

# Вітамін D для профілактики захворювань: клінічні практичні настанови Ендокринологічного товариства

## Частина 2\*#□

Marie B. Demay, Anastassios G. Pittas, Daniel D. Bikle, Dima L. Diab, Mairead E. Kiely, Marise Lazaretti-Castro, Paul Lips, Deborah M. Mitchell, M. Hassan Murad, Shelley Powers, Sudhaker D. Rao, Robert Scragg, John A. Tayek, Amy M. Valent, Judith M.E. Walsh, Christopher R. McCartney

Co-Sponsoring Organizations: American Association of Clinical Endocrinology (AACE), European Society of Endocrinology (ESE), Pediatric Endocrine Society (PES), American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Vitamin D Workshop, American Society for Nutrition (ASN), Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Society of General Internal Medicine (SGIM), Endocrine Society of India (ESI)

### Застосування вітаміну D для дітей віком від 1 до 18 років

#### Передісторія

Низький вміст вітаміну D у дітей є поширеним явищем зі значною варіабельністю в різних країнах. У Сполучених Штатах популяційне дослідження NHANES (2011–2014) виявило рівень 25(OH)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л) у 7 % дітей віком від 1 до 5 років, 12 % дітей віком від 6 до 11 років та 23 % дітей віком від 12 до 19 років [32]. Набагато вищі показники зареєстровано в Північній Європі [33] та країнах із низьким та середнім рівнем доходу, де більшість дітей мають концентрацію 25(OH)D < 10 нг/мл (25 нмоль/л) [34]. До педіатричних груп особливо високого ризику належать діти з обмеженим впливом сонячного світла, діти з дієтичними обмеженнями та діти з високим вмістом меланіну в шкірі.

Кілька настанов рекомендують емпіричне застосування вітаміну D у перший рік життя, зокрема для профілактики аліментарного рахіту [16–18].

У цій рекомендації та відповідному систематичному огляді група експертів не розглядала дітей віком 0–1 рік. Аліментарний рахіт притаманний не лише дітям віком 0–1 рік. Хоча рахіт часто вважають історичним захворюванням, його захворюваність зростає в країнах із високим рівнем доходу. Недавні дослідження виявили захворюваність до 24 на 100 тис. пацієнто-років у Північній Америці, Австралії та Європі [35]. У західних країнах рахіт вражає переважно дітей із расових та етнічних меншин, а також іммігрантів та біженців із незахідних країн [36, 37]. У країнах із низьким та середнім рівнем доходу на Близькому Сході, у Південній Азії та Африці тягар аліментарного рахіту значно вищий (від 1 % до 24 %) [35, 38]. У Туреччині обстеження 946 дітей із рахітом виявило пік захворюваності у віці від 0 до 2 років та від 12 до 15 років [39], що вказує на ризик упродовж усього дитинства та підліткового віку. Аліментарний рахіт призводить до болю, деформації, затримки важливих етапів розвитку та поганого росту, може ускладнюватися судомами та дилатаційною кардіоміопатією [40].

\* Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2024;109:1907-1947. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>.

# Переклад Н.Б. Зелінської, д. мед. н., проф., доц. кафедри ендокринології, голови Асоціації дитячих ендокринологів України (znb@ukr.net).  
□ Продовження. Початок у № 3, 2025. С. 61-69.

Застосування вітаміну D сприяє профілактиці респіраторних інфекцій, які дуже поширені в дітей, зокрема пневмонія є найчастішою інфекційною причиною смерті в перших 5 років життя [41–45]. Низький рівень вітаміну D пов'язаний із туберкульозною інфекцією [46], ще однією основною причиною дитячої смертності, яка щорічно призводить до близько 230 тис. смертей [47]. Припускають потенційну роль вітаміну D у додаткових наслідках для здоров'я, що впливають на дитинство (автоімунні захворювання, атопія та діабет). Наприклад, кілька досліджень менделівської рандомізації показали зв'язок між генетично детермінованими рівнями 25(OH)D і розсіяним склерозом [48–51]. Крім того, вважається, що вітамін D відіграє певну роль в імунитеті, а дитинство пропонує унікальне вікно можливостей для тренування імунної системи [52]. Здоров'я кісток також важливе в дитинстві, оскільки максимальне нарощування кісткової маси триває до раннього дорослого віку. Таким чином, недостатній рівень вітаміну D у дитинстві може впливати на вразливість до захворювань протягом усього життя.

**Запитання 1.** Чи слід застосовувати емпіричне додавання вітаміну D для дітей і підлітків (віком від 1 до 18 років)?

**Рекомендація 1.** Дітям і підліткам віком від 1 до 18 років ми пропонуємо емпіричне додавання вітаміну D для запобігання аліментарному рахіту та потенційного зниження ризику інфекцій дихальних шляхів (2 | ●●○○).

#### Технічні зауваження

- Емпіричне лікування вітаміном D може передбачати щоденне споживання продуктів і вітамінних препаратів, що містять вітамін D, та/або добавки вітаміну D (таблетки або краплі).
- У клінічних дослідженнях інфекцій дихальних шляхів у дітей, залучених у систематичний огляд, щоденні дози вітаміну D становили від 300 до 2000 МО (від 7,5 до 50 мкг). Орієнтовне середньозважене значення — близько 1200 МО (30 мкг) на добу.

#### Короткий виклад доказів

Зведені дані, результати метааналізу та детальний огляд доказів і таблиць EtD можна знайти за адресою <https://guidelines.gradepro.org/profile/gNMKfIPr5u4>.

#### Користь і шкода

Систематичний огляд не виявив жодних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) ефективності вітаміну D у дітей та підлітків для профілактики симптоматичного аліментарного рахіту. Це пов'язано з тим, що добавки вітаміну D вивчали та широко впроваджували для профілактики рахіту задовго до стандартизації методології клінічних

випробувань [53], а плацебо-контрольоване дослідження аліментарного рахіту було б неетичним. Однак кілька доказів свідчать про те, що добавки вітаміну D запобігають розвитку аліментарного рахіту в дітей. У 1917 р. Hess та Unger лікували 49 немовлят і дітей віком від 1 до 17 міс, які мали високий ризик розвитку рахіту, риб'ячим жиром, активним інгредієнтом якого є вітамін D, а потім порівняли їх із 16 немовлятами та дітьми в тій самій громаді. У 8 із 49 немовлят у групі лікування та 15 із 16 у контрольній групі розвинувся рахіт (відношення шансів — 0,18;  $p = 0,002$ ) [54]. Chick та його колеги у Відні порівняли стан немовлят, що перебували в закладах освіти та отримували стандартну дієту або дієту, збагачену жиром із печінки тріски, з 1920 до 1922 р., і виявили, що у 58 % дітей контрольної групи розвинувся рахіт, тоді як у групі, яка отримувала жир з печінки тріски, випадків рахіту не було [55]. Впровадження програми безкоштовного прийому вітаміну D (400 МО/добу (10 мкг/добу)) у Туреччині сприяло зменшенню поширеності аліментарного рахіту з 6 % у 1998 р. до 0,1 % у 2008 р. [56]. Ці та інші дані були узагальнені в попередньому систематичному огляді [18]. Хоча зазначені втручання проводили переважно в немовлят, група експертів вирішила, що ці спостереження можна обґрунтовано узагальнити для всіх дітей із відкритими зонами росту, які мають ризик розвитку аліментарного рахіту.

У систематичному огляді, на підставі якого було розроблено цю настанову, виявлено 12 РКД (12951 учасник) [57–68], в яких повідомлялося про вплив вітаміну D на частоту респіраторних інфекцій, причому одиницею аналізу були особи, які перенесли будь-яку респіраторну інфекцію. П'ять досліджень проведено в Південній Азії (Індія та Бангладеш), ще 5 — у Східній Азії (Тайвань, В'єтнам, Монголія, Японія), по одному — в Афганістані та Ізраїлі. Схеми прийому вітаміну D значно відрізнялися: щоденна доза від 300 до 2000 МО (від 7,5 до 50 мкг), від 10 000 до 14 000 МО (250 та 350 мкг) на тиждень, одноразова доза від 100 000 (2500 мкг) до 120 000 МО (3000 мкг). Відносний ризик (ВР) розвитку будь-якої інфекції дихальних шляхів становив 0,94 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,87–1,02), з величиною розрахункового абсолютного ефекту — менше на 43 випадки респіраторних інфекцій на 1000 (найменший ефект 93 проти більшого 14). Дослідження, які мали певне занепокоєння щодо систематичної помилки, показали нижчий ризик (ВР — 0,75 (95 % ДІ: 0,61–0,94)), а дослідження з низьким ризиком систематичної помилки не виявили різниці за ризиком (ВР — 0,99 (95 % ДІ: 0,92–1,07)) ( $p$  для гетерогенності 0,022). Аналіз підгруп дослідження не вказував на дозування вітаміну D або вік учасників дослідження (< 5 років і > 5 років) як на значущі предиктори результатів. У 6 дослідженнях [58, 60, 63, 64, 66, 68], в яких повідомлялося про інфекції

нижніх дихальних шляхів (10 356 учасників), ВР для інфекції становив 0,93 (95 % ДІ: 0,83–1,04), з величиною розрахункового абсолютного ефекту — менше на 33 випадки інфекцій нижніх дихальних шляхів на 1000 (найменший ефект 81 проти 19 — більшого). Аналіз підгруп дослідження показав можливість того, що вищі дози вітаміну D сприяють більшому зниженню ризику інфекцій нижніх дихальних шляхів (ВР — 0,82 (95 % ДІ: 0,68–1,00)) порівняно зі стандартними дозами (ВР 0,98 (95 % ДІ: 0,94–1,03);  $p = 0,087$ ). ВР розвитку туберкульозу (2 дослідження, 10 533 учасники) [68, 69] становив 0,67 (95 % ДІ: 0,14–3,11) у тих, хто отримував добавки вітаміну D (10 000 та 14 000 МО (250–350 мкг) щотижня), з величиною розрахункового абсолютного ефекту — менше на 1 випадок на 1000 (найменший ефект 2 проти 6 більшого). У трьох дослідженнях [58, 62, 70] повідомлялося про загальну кількість респіраторних інфекцій як одиницю аналізу. Після об'єднання даних цих досліджень коефіцієнт захворюваності (IRR) показав перевагу вітаміну D (0,64 (95 % ДІ: 0,51–0,82)). Цей висновок підтверджується дослідженням, в якому всі пацієнти мали принаймні одну гостру респіраторну інфекцію протягом 6 міс після втручання, але частка тих, хто мав принаймні 3 інфекції, була нижчою у групі втручання (7,7 та 32,4 % відповідно) [67]. Аналіз підгруп дослідження не виявив чіткого впливу ризику систематичної помилки дослідження або дозування вітаміну D як значущих предикторів цих результатів.

Група експертів виявила обмежені дані РКД щодо впливу вітаміну D на частоту автоімунних захворювань, алергійних захворювань і астми, а також занадто малу кількість подій для аналізу. Вона не виявила даних РКД щодо впливу лікування цієї групи населення вітаміном D на зниження ризику переддіабету та діабету 2 типу або переломів (у дорослому віці).

Систематичний огляд не виявив чітких доказів того, що вітамін D збільшує кількість побічних ефектів у дітей. Наявні дослідження задокументували один випадок симптоматичної гіперкальціємії в особи, якій було призначено вітамін D, та один випадок ниркової недостатності в особи, яка була віднесена до контрольної групи. Жодного випадку каменів у нирках не зареєстровано.

Грунтуючись на найкращих оцінках групи щодо ефектів лікування, група дійшла висновку, що очікувані бажані ефекти емпіричного прийому добавок вітаміну D, імовірно, будуть корисними для багатьох, а очікувані побічні ефекти — незначними для всіх.

#### *Інші критерії та міркування щодо доказів для прийняття рішення*

Вартість добавок вітаміну D є низькою, хоча і відрізняється в різних країнах. Економічну ефективність універсального прийому добавок вітаміну D для профілактики рахіту розглядали в дослідженнях економічного моделювання у Великій

Британії. Два дослідження показали, що цілеспрямоване використання добавок вітаміну D особам із помірним або темним кольором шкіри (афро-карибського походження) та особам азійського походження буде або економічно вигідним, або економічно ефективним [71, 72]. Додаткове дослідження показало, що універсальне введення добавок вітаміну D шляхом збагачення борошна буде економічно вигідним, а цілеспрямоване введення добавок дітям — економічно ефективним [73]. З огляду на те, що ризик розвитку аліментарного рахіту, імовірно, значно вищий серед дітей із темнішим кольором шкіри та серед іммігрантів у країні з високим рівнем доходу [35, 40, 74–77] — груп населення, які можуть мати нижчу рівність у сфері охорони здоров'я, — група експертів дійшла висновку, що добавки вітаміну D у дітей потенційно можуть поліпшити рівність у сфері охорони здоров'я.

Існує обмежена кількість доказів прийнятності прийому вітаміну D для дітей та серед осіб, які здійснюють догляд за ними. В одному дослідженні, в якому дітям віком від 9 до 12 років пропонували різні форми вітаміну D і кальцію, 44 % погодилися продовжувати вживати збагачене молоко, 66 % — збагачений апельсиновий сік, 95 % — добавки, що свідчить про те, що використання добавок може бути найприйнятнішою формою [78]. В одному невеликому дослідженні, проведеному у Великій Британії, близько 25 % осіб, які здійснюють догляд за дітьми й обізнані з урядовими рекомендаціями щодо добавок вітаміну D, не дотримувалися цих рекомендацій через неприємне ставлення дитини до крапель, низький пріоритет і переконання, що інші стратегії, такі як грудне вигодовування, ігри на свіжому повітрі та різноманітне харчування, є достатніми [79].

#### *Обґрунтування рекомендації*

З огляду на велику частоту дуже низького рівня вітаміну D під час росту скелета, зокрема на ризик розвитку аліментарного рахіту, група експертів вирішила, що емпіричне додавання вітаміну D може бути доцільним для дітей/підлітків, що ростуть, особливо для тих, у кого інакше не очікується достатніх запасів вітаміну D (наприклад, завдяки достатньому рівню безпечної щодо сонячного опромінення фізичної активності на свіжому повітрі, вживанню продуктів, що містять вітамін D або збагачені вітаміном D), а також для тих, хто має невелику впевненість у тому, що IOM DRIs надійно досягаються. Група експертів погодилася, що дані з низьким і помірним рівнем вірогідності свідчать про те, що добавки вітаміну D у дітей можуть бути корисними при респіраторних інфекціях, які є основною причиною смертності. Група експертів також дійшла висновку, що вартість добавок загалом низька, тому, імовірно, вони є доцільними та прийнятними, і що емпіричне додавання добавок може поліпшити рівність у сфері охорони здоров'я.

З огляду на низьку загальну вірогідність доказів і те, що переваги можуть відрізнятися залежно від індивідуальних обставин, надано умовну рекомендацію.

#### *Додаткові міркування*

Оптимальне дозування для профілактики інфекцій дихальних шляхів у дітей не визначене. У дослідженнях, залучених у систематичний огляд, дози вітаміну D становили від 300 до 2000 МО (від 7,5 до 50,0 мкг) на добу. Середня доза вітаміну D, використана в цих дослідженнях, — 811 МО (20 мкг) на добу, розрахункові середньозважені дози — 1203 МО (30 мкг) на добу для будь-якої респіраторної інфекції та 1473 МО (37 мкг) на добу для інфекції нижніх дихальних шляхів (тут і далі розрахункова середньозважена доза для результату становить дозу вітаміну D у відповідному дослідженні, оцінену відповідно до значущості дослідження в метааналізі для цього результату).

#### *Дослідницькі міркування*

Запропоновано такі напрями дослідження:

1. Дослідження з адекватною потужністю в дітей із відповідним контролем для виявлення рідкісних наслідків і тривалого спостереження слід проводити у певних популяціях (наприклад, діти з астмою в анамнезі, ризиком розвитку діабету 1 типу, уперше виявленим діабетом 1 типу) із наслідками, специфічними для цих популяцій (наприклад, загострення астми, випадок діабету 1 типу, прогресування діабету 1 типу).
2. Оскільки більшість досліджень у дітей виконано в Азії, важливо провести дослідження впливу вітаміну D на результати в інших популяціях, які можуть відрізнятися за дієтою, впливом сонця та кольором шкіри.

### **Застосування вітаміну D у невагітних дорослих віком < 50 років**

#### *Передісторія*

Хоча в дорослих віком до 50 років менший рівень використання медичних послуг порівняно зі старшими особами [80], це критичний період, упродовж якого розвивається багато хронічних захворювань, пов'язаних із чинниками довкілля та харчування. Значна частка дорослих у цій віковій групі має низький рівень вітаміну D. Так, рівень 25(OH)D < 12 нг/мл (30 нмоль/л) зареєстровано в 14 % європейців, а < 20 нг/мл (50 нмоль/л) — у 40 % [81]. У Сполучених Штатах у 24 та 6 % дорослих вміст 25(OH)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л) та < 10 нг/мл (25 нмоль/л) відповідно [82]. Численні дослідження виявили зв'язок між низьким рівнем 25(OH)D, низькою мінеральною щільністю кісток (МЩК) та переломами. Низький рівень 25(OH)D також пов'язаний із втомою та підвищеним ризиком респіраторних інфекцій, зокрема коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) [83].

Максимальна кісткова маса припадає на віковий діапазон від 18 до 50 років. Рекомендації Національного фонду остеопорозу щодо систематичного огляду та впровадження прийому добавок вітаміну D свідчать про те, що вітамін D відіграє важливу роль у максимальному накопиченні кісткової маси [84], що впливає на ризик остеопоротичних переломів у подальшому житті. Більшість вагітностей припадає на вік від 19 до 50 років. Вагітні часто не звертаються по медичну допомогу до кінця першого триместру, тому наявність адекватного статусу вітаміну D перед зачаттям може бути важливою. Втома також поширена в цій віковій групі. Як і респіраторні інфекції, вона призводить до втрати продуктивності та збільшення звернень по медичну допомогу.

**Запитання 2.** Чи слід застосовувати емпіричне додавання вітаміну D невагітним дорослим віком < 50 років?

**Запитання 3.** Чи слід використовувати добавки вітаміну D невагітним дорослим віком < 50 років лише тоді, коли рівень 25(OH)D нижчий за порогове значення?

**Рекомендація 2.** Для загальної дорослої популяції віком до 50 років ми рекомендуємо не приймати емпіричні добавки вітаміну D понад рекомендовану добову норму споживання для цієї групи населення (2 | ●○○○).

#### *Технічне зауваження*

- Ця рекомендація стосується емпіричного прийому вітаміну D, що перевищує рекомендовані добові норми, установлені ІОМ. Дорослі цієї вікової групи мають дотримуватися рекомендованої добової норми, установлені ІОМ (600 МО (15 мкг) щодня).

**Рекомендація 3.** Для загального дорослого населення віком до 50 років ми не рекомендуємо проводити рутинне тестування на 25(OH)D (2 | ●○○○).

#### *Технічні зауваження*

- У цій популяції рівні 25(OH)D, які б забезпечували певні результати, не встановлені в клінічних випробуваннях.
- Експертна група не рекомендує: а) рутинний скринінг на вміст 25(OH)D для визначення рівня вітаміну D (наявність вітаміну D чи його відсутність), б) рутинне подальше тестування на рівень 25(OH)D для визначення дозування вітаміну D.
- Ця рекомендація стосується загалом здорових дорослих, які не мають установлених показань для визначення 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

#### *Короткий виклад доказів*

Зведені дані, результати метааналізу та детальний огляд доказів і таблиці EtD можна знайти за адресами <https://guidelines.gradepro.org/>

profile/5NvU2k7Tig0 та <https://guidelines.gradeopro.org/profile/PdgmJZLRZTs>.

### *Користь і шкода*

У систематичному огляді виявлено 2 РКД [85, 86] (17 074 учасники в Новій Зеландії та Норвегії), які повідомляли про розвиток респіраторної інфекції, де учасники були одиницею аналізу. Не виявлено суттєвої різниці між групами вітаміну D та плацебо (ВР — 1,02 (95 % ДІ — 0,96–1,08)), з величиною розрахункового абсолютного ефекту — на 5 випадків більше на 1000 (менше 11 випадків проти 22 більших). У новозеландському дослідженні [85] середній базовий рівень 25(ОН)D становив 29 нг/мл (73 нмоль/л), а вітамін D вводили в дозі 200 000 МО (5000 мкг) щомісяця протягом 2 міс, а потім 100 000 МО (2500 мкг) щомісяця протягом 18 міс. У норвезькому дослідженні [86] про середній рівень 25(ОН)D на початковому етапі не повідомлено, а вітамін D вводили у вигляді 400 МО (10 мкг) жиру з печінки тріски щодня.

Також виявлено 4 дослідження [85, 87–89] (1120 учасників, Нова Зеландія, Фінляндія, Канада, Австралія), у яких загальна кількість респіраторних інфекцій була одиницею аналізу. IRR становив 0,95 (95 % ДІ: 0,83–1,07). Середні рівні 25(ОН)D на початку дослідження — від 24 до 30 нг/мл (від 60 до 75 нмоль/л) (в одному дослідженні не повідомлялося про вміст 25(ОН)D на початку дослідження). Втручанням у двох дослідженнях було щоденне введення вітаміну D (400 МО (10 мкг) та 5000 МО (125 мкг)), ще в двох дослідженнях — 10 000 МО (250 мкг) на тиждень та 20 000 МО (500 мкг) на тиждень.

У систематичному огляді не виявлено жодних досліджень, що вивчали б вплив вітаміну D на вперше виявлену втому. У невеликому РКД (120 учасників, Швейцарія) [90] у пацієнтів із втомою та вихідним рівнем 25(ОН)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л) середній показник становив 13 нг/мл (33 нмоль/л). Їх рандомізували для отримання одноразової дози 100 000 МО (2500 мкг) вітаміну D або плацебо. Через 4 тиж ті, хто отримував вітамін D, частіше повідомляли про зменшення втоми (72 і 50 %, ВР — 1,49 (95 % ДІ: 1,08–1,94)), що свідчить про поліпшення на 245 випадків на 1000 (на 40 менше проти 470 більше). Поліпшення показників втоми було помірним (зміна за шкалою оцінки втоми (максимальний бал — 50) з  $(24,9 \pm 5,4)$  до  $(21,6 \pm 5,8)$  у групі втручання та з  $(23,3 \pm 5,4)$  до  $(22,5 \pm 5,9)$  у групі плацебо).

У дослідженнях, що вивчали вплив вітаміну D на МЩК (Данія, Норвегія, Бангладеш, Австрія, США), тестували різні режими дозування. У чотирьох із них [91–94] досліджували МЩК поперекового відділу хребта, у двох — загальну МЩК стегна [93, 94], ще в двох — загальну МЩК шийки стегнової кістки [92, 94], у двох [95, 96] — об'ємну щільність кісткової тканини великогомілкової

кістки за допомогою високороздільної периферичної кількісної комп'ютерної томографії (HR-pQCT). Вітамін D вводили або щодня (400 МО (10 мкг), 800 МО (20 мкг), 1000 МО (25 мкг), 4000 МО (100 мкг), 7000 МО (175 мкг)), 40 000 МО (1000 мкг) на тиждень, або 50 000 МО (1250 мкг) двічі на місяць. Середні відмінності за МЩК були на 0,003 г/см<sup>2</sup> меншими в поперековому відділі хребта (від нижчої 0,042 до вищої 0,036), на 0,049 г/см<sup>2</sup> — у стегновому суглобі (від нижчої 0,060 до вищої 0,038) та на 0,033 г/см<sup>2</sup> більшими в шийці стегнової кістки (від нижчої 0,023 до вищої 0,090). Об'ємна щільність кісткової тканини за даними HR-pQCT була на 6,862 мг/см<sup>2</sup> більшою в гомілковій кістці (від нижчої 8,082 до вищої 21,805). Деякі дослідження вважали недостатньо тривалими (< 1 року) для надійної оцінки впливу вітаміну D на щільність кісткової тканини.

Систематичний огляд не виявив жодних доказів збільшення кількості побічних ефектів (симптоматична гіперкальціємія, нефролітіаз і захворювання нирок/ниркова недостатність) в учасників дослідження, яким призначали вітамін D.

З огляду на найкращі оцінки групи щодо ефектів лікування (точкові оцінки, отримані з метааналізів), група дійшла висновку, що очікувані бажані ефекти вітаміну D, імовірно, будуть невеликими, а очікувані побічні ефекти — незначними.

### *Інші критерії та міркування щодо доказів для прийняття рішення*

Міркування щодо необхідних ресурсів, витрат, прийнятності та доцільності розглянуто вище. Комплексний огляд досліджень, що вивчали погляди пацієнток щодо терапії остеопорозу, показав, що кальцій і вітамін D вважали безпечними та природними засобами [97]. На думку членів групи, емпіричний прийом вітаміну D, імовірно, буде прийнятним для осіб цієї вікової групи, особливо для жінок із чинниками ризику розвитку остеопорозу.

### *Обґрунтування рекомендації*

Хоча добавки вітаміну D видаються безпечними, недорогими та легкодоступними, дослідження, проаналізовані в систематичному огляді, не показали чіткої суттєвої користі від добавок вітаміну D. З цієї причини група експертів видала умовну рекомендацію щодо відсутності необхідності в регулярному прийомі добавок вітаміну D понад те, що потрібно для дотримання дієтичних рекомендацій.

Група експертів не змогла рекомендувати порогове значення 25(ОН)D, нижче за яке введення вітаміну D забезпечує певні переваги через відсутність великих РКД для оцінки ефектів втручання в осіб із низьким базовим рівнем 25(ОН)D. Крім того, фінансові витрати, пов'язані як із тестуванням на 25(ОН)D, так і з медичними візитами, а також прийнятність тестування в цій віковій групі, де

рутинна флеботомія зазвичай не показана здоровим особам, були враховані в оцінці панелі. Група експертів також визнала, що доцільність тестування на 25(ОН)D відрізняється в різних країнах. За відсутності доказів користі рекомендація щодо тестування на 25(ОН)D може знизити рівність у сфері охорони здоров'я. З цих причин група експертів не рекомендує рутинне тестування на 25(ОН)D у загалом здорових дорослих, які не мають установлених показань до такого тестування (наприклад, гіпокальціємії).

#### *Додаткові міркування*

Група експертів вирішила, що здорові дорослі в цій віковій групі можуть раціонально обрати прийом добавок вітаміну D, якщо очікується, що вони не матимуть достатнього рівня вітаміну D завдяки впливу сонця і якщо вони не можуть отримати добову норму вітаміну D з продуктів, що містять вітамін D або збагачених вітаміном D.

Тестування для виявлення осіб із низьким рівнем 25(ОН)D або для моніторингу відповіді на терапію може знадобитися в групах населення, в яких очікується потреба в вітаміні D, що перевищує рекомендовану добову норму, для запобігання зниження рівня вітаміну D, зокрема в осіб із мальабсорбцією (наприклад, через синдром короткої кишки, шунтування шлунка, запальні захворювання кишечника), підвищеним катаболізмом вітаміну D (наприклад, через прийом деяких препаратів) та підвищеними нирковими втратами вітаміну D (наприклад, через нефротичний синдром).

#### *Дослідницькі міркування*

1. Для визначення того, чи запобігає вітамін D захворюванням і які дозування необхідні для досягнення бажаних результатів, необхідно провести великі клінічні випробування в популяціях із низьким базовим рівнем 25(ОН)D. Хоча плацебо-контрольовані в дослідженнях у тих, хто має низький рівень 25(ОН)D, можуть вважатися неетичними, випробування різних добових доз і таргетування кількох рівнів 25(ОН)D дасть змогу визначити дозування та цільові рівні, необхідні для профілактики захворювань.
2. Клінічні випробування мають бути розроблені таким чином, щоб їхня тривалість була достатньою для досягнення досліджуваних результатів, з урахуванням природного перебігу та патофізіології захворювань (наприклад, гострі інфекційні захворювання, переломи чи рак).

### **Застосування вітаміну D у дорослих віком від 50 до 74 років**

#### *Передісторія*

Рівень вітаміну D може знижуватися з віком через порушення біосинтезу (зниження здатності до біосинтезу, зменшення впливу сонця), низьке

споживання молочних продуктів і риби, а також збільшення маси тіла. Найвиразніше зниження — після 75 років. У дослідженні, проведеному в Сполучених Штатах (NHANES), з участю 3377 дорослих віком від 40 до 59 років та 3602 дорослих віком  $\geq 60$  років 24 і 22 % осіб відповідно мали концентрацію 25(ОН)D  $< 20$  нг/мл (50 нмоль/л), а 5,9 та 5,7 % —  $< 10$  нг/мл (25 нмоль/л) без суттєвих відмінностей для жінок і чоловіків [82]. Популяційні дані з Європи серед дітей і дорослих (усіх вікових груп) свідчать про високу поширеність низького рівня вітаміну D: 40 % осіб мали значення  $< 20$  нг/мл (50 нмоль/л), 13 % —  $< 12$  нг/мл (30 нмоль/л) без суттєвих відмінностей для жінок і чоловіків [81]. Поширеність низьких рівнів 25(ОН)D найбільша серед осіб, які перебувають у стаціонарних закладах [98].

Період між 50 і 74 роками відповідає втраті кісткової маси, пов'язаної з менопаузою, нормальним старінням, зниженням м'язової функції та збільшенням ризику падінь, що підвищує ризик переломів. Деякі дослідження виявили, що ці ризики можна зменшити за допомогою вітаміну D і кальцію [99]. Припускають роль вітаміну D у зміні ризику серцево-судинних захворювань, діабету, раку, гострих респіраторних інфекцій і смертності, що є важливими показниками для цієї вікової групи [100–102].

У багатьох РКД, розроблених для відповіді на зазначені питання, були групи із середнім вихідним рівнем 25(ОН)D, який вважався адекватним (близько 25 нг/мл (63 нмоль/л)). Це призвело до невизначеності щодо того, чи може емпіричне додавання вітаміну D в осіб віком від 50 до 74 років знизити ризик хронічних захворювань, поширених у цій групі населення. Крім того, не зрозуміло, чи слід цій віковій групі проходити скринінг для виявлення тих, хто має низький рівень 25(ОН)D і більше шансів отримати користь від додавання вітаміну D. Наприклад, метааналіз РКД показав, що вітамін D у поєднанні з кальцієм, імовірно, знижує частоту переломів в осіб старшого віку та осіб, що перебувають у стаціонарних закладах [103]. Однак кілька недавніх клінічних випробувань [104, 105] не отримали таких результатів, імовірно, тому, що багато учасників не мали низького вихідного рівня 25(ОН)D. Це свідчить про те (але не доводить), що особи, які, імовірно, отримують найбільшу користь від прийому добавок вітаміну D, мають низький базовий рівень 25(ОН)D. Це насамперед особи, що перебувають у стаціонарних закладах [106, 107]. Проте порогові значення 25(ОН)D, необхідні для запобігання захворюванню, можуть відрізнятися залежно від результату, як показують епідеміологічні дослідження [108]. Дослідження з участю лише осіб із низьким рівнем вітаміну D та/або дослідження «лікування до цільового показника», в яких отримано докази користі від досягнення та підтримки певних рівнів 25(ОН)D за допомогою вітаміну D, не проводили.

**Запитання 4.** Чи слід використовувати емпіричне додавання вітаміну D дорослим віком від 50 до 74 років?

**Запитання 5.** Чи слід використовувати добавки вітаміну D дорослим віком від 50 до 74 років лише тоді, коли рівень 25(OH)D нижчий за порогове значення?

**Рекомендація 4.** Для загальної популяції віком від 50 до 74 років ми рекомендуємо не приймати регулярно добавки вітаміну D понад рекомендовану добову норму споживання для цієї групи населення (2 | ●●●○).

#### Технічне зауваження

- Ця рекомендація стосується емпіричного прийому вітаміну D, що перевищує рекомендовані добові норми, установлені ІОМ. Дорослі в цій віковій групі мають дотримуватися рекомендованої добової норми, установлені ІОМ (600 МО (15 мкг) щодня для осіб віком від 50 до 70 років, 800 МО (20 мкг) щодня для осіб віком понад 70 років).

**Рекомендація 5.** Для загальної популяції віком від 50 до 74 років ми не рекомендуємо проводити рутинне тестування на 25(OH)D (2 | ●○○○).

#### Технічні зауваження

- У цій популяції рівні 25(OH)D, які б забезпечували певні результати, не були встановлені в клінічних випробуваннях.
- Експертна група не рекомендує: а) рутинний скринінг на вміст 25(OH)D для визначення рівня вітаміну D (наявність вітаміну D чи його відсутність), б) рутинне подальше тестування на рівень 25(OH)D для визначення дозування вітаміну D.
- Ця рекомендація стосується загалом здорових дорослих, які не мають установлених показань для визначення 25(OH)D (наприклад, гіпокальціємії).

#### Короткий виклад доказів

Зведені дані, результати метааналізу та детальний огляд доказів і таблиці EtD можна знайти онлайн за адресами <https://guidelines.gradepro.org/profile/9FN6GJZdDJ4> та <https://guidelines.gradepro.org/profile/-NxdICB9sYc>.

#### Користь і шкода

У систематичному огляді виявлено 13 РКД [104, 105, 109–119] (86311 учасників, що проживають у громаді), які порівнювали вітамін D з плацебо при будь-якому переломі як результаті. Дозування вітаміну D варіювало від 300 до 3500 МО/добу (від 7,5 до 88 мкг), медіана — 1500 МО (37,5 мкг) щодня. У багатьох дослідженнях учасникам дозволялося приймати щоденну добавку, яка містила не більше ніж 400–800 МО вітаміну D. Медіана середньої вихідної концентрації 25(OH)D у цих дослідженнях становила 24 нг/мл (від 13 до 32 нг/

мл) (60 нмоль/л (від 32 до 80 нмоль/л)), ВР для будь-якого перелому при застосуванні вітаміну D — 0,97 (95 % ДІ: 0,91–1,03), із розрахунковим абсолютним зниженням ризику на 2 випадки менше на 1000. Аналіз підгруп дослідження показав, що вплив вітаміну D на ризик переломів не змінювався залежно від упередженості, статі, дозування вітаміну D або одночасного застосування кальцію.

Смертність від усіх причин зареєстрована як результат у 13 РКД [20, 109, 111, 116, 119–127] (81 695 учасників). Орієнтовна добова доза вітаміну D — від 400 МО (10 мкг) до 4800 МО (120 мкг), медіана — 2000 МО (50 мкг). Більшість випробувань дозволяли учасникам приймати добавки з вітаміном D від 400 до 800 МО/добу. Медіана середньої базової концентрації 25(OH)D у цих дослідженнях становила 24 нг/мл (від 18 до 31 нг/мл) (60 нмоль/л (45–78 нмоль/л)), ВР для смертності — 1,07 (95 % ДІ: 0,95–1,20), що означає на 2 випадки більше на 1000. Ризик смертності в дослідженнях із супутнім застосуванням кальцію (ВР — 0,90 (95 % ДІ: 0,79–1,01)) виявився нижчим, ніж у дослідженнях із застосуванням лише вітаміну D (ВР — 1,12 (95 % ДІ: 1,01–1,24)) (р для гетерогенності — 0,021). Крім того, ризик смертності виявився вищим при застосуванні вітаміну D у дослідженнях із високими дозами вітаміну D (ВР — 1,22 (95 % ДІ: 1,06–1,39)) порівняно з дослідженнями зі стандартними дозами (ВР — 0,95 (95 % ДІ: 0,86–1,04)) (р для гетерогенності — 0,003). Аналіз підгруп дослідження показав, що вплив вітаміну D на ризик смертності не змінювався залежно від ризику систематичної помилки чи статі.

Рак був зареєстрований як результат у 15 РКД [20, 109, 111, 119, 123, 125, 126, 128–135] (91 223 учасники). Доза вітаміну D — від 300 до 4800 МО/добу, медіана — 2000 МО/добу (50 мкг/добу). У багатьох дослідженнях учасникам дозволялося приймати щоденну добавку, що містила не більше ніж 400–800 МО вітаміну D. Середній вихідний рівень 25(OH)D — від 13 до 33 нг/мл (медіана — 26 нг/мл) (від 33 до 83 нмоль/л (медіана — 65 нмоль/л)). Відносний ризик раку при застосуванні вітаміну D становив 1,00 (95 % ДІ: 0,97–1,03), що означає на 0 менше пацієнтів з раком на 1000. Аналіз підгруп дослідження показав, що вплив вітаміну D на результати лікування раку не змінювався залежно від ризику систематичної помилки, статі, дозування вітаміну D або одночасного використання кальцію.

Чотирнадцять РКД [20, 109, 111, 116, 118, 119, 122, 125–127, 131, 134, 136, 137] за участю 80 547 учасників повідомили про серцево-судинні події при застосуванні доз від 300 до 4800 МО/добу, медіана — 2000 МО/добу (50 мкг/добу). Крім того, більшість досліджень дозволяли прийом добавок, що містять вітамін D у дозі від 400 до 800 МО/добу. Середній вихідний рівень 25(OH)D — від 13 до 31 нг/мл (середнє значення — 24 нг/мл), або від 33

до 78 нмоль/л (середнє значення — 60 нмоль/л). Відносний ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) при застосуванні вітаміну D становив 1,00 (95 % ДІ: 0,93–1,08), що означає на 0 пацієнтів із ССЗ менше на 1000. У семи РКД [20, 109, 111, 119, 122, 125, 136] повідомлялося про інсульт із загальним ВР 0,95 (95 % ДІ: 0,83–1,09), що означає на 1 пацієнта з інсультом менше на 1000. Інфаркт міокарда (ІМ) був наслідком у 7 РКД [20, 109, 111, 119, 122, 125, 131] із загальним ВР 1,00 (95 % ДІ — 0,83–1,20), що означає на 0 менше пацієнтів з ІМ на 1000. Аналіз підгруп дослідження показав, що вплив вітаміну D на серцево-судинні події, інсульт та ІМ не змінювався залежно від ризику систематичної помилки, статі, дозування вітаміну D або одночасного застосування кальцію.

Про камені в нирках повідомлено в 10 РКД [20, 109–111, 118, 125, 129, 135, 138, 139] із загальним ВР 1,10 (95 % ДІ: 1,00–1,19), що означає на 2 пацієнти більше з каменями в нирках на 1000. Про захворювання нирок — у 4 РКД [20, 119, 127, 134] із загальним ВР 1,04 (95 % ДІ — 0,76–1,42), що означає на 0 пацієнтів менше з захворюваннями нирок на 1000. Аналіз підгруп дослідження показав, що вплив вітаміну D на камені в нирках і захворювання нирок не змінювався залежно від ризику систематичної помилки, статі, дозування вітаміну D або одночасного застосування кальцію.

У систематичному огляді виявлено 3 РКД, у яких повідомлялося про результати в учасників із вихідним рівнем 25(ОН)D у сироватці крові < 20 нг/мл (50 нмоль/л) або найнижчого квартиля (< 24 нг/мл (60 нмоль/л), які отримували вітамін D порівняно з плацебо [29]. Метааналіз таких даних із 2 РКД [20, 124] виявив ВР 1,11 (95 % ДІ: 0,85–1,46) для показника смертності. Рак зареєстрований у 2 РКД [20, 130]. Вітамін D був пов'язаний із ВР 0,91 (95 % ДІ: 0,70–1,19) порівняно з плацебо. Про ССЗ повідомлено в 3 РКД [20, 122, 137] із ВР 1,02 (95 % ДІ: 0,87–1,19) порівняно з плацебо. Аналіз підгруп в окремих дослідженнях не показав чіткого впливу на переломи (ВР — 1,01 (95 % ДІ: 0,81–1,24)), інсульт (ВР — 1,04 (95 % ДІ: 0,39–2,75)), інфаркт міокарда (ВР — 0,93 (95 % ДІ: 0,38–2,29)) та побічні ефекти (ВР — 1,26 (95 % ДІ: 0,77–2,12)).

Грунтуючись на найкращих оцінках щодо ефектів лікування, група експертів дійшла висновку, що очікувані бажані ефекти вітаміну D додатково до очікуваних побічних ефектів, імовірно, будуть незначними.

#### *Інші критерії та міркування щодо доказів для прийняття рішення*

Міркування щодо необхідних ресурсів (витрат), прийнятності та доцільності застосування вітаміну D розглянуто вище. Профілактика переломів стегна в літніх осіб із групи ризику має важливе значення, що підтверджується дослідженнями

Time-Trade-Off\* [140]. Вплив ішемічної хвороби серця на якість життя може бути незначним, за винятком рецидивної стенокардії [141].

Аналіз витрат і користі виявив, що витрати на вітамін D і кальцій будуть значно нижчими, ніж витрати на лікування переломів, що виникли внаслідок відсутності прийому добавок. Цей результат отримано переважно у віковій групі понад 65 років [142]. Хоча у французькому дослідженні дійшли висновку, що лікування на основі концентрацій 25(ОН)D є економічно ефективнішим, ніж лікування усіх без визначення показника вітаміну D в крові [143], систематичний огляд економічних оцінок виявив, що доказів недостатньо для висновків щодо економічної ефективності популяційних стратегій [144]. Дослідження економічної ефективності важко контекстуалізувати, оскільки систематичний огляд клінічних випробувань не виявив суттєвої користі від прийому вітаміну D для профілактики переломів у осіб віком від 50 до 74 років.

Комплексний огляд досліджень поглядів жінок щодо терапії остеопорозу показав, що вітамін D і кальцій вважали безпечними та природними засобами, їм віддавали перевагу над гормонами та іншими методами лікування [97]. Таким чином, застосування вітаміну D, імовірно, можна вважати прийнятним. Група експертів вирішила, що емпіричне додавання вітаміну D є можливим, хоча додавання вітаміну D за рівнем 25(ОН)D може становити важливу перешкоду для деяких осіб.

#### *Обґрунтування рекомендацій*

Добавки вітаміну D видаються безпечними, якщо їх приймати відповідно до інструкцій ІОМ DRIs. Вітамін D недорогий, легкодоступний, прийнятний для пацієнтів і відносно простий у споживанні. Дотримання режиму прийому може бути проблемою, оскільки зазвичай потрібне довгочасне вживання добавок вітаміну D. На основі метааналізів доступних досліджень із високою вірогідністю доказів щодо переломів, ССЗ, раку та смертності група експертів дійшла висновку, що добавки вітаміну D мають незначний вплив або взагалі не мають позитивного впливу на результати, проаналізовані в здорових популяціях віком від 50 до 74 років. Тому не було переконливих підстав рекомендувати емпіричний прийом вітаміну D у цій віковій групі, особливо враховуючи, що добавки пов'язані з витратами (щоправда, незначними) та незручностями.

Важливо, що більшість недавніх досліджень проведено в популяціях, які відповідали рекомендованим добовим нормам споживання вітаміну D (DRI) та не мали низького статусу вітаміну D на початку дослідження. З огляду на шкідливі наслідки дуже низького статусу вітаміну D для здоров'я скелета й гомеостазу кальцію група експертів вважає, що

\* Спосіб вимірювання якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, який використовується в економіці охорони здоров'я.

деяким підгрупам у цій віковій групі доцільно приймати добавки вітаміну D, особливо якщо очікується, що вони не матимуть достатнього статусу вітаміну D через перебування на сонці (темний колір обличчя, перебування вдома, стиль одягу) або рекомендоване ІОМ споживання через дієту, добавки або вживання продуктів, збагачених вітаміном D.

Аналіз підгруп не надав доказів користі від прийому вітаміну D у підгрупах з рівнем 25(ОН)D < 20–24 нг/мл (50–60 нмоль/л). Крім того, існують витрати, пов'язані як із тестуванням на 25(ОН)D, так і з медичними візитами, тому група експертів вирішила, що рекомендація щодо тестування на 25(ОН)D може знизити доцільність і рівність у доступності до сфери охорони здоров'я (особливо порівняно з емпіричним прийомом вітаміну D). З цих причин група експертів рекомендувала не проводити рутинне тестування на 25(ОН)D (наприклад, скринінг) у загалом здорових дорослих віком від 50 до 74 років.

#### *Додаткові міркування*

Ці рекомендації не слід екстраполювати на осіб зі станами, які, як відомо, суттєво впливають на фізіологію вітаміну D, зокрема з мальабсорбцією (наприклад, після шунтування шлунка), підвищеним катаболізмом вітаміну D, втратою метаболітів вітаміну D через нирки та зниженою активацією вітаміну D.

Щодо скринінгу 25(ОН)D група експертів зазначила, що дві системи оцінки ризику можуть передбачати концентрації 25(ОН)D у сироватці крові < 20 нг/мл та 12 нг/мл (< 50 та < 30 нмоль/л) відповідно з достатньою точністю, і таким чином можуть бути корисними в клінічній практиці для виявлення осіб віком від 55 до 85 років із високим ризиком низького рівня вітаміну D без необхіднос-

ті тестування на 25(ОН)D [145]. Чинниками ризику в цих системах оцінки є жіноча стать, вживання алкоголю, куріння, сезон, вживання певних препаратів, відсутність вживання вітамінів, обмежена активність на свіжому повітрі (садівництво та їзда на велосипеді).

#### *Дослідницькі міркування*

- Вікова група від 65 до 74 років потребує більшої уваги, оскільки ризику хронічних захворювань та наслідків, що досліджуються, вищі, ніж в осіб віком від 50 до 64 років. Вікова група від 50 до 74 років є гетерогенною популяцією, в якій одні особи можуть мати відмінне здоров'я, тоді як інші — хронічні захворювання або не мають змоги вийти з дому через хворобу. Таким чином, необхідні дослідження впливу вітаміну D на осіб із різним станом здоров'я.
- Для уточнення ризиків і переваг застосування вітаміну D та/або добавок кальцію необхідно провести рандомізовані контрольовані дослідження, зокрема з участю осіб із низьким базовим рівнем 25(ОН)D.
- Можуть знадобитися дослідження з тривалішим періодом спостереження, оскільки деякі результати можуть бути очевидними лише через 5 років [117].
- У вторинних пошукових аналізах виявлено, що прийом вітаміну D у цій віковій групі сприяє профілактиці автоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, ревматична поліміалгія, автоімунне захворювання щитоподібної залози [146]. Ці дані потребують підтвердження в рандомізованих контрольованих дослідженнях.
- Необхідно провести дослідження впливу фортифікації вітаміну D на статус вітаміну D у різних групах населення з ризиком низького статусу вітаміну D.

*Зі списком літератури можна ознайомитися на сайті <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>*

*Продовження в наступному номері*