малахов	Владислав	Яковлевич	57919
622	Малая	Улита	Антоновна	62061
623	Малигон	Нина	Ивановна	49967
624	Малюга	Станислав	Григорьевич	59038
625	Мамалат	Ольга	Евгеньевна	55513
626	Мамаян	Асрат	Давремовна	59000
627	Мандриевская	Мария	Антоновна	54215
628	Манилова	Раиса	Дмитриевна	56362
629	Маноха	Наталья	Александровна	47393
630	Манюк	Екатерина	Владимировна	54922
631	Мариков	Валерий	Николаеич	54239
632	Маринич	Татьяна	Ивановна	58908
633	Маркус	Флора	Петровна	50257
634	Мартинюк	Валентина	Яковлевна	55156
635	Марунько	Екатерина	Ивановна	55185
636	Марусенко	Елена	Васильевна	56965
637	Марченко	Елена	Федоровна	47089
638	Марченко	Татьяна	Петровна	50705
639	Марченко	Валентина	Ивановна	56589
640	Марченко	Алла	Андреевна	61132
641	Марчук	Алла	Михайловна	58664
642	Марчук	Екатерина	Петровна	59248
643	Масляна	Орися	Петровна	61349
644	Матвеева	Наталья	Петровна	47064
645	Матвеенко	София	Григорьевна	56242
646	Матвиенко	Петр	Прохорович	49213
647	Матвиец	Ксения	Анатольевна	50625
648	Махлай	Зоя	Васильевна	57775
649	Маценко	Анна	Терентьевна	58937
650	Мацола	Людмила	Григоровна	62326
651	Машталер	Вера	Павловна	49863
652	Медведева	Виктория	Владимировна	54674
653	Медвецкая	Маргарита	Викторовна	62519
654	Медвидь	Мария	Миайловна	57844
655	Мелешко	Маргарита	Александровна	57892
656	Мельник	Светлана	Анатольевна	39017
657	Мельникова	Клавдия	Ивановна	61774
658	Мельниченко	Наталья	Ивановна	59560
659	Мельниченко	Софья	Андреевна	60942

1	2	3	4	5
660	Мельниченко	Людмила	Ивановна	61275
661	Мельничук	Лидия	Прокофьевна	57375
662	Ментковская	Тамара	Климентиевна	59194
663	Мешкова	Людмила	Григорьевна	43519
664	Мигован	Светлана	Андреевна	142
665	Микотин	Сергей	Иванович	56183
666	Микош	Тамара	Ивановна	57749
667	Милевская	Тамара	Владимировна	59937
668	Минеева	Елена	Ивановна	54795
669	Минченко	Ольга	Алексеевна	97
670	Минюра	Анна	Федоровна	58266
671	Мироненко	Татьяна	Игоревна	61270
672	Миронов	Николай	Сергеевич	49818
673	Миронюк	Елеонора	Ивановна	56444
674	Мирошниченко	Вера	Евгеньевна	55747
675	Мисниченко	Мария	Никитична	54413
676	Митропольская	Виктория	Михайловна	60028
677	Михайлов	Валерий	Николаевич	59446
678	Михальская	Наталья	Викторовна	18284
679	Мищенко	Светлана	Алексеевна	58595
680	Мозжугина	Татьяна	Георгиевна	22171
681	Моисеев	Виктор	Константинович	56937
682	Моисеева	Людмила	Мартиновна	57137
683	Мокрая	Валентина	Николаевна	55638
684	Молодковец	Мария	Петровна	57102
685	Момотова	Лилия	Константиновна	61278
686	Морозов	Александр	Семенович	394
687	Морская	Татьяна	Павловна	58114
688	Мостипан	Ульяна	Николаевна	61791
689	Мостовой	Александр	Степанович	62310
690	Мошкарина	Валентина	Яковлевна	434
691	Мошук	Татьяна	Павловна	56522
692	Мужевая	Тамара	Алексеевна	57392
693	Музенко	Надежда	Тимофеевна	56794
694	Музыка	Галина	Александровна	56864
695	Мунтяну	Виктор	Якович	57742
696	Муравка	Лариса	Леонидовна	56718
697	Мусиенко	Зоя	Ефимовна	4983
698	Мухина	Надежда	Семеновна	60500

1	2	3	4	5
699	Муштай	Людмила	Ивановна	61046
700	Муштенко	Мария	Тихоновна	54214
701	Мысловская	Валентина	Васильевна	5289
702	Мякушко	Таисия	Яковлевна	57809
703	Мясникова	Лидия	Алексеевна	39286
704	Надточий	Раиса	Федоровна	56999
705	Назаренко	Нина	Владимировна	48846
706	Назаренко	Валентина	Степановна	60386
707	Назарова	Надежда	Тимофеевна	55212
708	Найденова	Анна	Васильевна	62587
709	Невед	Михаил	Станиславович	58186
710	Негруца	Полина	Семидоновна	56656
711	Незнамова	Раиса	Павловна	45518
712	Некрасова	Наталья	Владимировна	49913
713	Неруш	Валентина	Ивановна	61694
714	Несин	Антонина	Григорьевна	54974
715	Нескромнова	Ольга	Юхимовна	58
716	Несмиян	Валентина	Пантелеймоновна	57907
717	Нестеренко	Людмила	Александровна	54160
718	Никитова	Галина	Антоновна	57663
719	Новиков	Владислав	Иванович	56702
720	Новикова	Вера	Григорьевна	40937
721	Новикова	Лидия	Матвеевна	61122
722	Новиченко	Надежда	Ивановна	59885
723	Новожилова	Анна	Владимировна	61195
724	Новотна	Любовь	Павловна	62500
725	Норченко	Нина	Григорьевна	59527
726	Ноябрева	Светлана	Исаковна	57787
727	Нудельман	Белла	Абрамовна	41641
728	Обод	Евдокия	Яковлевна	57944
729	Обозненко	Игорь	Юрьевич	55386
730	Обухов	Артем	Иванович	59455
731	Овдиенко	Александр	Викторович	56032
732	Овдиенко	Нина	Давидовна	59576
733	Овчаренко	Зинаида	Иосиповна	56835
734	Овчаренко	Рита	Тимофеевна	58613
735	Овчарова	Надежда	Николаевна	57547
736	Огарева	Елена	Александровна	46317
737	Одинец	Анна	Ивановна	54818

1	2	3	4	5
738	Одинокая	Линина	Павловна	57170
739	Околот	Екатерина	Кузьминична	59152
740	Олейник	Ольга	Ивановна	50211
741	Онащенко	Нина	Павловна	55564
742	Онишко	Владимир	Викторович	62391
743	Онищенко	Михаил	Николаевич	55630
744	Оноприенко	Татьяна	Андреевна	28006
745	Орлова	Елена	Васильевна	19312
746	Осадчий	Иван	Давидович	57651
747	Осадчук	Раиса	Ивановна	61184
748	Осиевская	Валентина	Васильевна	59696
749	Осинцева	Любовь	Дмитриевна	53201
750	Осипюк	Оксана	Борисовна	амб
751	Осовская	Инна	Васильевна	59992
752	Оссовская	Раиса	Павловна	57492
753	Остапенко	Полина	Федоровна	56880
754	Островская	Любовь	Федоровна	60883
755	Острянская	Лидия	Семеновна	39760
756	Осыка	Галина	Николаевна	56476
757	Охота	Мария	Ивановна	55738
758	Павленко	Наталья	Григорьевна	56019
759	Павленко	Зоя	Савовна	57221
760	Павленко	Екатерина	Алексеевна	59847
761	Павлюк	Мария	Васильевна	13
762	Палагнюк	Мария	Степановна	51031
763	Паламарчук	Вера	Николаевна	61804
764	Панасюк	Елена	Анатольевна	55911
765	Панова	Таисия	Владимировна	62501
766	Панфилеко	Евгения	Христофорвно	49304
767	Паншина	Галина	Трофимовна	487
768	Парахина	Татьяна	Владимировна	15909
769	Парахновец	Мария	Васильевна	43984
770	Пархацкая	Алина	Митрофановна	50981
771	Пархоменко	Любовь	Семеновна	57977
772	Пархоменко	Людмила	Петровна	59888
773	Паршина	Алла	Григорьевна	58157
774	Пастушенко	Вера	Даниловна	60999
775	Патока	Валентина	Дмитриевна	56189
776	Пахомова	Инна	Леонидовна	56044

1	2	3	4	5
777	Пашкевич	Нина	Георгиевна	45448
778	Пашковская	Светлана	Анатольевна	59920
779	Пащенко	Виктория	Васильевна	62088
780	Пащенко	Любовь	Ивановна	62361
781	Пенкова	Татьяна	Анатольевна	62288
782	Перфилева	Зинаида	Александровна	61123
783	Перфилева	Валентина	Николаевна	61792
784	Песоцкая	Валентина	Николаевна	59745
785	Пети	Ирина	Эдмундовна	50528
786	Петрашевская	Валентина	Васильевна	62022
787	Петрашенко	Нина	Александровна	53222
788	Петренко	Наталья	Васильевна	50599
789	Петренко	Николай	Васильевич	56800
790	Петров	Леонид	Михайловна	58258
791	Петрученко	Надежда	Николаевна	54581
792	Печора	Алевтина	Дмитриевна	55465
793	Печура	Валентина	Михайловна	43564
794	Пиголенко	Раиса	Михайловна	47672
795	Пидгородецкая	Надежда	Ивановна	амб
796	Пилипенко	Людмила	Павловна	61908
797	Пилипенко	Анна	Михайловна	62252
798	Пионтковская	Татьяна	Васильевна	55220
799	Писанко	Николай	Васильевич	43064
800	Писарева	Тамара	Ивановна	57931
801	Писаренко	Елена	Дмитриевна	49850
802	Питель	Владимир	Федерович	223
803	Питенко	Валентина	Ивановна	20759
804	Плешивцева	Оксана	Алексеевна	57123
805	Плотников	Вячеслав	Максимович	59546
806	Плотникова	Татьяна	Павловна	59547
807	Поваляев	Виктор	Александрович	16051
808	Поворознюк	Владимир	Иванович	195
809	Поворознюк	Галина	Юхимовна	46132
810	Подберезная	Аннета	Михайловна	62404
811	Подболячний	Максим	Валерьевич	50708
812	Поддубная	Екатерина	Сидоровна	55715
813	Поддубная	Любовь	Григорьевна	57157
814	Подлесний	Артем	Александрович	54289
815	Подолян	Станислава	Петровна	57645

1	2	3	4	5
816	Подопригора	Анатолий	Васильевич	55926
817	Подра	Нина	Ивановна	57830
818	Подрушняк	Татьяна	Николаевна	45368
819	Пожар	Людмила	Александровна	61002
820	Покровская	Людмила	Васильевна	59257
821	Полищук	Леонид	Нестерович	53780
822	Полищук	Мария	Федосиевна	59672
823	Полищук	Нина	Григорьевна	61667
824	Половцева	Тамара	Федоровна	58021
825	Полозун	Людмила	Витальевна	57445
826	Полончук	Александр	Константинович	62338
827	Полторацкая	Анна	Семеновна	61167
828	Полякова	Надежда	Григорьевна	56865
829	Поминальная	Дарья	Алексанровна	53996
830	Пономаренко	Николай	Николаевич	58885
831	Поплинская	Лариса	Григорьевна	62132
832	Попович	Ирина	Валентиновна	56524
833	Попсуй	Павел	Иванович	27144А
834	Поросюк	Валентина	Леонидовна	59856
835	Пославская	Светлана	Алексеевна	60804
836	Пославская	Зинаида	Михайловна	62051
837	Правдзивая	Лидия	Васильевна	347
838	Предко	Валентина	Павловна	57148
839	Прибойченко	Валентина	Карповна	38352
840	Прибура	Василий	Апанасович	59568
841	Припияло	Тамара	Владимировна	54521
842	Приходько	Светлана	Федоровна	59049
843	Прищеп	Любовь	Алексеевна	58223
844	Прищепа	Валентина	Владимировна	56442
845	Провоторов	Александр	Петрович	59150
846	Прокопчук	Надежда	Ивановна	50845
847	Прудських	Вера	Ивановна	57748
848	Прус	Галина	Николаевна	57016
849	Пршедромирский	Юрий	Михайлович	61017
850	Пузько	Диана	Сергеевна	61121
851	Пухная	Екатерина	Харитоновна	48983
852	Пушкарева	Валентина	Тихоновна	55202
853	Пушкарева	Галина	Сергеевна	56455
854	Пшеничникова	Алла	Викторовна	62537

1	2	3	4	5
855	Пяткина	Валентина	Емельяновна	56184
856	Радченко	Николай	Николаевич	59157
857	Разуваева	Маргарита	Михайловна	59815
858	Рева	Наталья	Павловна	55298
859	Резниченко	Мария	Васильевна	55745
860	Резниченко	Евгения	Ивановна	61583
861	Рейсонс	Юрий	Эдвинсович	56318
862	Репная	Яна	Евгеньевна	51829
863	Ретник	Мария	Нестеровна	59080
864	Решетников	Генадий	Константинович	14
865	Решетняк	Ольга	Васильевна	59376
866	Рог	Людмила	Григорьевна	62106
867	Родионова	Александра	Яковлевна	96
868	Рожко	Анна	Степановна	60859
869	Розумнюк	Василий	Климоивич	57550
870	Романенко	Нина	Григорьевна	56469
871	Романенко	Валентина	Ивановна	60910
872	Романова	Наталья	Ивановна	57513
873	Романовская	Виктория	Александровна	56618
874	Росиец	Татьяна	Тимофеевна	56034
875	Рощенко	Светлана	Васильевна	560
876	Руденко	Лидия	Григорьевна	409
877	Руденко	Мария	Ивановна	53399
878	Руденко	Лидия	Прокоповна	59906
879	Рудь	Тамара	Лукяновна	56461
880	Руленко	Тамара	Васильевна	55413
881	Румянцев	Юрий	Михайлович	61017
882	Румянцева	Ирина	Викторовна	57926
883	Русская	Татьяна	Георгиевна	58324
884	Рыбак	Татьяна	Гордеевна	55361
885	Рыбин	Юрий	Андреевич	59948
886	Рыскаль	Альбина	Николаевна	62403
887	Рябкова	Мария	Александровна	60588
888	Рябоконенко	Галина	Ивановна	59130
889	Рясина	Нина	Михайловна	58363
890	Савицкая	Ольга	Петровна	58024
891	Савохина	Марина	Владимировна	43665
892	Савчин	Игорь	Мирославович	309
893	Сагдеева	Ольга	Викторовна	57490

1	2	3	4	5
894	Сагирова	Валентина	Михайловна	57743
895	Саенко	Янина	Андреевна	50337
896	Саенко	Мария	Сергеевна	58785
897	Сазанский	Василий	Иванович	270
898	Сай	Татьяна	Ивановна	59261
899	Саидова	Гульчехра	Кодировна	57723
900	Саламаха	Владимир	Владимирович	41
901	Сальникова	Нелли	Артемовна	61693
902	Самборская	Галина	Львовна	58256
903	Самойленко	Лидия	Демьянтевна	50940
904	Самойлов	Владимир	Степанович	55885
905	Сапожник	Мария	Петровна	54856
906	Сапронова	Александра	Ивановна	56363
907	Сафонова	Галина	Викторовна	57923
908	Сахно	Лидия	Григорьевна	58263
909	Сащина	Мария	Ивановна	58358
910	Саяпина	Римма	Александровна	58558
911	Свищенко	Евгения	Петровна	20660
912	Севрук	Тамара	Константиновна	57509
913	Седунов	Алексей	Григорьевич	52061
914	Семененко	Мария	Николаевна	56795
915	Семенова	Людмила	Абрамовна	25917
916	Семенова	Ирина	Владимировна	57918
917	Семилетко	Мария	Тимофеевна	340
918	Сербин	Иван	Петрович	61703
919	Сергеева	Тамара	Анатольевна	58596
920	Середа	Ольга	Дмитриевна	61530
921	Середняя	Зося	Григорьевна	59592
922	Сигида	Ольга	Ивановна	60811
923	Сидоренко	Неля	Владимировна	312
924	Сидоренко	Римма	Мазгорьевна	амб
925	Сизоненко	Александр	Александрович	50272
926	Сильченко	Людмила	Ивановна	52668
927	Симбаба	Александр	Николаевич	49813
928	Сингаевская	Светлана	Валентиновна	58044
929	Синеок	Людмила	Григорьевна	44148
930	Синицина	Алиса	Ивановна	58425
931	Синявский	Валерий	Григорьевич	60965
932	Сирова	Любовь	Ивановна	62331

1	2	3	4	5
933	Сироштан	Валентин	Яковлевич	39328
934	Сироштан	Петр	Иванович	59410
935	Сияница	Алевтина	Савична	61926
936	Сияница	Филип	Павлович	61928
937	Скидан	Валентина	Васильевна	59372
938	Скипьян	Светлана	Петровна	55345
939	Скорульская	Роксана	Никитична	36992
940	Скотаренко	Руслан	Анатольевич	55222
941	Скрипак	Александр	Анатольевич	55543
942	Скуб	Нина	Ивановна	46942
943	Слинько	Галина	Ивановна	61840
944	Слободян	Сергей	Анатольевич	56909
945	Слободян	Тамара	Николаевна	62484
946	Слободяник	Стефания	Ивановна	55383
947	Слободяник	Мария	Степановна	57628
948	Слободянюк	Мария	Григорьевна	54338
949	Сметанина	Галина	Кузьминична	56809
950	Снегова	Галина	Едуардовна	57400
951	Снигур	Татьяна	Петровна	58106
952	Собашнюк	Галина	Иосиповна	51014
953	Сокирская	Нина	Ивановна	62588
954	Сокол	Валентина	Матвеевна	62153
955	Сологуб	Валентина	Ивановна	57451
956	Соломоненко	Юрий	Александрович	62562
957	Соломяная	Нина	Павловна	57778
958	Солоненко	Татьяна	Юрьевна	56793
959	Сорокина	Оксана	Владимировна	56284
960	Сорокина	Инаида	Георгиевна	59464
961	Сорокина	Валентина	Николаевна	59686
962	Сосюра	Нина	Александровна	59290
963	Спиридонова	Валентина	Яковлевна	56664
964	Спорягина	Оксана	Михайловна	53386
965	Старовойтова	Елена	Игнатьевна	49123
966	Старосельская	Мария	Павловна	30
967	Старук	Галина	Ивановна	58314
968	Стельмашова	Антонина	Ивановна	57831
969	Степаненко	Нина	Ивановна	52057
970	Степаненко	Мария	Гавриловна	54797
971	Стеценко	Анна	Васильевна	41927

1	2	3	4	5
972	Стрелецкая	Валентина	Петровна	60293
973	Стрельцова	Светлана	Георгиевна	31134
974	Стрельцова	Виктория	Яковлевна	54044
975	Стрельченко	Татьяна	Петровна	59193
976	Стриж	Анна	Павловна	61865
977	Ступак	Светлана	Никифоровна	61262
978	Сувалова	Елена	Андреевна	60945
979	Суворова	Галина	Валентиновна	491
980	Сугай	Мария	Ивановна	51809
981	Сугай	Наталья	Андреевна	51858
982	Сугоняко	Мария	Ефремовна	54071
983	Султан	Елена	Леонтиевна	62330
984	Суперсон	Анастасия	Владимировна	53312
985	Супрун	Любовь	Павловна	60658
986	Сытник	Екатерина	Михайловна	55360
987	Сытник	Владимир	Александрович	57735
988	Сыченко	Жанетта	Федоровна	62021
989	Табаркевич	Анастасия	Иосиповна	57040
990	Таборовская	Татьяна	Ильинична	55063
991	Таборовский	Анатолий	Леонидович	356
992	Талько	Вера	Павловна	57843
993	Тананаев	Виктор	Григорьевна	55652
994	Тананаева	Татьяна	Дмитриевна	62392
995	Танцюра	Надежда	Гавриловна	58155
996	Тарабунский	Сергей	Валерьевич	61185
997	Таран	Валентина	Федоровна	58593
998	Таран	Ирина	Николаевна	61390
999	Тараненко	Нина	Александровна	59990
1000	Тарараева	Светлана	Юрьевна	55554
1001	Тарасенко	Валентина	Михайловна	40869
1002	Тарасенко	Надежда	Васильевна	60001
1003	Тарбеева	Людмила	Викторовна	62325
1004	Татарчук	Анна	Филтповна	61309
1005	Теличко	Юлия	Валентиновна	61638
1006	Темнохуд	Анна	Николаевна	61231
1007	Теплухина	Алевтина	Николаевна	56232
1008	Терешкова	Валентина	Ивановна	61764
1009	Терещенко	Ирина	Денисовна	61704
1010	Терещук	Юрий	Лаврентиевич	56003

1	2	3	4	5
1011	Тернавская	Анелина	Константинович	55058
1012	Тернова	Виктория	Павловна	61683
1013	Тесля	Валентина	Николаевна	59669
1014	Тимошенко	Анастасия	Петровна	56029
1015	Титова	Тамара	Михайловна	58796
1016	Тихая	Людмила	Ивановна	61999
1017	Тихоновский	Анатолий	Иванович	58454
1018	Ткач	Вера	Владимировна	54736
1019	Ткаченко	Татьяна	Павловна	57144
1020	Товстоган	Вера	Омельяновна	62347
1021	Токарь	Вера	Михайловна	56797
1022	Толмач	Людмила	Александровна	55908
1023	Толстошеев	Василий	Семенович	48779
1024	Томашевская	Просковя	Васильевна	58139
1025	Топчий	Вадим	Николаевич	58900
1026	Тосенко	Татьяна	Апанасовна	52062
1027	Трегубенко	Раиса	Александровна	62236
1028	Трегубова	Светлана	Александровна	57755
1029	Трейтяк	Маргарита	Ивановна	62005
1030	Трифонова	Людмила	Анатольевна	58221
1031	Тронько	Петр	Тимофеевич	31160
1032	Трофимович	Маргарита	Борисовна	40243
1033	Троценко	Лидия	Михайловна	56470
1034	Трошына	Антонина	Степановна	62211
1035	Труш	Леся	Евгеньевна	52556
1036	Труш	Мария	Ивановна	58003
1037	Трушко	Тамара	Владимеровна	56585
1038	Трушковскя	Матрена	Ивановна	149
1039	Турлик	Клавдия	Григорьевна	57637
1040	Турта	Майя	Ивановна	5965
1041	Турчаненко	Нина	Афанасьевна	62052
1042	Тышкевич	Людмила	Ивановна	57666
1043	Тютюнник	Анатолий	Гнатович	58051
1044	Уваркина	Галина	Михайловна	60156
1045	Улазовская	Лариса	Алексеевна	60031
1046	Устименко	Нина	Васильевна	59761
1047	Фаерштейн	Аркадий	Вольфорович	58424
1048	Федоренко	Евгений	Борисович	56115
1049	Федорив	Оксана	Юрьевна	52570

1	2	3	4	5
1050	Федорук	Людмила	Ивановна	42024
1051	Федотова	Светлана	Лаврентьевна	60035
1052	Федчишина	Ирина	Петровна	56807
1053	Фесенко	Иван	Константинович	56902
1054	Фесенко	Мария	Ивановна	57493
1055	Феськун	Ольга	Ильинична	61169
1056	Фещенко	Екатерина	Ивановна	60567
1057	Филатова	Наталья	Васильевна	58412
1058	Филимончик	Анна	Ивановна	55078
1059	Филоненко	Нина	Васильевна	266
1060	Фильчакова	Наталья	Вячеславовна	58031
1061	Фирсова	Валентина	Николаевна	57429
1062	Фицура	Александр	Александрович	494
1063	Фишер	Жанна	Богдановна	55571
1064	Флоренко	Татьяна	Александровна	58481
1065	Франчук	Степан	Давидович	41210
1066	Хайрутдинова	Леся	Сергеевна	53204
1067	Халюкова	Алла	Дмитриевна	62123
1068	Халявко	Наталья	Назаровна	54046
1069	Харитонова	Светлана	Алексеевна	57960
1070	Харченко	Татьяна	Викторовна	51925
1071	Харченко	Галина	Николаевна	56876
1072	Хацет	Фрида	Ицховна	37309
1073	Ходаковская	Любовь	Мусиивна	58411
1074	Ходос	Людмила	Семеновна	60378
1075	Хоменко	Екатерина	Яковлевна	57363
1076	Хомяк	Варвара	Степановна	56846
1077	Храмова	Ольга	Васильевна	56597
1078	Христинченко	Марина	Петровна	58901
1079	Хрищанюк	Светлана	Викторовна	55384
1080	Худобьяк	Ольга	Хомовна	57426
1081	Худойбердиева	Мухаббат	Хайриллаевна	48426
1082	Худякова	Валентина	Алексеевна	40768
1083	Цабилев	Виктор	Иванович	41085
1084	Цалко	Ирина	Ивановна	56471
1085	Цалко	Мария	Мартиновна	56866
1086	Царик	Валентина	Яковлевна	56543
1087	Цацук	Анна	Антоновна	193
1088	Цацук	Михаил	Данилович	55070

1	2	3	4	5
1089	Цвек	Марцелина	Феликсовна	36048
1090	Циктор	Диана	Анатольевна	61465
1091	Цимбалюк	Людмила	Петровна	129
1092	Цирельчук	Екатерина	Федоровна	61286
1093	Цись	Лидия	Николаевна	59136
1094	Цоколенко	Валентина	Васильевна	56553
1095	Цымбал	Галина	Ивановна	56896
1096	Чабан	Вера	Григорьевна	46353
1097	Чабан	Василий	Иванович	61053
1098	Чайка	Галина	Михайловна	55888
1099	Чайка	Владимир	Всеволодович	58434
1100	Чайка	Раиса	Семеновна	61575
1101	Чапичо	Аркадий	Давидович	56140
1102	Чемякина	Елена	Васильевна	56280
1103	Чепига	Надежда	Васильевна	50757
1104	Чепуштанов	Вячеслав	Михайлович	62224
1105	Червинская	Евдокия	Алексеевна	59171
1106	Черкасов	Валентин	Яковлевич	30650
1107	Черкасова	Татьяна	Степановна	43580
1108	Черкес	Лилия	Захаровна	59905
1109	Чернега	Александр	Иванович	56665
1110	Черненька	Ольга	Ивановна	61062
1111	Черновецкая	Галина	Александровна	62152
1112	Черноус	Надежда	Васильевна	59412
1113	Черноус	Ольга	Петровна	60275
1114	Чернышов	Владимир	Иванович	56999
1115	Чернышова	Вера	Петровна	57255
1116	Чернявская	Анастасия	Ивановна	57853
1117	Черпак	Татьяна	Сергеевна	488
1118	Четвертикова	Светлана	Захаровна	62459
1119	Чижова	Светлана	Ивановна	54004
1120	Чиковани	Александр	Александрович	57939
1121	Чистик	Владимир	Сергеевич	225
1122	Чорна	Татьяна	Дмитриевна	56459
1123	Чорная	Галина	Владимировна	57489
1124	Чубарева	Алла	Михайловна	33442
1125	Чубенко	Светлана	Николаевна	391
1126	Чугунная	Лариса	Ивановна	54433
1127	Чуйкова	Елена	Дорионовна	60009

1	2	3	4	5
1128	Чукреева	Валентина	Федоровна	59129
1129	Чумаченко	Татьяна	Станиславовна	59878
1130	Чуркина	Оксана	Юрьевна	56831
1131	Шалун	Лидия	Павловна	57877
1132	Шалько	Раиса	Васильевна	52247
1133	Шалько	Надежда	Васильевна	57635
1134	Шамрай	Тамара	Ивановна	61367
1135	Шарая	Мирия	Степановна	61447
1136	Шаргало	Нина	Ивановна	55632
1137	Шарипова	Мехрибат	Юдатова	62107
1138	Шахворост	Елена	Александровна	57039
1139	Шахрай	Валентина	Николаевна	56891
1140	Швачка	Олег	Владимирович	56036
1141	Шевцова	Лилия	Петровна	56114
1142	Шевченко	Роза	Калимановна	148
1143	Шевченко	Ольга	Маркелеевна	204
1144	Шевченко	Александр	Васильевич	34338
1145	Шевченко	Светлана	Ивановна	55475
1146	Шевченко	Тамара	Сергеевна	58150
1147	Шевченко	Людмила	Петровна	62149
1148	Шевчук	Инна	Захаровна	49542
1149	Шевчук	Маина	Алексеевна	62078
1150	Шедова	Любовь	Григорьевна	54983
1151	Шекер	Наталья	Ивановна	62221
1152	Шикер	Анна	Аксентиевна	59539
1153	Шикита	Елена	Павловна	58250
1154	Шилкина	Марина	Михайловна	61377
1155	Шило	Светлана	Николаевна	57078
1156	Шинкунас	Наталья	Анатольевна	57756
1157	Шип	Надежда	Андреевна	62191
1158	Шишкина	Мелания	Прокоповна	60807
1159	Шишкина	Ольга	Сергеевна	61616
1160	Шкрегало	Антонина	Николаевна	56459
1161	Шляхтич	Имби-Мале	Ивановна	53729
1162	Шмигун	Вадим	Павлович	58140
1163	Шостак	Анатолий	Иванович	34800
1164	Шохина	Любовь	Петровна	42168
1165	Шпак	Галина	Андреевна	54270
1166	Шпак	Юрий	Трохимович	62212

1	2	3	4	5
1167	Шпилева	Феодосия	Захаровна	60944
1168	Шпот	Роман	Васильевич	19139
1169	Шпотенко	Александр	Михайлович	46597
1170	Штацкая	Анна	Николаевна	61239
1171	Штефан	Александр	Викторович	57631
1172	Штрикуль	Валентина	Ивановна	62229
1173	Шульман	Неля	Петровна	49427
1174	Шульман	Нина	Ароновна	50664
1175	Шумченко	Алексей	Александрович	57253
1176	Шушкова	Алла	Сергеевна	58557
1177	Щасливая	Анна	Анатольевна	58305
1178	Щербак	Оксана	Викторовна	62534
1179	Щупаковская	Инна	Борисовна	59717
1180	Эланская	Валентина	Васильевна	57911
1181	Юзковец	Людмила	Николаевна	57672
1182	Юматов	Виктор	Васильевич	58255
1183	Юнусова	Альбина	Мамадановна	61964
1184	Юрченко	Ндежда	Андреевна	45524
1185	Юрченко	Григорий	Алексеевич	59246
1186	Юхименко	Мария	Григорьевна	57679
1187	Юшаева	Куржан	Тимурстовна	55941
1188	Яблонька	Владимир	Михайлович	56679
1189	Якимчук	Галина	Кириловна	50795
1190	Яковенко	Иван	Ефимович	59125
1191	Яковченко	Людмила	Ивановна	54646
1192	Якубович	Валентина	Алексеевна	48189
1193	Якунина	Любовь	Александровна	61954
1194	Якушева	Наталья	Ивановна	62425
1195	Якущенко	Валентина	Матвеевна	56449
1196	Ямковая	Леся	Анатольевна	52568
1197	Яницкая	Ольга	Ивановна	55336
1198	Янко	Анатолий	Константинович	348
1199	Яременко	Ирина	Валерьевна	55223
1200	Яременко	Галина	Васильевна	57154
1201	Ярзутова	Лидия	Николаевна	55651
1202	Яровой	Владимир	Петрович	59277
1203	Ярцева	Нина	Михайловна	58704
1204	Ясинская	Елена	Васильевна	56921
1205	Яценко	Ольга	Ивановна	50590

1	2	3	4	5
1206	Яценко	Григорий	Николаевич	58429
1207	Яцышина	Галина	Авдеевна	62154
1208	Яшечкина	Нина	Петровна	59318

головний лікар клініки ДУ "Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України" Козлов С.В.

зав.відділенням: с.н.с., к.м.н. Орлик Т.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

Тернопільської міської

комунальної лікарні № 2

Кміта В.В.

« 12 » 12 2014 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Застосування цільової терапії дефіциту вітаміну D у пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Поворознюк В.В., Муц В.Я, Балацька Н.І. ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська 67

3. Джерело інформації: Анотація

4. Де і коли впроваджено: Терапевтичне відділення Тернопільської міської комунальної лікарні № 2, 2014 р.

5. Результати впровадження серед обстежених пацієнтів:

Позитивні (кількість спостережень) – 18

Невизначені (кількість спостережень) – 3

Негативні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації.

Застосування цільової терапії дефіциту вітаміну D для пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи дозволило досягнути оптимального рівня 25(OH)D у сироватці крові у 83,3 % випадків.

7. Зауваження, пропозиції:

Методика впровадження буде в подальшому застосовуватися.

« 12 » 12 2014 р.

Підпис

/відповідальні за впровадження/

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар
Львівської обласної клінічної лікарні
Гичка М.М.
04 грудня 2014 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Застосування цільової терапії дефіциту вітаміну D у пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Поворознюк В.В., Муц В.Я, Балацька Н.І. ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська 67

3. Джерело інформації: Анотація

4. Де і коли впроваджено:

Відділення ревматології Львівської обласної клінічної лікарні, 2014 рік (лютий-листопад)

5. Результати впровадження серед обстежених пацієнтів:

Позитивні (кількість спостережень) – 34

Невизначені (кількість спостережень) – 6

Негативні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації.

Застосування цільової терапії дефіциту вітаміну D для пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи дозволило досягнути оптимального рівня 25(OH)D у сироватці крові у 77,8 % випадків.

7. Зауваження, пропозиції:

Буде введено застосування цільової терапії дефіциту вітаміну D у пацієнтів із ревматоїдним артритом.

«04» грудня 2014 р.

Підпис

Зав. ревматологічним відділенням ЛОКЛ Синьким О.І.

/відповідальні за впровадження/

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Директор науково-дослідного інституту
реабілітації інвалідів Вінницького
національного медичного університету
ім. М.І.Пирогова

Для документів

_____ Шевчук В.І.

«5» 12 2014 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Застосування цільової терапії дефіциту вітаміну D у пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Поворознюк В.В., Муц В.Я, Балацька Н.І. ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська 67

3. Джерело інформації: Анотація

4. Де і коли впроваджено: **відділення травматології та ортопедії НДІ РІ ВНМУ ім. М.І.Пирогова.**

5. Результати впровадження серед обстежених пацієнтів:

Позитивні (кількість спостережень) – 21

Невизначені (кількість спостережень) – 5

Негативні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації.

Застосування цільової терапії дефіциту вітаміну D для пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи дозволило досягнути оптимального рівня 25(OH)D у сироватці крові у 76,2 % випадків.

7. Зауваження, пропозиції:

Методика впровадження буде в подальшому застосовуватися.

«5» 12 2014 р.

Підпис _____

/відповідальні за впровадження/

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

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

_____ С.В. Козлов

«12» _____ 2014 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Застосування цільової терапії дефіциту вітаміну D у пацієнтів із остеоартрозом великих суглобів»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Поворознюк В.В., Муц В.Я, Балацька Н.І. ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська 67

3. Джерело інформації: Анотація

4. Де і коли впроваджено: відділ клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 2014 р.

5. Результати впровадження серед обстежених пацієнтів:

Позитивні (кількість спостережень) – 22

Невизначені (кількість спостережень) – 0

Негативні (кількість спостережень) – 1

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації.

Застосування цільової терапії дефіциту вітаміну D для пацієнтів із остеоартрозом великих суглобів дозволило досягнути оптимального рівня 25(OH)D у сироватці крові у 95 % випадків.

7. Зауваження, пропозиції:

Методика є ефективною, буде застосовуватися в наступному році.

«12» 12 2014 р.

Підпис _____ Балацька Н.І.

/відповідальні за впровадження/

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

к. м. н. Дуцка Ю. Ю.

«17» січня 2014 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Застосування цільової терапії дефіциту вітаміну D у пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи»

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Поворознюк В.В., Муц В.Я, Балацька Н.І. ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 04114, Київ, вул. Вишгородська 67

3. Джерело інформації: Анотація

4. Де і коли впроваджено: Відділення травматології та ортопедії Закарпатської обласної клінічної лікарні, 2014 р.

5. Результати впровадження серед обстежених пацієнтів:

Позитивні (кількість спостережень) – 28

Невизначені (кількість спостережень) – 3

Негативні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації.

Застосування цільової терапії дефіциту вітаміну D для пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи дозволило досягнути оптимального рівня 25(OH)D у сироватці крові у 89,3 % випадків.

7. Зауваження, пропозиції:

Методика впровадження буде в подальшому застосовуватися.

«17» 01 2014 р.

Підпис (Макогонюк А.В)

/відповідальні за впровадження/