

Т.Ф. Татарчук, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»; **К.Д. Дейнюк**, лікар-інтерн кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика; **О.В. Занько**, **Т.І. Юско**, відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»; **В.О. Тарнопольська**, лікар акушер-гінеколог Житомирського перинатального центру

Вітамін D-дефіцитні стани в генезі порушень репродуктивного здоров'я жінки



Т.Ф. Татарчук

Властивості вітаміну D є однією з найбільш обговорюваних та вивчених тем у сфері захворювань кісткового та мінерального метаболізму у світі. Як стверджує провідний експерт у цій галузі, професор Бостонського університету (США) Майкл Холік, вітамін D був надзвичайно важливим фактором еволюції хребетних у той час, коли амфібії вийшли з води на сушу, приблизно 385 млн років тому. Його продукувала одна з найбільш ранніх форм життя – фітопланктон, тому вітамін D можна вважати однією з найдавніших біологічно активних речовин. За останні майже сто років механізми обміну цього вітаміну, а також роль різних ферментів, активних та неактивних метаболітів і рецепторів вітаміну D стали добре відомими та зрозумілими. Завдяки цьому відкривалося поле для дослідження мультиорганних ефектів вітаміну D.

Історія відкриття вітаміну D

1919 рік. Лікар сер Едвард Мелланбі шляхом спостережень зрозумів, що рахіт є хворобою, пов'язаною з харчовою недостатністю. Він годував собак традиційною для шотландців їжею (переважно вівсянкою) та ненавмисне утримував їх без доступу до сонячного світла. У результаті у них розвинулись симптоми рахіту, подібні до тих, які спостерігаються у людини. Е. Мелланбі, вважаючи, що причиною різючих змін є недостатність вітаміну А, який на той час вже був добре відомим, годував собак печінкою тріски – і отримав очікуваний результат.

Для того щоб перевірити, чи саме вітамін А є фактором розвитку рахіту, послідовник Е. Мелланбі Е. Мак-Коллум пропускав кисень через печінку тріски, таким чином руйнуючи вітамін А. Споживання обробленої таким способом печінки не забезпечувало одужання та не запобігало розвитку ксерофтальмії та недостатності вітаміну А, однак було ефективним у лікуванні рахіту. Таким чином, було встановлено, що фактор, який може вилікувати рахіт, є вітаміном, і його назвали «вітамін D».

1920 рік. Німецький лікар Гульдчинський виявив, що діти, які хворіють на рахіт, одужують у результаті дії сонячного чи штучного ультрафіолетового опромінення. Професор Гаррі Стінбок з Вісконсинського університету одночасно з Гульдчинським проводив експерименти на козах, що продемонстрували залежність балансу кальцію від сонячного опромінення.

1924 рік. Біллс досліджує різні види риби щодо вмісту вітаміну D.

1930 рік. Драммонд та Пюнтер підтвердили наявність вітаміну D у фіто- та зоопланктоні. Ці організми є їжею для риби, що накопичують вітамін D у жирі. Риб поїдають тюлені, тюленів – кити, таким чином із кожною ланкою харчового ланцюга збільшується концентрація вітаміну D. Масове полювання на тюленів та китів заборонене законом, тому жирні сорти риби є оптимальним джерелом вітаміну D.

1932 рік. Аск'ю виділив вітамін D₂ з ергостеролу (стероїду клітинної мембрани грибів ріжків).

1935 рік. Віндаус і Бок виділили та ідентифікували 7-дигідрохолестерол та вітамін D₃.

1938 рік. Ніколайсен відкрив, що вітамін D індукуює всмоктування кальцію в тонкому кишечнику.

1979 рік. Стампф визначив, що більшість тканин організму містять вітамін D.

Це відкриття було відправним пунктом пошуку не тільки кальцієвих (класичних), а й неklasичних ефектів вітаміну D.

Актуальність проблеми

Дефіцит вітаміну D зустрічається у представників усіх рас, незалежно від географічних широт проживання, і є найбільш поширеною нутриційною недостатністю у світі. 81,8% українців мають дефіцит вітаміну D, 13,6% – недостатність і лише 4,6% – нормальний рівень вітаміну D у сироватці крові. Ці дані, опубліковані у 2014 році проф. В.В. Поворознюком, не втрачають своєї актуальності й дотепер.

У 2012 році у м. Варшава відбулася науково-практична конференція «Вітамін D – мінімум, максимум, оптимум» за участю науковців із різних країн світу, на якій вирішували питання щодо затвердження рекомендованих профілактичних та лікувальних доз вітаміну D для населення країн Центральної Європи (табл. 4 і 5). На цій конференції також було запропоновано оцінку рівня вітаміну D у сироватці крові (табл. 1.)

Вітамін D відіграє важливу роль у процесах функціонування організму жінки від ембріональної стадії до глибокої старості. Недостатність та дефіцит цього вітаміну у кожний період життя супроводжується розвитком дисметаболических розладів, підвищенням кардіоаскулярного ризику та ризику розвитку злоякісних пухлин ендометрія, молочної залози, яєчників, товстого кишечника та інших гіперпроліферативних захворювань. Існують дослідження, що підтверджують зв'язок між дефіцитом вітаміну D і функціонуванням головного мозку та процесами старіння.

Таблиця 1. Оцінка рівня 25(OH)D₃ у сироватці крові

	Рівень 25(OH)D ₃ у сироватці крові	
	нг/мл	нмоль/л
Дефіцит	<20	<50
Субоптимальний рівень (недостатність)	20-30	50-75
Оптимальний рівень (цільовий статус)	30-50	75-125
Високий рівень	50-100	125-250
Небезпечний рівень	>100	>250

Особливо чутливими до недостатності вітаміну D є такі групи жінок:

- дівчатка на грудному вигодовуванні;
- жінки старшого віку (їхня шкіра нездатна синтезувати достатню кількість вітаміну D, окрім цього, з віком скорочується час перебування на свіжому повітрі, особливо в містах);
- особи з темною шкірою (насиченість шкіри меланіном може знижувати синтез вітаміну D на 99%; Clemens et al., 1982);
- жінки, які мають обмежену експозицію сонячним світлом (представниці певних релігій та професій, а також ті, хто проживає у північних широтах);
- особи, які мають захворювання, що супроводжуються порушенням засвоєння ліпідів (хвороби кишечника та печінки);
- жінки з індексом маси тіла (ІМТ) >30 (в осіб із надмірним вмістом жирової клітковини в організмі вітамін D, що надходить з їжею та препаратами, депонується переважно у жировій тканині).

Наразі завдяки просвітницькій роботі щодо проблеми меланоми та сучасним тенденціям збереження молодості шкіри багато жінок використовують сонцезахисні косметичні засоби не тільки у весняно-літній період, а й протягом року, що також знижує синтез вітаміну D у шкірі. Існують дані, що лосьйон проти засмаги чи денний крем із сонцезахисним фактором (Sun Protection Factor – SPF) 8 та 15 скорочує продукцію клітинами шкіри вітаміну D на 97,5 та 99,9% відповідно (Matsuoka et al., 1987). Також, незважаючи на розробку рецептур фортифікованих продуктів (хліба, кисломолочної продукції, борошна та круп), в Україні досі немає масового виробництва, яке б задовольнило потребу населення у харчовому вітаміні D. Продукти, які природно

Таблиця 2. Вміст вітаміну D у харчових продуктах

Продукт	Вміст вітаміну D
Печінка тріски в олії	400-1000 МО/ст. ложка
Лосось дикий	600-1000 МО/100 г
Оселедець в олії	800 МО/100 г
Ячний жовток	20-50 МО/1 жовток
Твердий сир	7-28 МО/100 г
Коров'яче молоко	0,4-1,5 МО/100 мл
Молочні каші	60-80 МО/100 мл

містять велику кількість цього вітаміну (печінка тріски, дикий лосось), недостатні пересічному громадянину для щоденного вживання, а інші вітаміновмісні продукти (вершкове масло, сметана, яєчні жовтки, твердий сир) можуть негативно впливати на енергетичний обмін та підвищувати кардіоаскулярний ризик (табл. 2). Ці негативні фактори стосуються майже кожного жителя України, створюючи умови для епідемії дефіциту вітамінів.

Метаболізм вітаміну D

Як відомо, існують два прекурсори активного вітаміну D – вітамін D₃ (холекальциферол) та D₂ (ергокальциферол). Вітамін D₃ синтезується у шкірі під час опромінення ультрафіолетом. Сонячні промені ультрафіолетової частини спектра (довжина хвилі 290-315 нм) проникають у шкіру та ізомеризують 7-дигідрохолестерол у превітамін D₃, який потім шляхом фотолізу конвертується у вітамін D₃. Цей вітамін також містять продукти та харчові добавки. Вітамін D₂ надходить в організм тільки з продуктами харчування, і на його синтез сонячне опромінення не впливає.

Обидва попередники вітаміну D₃, потрапляючи у кров'яне русло, з'єднуються з вітамінозв'язуючим протеїном (VDBP), який транспортує вітамін D у печінку. У гепатоцитах відбувається конвертація вітаміну D 25-гідроксилазою у 25-гідроксивітамін D – 25(OH)D (кальцидіол), який є основною циркулюючою формою вітаміну D і біомаркером D-статусу. Кальцидіол вважається біологічно неактивним та потребує перетворення 1α-гідроксилазою у біологічно активну форму – 1,25(OH)2D (кальцитріол) – у внутрішній мембрані клітин проксимальних каналців нирок та в інших тканинах. Активність 1α-гідроксилази модулюється паратгормоном і фактором росту фібробластів. Гідроксиляція і 25(OH)D, і 1,25(OH)D у 24,25(OH)D₃

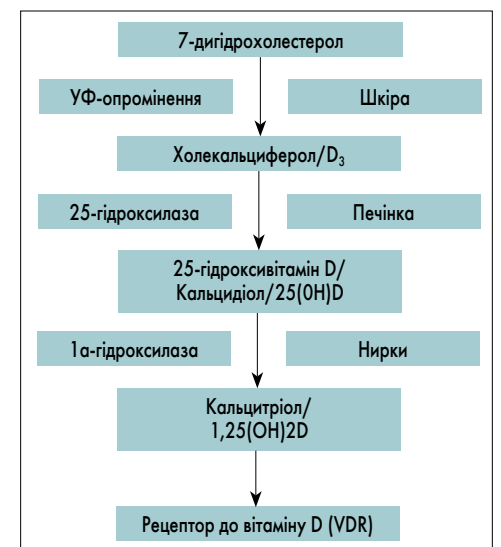


Рис. 1. Метаболізм вітаміну D

та 1,24,25(OH)₂D₃ є основним механізмом та першим кроком на шляху інактивації метаболітів вітаміну D, що відбувається за участю усіх клітин-мішеней (рис. 1).

На сьогодні доведено, що практично всі тканини організму експресують VDR (рецептори до вітаміну D) та виявляють 25(OH)-1α-гідроксилазну активність (кодується геном *CYP27B1*), а отже, існує можливість синтезу 1,25(OH)₂D поза нирками. Експресія екстрауренального *CYP27B1* не залежить від впливу кальцію та, на відміну від ниркового, регулюється специфічними факторами, які включають сигнальні молекули запальної відповіді. Окрім цього, екстрауренальні тканини мають здатність катаболізувати 1,25(OH)₂D шляхом експресії гена *CYP24A1*. Цей важливий механізм зменшує ауто- та паракринні сигнали 1,25(OH)₂D і потенційний вплив локально синтезованого гормону на циркуляцію активної форми вітаміну D, знижуючи ризик розвитку гіпервітамінозу. Поза нирками ауто- та паракринну дію 1,25(OH)₂D регулюють залежно від доступності 25(OH)D тканинні регуляторні фактори під анаболічно-катаболічним впливом генів *CYP27B1* і *CYP24A1*.

На доповнення до добре вивченого впливу на кальцієво-фосфатний метаболізм та мінералізацію кісткової тканини вказані механізми пояснюють плейотропну дію вітаміну D на різні органи і тканини (табл. 3).

Відомо, що локальна продукція 1,25(OH)₂D супроводжується його з'єднанням із рецептором VDR і відповідає за регуляцію приблизно 2000 генів, які беруть участь у багатьох метаболічних процесах. Таким чином проявляється більшість «некальцієвих» властивостей вітаміну D. Існують докази, що 1,25(OH)₂D не тільки модулює клітинний ріст та диференціацію, а й стимулює імунну систему (продукцію β-дефенсину і кателіцидину та модуляцію продукції протизапальних цитокінів IL-4, IL-5). Додатково він стимулює синтез інсуліну та активність лімфоцитів. Ці дані пояснюють більшість ефектів вітаміну D та їх асоціацію зі зниженням факторів ризику розвитку багатьох хвороб.

Вплив вітаміну D на репродуктивний стан жінки

Розглянемо детальніше вплив вітаміну D на репродуктивний стан жінки у різні періоди її життя – у дитячому віці, віці менархе та підлітковому, репродуктивному та у періоді менопаузи.

Дитячий та підлітковий вік

Пубертат – це час стрімких і драматичних змін, протягом якого дитячий організм, проходячи послідовні стадії, досягає репродуктивної зрілості. Окрім генетичних факторів, загальновідомим є вплив зовнішнього середовища на становлення менархе. Крім залежності від кліматичної зони та соціоекономічних

факторів, становлення менархе пов'язане зі статусом вітаміну D. Вважається, що недостатність вітаміну D асоційована з розвитком ожиріння у дітей і, як наслідок, є чинником раннього пубертату та розвитку інсулінорезистентності (IP) (рис. 2). Біомеханізм цього зв'язку потенційно може реалізуватися шляхом активації гормонів жирової тканини. Деякі дослідження свідчать про негативну асоціацію вітаміну D та концентрації гормону жирової тканини лептину, але дотепер невідомо, чи можуть лептин та адипонектин впливати на засвоєння та ефекти вітаміну D.

Враховуючи те, що дисбаланс продукції біологічно активних речовин у жировій тканині потенційно пов'язаний із розвитком онкологічних захворювань, пошук спільного з дефіцитом вітаміну D підґрунтя може дати поштовх у застосуванні вітаміну D як методу ранньої профілактики злоякісних пухлин.

Оскільки рецептори до вітаміну D знайдені у різних частинах головного мозку, у тому числі гіпоталамусі, існує думка, що вітамін D є нейроендокринним регулятором гонадотропної осі. Притаманна підліткам лабільність нервової системи також пов'язана з недостатністю вітаміну D. Дівчата-підлітки, які отримували 50 000 МО вітаміну D на тиждень протягом 9 тижнів, під час опитування демонстрували істотне зменшення ступеня проявів депресивних симптомів за різними шкалами депресії.

На базі Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України та ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» було виконано експериментальне дослідження на 11 самках щурів лінії Wistar. Тварини були розподілені на дві групи: контрольну – інтактні тварини (n=5; рис. 3) і групу тварин, в яких було викликано стан гіповітамінозу D (n=6). У результаті вивчення структури яєчників щурів з експериментальним D-гіповітамінозом у них виявлено морфологічні особливості (рис. 4). Показано, що будова яєчників у разі недостатньої забезпеченості організму вітаміном D характеризується порушенням дозрівання фолікулів, утворенням кіст, відсутністю жовтих тіл, перебудовою судинного компонента і склерозуванням строми. Отримані дані свідчать, що дефіцит вітаміну D у щурів у пубертатний період може призводити до порушень гіпоталамо-гіпофізарної регуляції, а також безпосередньо брати участь у змінах фолікулогенезу, формуванні полікістозного морфотипу яєчників (синдрому полікістозних яєчників – СПКЯ) і розвитку фолікулярних кіст.

Що стосується здоров'я жінок, дефіцит вітаміну D у дитинстві може мати негативні наслідки протягом усього подальшого життя жінки, спричиняючи IP, ожиріння, серцево-судинні та проліферативні захворювання. Встановлено, що лише 50% дівчат віком 9-13 років та 32% дівчат віком 14-18 років отримують достатню кількість вітаміну D – 200 МО, або 5 мг, щоденно. Таким чином, лікар-педіатр, піклуючись про майбутню репродуктивну функцію дівчинки, має звертати увагу на концентрацію вітаміну D у сироватці її крові.

Репродуктивний вік

Синдром полікістозних яєчників. СПКЯ є найпоширенішою ендокринопатією серед жінок репродуктивного віку (частота в популяції становить 5-14%), яка істотно впливає на фертильність, розвиток IP, підвищує кардіометаболічні ризики та ризик розвитку раку ендометрія. Окрім цього, жінок із класичним фенотипом СПКЯ через алопецію, гірсутизм, акне та ожиріння часто турбують проблеми з прийняттям свого тіла, що може призводити до депресивних розладів.

На базі відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» було виконано дослідження, метою якого було визначення статусу вітаміну D у жінок зі СПКЯ. У ньому взяли участь 200 жінок зі СПКЯ, яких розподілили на 3 групи залежно від ІМТ і типу розподілу жирової тканини. За результатами визначення рівня 25(OH)D відзначено зниження середніх концентрацій основного метаболіту вітаміну D у обох групах пацієнток зі СПКЯ порівняно з контрольною. Так, у жінок з андройдним типом ожиріння середній рівень 25(OH)D становив 43,38±4,9 нмоль/л, з гіноїдним – 49,09±5,1 нмоль/л, з нормальною масою тіла – 61,1±5,9 нмоль/л. У практично здорових жінок контрольної групи визначено достовірно вищий рівень 25(OH)D – 67,2±6,2 нмоль/л. У пацієнток зі СПКЯ була висока частота недостатності та дефіциту вітаміну D – 66,2 та 15,3% відповідно. На основі виявленого зв'язку між рівнем вітаміну D та параметрами надмірної маси тіла, такими як ІМТ і окружність талії, встановлено, що недостатність цього вітаміну може бути чинником формування метаболічних порушень, пов'язаних із зазначеною патологією.

Ці дані підтверджують закордонні дослідження, спрямовані на пошук зв'язку між дефіцитом вітаміну D та метаболічним синдромом. Результати крос-секційного дослідження, проведеного серед

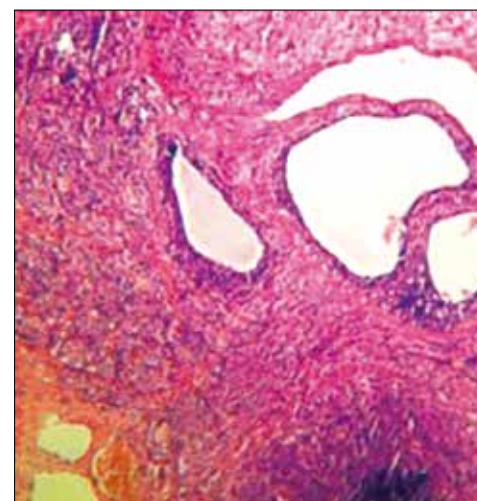


Рис. 3. Яєчник щура контрольної групи

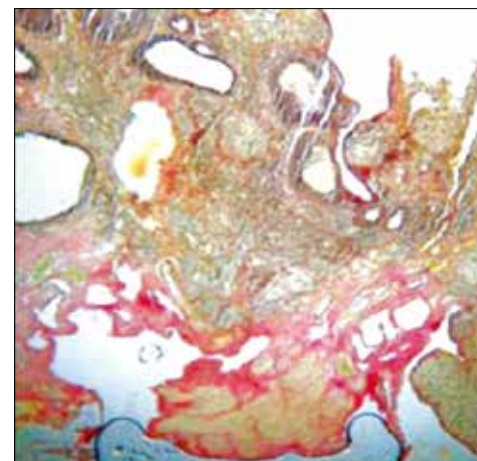


Рис. 4. Яєчник щура з дефіцитом вітаміну D та СПКЯ

індійських жінок, свідчать про те, що гіповітаміноз D дуже поширений у популяції з СПКЯ (9 із 10 жінок мають недостатність). Середній вік досліджуваних жінок становив 28,6±6,3 року, ІМТ – 30,4±6,1, у 80% учасниць дослідження була виявлена IP, що також підтверджує зв'язок дефіциту вітаміну D з ожирінням.

Дані опитувань показують, що молодші жінки схильні нехтувати прийомом препаратів, які містять вітамін D та кальцій. Необхідність задоволення потреби організму в цих речовинах лікар має донести до пацієнтки, тому що недостатність вітаміну D погіршує прояви метаболічних порушень, притаманних СПКЯ, та підвищує кардіоаскулярний ризик.

Запальні захворювання органів малого таза. Заслужує уваги той факт, що недостатність вітаміну D є фактором розвитку бактеріального вагінозу (БВ) у вагітних. Існують докази, що 95% вагітних із порушенням балансу мікрофлори піхви з підвищенням кількості анаеробних бактерій мають знижений рівень 25(OH)D₃ у сироватці крові, що призводить до збільшення продукції прозапальних цитокінів, простагландинів, фосфоліпази А2 та може спричиняти розвиток хоріоамніоніту, невиношування вагітності та передчасне вилиття навколоплідних вод.

Багатовимірний регресійний логістичний аналіз, проведений у США в 2010 році, свідчить про те, що ризик розвитку БВ залежить від акушерського статусу. У вагітних недостатність вітаміну D пов'язана з БВ, однак у невагітних така залежність спостерігається у жінок-курців.

Препарати холекальциферолу можуть відіграти важливу роль у новій профілактичній та терапевтичній стратегії щодо БВ, а оптимізація прекоцепційної підготовки дозволить запобігти розвитку захворювання у вагітних, а також пов'язаним із ними

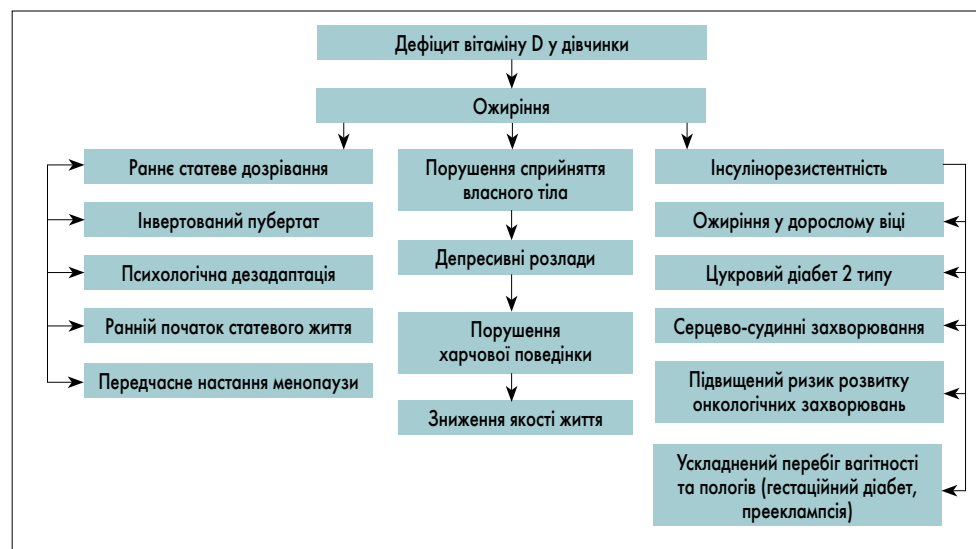


Рис. 2. Вплив дефіциту вітаміну D у дівчинки на розвиток ожиріння та його наслідки

Таблиця 3. Властивості вітаміну D	
Класичні ефекти	Некласичні ефекти
Метаболізм кальцію	Антипроліферативний
Синтез паратгормону	Апоптозрегулюючий
Метаболізм фосфатів	Регуляція ангиогенезу
Регуляція функції остеобластів та остеокластів	Антибактеріальний
	Протизапальний
	Імуномодулювальний
	Нормоглікемічний
	Антидепресивний
	Анаболічний
	Ліполітичний
	Гіпотензивний

Продовження на стор. 52.

Т.Ф. Татарчук, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»; **К.Д. Дейнюк**, лікар-інтерн кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шуплика; **О.В. Занько**, **Т.І. Юско**, відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»; **В.О. Тарнопольська**, лікар акушер-гінеколог Житомирського перинатального центру

Вітамін D-дефіцитні стани в генезі порушень репродуктивного здоров'я жінки

Продовження. Початок на стор. 50.

ускладненні вагітності та пологів, таким як передчасне вилиття навколоплідних вод і травматизм тканин плодових шляхів. Позитивний ефект на мікрофлору піхви вітамін D проявляє через індукцію кателіцидину та дефенсину. Вагітні можуть приймати до 6400 МО/добу без негативних наслідків для власного здоров'я та здоров'я плода.

Безпліддя, невиношування вагітності, вагітність, післяпологовий період. Останнім часом проблема післяпологової депресії та пригніченості у вагітних набула широкого розголосу. Навіть очікувана та бажана вагітність може стати для жінки випробуванням. А оскільки в нашому суспільстві побутує думка про те, що молода матір не може відчувати втоми, тривоги, відсутності спорідненості зі своєю дитиною, депресія у жінки лише посилюється.

У проспективному когортному дослідженні, проведеному у 2017 році, встановлено позитивний кореляційний зв'язок між недостатністю вітаміну D у вагітній у I триместрі та розвитком депресивних симптомів. Вищі рівні вітаміну D у жінки у I триместрі вагітності асоційовані зі зниженням ймовірності виникнення депресії на 2%.

Низький рівень вітаміну D у вагітних з ожирінням чи надмірною масою тіла у групі високого ризику розвитку гестаційного діабету асоційований з підвищеним кардіометаболічним ризиком під час вагітності та в післяпологовому періоді. Існує припущення, що цей зв'язок опосередковується високомолекулярним адипонектином та інтерлейкінами жирової тканини.

Тривають дослідження із вивчення впливу вітаміну D на результати запліднення при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій. Жінки з високим вихідним рівнем 25(OH)D₃ мають у 4 рази вищі шанси успішного екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) порівняно з групою жінок із низьким рівнем. Деякі автори пропонують використовувати показник рівня 25(OH)D₃ у фолікулярній рідині як незалежний предиктор успішності циклу ЕКЗ.

До початку ХХ ст. жінки часто помирили під час пологів через деформацію таза, спричинену рахітом. Рахіт, перенесений у дитинстві, або остеомаліція і недостатність вітаміну D у дорослому віці пов'язані з частотою виконання кесаревих розтинів. У дослідженні, яке тривало з 2005 по 2007 рік, виявлено, що у вагітних із рівнем 25(OH)D₃ <37,5 нмоль/л у 4 рази частіше виникала потреба у кесаревому розтині, ніж у жінок із нормальним рівнем вітаміну D.

Оскільки вагітні є вкрай уразливими до дефіциту вітамінів, особливо якщо вагітність настає на тлі супутньої гінекологічної та соматичної патології, своєчасне визначення його наявності і за необхідності корекція істотно покращать не лише фізичний, а й психологічний стан майбутньої матері.

Патологія молочної залози. Обсерваційні та рандомізовані дослідження свідчать про те, що сталий рівень 25(OH)D₃ від 40 до 60 нг/мл (100-150 нмоль/л) протягом року запобігає приблизно 58 тис. нових випадків раку молочної залози (РМЗ) та 49 тис. нових випадків колоректального раку щороку, а також 75% смертей від цих захворювань у США та Канаді.

В іншому великому проспективному когортному дослідженні 2017 року встановлено, що у жінок із груп високого ризику (з обтяженим сімейним анамнезом щодо РМЗ) та з надмірною масою тіла (ІМТ >30) рівень вітаміну D у сироватці крові >38 нг/мл та регулярний прийом препаратів, що містять вітамін D, асоційовані зі зниженим ризиком розвитку РМЗ у постменопаузі. Ці результати підтверджують гіпотезу, що препарати вітаміну D можуть бути ефективними у профілактиці РМЗ.

Достатній рівень вітаміну D вважається фактором захисту від розвитку РМЗ. Регулярний (>4 рази на тиждень) прийом препаратів вітаміну D більш ефективний за сонячне опромінення, а вживання їжі, збагаченої вітаміном D, знижує ризик розвитку РМЗ.

Соматичні захворювання. Як відомо, ожиріння є фактором ризику розвитку гіперестрогенії, гіперпластичних процесів ендометрія, як простих, так і атипичних. Окрім цього, надмірна маса тіла є не лише фактором ризику розвитку багатьох захворювань, а й естетичною проблемою, на яку пацієнтки звертають більшу увагу, ніж на стан здоров'я. Негативне сприйняття свого образу (те, що на Заході називають «body image») формує психологічні проблеми та знижує якість життя жінки. У декількох дослідженнях описано взаємозв'язок між вітаміном D та жировою тканиною: вважається, що ожиріння є фактором ризику розвитку недостатності вітаміну D та, навпаки, дефіцит вітаміну D є кофактором патогенезу ожиріння. Застосування препаратів холекальциферолу у комплексі з програмами зменшення маси тіла значно покращує чутливість тканин до інсуліну у практично здорових людей з ожирінням. Така комбінація є зразком персоналізованого підходу в веденні інсулінорезистентних пацієнтів з ожирінням.

Вітамін D чинить численні ефекти, які позитивно впливають на стан серцево-судинної системи, у тому числі регуляцію ренін-ангіотензинової системи, секрецію інсуліну, модуляцію запальних процесів, а також антиангіогенний ефект. Зі зниженням рівня вітаміну D з 60 до 20 нмоль/л підвищується кардіоваскулярний ризик. Недостатність вітаміну D асоційована з розвитком дисліпідемії.

Масштабне крос-секційне дослідження, в учасниць якого вимірювали рівень вітаміну D та маркери кардіоваскулярного ризику – гомоцистеїн (Hcy), високочутливий С-реактивний протеїн (hs-CRP), цистатин С, креатинін, γ-глутамілтрансферазу (GGT), сечову кислоту та гемоглобін А1с (HbA1c), – показано, що недостатність вітаміну D

пов'язана з підвищеними рівнями всіх вказаних біомаркерів. Натомість у чоловіків цього зв'язку виявлено не було.

Необхідні подальші дослідження щодо зв'язку між вітаміном D і біомаркерами та їх залежності від довготривалого серцево-судинного ризику, які б з'ясували, чи може корекція недостатності вітаміну D покращити ці показники.

Гіперпроліферативні захворювання. Існують дані, що чим нижчий рівень вітаміну D у представників певної етнічної групи, тим вища частота міом у ній. Недостатність вітаміну D є фактором ризику розвитку міоми матки. В експериментах на щурах 1,25(OH)₂D показав свою здатність пригнічувати клітинну проліферацію та формувати позаклітинний матрикс в культурі тканини фіброматозного вузла, а також зменшувати об'єм міоми в досліджуваних тварин. Результати цих експериментів підтверджують дані літератури про те, що препарати вітаміну D уповільнюють прогресію невеликих міом у жінок із дефіцитом вітамінів. Завдяки цьому медикаментозне або хірургічне лікування пацієнтки з міомою можна відкласти на певний час. Отже, можна зробити висновок, що вітамін D може стати ефективним, безпечним та відносно недорогим методом профілактики формування та розвитку міоми матки.

Ендометріоз зустрічається у жінок репродуктивного віку незалежно від їх етнічної та соціальної належності. Це захворювання є не тільки однією з основних причин безпліддя, його симптоматика негативно впливає на фізичний, психологічний та соціальний комфорт жінок. Домінуючим неспецифічним симптомом ендометріозу є біль у різних проявах – дисменорея, диспареунія, дисхезія, абдомінальний і тазовий хронічний біль, що при тривалому і прогресуючому перебігу захворювання істотно погіршують якість життя пацієнтки.

Вперше гіпотеза про те, що рівень вітаміну D пов'язаний з розвитком ендометріозу, була протестована у 1990 році, однак чіткого розуміння патогенетичного зв'язку між недостатністю вітаміну D та розвитком ендометріозу досі немає. Вважають, що вітамін D може бути інгібітором прозапального процесу. Досліді *in vitro* демонструють пригнічення проліферації Т-хелперів 1 типу, продукцію ІЛ-2 та інтерферону гамма та стимуляцію продукції Т-хелперів 2 типу. В експериментах на щурах лікування препаратами вітаміну D спричиняло фіброз та апоптоз стромы ендометріюїдних імплантатів. Відповідно, призначення вітаміну D для корекції його дефіциту пацієнтці з ендометріозом може підвищити ефективність лікування.

Рандомізоване та когортне клінічне дослідження, проведені у 2016 році, підтверджують гіпотезу про існування зворотного пропорційного зв'язку між рівнем вітаміну D та ризиком виникнення злоякісних новоутворень. Отримані результати визначають необхідність визнання важливості досягнення сталого рівня вітаміну D у сироватці крові (>20 нг/мл) для запобігання розвитку раку.

Існують дані, які демонструють, що нормалізація рівня вітаміну D може бути пов'язана зі зниженням ризику розвитку раку завдяки оптимізації метаболічного профілю та зниженню оксидативного стресу. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 2017 року вивчали ефект препаратів вітаміну D на метаболічний статус пацієнток із гіперплазією ендометрія за результатами біопсії. У молодих жінок із гіперплазією ендометрія терапія препаратами вітаміну D протягом 12 міс мала позитивний ефект на метаболізм глюкози та рівень високочутливого С-реактивного протеїну у сироватці крові, а також на загальну антиоксидантну здатність плазми. Додатково вітамін D завдяки його впливу на контроль глікемії може відігравати опосередковану роль у зменшенні ускладнень малігнізації ендометрія. Підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові до 40 нг/мл пов'язане зі значним зниженням ризику розвитку всіх інвазивних типів пухлин та пов'язаної з ними смертності, на підставі чого можна зробити висновок, що нормалізація рівня вітаміну D має бути одним із елементів первинної профілактики раку.

Менопаузальний період

Клімактеричний період – закономірне явище, що характеризує початок якісно нового етапу в житті жінки. Багато жінок елегантного віку вважають перехід у період менопаузи шансом переглянути та збагатити свої стосунки з партнером через відсутність ризику небажаної вагітності, присвятити час вихованню онуків або лише собі, насолоджуючись життям та власними здобутками. Однак багато жінок у цьому періоді мають пов'язані з менопаузою розлади, які об'єднує спільна назва «клімактеричний синдром» (КС). Частота КС у популяції становить 26-48%. Основними клінічними проявами КС є: припливи жару, лабільність артеріального тиску, підвищена емоційна лабільність, плаксивість, тривожність, пітливість, порушення сну та інші нейровегетативні та психоемоційні симптоми. Зміни настрою – це перше, що помічають оточуючі при настанні менопаузи у жінки.

Вважається, що вітамін D є нейроактивним прогормоном, який не тільки реалізує свої ефекти у тканині головного мозку, а й накопичується в ній. У науковій спільноті існують певні думки щодо ролі вітаміну D у розвитку психічних захворювань. Системне бібліографічне дослідження, що охопило всі дані з 1995 до 2015 року щодо зв'язку вітаміну D та ментальних розладів, продемонструвало позитивну кореляцію між рівнем вітаміну D та депресією.

Старіння жінки насамперед проявляється не зміною зовнішності, а зменшенням її активності, інтенсивності розумових процесів, зниженням пам'яті та інтелекту. Дефіцит вітаміну D пов'язаний із ризиком розвитку деменції, порушень когнітивних та виконавчих функцій. Виявлено зв'язок між тяжким ступенем недостатності вітаміну D (<30 нмоль/л) та значним погіршенням візуальної пам'яті, зниженням швидкості обробки інформації, що не може не позначитися на повсякденному житті жінки. Недостатність вітаміну D не прискорює когнітивну регресію, але її прояви більш виражені, ніж у жінок похилого віку з нормальним рівнем цього вітаміну. Згідно з даними досліджень, пороговий рівень

вітаміну D у сироватці крові для підтримання ментального здоров'я становить 60 нмоль/л. Щоденний прийом вітаміну D забезпечує стабільну роботу найважливішої частини нашого організму – головного мозку.

Отже, контроль та корекція рівня вітаміну D у сироватці крові необхідні для збереження якості життя жінки у зрілому віці та запобігання ментальним розладам.

Власне дослідження

З огляду на зростання поширеності недостатності та дефіциту вітаміну D у жінок постменопаузального віку, а також на їх роль у розвитку гіперпроліферативних та неопластичних захворювань статевих органів, метою нашого дослідження було визначення частоти дефіциту та недостатності вітаміну D у жінок у постменопаузі з гіперпроліферативною патологією ендометрія (ГПЕ) та оцінка ефективності застосування засобу Детрімаск® (США) у корекції рівня вітаміну D.

Під спостереженням перебувало 123 пацієнтки віком 50-70 років (середній вік 57,3±2,43) із ГПЕ, яким перед гістероскопією, крім стандартного передопераційного лабораторного обстеження, було визначено рівень 25(OH)D. Когорту обстежуваних пацієнток із ГПЕ склали 83 жінки з поліпом ендометрія, які ввійшли до I групи, та 40 жінок із гіперплазією ендометрія без атипії, які сформували II групу дослідження. У контрольну III групу дослідження ввійшли 30 пацієнток такого ж віку без ознак ГПЕ. У післяопераційному періоді методом простої рандомізації пацієнток I та II груп розділили на підгрупи: підгрупи Ia та Па склали відповідно 42 та 20 пацієнток, які отримували стандартний лікувальний комплекс, підгрупи Ib та Пб – 41 та 20 жінок, яким з метою корекції недостатності та дефіциту вітаміну D було запропоновано засіб Детрімаск®. I таблетка засобу містить 1000 МО вітаміну D. Доза Детрімаск® становила від 4000 до 7000 МО/добу та була підібрана індивідуально для кожної конкретної пацієнтки залежно від маси тіла та наявності підвищеного рівня 25(OH)D (виникає

за механізмом зворотного зв'язку, коли недостатність цього вітаміну за висхідними механізмами призводить до регуляції його продукції на вищому рівні. – Прим. ред.). Через 3 міс від початку лікування здійснили повторне визначення рівня 25(OH)D та оцінку ефективності проведеної терапії.

Згідно з результатами нашого дослідження, частка жінок із нормальним рівнем вітаміну D була низькою у всіх групах. Однак найменшою частка таких пацієнток була у II групі – рівень вітаміну D відповідав нормі лише у 1 пацієнтки (2,5%), тоді як у I групі та контрольній групі кількість пацієнток із нормальним показником 25(OH)D була більшою (12 (14,5%) і 16 (53,3%) жінок відповідно). Слід зазначити, що у контрольній групі відсоток жінок із нормальним рівнем 25(OH)D був більшим порівняно не лише з II групою, а й з I групою ($p_{1-2,3; 2-3} < 0,05$).

Частота діагностованого дефіциту вітаміну D була вищою у II групі дослідження порівняно з I групою та контрольною групою – у 19 (47,5%) пацієнток було діагностовано рівень 25(OH)D < 50 нмоль/л, у той час як у I групі дефіцит вітаміну D визначено у 7 (8,4%) жінок, у контрольній групі – у 2 (6,7%) ($p_{1-2,3} < 0,05$). Зауважимо, що велика кількість пацієнток із недостатнім рівнем 25(OH)D була в I групі дослідження – 64 (77,1%) жінки, що більше, ніж у контрольній та II групах: недостатність вітаміну D виявлено у 12 (40%) пацієнток контрольної та 20 (50%) пацієнток II групи ($p_{1-2,3} < 0,05$).

Середній рівень 25(OH)D у всіх пацієнток досліджуваних груп був нижчим за норму. У жінок I групи він становив $60 \pm 2,54$ нмоль/л та був нижчим порівняно з середнім показником контрольної групи – $69,1 \pm 2,28$ нмоль/л, однак вищим порівняно з II групою, в якій середній рівень 25(OH)D був $51 \pm 2,15$ нмоль/л ($p_{1-2, 1-3, 2-3} < 0,05$).

Проаналізувавши рівень 25(OH)D через 3 міс від початку лікування, ми відзначили його достовірне підвищення у пацієнток тих груп, які отримували Детрімаск®, тоді як у групах, які не отримували цей препарат, рівень 25(OH)D

залишався стабільно низьким. У Ib групі середній рівень 25(OH)D через 3 міс від початку лікування становив $76,6 \pm 2,43$ нмоль/л і був вищим порівняно зі значенням цього показника до лікування – $60,92 \pm 2,44$ нмоль/л та з середнім значенням Ia групи – $61,43 \pm 2,19$ нмоль/л ($p_{1-2,3} < 0,05$). Подібні зміни показників відзначено також у IIб групі, в якій середній рівень 25(OH)D через 3 міс від початку лікування збільшився із $50,24 \pm 3,43$ до $78,2 \pm 2,56$ нмоль/л та був вищим порівняно з середнім показником Па групи, який становив $52,37 \pm 2,45$ нмоль/л ($p_{1-2,3} < 0,05$). У контрольній групі також було відзначено підвищення рівня 25(OH)D, середнє значення якого збільшилось із $69,1 \pm 2,28$ до $79,7 \pm 2,15$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Після корекції рівня вітаміну D пацієнткам усіх груп із профілактичною метою було призначено Детрімаск® у дозі 1000 мг/добу.

Отримані результати свідчать про досить високу частоту недостатності та дефіциту вітаміну D у пацієнток із ГПЕ у постменопаузі, а також вищий рівень дефіциту вітаміну D у пацієнток із гіперплазією ендометрія порівняно з жінками, патологія ендометрія в яких обмежується лише поліпом. Ці дані можуть свідчити про те, що дефіцит вітаміну D відіграє певну роль у генезі ГПЕ, тому корекція рівня цього вітаміну може запобігти розвитку ГПЕ у постменопаузі.

Проведене дослідження підтверджує нормалізацію рівня вітаміну D у пацієнток, які отримували Детрімаск®, що свідчить про його ефективність у корекції недостатності та дефіциту вітаміну D.

Лікувальні рекомендації

Рекомендації та керівництва з використання та дозування вітаміну D, опубліковані до 2018 року включно, стосуються лише тих його ефектів, які пов'язані з кістковим метаболізмом. З огляду на те, що ця речовина дедалі ширше застосовується у різних сферах медицини при різних нозологіях, доцільним є перегляд чинних протоколів лікування та внесення до них препаратів, що містять вітамін D. Підбір дози та шляху введення препарату має здійснюватися з урахуванням основного захворювання, географічного розташування місця проживання, умов праці, типу харчування та дозвілля, пігментації шкіри, віку та релігійних практик пацієнтки (табл. 4 і 5). Перевагу слід надавати пероральному застосуванню препарату.

Даних щодо виникнення інтоксикації після призначення максимальних доз дуже мало. Існують свідчення того, що симптомний гіпервітаміноз розвивається при парентеральному неконтрольованому введенні препаратів вітаміну D. Передумовою інтоксикації також можуть бути захворювання печінки та нирок і часта експозиція ультрафіолету в соляріях. Завдяки ліпофільній природі речовина розподіляється у жировій тканині, і в таких умовах період її напіврозпаду становить 2 міс, тоді як у сироватці крові – 15 днів. Для виникнення інтоксикації концентрація 25(OH)D₃ у плазмі крові має зрости до 750 нмоль/л, однак позначка 250 нмоль/л використовується для того, щоб упевнитись, що це безпечно межу не перетнуть під час лікування. Незважаючи на це, симптоми гіпервітамінозу (гіперкальціємія, нефролітіаз,

поліурія, полідипсія, блювання, анорексія, запори, головний біль, артеріальна гіпертензія) можуть з'явитися і без критичного підвищення рівня 25(OH)D₃ у сироватці крові, однак такі випадки є спорадичними.

За пацієнтами, які отримують субмаксимальні та максимальні дози препарату, необхідно спостерігати, здійснюючи вимірювання добової екскреції вітаміну D із сечею, яка не може перевищувати 250 мг.

Висновки

Завдяки безперервному науковому та творчому пошуку дослідників протягом останніх 99 років препарати вітаміну D дедалі ширше застосовуються – від класичної профілактики рахіту та остеомаляції до запобігання розвитку злоякісних новоутворень та психічних захворювань.

Заохочення пацієнток приймати препарати вітаміну D та щорічне тестування жінок для визначення D-статусу має потенціал стати сучасним методом профілактики міоми матки, раку ендометрія та молочної залози, ожиріння, СПКЯ. Харчові добавки та медикаменти, що містять холекальциферол, який є найменш токсичним жиророзчинним вітаміном, при регулярному прийомі знижують ризик прогресування метаболічних розладів при СПКЯ, сприяють правильному формуванню кісток таза у дівчат, запобігають розвитку післяпологової депресії та уповільнюють процеси старіння і зниження когнітивних функцій з віком. Таким чином, їх прийом істотно покращує якість життя жінки.

Доцільно проводити тестування для визначення рівня вітаміну D (25(OH)D₃) у сироватці крові таким категоріям населення:

- дівчата дошкільного та молодшого шкільного віку;
- дівчата у препубертаті та з початком менструацій;
- жінки, які планують вагітність;
- жінки, які живуть чи працюють в умовах обмеженого доступу до сонячного світла;
- жінки у менопаузі;
- вагітні;
- жінки зі СПКЯ;
- жінки з міомою матки;
- жінки з гіперплазією ендометрія;
- пацієнти з онкологічними захворюваннями;
- особи з надмірною масою тіла та ожирінням.

У разі виявлення недостатності або дефіциту вітаміну D необхідно застосувати засоби, що містять холекальциферол, наприклад, Детрімаск® 1000 МО (25 мкг), у дозуванні залежно від маси тіла та рівня вітаміну D (25(OH)D₃) у сироватці крові пацієнта. У разі застосування Детрімаск® підбір необхідної дози є дуже зручним, оскільки 1 капсула засобу містить 1000 МО вітаміну D₃. Окрім цього, вітамін D₃, який містить у своєму складі Детрімаск®, розчинений в олії сафлора красивого, яка поліпшує засвоєння холекальциферолу, а також є джерелом вітаміну E та омега-6-жирних кислот, що чинять позитивний вплив на ліпідний обмін у пацієнтів із гіперхолестеринемією.

Список літератури знаходиться в редакції.

Вперше надруковано: «Репродуктивна ендокринологія», № 3 (41), 2018 р.



Таблиця 4. Лікування та профілактика діагностованого дефіциту вітаміну D (нижче 20 нг/мл, або 50 нмоль/л)

Група населення	Рекомендована лікувальна доза	Рекомендована профілактична доза
Новонароджені (до 1 міс)	1000 МО/добу (25 мкг/день)	400 МО/добу (10 мкг/день)
Немовлята (до 1 року)	1000-3000 МО/добу (25-75 мкг/день), залежно від маси тіла	600 МО/добу (15 мкг/день)
Дівчатка та підлітки (1-18 років)	3000-5000 МО/добу (75-125 мкг/день), залежно від маси тіла	600-1000 МО/добу (15-25 мкг/день)
Дорослі та жінки літнього віку	7000-10 000 МО/добу (175-250 мкг/день) залежно від маси тіла або 50 000 МО/тиждень (1250 мкг/тиждень)	800-2000 МО/добу (20-50 мкг/день) Літні (65 років і старше) – 800-2000 МО/добу (20-50 мкг/день) Вагітні та жінки, які планують вагітність, – 1500-2000 МО/добу (37,5-50 мкг/день)

Таблиця 5. Рекомендований прийом вітаміну D у групах ризику його дефіциту (профілактична доза)

Група ризику	Рекомендована доза
Недоношені	400-800 МО/добу (10-20 мкг/день)
Дівчатка та підлітки з ожирінням	1200-2000 МО/добу (30-50 мкг/день)
Дорослі та літні жінки з ожирінням	1600-4000 МО/добу (40-100 мкг/день)
Жінки, які працюють у нічну зміну, темношкірі, представниці певних релігійних груп	1000-2000 МО/добу (25-50 мкг/день)

ДЕТРИМАКС®

ЕНЕРГІЯ СОНЦЯ
У КОЖНІЙ КАПСУЛІ!

Вітамін D₃
для дорослих



розчинений у
сафлоровій олії



ДОПОМАГАЄ ВІДНОВЛЕННЮ
ТА ЗМІЦНЕННЮ ІМУНІТЕТУ



СПРИЯЄ ЗМЕНШЕННЮ СИМПТОМІВ ДЕПРЕСІЇ,
АПАТІЇ ТА ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ^{1,2}



РЕГУЛЮЄ КАЛЬЦІЙ - ФОСФОРНИЙ ОБМІН

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ DETRIMAX.COM.UA

1. Spedding S., Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients*. 2014 Apr 11;6(4):1501-18. doi: 10.3390/nu6041501.

2. Thomas J., Al-Anouti F., Sun Exposure and Behavioral Activation for Hypovitaminosis D and Depression: A Controlled Pilot Study. *Community Ment Health J*. 2017 Nov 21 doi: 10.1007/s10597-017-0209-5.

Інформація призначена виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Детримакс, капсули масою 100 мг (60 або 120 капсул у флаконі). Склад (на 1 капсулу): холекальциферол 25 мкг (вітамін D₃ 1000 МО); допоміжні речовини: масло сафлорове; оболонка: желатин, гліцерин, вода. Для отримання детальної інформації рекомендується ознайомитися з інформаційною листівкою та текстом маркування. Виробник: Юніфарм, Інк., (Unipharm, Inc.), США.

Адреса представника заявника в Україні: м.Київ, вул. Пимоненка, 13, 4А/31, тел. +38 044 594 70 00. 2-06-Д3МАХ-0218



UNIPHARM