

Вітамін D: мультимодальний вплив на жіноче здоров'я

В останнє десятиліття у світі відзначається «пандемія» дефіциту вітаміну D. Сьогодні вже відомо, що цей мікроелемент відповідає не лише за здоров'я кісток, а й відіграє ключову роль у багатьох метаболічних процесах та підтриманні репродуктивної функції організму. У статті описано вплив нестачі вітаміну D на розвиток передчасної недостатності яєчників, синдрому полікістозних яєчників, міоми матки, ендометріозу, синдрому гіперактивного сечового міхура та депресії у жінок. Представлено алгоритми дозування препаратів вітаміну D для компенсації його дефіциту. Ключові слова: дефіцит вітаміну D, міома матки, синдром полікістозних яєчників, ендометріоз, синдром гіперактивного сечового міхура, передчасна недостатність яєчників, депресія.

Вітамін D – це природний стероїдний гормон, основна роль якого в організмі людини, як вважалося раніше, полягає у забезпеченні гомеостазу кальцію. Однак з'являється дедалі більше даних про його участь у таких важливих біологічних процесах, як диференціація клітин, апоптоз, імуносупресія тощо (Norman et al., 2012). Регулюючий вплив вітаміну D опосередковується через ядерні рецептори, які відповідають як за геномні, так і за негеномні ефекти цього мікроелемента (Pawlowska et al., 2016). Найявність рецепторів вітаміну D у жіночих репродуктивних органах свідчить про його потенційний вплив на репродуктивну систему (Voulgaris et al., 2017). Вітамін D здатний впливати на репродуктивні органи як безпосередньо, шляхом зв'язування зі своїм рецептором (рецептори вітаміну D у жінок виявляються у тканинах яєчника, ендометрія, у фаллопієвих трубах, а також у децидуальній оболонці та плаценті), так і опосередковано – через стимуляцію синтезу стероїдних гормонів (естрогенів, прогестерону, тестостерону), які необхідні для нормального дозрівання фолікулів та ендометрія (Buggio L., 2015).

Оцінка рівня вітаміну D

Найбільш адекватним методом оцінки вмісту вітаміну D в організмі є визначення рівня

у крові його проміжного метаболіту – 25-гідроксивітаміну D [25(OH)D], який повною мірою відображає сумарну кількість вітаміну, що виробляється у шкірі під дією ультрафіолетових променів і надходить із харчових продуктів та добавок, і має досить тривалий період напіврозпаду – близько 15 днів (Holick M.F., 2007).

Дефіцит вітаміну D визначається як рівень 25(OH)D у сироватці крові <20 нг/мл (50 нмоль/л) (Holick M.F., 2011). Багато експертів вважають, що рівень 20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л) слід розцінювати як нестачу вітаміну D, а оптимальний рівень 25(OH)D має становити >30 нг/мл (75 нмоль/л). Однак уже зараз існує ряд досліджень, які демонструють значні переваги для здоров'я та якості життя при досягненні більш високого рівня 25(OH)D (Pludowski P., 2013). Згідно з рекомендаціями The Vitamin D Society (канадське Товариство із вивчення вітаміну D), оптимальним рівнем 25(OH)D у сироватці крові можна вважати 40-60 нг/мл (100-150 нмоль/л).

Вітамін D та передчасна недостатність яєчників

Згідно з даними останніх досліджень, дефіцит вітаміну D може бути однією із причин передчасної недостатності яєчників, тобто початку клімактеричного періоду до 40 років.

Нижчий рівень 25(OH)D у плазмі крові пов'язаний зі зниженням рівня антимюллерового гормону (АМГ), який продукується гранульозними клітинами преантральних та ранніх антральних фолікулів і є важливим регулятором розвитку останніх (Visser J.A., 2006.) та показником резерву яєчників (Baird D.D., 2012). Зниження рівня АМГ через негативний зворотний зв'язок веде до підвищення рівня фолікулостимулюючого гормону й до пришвидшення менопаузи. Z.O. Merhi та співавт. (2014) підтвердили кореляцію між вітаміном D і АМГ, зробивши висновок, що вищі концентрації вітаміну D дозволяють більш тривало підтримувати резерв яєчників.

Вітамін D при синдромі полікістозних яєчників

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найпоширенішою ендокринопатією у жінок репродуктивного віку, яка вражає від 6 до 19% жінок у всьому світі (Yildiz B.O., 2012) і вважається однією з основних причин жіночого безпліддя (Reyes-Munoz et al., 2018). Вітамін D пов'язаний із метаболічними та репродуктивними аспектами СПКЯ і може відігравати певну роль у патогенезі цього синдрому (Voulgaris et al., 2017). Більше того, клінічні дані підтверджують, що дефіцит вітаміну D може погіршити існуюче порушення метаболізму при СПКЯ (Ott J., 2012).

Як відомо, вітамін D значною мірою впливає на секрецію та чутливість до інсуліну за рахунок регуляції (Shoelson et al., 2007):

- експресії рецептора інсуліну;
- концентрації внутрішньоклітинного та позаклітинного кальцію, який відіграє вирішальну роль в опосередкованих інсуліном ефектах у тканинах;
- запальної відповіді, пов'язаної з резистентністю до інсуліну.

Таким чином, нижчий рівень вітаміну D, особливо у пацієнтів із СПКЯ, зазвичай асоціюється з резистентністю до інсуліну (Pittas et al., 2007). Враховуючи той факт, що пацієнти із СПКЯ часто страждають на ожиріння, яке також пов'язується зі зниженням рівня вітаміну D (Lerchbaum et al., 2012), виникає «порочне коло», у якому нестача цього вітаміну веде до інсулінорезистентності та, як наслідок, до ожиріння й ще більшого зниження вмісту вітаміну D.

Вітамін D знаходиться у тісному взаємозв'язку зі статевими стероїдами, які також впливають на експресію генів інсулінового рецептора та його чутливість (Buggio L., 2015). Статеві гормони є найважливішими активаторами гена інсулінового рецептора, а тестостерон в осіб обох статей забезпечує метаболізм м'язової тканини – основного місця утилізації глюкози в організмі. Як показують дослідження, прийом добавок вітаміну D дозволяє нормалізувати рівень загального тестостерону, знизити інсулінорезистентність та гіперандрогенію, а також поліпшити ліпідний обмін у пацієнтів із СПКЯ (Miao C.-Y., 2020).

Fang та співавт. (2017) провели метааналіз 9 рандомізованих контрольованих досліджень, у яких порівнювали добавки вітаміну D із плацебо або метформіном у пацієнтів із СПКЯ: добавки вітаміну D значною мірою сприяли поліпшенню фолікулярного розвитку

з появою більшої кількості домінуючих фолікулів. У клінічному дослідженні B. Rashidi (2009) хворі на СПКЯ із безпліддям були рандомізовані на три групи: перша отримувала вітамін D та кальцій, друга – лише метформін, а третя – комбінацію вітаміну D, кальцію та метформіну. У жінок із комбінованої групи було виявлено більшу кількість домінуючих фолікулів під час повторного відвідування. В іншому дослідженні у жінок із дефіцитом вітаміну D та СПКЯ добавки вітаміну D асоціювалися із поліпшенням фізіології яєчників (Irani M., 2014).

Вітамін D та лейоміома матки

Лейоміома матки – найпоширеніша в гінекології гормонозалежна пухлина, що вражає до 70% жінок репродуктивного віку. Лейоміоми виникають внаслідок проліферації гладком'язових клітин, які утворюють масу, оточену псевдокапсулою зі стиснених м'язових волокон (Eltoukhi H.M., 2014). Вони часто протікають безсимптомно, виявляються випадково при звичайному бімануальному та/або ультразвуковому обстеженні. Тим не менше деякі лейоміоми можуть ускладнюватися аномальними матковими кровотечами, тазовим болям, нетриманням сечі, порушенням роботи кишечника й пов'язані з безпліддям та повторними викиднями (Hart R., 2001). Вітамін D є потужним регулятором клітинного росту, а його дефіцит – важливим фактором ризику розвитку лейоміоми матки (Vitale et al., 2019). Sharan та співавт. (2011) досліджували вплив та механізми дії вітаміну D на лейоміому матки й виявили, що він пригнічував ріст клітин лейоміоми на 47%, інгібуючи активність генів, пов'язаних із проліферацією: позаклітинної сигнал-регульованої кінази (ERK), регуляторів апоптозу BCL-2 та BCL-w, циклін-залежної кінази 1 (CDK1), ядерного антигена проліферуючих клітин (PCNA) та катехол-О-метилтрансферази (COMT). Вітамін D також може діяти як модулятор експресії та активації металопротеїназ, які беруть участь у руйнуванні позаклітинного матриксу (Halder et al., 2013), проліферація та відкладання якого зумовлюють ріст лейоміоми матки (Stewart et al., 2005). Дослідження показують низький рівень вітаміну D у пацієток із високим ризиком об'ємних утворень матки і безпліддям. Потенційний терапевтичний ефект вітаміну D у цієї групи пацієток, що полягає у пригніченні росту м'язових вузлів, був підтверджений у клінічних дослідженнях (Merhi Z., 2014). Baird та співавт. (2013) повідомили, що жінки з достатньою кількістю вітаміну D мали на 32% нижчі шанси розвитку лейоміоми матки, ніж жінки з дефіцитом вітаміну D. Перебування на сонці протягом мінімум години на день також було пов'язане зі зменшенням ризику розвитку лейоміоми матки.

Вітамін D та ендометріоз

Низький рівень вітаміну D асоційований зі збільшенням ризику ендометріозу, який вражає від 5 до 10% жінок репродуктивного віку (Merhi Z., 2014). Згідно з даними, отриманими у ході великого проспективного когортного дослідження, проведеного у США (n=70566), жінки, у яких рівень 25(OH)D знаходився у верхньому квартилі, мали на 24% меншу частоту ендометріозу, ніж ті, у яких рівень 25(OH)D знаходився в межах нижнього квартиля (Harris H.R., 2013). Somigliana та співавт. (2007) було показано, що більший рівень 25(OH)D у плазмі крові пов'язаний із меншим ризиком розвитку ендометріозу,

Декап®

ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ВІТАМІН D
у формі зручних міні-таблеток



Декап® 2000

- дорослим по 1 таблетці на добу
- дітям та підліткам (від 3 до 18 років) по 1 таблетці 1 раз на 2 доби



Декап® 5000

- дорослим по 1 таблетці 1 раз на 2 доби
- дітям та підліткам (від 3 до 18 років) по 1 таблетці 1 раз на тиждень



93% жінок з СПКЯ
мають недостатність та дефіцит вітаміну D*

*I. В. Паньків, О. О. Коритко. Вміст вітаміну D, частота його недостатності й дефіциту в пацієток із синдромом полікістозних яєчників. Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2018. - Т. 14, № 6



Виробник: ТОВ «СЕНСІЛАБ Польща-С.К.А.»
Добавка дієтична.

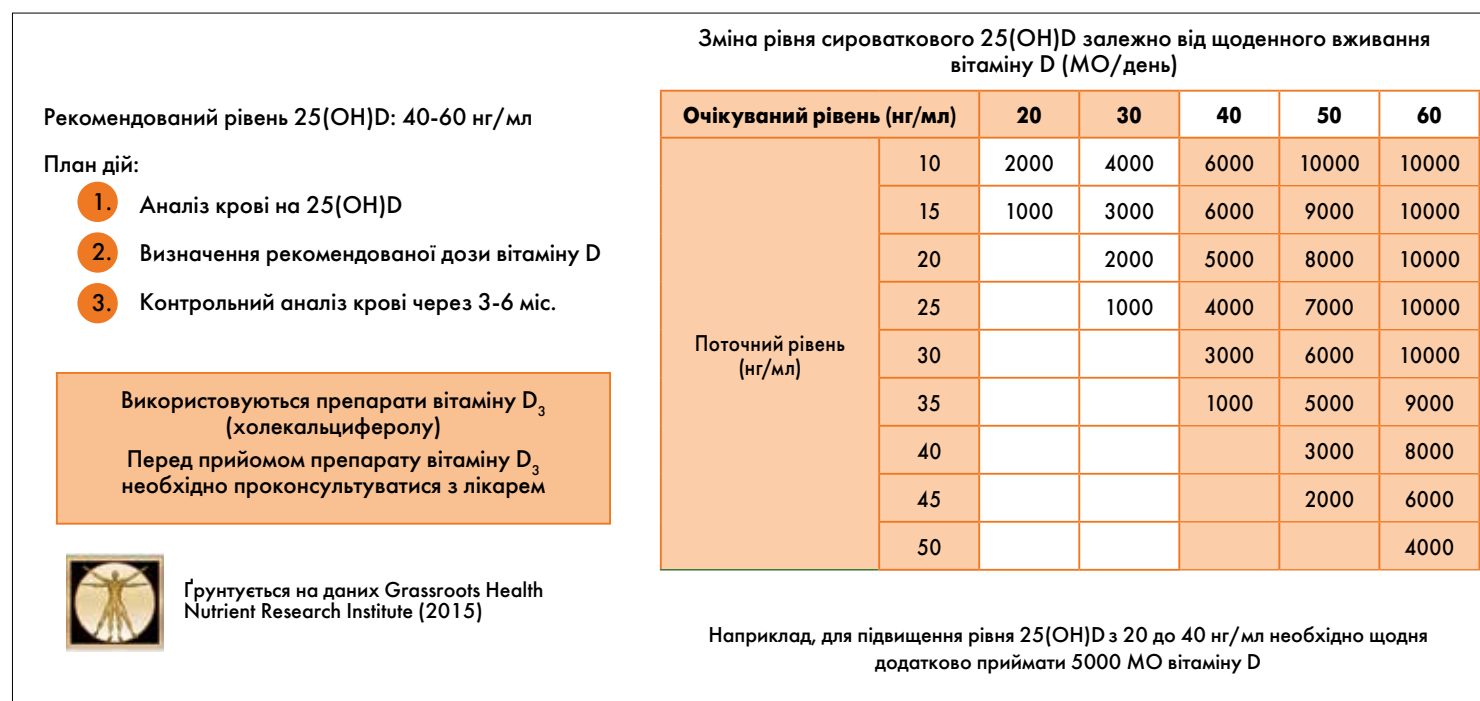


Рис. Розрахунок щоденної дози вітаміну D для забезпечення його достатнього рівня у сироватці крові дорослої людини середньої маси 68 кг (Калинченко С.Ю., 2016)

а при прийомі добавок вітаміну D значно зменшується дисменорея. Anastasi та співавт. (2017) дослідили рівень вітаміну D у 135 жінок із підтвердженим гістологічним діагнозом ендометріозу та у 90 жінок контрольної групи й виявили його нестачу у 80% жінок, хворих на ендометріоз, порівняно із 33,3% учасниць контрольної групи. Miyashita та співавт. (2016) також продемонстрували, що рівень вітаміну D у сироватці крові був значно нижчим у пацієнтів із тяжким ендометріозом, ніж у пацієнтів із легким перебігом захворювання.

Відповідно до сучасних уявлень про патогенез ендометріозу, у появі цього захворювання значну роль відіграє запалення на фоні порушеної імунної регуляції, включаючи зменшення цитотоксичності Т-клітин, функціональний дефіцит природних кілерів та більш високу концентрацію активованих макрофагів в очереви́нній рідині. Ці порушення викликають викид цитокінів та судинних ендотеліальних факторів росту, що сприяють проліферації клітин ендометрія та ангиогенезу (Osuga Y., 2011).

Відомо, що вітамін D володіє доведеним антипроліферативними та імуномодулюючим ефектом (Skowronska et al., 2016), а також зменшує місцеве запалення за рахунок пригнічення синтезу та збільшення інактивації простагландинів (Artaza et al., 2010). Таким чином, з огляду на потужний вплив вітаміну D на імунну систему, його дефіцит може викликати системну запальну відповідь, яка є основним фактором розвитку ендометріозу (Bikle D., 2009).

Дисменорея при ендометріозі є патогномонічним симптомокомплексом і дуже часто потребує прийому нестероїдних протизапальних засобів внаслідок вираженого больового синдрому. Проведене A. Moini та співавт. (2016) дослідження ефективності вітаміну D у пацієток із первинною дисменореєю показало зниження вираженості болю після прийому вітаміну D 7000 МО на день протягом 8 тижнів. Таким чином, терапія препаратами вітаміну D у пацієток з ендометріозом може дозволити знизити дозу нестероїдних протизапальних препаратів або зовсім від них відмовитися.

Вітамін D та гіперактивний сечовий міхур

Синдром гіперактивного сечового міхура (ГСМ) є надзвичайно поширеним захворюванням, що вражає 17% світової популяції (Haulen B.T., 2010). На сьогодні блокатори мускаринових рецепторів стали стандартом терапії ГСМ, але їх переносимість обмежена кількома побічними явищами, які часто призводять до припинення прийому препарату

(Athanasopoulos A., 2011). Тому актуальною є потреба в нових препаратах, що забезпечували б подібну або навіть більшу клінічну ефективність, але з меншою кількістю побічних ефектів. Саме такі перспективи має вітамін D з огляду на його антипроліферативний вплив на клітини сечового міхура, що сприяє контролю надмірної активності клітин гладких м'язів. Дослідження сечового міхура людини *in vitro* продемонстрували, що розслаблення м'язів детрузора є результатом інгібування сенсibilізованого кальцієм шляху за участі агоніста рецептора вітаміну D (Penna G., 2009). Це свідчить про те, що жінки, які не отримують достатньої кількості вітаміну D, можуть мати аномальний гомеостаз кальцію у стінці детрузора, що сприяє виникненню ГСМ (Parker-Autry S.Y., 2013). Епідеміологічні дослідження демонструють, що збільшення споживання вітаміну D пов'язане зі зниженням ризику розвитку ГСМ (Dallosso H.M., 2004), натомість як нестача цього мікроелемента може впливати на стінку детрузора й сприяти появі ГСМ та нетриманняю сечі (Matyjaszek-Matuszek B., 2015). A. Morelli та співавт. (2008) також показали, що додатковий прийом вітаміну D пов'язаний зі зниженим ризиком надмірної активності сечового міхура, а добавки вітаміну D сприяють зменшенню сечових симптомів та покращенню якості життя пацієнтів із ГСМ (Abdul-Razzak K.K., 2019).

Вітамін D та депресивні розлади

Метаболіти вітаміну D здатні перетинати гематоенцефалічний бар'єр (Diesel B., 2005), а рецептори вітаміну D широко розповсюджені в усіх ключових ділянках мозку, причетних до патофізіології депресії, включаючи префронтальну та поперечну кору, таламус, мигдалину та гіпокамп (Drevets W.C., 2008). Це дає змогу припустити, що добавки вітаміну D можуть позитивно впливати на перебіг депресії. Дослідження показали, що в осіб із депресією рівень вітаміну D був нижчим порівняно з контрольною групою, а пацієнти з найнижчим рівнем вітаміну D мали найбільший ризик виникнення депресії (Hoogendijk W.J., 2008; Lee D.M., 2011).

Точні біологічні механізми зв'язку вітаміну D та депресії до кінця не вивчені. Вважається, що в етіології депресії важливу роль відіграє дисбаланс у гомеостазі кальцію, наслідком якого є порушення рівноваги між глутаматом, збудливим нейромедіатором, та γ -аміномасляною кислотою, гальмівним нейромедіатором. Вітамін D може потенційно впливати на відновлення балансу нейромедіаторів та кальцію,

регулюючи внутрішньоклітинні запаси останнього (Berridge M.J., 2017).

Дослідження також виявили нейротрофічну та імуномодулюючу роль вітаміну D (Eyles D.W., 2005) і показали, що він здатний знижувати рівень прозапальних цитокінів, що надзвичайно важливо, враховуючи те, що депресія – це стан із підвищеним рівнем системного запалення (Miller A.H., 2016).

Крім того, вітамін D модулює вісь «гіпоталамус – гіпофіз – наднирники», яка регулює синтез моноамінових нейромедіаторів адреналіну, норадреналіну та дофаміну в корі надниркових залоз, а також захищає організм від виснаження дофаміну та серотоніну (Wierzbicka J.M., 2016).

Алгоритм підбору оптимальних доз вітаміну D

Компенсація дефіциту вітаміну D на даний час є практично необхідною умовою досягнення та підтримання нормальної концентрації 25(OH)D у сироватці крові. Згідно з рекомендаціями міжнародних експертів, для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D застосовується холекальциферол, або вітамін D₃; рідше використовуються препарати ергокальциферолу – вітаміну D₂ (Holick M.F., 2011). Оптимальна доза вітаміну D підбирається залежно від вихідної концентрації 25(OH)D у сироватці крові. Схема підбору дози препарату вітаміну D залежно від вихідної концентрації 25(OH)D наведена на рисунку.

Лікувальна тактика при підтверженому дефіциті вітаміну D ставить за мету швидку корекцію рівня вітаміну D у крові до цільових значень >40 нг/мл і подальшу підтримуючу терапію. Дорослим із дефіцитом вітаміну D призначається холекальциферол у дозі 6000 МО/добу, із подальшим прийомом 1500-2000 МО холекальциферолу на добу для підтримання досягнутої концентрації вітаміну D у крові. У пацієнтів із ожирінням, синдромом мальабсорбції або при прийомі препаратів, що порушують метаболізм вітаміну D, підтримуюча доза зазвичай більша й становить 3000-6000 МО/добу (Калинченко С. Ю., 2016).

Препарати нативного вітаміну D (холекальциферол або ергокальциферол) якнайкраще підходять для профілактики та корекції дефіциту вітаміну D у більшості пацієнтів. Це передусім пов'язано з безпечністю їх застосування і довгостроковою позитивною дією на організм. Нативний вітамін D циркулює у крові у вигляді неактивної форми 25(OH)D, його рівень легко можна визначити в більшості лабораторій. Організм за

допомогою паратгормона сам контролює вироблення активної форми 1,25(OH)2D залежно від рівня кальцію у крові, що запобігає гіперкальціємії. Необхідність застосування активних метаболітів вітаміну D, до яких відносять α -кальцидол [1 α (OH) D] і кальцитриол [1,25(OH)2D], виникає при вторинному гіперпаратиреозі внаслідок зниження функції нирок, коли пропорційно зниженню швидкості клубочкової фільтрації зменшується гідроксилування (активація) 25(OH) D; при гіпопаратиреозі та псевдогіпопаратиреозі, коли гідроксилування 25(OH)D не відбувається через відсутність паратгормона або дефекти його рецепторів; у літніх осіб (старше 60-70 років) через вікове зниження функції нирок і шкіри (Brown A.J., 2002).

Декап, що випускається у двох дозуваннях – 2000 та 5000 МО, оптимально підходить для компенсації нестачі вітаміну D. Дана форма випуску є найбільш зручною для корекції гіповітамінозу D у дорослих, оскільки дозволяє оптимально підібрати дозу й не потребує прийому великої кількості таблеток/крапель щодня.

Контроль рівня 25(OH)D після прийому високих доз холекальциферолу рекомендовано проводити через тиждень від останнього прийому препарату, коли врівноважується концентрація вітаміну D у крові.

Що стосується безпеки, то в дослідженні R. Heaney і співавт. (2003) дорослих пацієнтів, які приймали 10 000 МО вітаміну D на добу у вигляді холекальциферолу протягом 5 міс, не було виявлено ані гіперкальціємії, ані збільшення екскреції кальцію із сечею, що є найбільш чутливим індикатором для виявлення токсичного впливу вітаміну D.

Нові уявлення про вітамін D як про потужний стероїдний гормон привели до суттєвої переоцінки його фізіологічної ролі в організмі людини. Виявилось, що достатній рівень D-гормона необхідний протягом усього життєвого циклу, оскільки він регулює експресію вкрай важливих генів, що відповідають за синтез статевих гормонів і забезпечують вуглеводний обмін. Порушення цих функцій супроводжується низькою тривалістю та якістю життя. Численні дослідження також підтверджують колосальний вплив вітаміну D на репродуктивну систему. Саме тому своєчасна корекція рівня вітаміну D має величезне значення для вирішення репродуктивних проблем.

Література

1. Elhusseini H., Lizneva D., Gavrilova-Jordan L. Vitamin D and Female Reproduction. *IntechOpen*. April 12th 2017. DOI: 10.5772/64502
2. Fichera M., Török P., Tesarik J. Vitamin D, reproductive disorders and assisted reproduction: evidences and perspectives, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 05 Sep 2019. DOI:10.1080/09637486.2019.1661978
3. Ersoy E., Ersoy A.O., Yildirim G. Vitamin D levels in patients with premature ovarian failure. *Ginekolo Pol* 2016;87(1):32-36. DOI: 10.17772/gp/57839
4. Miao C., Fang X., Chen Y. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2020 Apr; 19(4): 2641-2649. 2020 Feb 11. DOI: 10.3892/etm.2020.8525
5. Menon V., Kar S.K., Suthar N., Nebhinani N. Vitamin D and Depression: A Critical Appraisal of the Evidence and Future Directions. *Indian J Psychol Med*. 2020 Jan-Feb; 42(1): 11-21. 2020 Jan 6. DOI: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19
6. Jukic A.M.Z., Steiner A.Z., Baird D.D. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and ovarian reserve in pre-menopausal women. *Menopause*. 2015 Mar; 22(3): 312-316. DOI: 10.1097/GME.0000000000000312
7. Калинченко С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А. Вітамін D і репродуктивне здоров'я жінки // Проблеми репродукції, № 4, 2016. DOI: 10.17116/gerp201622428-36

Підготувала **Анастасія Романова**