

**Т.Ф. Татарчук, О.В. Булавенко, І.М. Капшук, В.О. Тарнопольська**

*Татарчук Тетяна Феофанівна — доктор медичних наук, професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ, завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України*

*Булавенко Ольга Василівна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова*

*Капшук Ірина Миколаївна — молодший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ*

*Тарнопольська Віля Олегівна — акушер-гінеколог Житомирського обласного перинатального центру*

## Недостатність вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров'я

Недостатність вітаміну D вважають однією з проблем охорони здоров'я у всьому світі, яка, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, має характер пандемії. Підраховано, що у 2008 р. > 1 млрд осіб мали дефіцит або недостатність вітаміну D. У країнах Європи частка таких осіб сягає 57,7%. Проблема гіповітамінозу D актуальна і для українців. Нормальний рівень вітаміну D у плазмі крові зареєстровано лише у 4,6%, недостатність — у 13,6%, дефіцит — у 81,8% мешканців України. Лише у 6,1% жінок різного віку відзначають нормальний рівень вітаміну D (Комісаренко Ю.І., 2013; Поворознюк В.В., Балацька Н.І., 2013; Поворознюк В.В., 2014).

Особливо тривожна ситуація щодо статусу вітаміну D у вагітних та немовлят. Виходячи з даних системного огляду і метааналізу досліджень, проведених у 1959–2014 рр. щодо статусу вітаміну D у вагітних та новонароджених, стає зрозумілим, що ця частка населення становить групу підвищеного ризику розвитку D-гіповітамінозних станів (таблиця) (Saraf R. et al., 2015).

Причинами зниженого рівня вітаміну D є надмірне використання кремів із високим захистом від ультрафіолету, урбанізація, пов'язана зі зменшенням часу перебування на відкритому повітрі, проблеми екології (смог у містах), короткий світловий час (у наших широтах — 5 міс адекватної світової хвилі), порушення раціону харчування, вік (старше 70 років), гострі та особливо — хронічні захворювання печінки і нирок, прийом препаратів (кортикостероїди, протисудомні препарати) (Шварц Г.Я., 2009; Поворознюк В.В., 2014).

У 2012 р. у Варшаві відбулася Науково-практична конференція за участю науковців з різних країн світу, на якій вирішували питання щодо затвердження рекомендованих профілактичних та лікувальних доз вітаміну D для мешканців країн Центральної Європи та запропонована класифікація визначення вмісту вітаміну D:

- дефіцит — <20 нг/мл (50 нмоль/л);
- субоптимальний рівень — 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л);
- оптимальний рівень (цільовий статус) — 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л);

- високий вміст — 50–100 нг/мл (125–250 нмоль/л);
- небезпечний рівень — >100 нг/мл (250 нмоль/л).

Появляється все більше даних про роль дефіциту вітаміну D в патогенезі не лише патології кісткової системи, а й ожиріння, цукрового діабету, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, запалення, аутоімунної та онкологічної патології, порушень репродуктивного здоров'я (Семен С.Г. и соавт., 2009; Шварц Г.Я., 2009; Поворознюк В.В., 2014). Традиційна характеристика вітаміну D як гормону, що регулює мінеральний обмін, поповнилася новими даними, які суттєво розширили уяву про його фізіологічну роль. Активні метаболіти вітаміну D регулюють проліферацію та диференціацію клітин, синтез ліпідів, білків, ензимів, гормонів,

роботу органів і систем, забезпечують захисту та репродуктивну функцію. Традиційно вітамін D відносять до жиророзчинних вітамінів, але свою дію в організмі він виконує як гормон. Кальцитриол (D-гормон) функціонує двома шляхами:

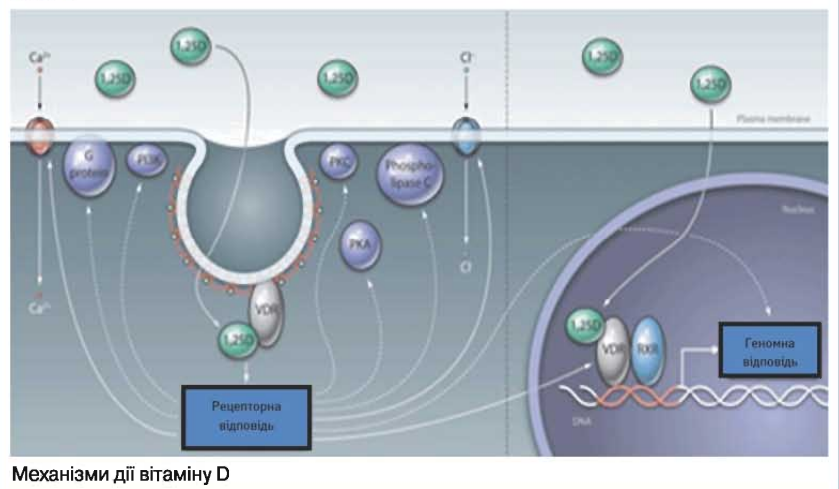
- клітинним — через зв'язування з нуклеарними рецепторами вітаміну D (vitamin D receptors — VDR) та експресію 229 генів;
- мембранним — через зв'язування з мембранними рецепторами. Більш швидко дія, але маловивчена (негеномний механізм дії) (рис. 1) (Morris H.A., Anderson P.H., 2010).

В організм людини вітамін D потрапляє у формі ергокальциферолу (D<sub>2</sub>) з рослинною їжею та холекальциферолу (D<sub>3</sub>), що міститься в продуктах тваринного походження. Холе-

**Таблиця** Частота гіповітамінозу D по регіонах, % (Saraf R. et al., 2015)

Region	Рівень 25(OH)D в плазмі крові, нмоль/л			
	Вагітні		Новонароджені	
	25–50	<25	25–50	<25
Північна та Південна Америка	64	9	30	14
Країни Європи	57	23	73	39
Східне Середземномор'я	46	79	60	Невідомо
Південно-Східна Азія	87	Невідомо	96	45
Західна частина Тихого океану	83	13	54	14

**Рис. 1**



кальциферол також синтезується під дією ультрафіолету в шкірі, є основним джерелом вітаміну D<sub>3</sub> — становить до 80% добової потреби людини. Всмоктуючись через кишечник та проникаючи зі шкіри в кров, ці форми потрапляють до печінки, де під дією ферментів відбувається їх перетворення у 25-гідроксикальциферол (кальцидіол) — 25(OH)D. Гідроксилювання вітаміну D в печінці здійснюється без будь-яких позапечінкових регуляторних впливів. Рівень у крові 25(OH)D відображає як утворення вітаміну D у шкірі, так і його надходження з їжею, і є стійким попередником біологічно активних форм, у зв'язку з чим використовується як маркер рівня вітаміну D у плазмі крові. Частково транспортна форма 25(OH)D, яка надходить у жирову і м'язову тканини, може створювати тканинні депо з невизначеним терміном існування. У подальшому ренальним шляхом відбувається гідроксилювання в активний гормон — кальціотріол (1,25(OH)<sub>2</sub>D), який функціонує ендокринним шляхом. Також існує екстраренальний шлях гідроксилювання в багатьох органах (шкірі, ендотелі, яєчниках, підшлунковій залозі, головному мозку та ін.), продукт якого чинить свою дію аутокринним шляхом (Morris H.A., Anderson P.H., 2010; Семин С.Г. и соавт., 2012; Поворознюк В.В., 2014).

Участь вітаміну D у регуляції репродуктивної функції підтверджується наявністю VDR та вітамін D-гідроксилазних ензимів в яєчниках (особливо у гранульозних клітинах), гіпофізі, молочній залозі, а також в ендометрії та плаценті, що підтверджує локальний синтез гормональних метаболітів вітаміну (рис. 2).

Показано, що вітамін D регулює експресію генів у тканинах репродуктивних органів (Zamani A.H. et al., 2010; Smolikova K. et al., 2013). Вплив вітаміну D на репродуктивну систему підтверджений на лабораторних тваринах. Гіповітамін D у самок щурів призводить до зниження фертильності, у VDR-нульових самок розвивається гіпогонадотропний гіпогонадизм, а при зниженні синтезу 1α-гідроксилази розвиваються гіпоплазії матки та порушення фолікулогенезу. Існує низка доказів, що вітамін D, як і статеві гормони, модулює репродуктивні процеси у жінок, зокрема впливає на синтез естрадіолу, прогестерону та антимюлерового гормону (АМГ) у здорових жінок, оскільки він є промотором гена цього гормону. Середньозимове зниження рівня АМГ у жінок за недостатності вітаміну D становить 18%, що еквівалентно двом рокам старіння (Healey R.P., 2008). *In vitro* доведено прямий вплив вітаміну D на синтез АМГ та розвиток фолікулів, а та-

кож виявлено зв'язок між рівнями АМГ та вітаміну D у жінок віком >40 років. Вважають, що високі рівні зазначеного вітаміну асоційовані з високим оваріальним резервом, а гіповітаміноз D може бути одним із факторів, що призводить до передчасного виснаження яєчників. Водночас недостатньо даних для повного розуміння механізмів, через які вітамін D впливає на синтез стероїдних гормонів та АМГ. Автори, які вивчали зв'язок вітаміну D та АМГ, зазначають, що отримані дані не стосуються пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), в яких виявлено вищі рівні АМГ, ніж у здорових жінок, що може свідчити про існування інших механізмів та взаємозв'язків між зазначеними показниками при СПКЯ. Встановлено, що дефіцит вітаміну D — поширене явище у жінок із СПКЯ, особливо в тих, які мають надмірну масу тіла чи ожиріння (Thomson R.L. et al., 2013).

На базі відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» під науковим керівництвом професора Т.Ф. Татарчук проведено дослідження щодо вивчення статусу вітаміну D у жінок із СПКЯ. У роботі взяли участь 200 жінок із СПКЯ, яких розподілили на три групи залежно від індексу маси тіла (ІМТ) і типу розподілу жирової тканини. При вивченні рівнів 25(OH)D відзначено зниження середніх концентрацій головного метаболіту вітаміну D у всіх групах пацієнток із СПКЯ порівняно з контрольною. Так, при андройдному типі ожиріння середній рівень 25(OH)D становив 43,38±4,9 нмоль/л, при гіноїдному — 49,09±5,1 нмоль/л, а при нормальній масі тіла — 61,1±5,9 нмоль/л. У здорових жінок контрольної групи виявлено вірогідно вищий рівень 25(OH)D — 67,2±6,2 нмоль/л. У пацієнток із СПКЯ відзначено високу частоту недостатності та дефіциту вітаміну D — 66,2 та 15,3% відповідно. На основі встановленого зв'язку між рівнями 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 (Ганжий І.Ю., 2013).

Отримані результати зіставні з даними літератури. Так, у ряді робіт підтверджено, що у жінок із СПКЯ, в яких є ознаки метаболічного синдрому та надмірна маса тіла, присутній дефіцит 25(OH)D (Panidis D. et al., 2005; Wehr E. et al., 2011). Механізми, що лежать в основі взаємозв'язку низьких рівнів 25(OH)D і ожиріння, не до кінця вивчені. Існує думка, що ожиріння може сприяти зменшенню циркулюючого в крові вітаміну D шляхом затрим-

ки його в жировій тканині (Yildizhan R. et al., 2009). У дослідженнях показано, що підвищення рівня 25(OH)D через 24 год після ультрафіолетового опромінення тіла на 57% нижче в осіб з ожирінням, ніж без (Wortsman J. et al., 2000). Існують докази того, що низькі рівні вітаміну D пов'язані з ожирінням і, навпаки, недостатнє споживання цього вітаміну може бути предиктором ожиріння (Grundmann M., von Versen-Höyneck F., 2011). У систематичному огляді підтверджено зворотний зв'язок між рівнем вітаміну D у плазмі крові та інсулінорезистентністю у жінок із СПКЯ (Krul-Roel Y.H., 2013). У ряді робіт вивчали поліморфізм генів VDR у жінок із СПКЯ (Parikh G. et al., 2010; Ranjanz F. et al., 2011). Описані механізми геномної стимуляції мРНК рецептора інсуліну за допомогою сигналізації VDR можуть частково пояснити зв'язок карбогідратного обміну з метаболізмом вітаміну D. Як відомо, секреція інсуліну — кальційзалежний механізм. У свою чергу, експресія інсулінових рецепторів під дією вітаміну D підвищує активність інсуліну (Sheth J.J. et al., 2015).

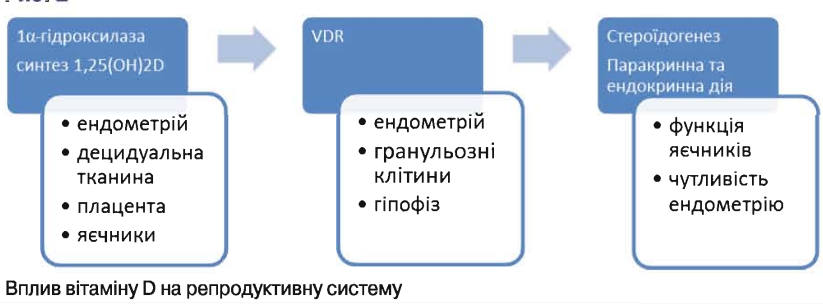
Проте гіпотеза про роль вітаміну D у розвитку СПКЯ не може бути пояснена лише його впливом на карбогідратний обмін. Так, існує ряд доказів про більш складні механізми впливу D-гормону на репродуктивну систему. Встановлено зв'язок між рівнями 25(OH)D та АМГ при СПКЯ, що може свідчити про вплив вітаміну D на функцію гранульозних клітин. Існує концепція про роль вітаміну D у процесах ферментативної ароматизації андрогенів в естрогени у гранульозних клітинах, згідно з якою гіповітаміноз D може розглядатися як один із чинників порушення репродуктивної функції (Wehr E. et al., 2011). Підтвердженням цього є роботи, в яких описане покращення менструальної функції, зниження рівнів андрогенів у крові жінок із СПКЯ на тлі прийому препаратів кальцію та вітаміну D (Thys-Jacobs S. et al., 1999).

Ряд публікацій свідчить про зв'язок між дефіцитом вітаміну D та рівнями тестостерону, дегідроепіандростерону сульфату і глобуліном, що зв'язує статеві гормони. Описана позитивна кореляція між рівнем останнього та 25(OH)D у плазмі крові, а також негативна — між вітаміном D і гірсутним числом, причому показники залишалися статистично значущими після поправки на ІМТ (Wehr E. et al., 2011). Враховуючи овуляторну дисфункцію при СПКЯ, фахівці продовжують вивчення гомеостазу кальцію в патогенезі ановуляції при цій патології. У клінічних дослідженнях за участю жінок із безпліддя на тлі СПКЯ показано, що лікування метформіном у поєднанні з кальцієм та вітаміном D сприяє збільшенню кількості домінуючих фолікулів порівняно із застосуванням метформіну і плацебо (Rashidi B. et al., 2009).

Можливі механізми впливу дефіциту вітаміну D на формування СПКЯ представлені на рис. 3.

Світові дані про можливу роль дефіциту вітаміну D у формуванні СПКЯ та отримані нами результати спонукали до проведення експериментального дослідження з метою вивчення змін, що відбуваються у структурі яєчників в умовах дефіциту вітаміну D у лабораторних тварин. На базі Інституту біохімії імені О.В. Палладіна Національної академії

**Рис. 2**





наук України та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» виконано експериментальне дослідження на 11 самках щурів лінії Wistar. Тварин розподілили на дві групи: 1-ша (n=5) — контрольна (інтактні тварини), 2-га (n=6) — тварини, в яких викликано стан гіповітамінозу D. При вивченні структури яєчників при експериментальному D-гіповітамінозі у щурів виявлено морфологічні особливості. Показано, що будова яєчників при недостатній забезпеченості організму вітаміном D супроводжується порушенням дозрівання фолікулів, утворенням кіст, відсутністю жовтих тіл, перебудовою судинного компоненту та склерозуванням стромы. Отримані дані свідчать, що дефіцит вітаміну D у щурів у пубертатний період може порушувати гіпоталамо-гіпофізарну регуляцію, а також безпосередньо брати участь у порушенні фолікулогенезу, формуванні полікістозного морфотипу яєчників і розвитку фолікулярних кіст (Татарчук Т.Ф. и соавт., 2015).

З огляду на отримані результати важливим є розуміння ролі гіповітамінозу D в пубертатний період та його вплив на статеве дозрівання дівчаток. Зазначено, що передчасне пубархе, порушення становлення менструальної функції — предиктори формування полікістозного фенотипу в репродуктивному віці. У дослідженні за участю дівчаток шкільного віку показано, що гіповітаміноз D пов'язаний із раннім менархе (Doposo M.A. et al., 2010). З одного боку, є дані про зв'язок дефіциту вітаміну D з ожирінням у дітей, що само по собі є фактором ризику раннього статевого дозрівання, з іншого — ініціація статевого дозрівання відбувається за участю інсуліноподібного фактора росту-1, рівень якого підвищується при гіповітамінозі D (Gilbert-Diamond D. et al., 2010). Таким чином, вітамін D-статус опосередковано через ожиріння та гонадотропін-рилізінг-гормон-регуляцію, що в перипубертатний період пов'язана з інсуліноподібним фактором росту-1, може впливати на порушення термінів статевого дозрівання, а в подальшому — на формування СПКЯ. Водночас не виключена пряма дія вітаміну D на центральні механізми регуляції функції репродуктивної системи. Як зазна-

чено, у клітинах гіпофізу, гіпоталамусу та інших структурах мозку наявні VDR, а також 1 $\alpha$ -гідроксилаза, яка бере участь у перетворенні вітаміну D в активну форму. Встановлено, що одним із вирішальних моментів нейронної активації гонадотропін-рилізінг-гормону в перипубертатний період є D<sub>3</sub>-залежна регуляція експресії L-типу напруження Са-чутливих каналів. При гіповітамінозі D можуть порушуватися процеси експресії L-типу напруження Са-каналів, що впливає на процес статевого дозрівання (Lee H.S. et al., 2014). Таким чином, вже на етапі статевого дозрівання недостатність вітаміну D може призвести до тяжких порушень та формування патологій репродуктивної системи.

Не менш важливе значення має статус вітаміну D на репродуктивну функцію жінки, починаючи з моменту імплантації та протягом усього періоду вагітності, що зазвичай має вплив на стан плода та формування в майбутньому різноманітної патології в дитини.

Як зазначено, існує велика кількість доказів, що свідчать про активацію VDR на моноцитах, макрофагах, дендритних клітинах та лімфоцитах, що має значення для контролю як вродженого, так і набутого імунітету. Враховуючи вплив вітаміну D на функцію T-лімфоцитів та антигенпродукуючих клітин, вважають, що вітамін D виконує роль імунного модулятора під час імплантації. У ранні терміни вагітності трофобласт синтезує і відповідає на вплив вітаміну D, який надає місцеву протизапальну дію та індукує зростання децидуальної тканини для успішної вагітності. Результати ряду досліджень свідчать про підвищений синтез активних форм вітаміну D децидуальною тканиною в I триместр вагітності, який паракринним шляхом модулює імунні взаємозв'язки між організмом матері та ембріоном (Evans K.N. et al., 2006).

Проводяться роботи з вивчення впливу вітаміну D на результати запліднення при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій, які досить широко застосовують в умовах сьогодення. Жінки з високим вихідним рівнем 25(OH)D мають у 4 рази вищі шанси успішного екстракорпорального запліднення порівняно з групою з низь-

ким рівнем зазначеного метаболіту. Деякі автори пропонують використовувати рівень 25(OH)D у фолікулярній рідині як незалежний предиктор успіху циклу екстракорпорального запліднення (Ozkan S. et al., 2009).

У період вагітності регуляція кальцієвої гомеостазу та метаболізм вітаміну D підлягають змінам із метою постачання кальцієм ембріону. Протягом усього періоду вагітності потреба в кальції становить 30 г, це пояснює причину підвищення активності 1 $\alpha$ -гідроксилази нирками вагітної та плацентою, що веде до збільшеної продукції кальцитріолу. Тому у вагітних із нормальним рівнем вітаміну D до вагітності рівень кальцитріолу підвищується порівняно з таким до вагітності. Підвищеного рівню кальцитріолу веде до підвищеного всмоктування кальцію у шлунково-кишковому тракті, водночас рівень паратгормону знижується. Отриманий кальцій потрапляє з організму матері до дитини через плаценту. Відзначимо, що у разі недостатньої кількості вітаміну D, прекурсор кальцитріолу, або зменшеного потраплення кальцію з їжею, вищенаведений механізм безрезультатний. У цьому випадку єдиним джерелом кальцію є кісткова тканина матері, що може призвести до демінералізації та розвитку остеопорозу вагітної та інших ускладнень, пов'язаних із гіпокальціємією.

Можливими ускладненнями вагітності при дефіциті вітаміну D є преєклампсія, гестаційний діабет (ГД), передчасні пологи тощо. Хоча ці стани достатньо добре відомі, зв'язок із вітаміном D є новим напрямком вивчення їх патогенетичних ланцюгів. Доведено, що суплементція вітаміну D у період вагітності знижує вірогідність цих ускладнень, що, у свою чергу, знижує частку розродження шляхом кесаревого розтину (Hollis B.W. et al., 2011). Виходячи зі структури патологічних станів, що спричиняють материнську та малякову смертність (рис. 4, 5), вважаємо за доцільне більш детально зупинитися на ролі вітаміну D у формуванні преєклампсії, ГД та передчасних пологів для розуміння та запобігання виникненню цих станів.

Преєклампсія — системна патологія, що має поширеність 3–8% серед усіх вагітностей; 10–15% материнської смертності спричинено преєклампсією та еклампсією. Преєклампсія — загрозливий стан не лише для матері, але й плода, що може призвести до передчасних пологів як спонтанних, так і за ургентними показаннями. До того ж у матерів із преєклампсією підвищується ризик народження дитини з гіпотрофією, що має наслідки в різному віці. Преєклампсію частіше виявляють у вагітних із дефіцитом вітаміну D. Зазначена роль вітаміну D як універсального модулятора імунної системи обґрунтовує зниження його рівня в контексті імунної відповіді вагітних. N.Q. Liu та співавтори (2011) продемонстрували на тваринах, що рівень вітаміну D у вагітної та плода відіграє важливу роль у виникненні запалення плаценти.

Розвиток преєклампсії пов'язаний зі зниженням рівня фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor — VEGF) на тлі підвищення вивільнення прозапальних цитокинів. Те, що експресія генів для VEGF та цитокинів знаходиться під потужним модулюючим впливом вітаміну D,

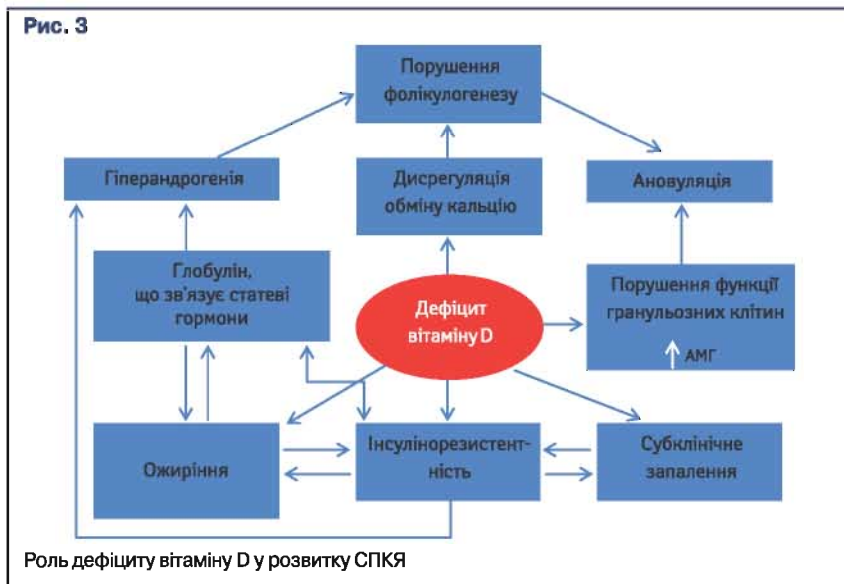


Рис. 4



Структура причин материнської смертності

Рис. 5



Структура причин неонатальної смертності

може пояснювати зв'язок його дефіциту з розвитком преєклампсії (Cardus A. et al., 2009; Grant W.B., 2009).

У проспективному дослідженні L.M. Vodnar та співавторів (2007) за участю 274 вагітних, яких спостерігали з 16-го тижня вагітності, зазначено, що у 55 жінок із преєклампсією на початку вагітності не відкориговано рівень 25(OH)D. Його зниження до вагітності до <20 нг/мл пов'язане з 2-кратним ризиком розвитку преєклампсії, а в період вагітності — із 4-кратним підвищенням її тяжкості. У новонароджених від матерів із преєклампсією рівень 25(OH)D становив 15 нг/мл. Автори підкреслюють, що дефіцит вітаміну D може бути незалежним чинником старту преєклампсії та рекомендують застосування вітаміну D на ранніх термінах вагітності, що може мати істотний вплив на зниження ризику розвитку преєклампсії. M. Naugem та співавтори (2009) зазначили, що вагітні, які отримували вітамін D у дозі 600–800 МО, мали нижчий показник розвитку преєклампсії порівняно з жінками, які отримували його у дозі 200 МО. Тож результати досліджень доводять, що вітамін D оберігає організм жінки від розвитку преєклампсії.

Існують підтвердження впливу кальцитріолу на карбогідратний обмін, але на сьогодні недостатньо відомостей про регуляцію вітаміном D рівня глюкози та механізми його участі в розвитку ГД. S.L. Lau та співавторами (2011) встановлено, що у вагітних із ГД рівень 25(OH)D зворотно пропорційний до глікемії натще та після навантаження глюкозою. І глікемія, і дефіцит вітаміну D визначені двома незалежними чинниками, які пов'язані з глікозильованим гемоглобіном. Зроблено

висновок, що зниження рівня 25(OH)D пов'язане з гіршим контролем глікемії. Також підкреслено, що у 41% обстежених низький рівень вітаміну D.

Застосування вітаміну D може істотно впливати на обмін глюкози в період вагітності, у зв'язку з чим рекомендоване рутинне дослідження рівня вітаміну D у вагітних та його суплементція з метою профілактики ГД. Також встановлено залежність між рівнем вітаміну D та інсулінорезистентністю. Зауважимо, що не в усіх дослідженнях виявлено зв'язок між рівнем вітаміну D та розвитком ГД, що може бути пов'язане з тим, що не завжди в дослідженнях враховують етнічні особливості, термін експозиції на сонці та надмірну масу тіла (Maghbooli Z. et al., 2008; Baker A.M. et al., 2011).

Особливої уваги заслуговує дефіцит вітаміну D та схильність до інфекційної патології, зокрема бактеріальної вагінози (БВ). Порушення балансу мікрофлори піхви з підвищенням кількості анаеробних бактерій призводить до збільшення продукції прозапальних цитокінів, простагландинів, фосфоліпази A<sub>2</sub>. Зв'язок між статусом вітаміну D і розвитком БВ вивчено у проспективному когортному дослідженні L.M. Vodnar та співавторів (2009), в якому зниження рівня 25(OH)D <30 нг/мл визначено як незалежний фактор ризику розвитку БВ у вагітних. Середній рівень 25(OH)D у плазмі крові за наявності БВ становив <11,8 нг/мл, а при нормальній вагінальній мікрофлорі — >16 нг/мл. Приблизно у 57% жінок із низьким рівнем 25(OH)D відзначено симптоми хронічного БВ порівняно із 23% жінок, в яких цей показник був нормальним. Це чітко вказує на зв'язок між дефіцитом вітаміну D і БВ у вагітних, який підвищує ризик невиношування вагітності у 7 разів. Підкреслимо, що БВ тісно пов'язаний із ризиком викиднів та передчасних пологів (Vodnar L.M. et al., 2009; Hensel K.J. et al., 2011).

Кальцитріол істотно впливає на внутрішньоутробний розвиток імунної, серцево-судинної системи, м'язового апарату, формування нейронів, функцію підшлункової залози, вуглеводний обмін. Дефіцит вітаміну D у період вагітності має вагомий вплив на здоров'я дитини і проявляється формуванням патології скелета та ряду інших патологій. Так, встановлено, що діти,

які народилися від матерів з низьким рівнем 25(OH)D, частіше хворіють на хронічні хвороби дихальної системи, розсіяний склероз, цукровий діабет 1-го типу, шизофренію.

Таким чином, різноманіття патологій репродуктивної системи, що формується при недостатньому забезпеченні організму вітаміном D, підтверджує актуальність проблеми гіповітамінозу D в умовах сьогодення (рис. 6).

На сьогодні існує достатньо доказів, що порушення D-вітамінного статусу в організмі жінки призводить до порушень менструальної функції, статевого дозрівання, бере участь у розвитку СПКЯ, передчасному виснаженні яєчників. Це дає підстави рекомендувати визначення рівня 25(OH)D у плазмі крові для вчасного виявлення та корекції гіповітамінозного стану у жінок із зазначеною патологією.

Враховуючи участь гіповітамінозу D у формуванні патології вагітності та важкі наслідки для майбутнього покоління, особливої уваги щодо вчасного виявлення недостатності вітаміну D потребують вагітні. Виходячи зі структури патологічних станів, що спричиняють материнську та малюкову смертність, важливим є своєчасне виявлення та усунення причин, що можуть призвести до розвитку преєклампсії, ГД, передчасних пологів, виникнення яких може бути спричинене зокрема дефіцитом вітаміну D. Зазначимо, що в період вагітності та годування грудьми, навіть на тлі прийому мультивітамінних комплексів із вмістом вітаміну D (до 400 МО/добу), зберігається висока частота гіповітамінозу D. За даними M.F. Holick (2007), у зазначеній категорії жінок у 73% випадків рівень вітаміну D становить <20 нг/мл, а у новонароджених від цих жінок дефіцит вітаміну D відзначають у 83% випадків. Розуміння цієї проблеми зумовлює необхідність вживання лікувально-профілактичних заходів з метою усунення дефіциту вітаміну D як на етапі прегравідарної підготовки, так і в період вагітності та годування грудьми.

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», у додатках № 20 «Рекомендації щодо поведінки під час вагітності» та № 9 «Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей»,

Рис. 6



Дефіцит вітаміну D та формування патології репродуктивної системи



у період вагітності та годування грудьми рекомендована потреба вітаміну D становить 10 мкг, або 400 МО/добу. При вживанні недостатньої кількості вітаміну D та неможливості перебування під сонячним випромінюванням з 28-го по 32-й тиждень вагітності рекомендовано призначати препарати вітаміну D у дозі, що відповідає добовій потребі, протягом 6–8 тиж. Добова доза вітаміну D для вагітних груп ризику (гестоз, ГД, ревматизм, артеріальна гіпертензія, хронічні захворювання печінки, нирок, клінічні ознаки гіпокальціємії та порушень мінералізації кісткової тканини) становить 1000–2000 МО, починаючи з 28-го тижня вагітності.

Для корекції гіповітамінозу D застосовують препарати вітаміну D, які на сьогодні представлено у формі спиртового, масляного та водного розчинів. У зв'язку з наявністю ряду обмежень щодо застосування спиртового і масляного розчинів вітаміну D, які тривалий час призначали навіть у педіатричній практиці, ширшого застосування набула водорозчинна форма препаратів вітаміну D, прикладом якої є водорозчинна форма холекальциферолу — препарат Аквадетрим® Вітамін D<sub>3</sub>, 1 мл якого (30 крапель) містить 15 тис. МО активної речовини (1 крапля — 500 МО). Саме ця форма вітаміну D є найбільш прийнятною для застосування в період вагітності та в педіатричній практиці. Перевагами препарату є:

- хороше всмоктування у травному тракті (всмоктування водного розчину в 5 разів швидше, а його концентрація в печінці у 7 разів вища);
- менше напруження ферментних систем кишечника при всмоктуванні;
- більш тривалий ефект, порівняно з масляною формою (зберігається до 3 міс);
- швидке настання клінічного ефекту (через 5–7 днів після початку застосування);
- зручність і безпека лікарської форми.

## Список використаної літератури

- Ганжий І.Ю.** (2013) Клініко-патогенетичне обґрунтування профілактики та лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок різних вікових груп. Автореф. дис. ... к-та мед. наук. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Київ, 36 с.
- Комісаренко Ю.І.** (2013) Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів. Лекції, огляди, новини, 4: 51–54.
- Поворознюк В.В.** (2014) Состояние проблемы остеопороза и других метаболіческих заболеваний скелета в Украине. Нов. мед. фармац., 3(487): 10–13.
- Поворознюк В.В., Балацька Н.І.** (2013) Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку. Репродукт. ендокринолог., 5(13): 7–13.
- Семен С.Г., Волкова Л.В., Моисеев А.Б., Никитина Н.В.** (2012) Перспективы изучения биологической роли витамина D. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 91(2): 122–131.

**Татарчук Т.Ф., Задорожня Т.Д., Каншук І.Н. и др.** (2015) Морфологические особенности яичников крыс при экспериментальном D<sub>3</sub> гиповитаминозе. Здоровье женщины, 1(97): 195–198.

**Шварц Г.Я.** (2009) Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. Укр. ревматол. журн., 3: 63–69.

**Baker A.M., Haeri S., Camargo C.A. et al.** (2011) First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study. Diabetes Metab. Res. Rev., 28(2): 164–168.

**Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N. et al.** (2007) Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 92(9): 3517–3522.

**Bodnar L.M., Krohn M.A., Simhan H.N.** (2009) Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. J. Nutr., 139(6): 1157–1161.

**Cardus A., Panizo S., Encinas M. et al.** (2009) 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter. Atherosclerosis, 204(1): 85–89.

**Donoso M.A., Muñoz-Calvo M.T., Barrios V. et al.** (2010) Increased circulating adiponectin levels and decreased leptin/soluble leptin receptor ratio throughout puberty in female ballet dancers: association with body composition and the delay in puberty. Eur. J. Endocrinol., 162(5): 905–911.

**Evans K.N., Nguyen L., Chan J. et al.** (2006) Effects of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on cytokine production by human decidual cells. Biol. Reprod., 75(6): 816–822.

**Gilbert-Diamond D., Baylin A., Mora-Plazas M. et al.** (2010) Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. Am. J. Clin. Nutr., 92(6): 1446–1451.

**Grant W.B.** (2009) Role of vitamin D in up-regulating VEGF and reducing the risk of pre-eclampsia. Clin. Sci. (Lond.), 116(12): 871.

**Grundmann M., von Versen-Höyneck F.** (2011) Vitamin D-roles in women's reproductive health? Reprod. Biol. Endocrinol., 9: 146.

**Haugen M., Brantsaeter A.L., Trogstad L. et al.** (2009) Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. Epidemiology, 20(5): 720–726.

**Heaney R.P.** (2008) Vitamin D in health and disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 3(5): 1535–1541.

**Hensel K.J., Randis T.M., Gelber S.E., Ratner A.J.** (2011) Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol., 204(1): 41–49.

**Holick M.F.** (2007) Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med., 357(3): 266–281.

**Hollis B.W., Johnson D., Hulsey T.C. et al.** (2011) Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. J. Bone Miner. Res., 26(10): 2341–2357.

**Kruij-Poel Y.H., Snackey C., Louwers Y. et al.** (2013) The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. Eur. J. Endocrinol., 169(6): 853–865.

**Lau S.L., Gunton J.E., Athayde N.P. et al.** (2011) Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. Med. J. Aust., 194(7): 334–337.

**Lee H.S., Kim Y.J., Shim Y.S. et al.** (2014) Associations between serum vitamin D levels and precocious puberty in girls. Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab., 19(2): 91–95.

**Liu N.Q., Kaplan A.T., Lagishetty V. et al.** (2011) Vitamin D and the regulation of placental inflammation. J. Immunol., 186(10): 5968–5974.

**Maghbooli Z., Hossein-Nezhad A., Karimi F. et al.** (2008) Correlation between vitamin D<sub>3</sub> deficiency and insulin resistance in pregnancy. Diabetes Metab. Res. Rev., 24(1): 27–32.

**Morris H.A., Anderson P.H.** (2010) Autocrine and paracrine actions of vitamin D. Clin. Biochem. Rev., 31(4): 129–138.

**Ozkan S., Jindal S., Greenseid K. et al.** (2009) Replete vitamin D stores predict reproductive success following *in vitro* fertilization. Fertil. Steril., 94(4): 1314–1319.

**Panidis D., Balaris C., Farmakiotis D. et al.** (2005) Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. Clin. Chem., 51(9): 1691–1697.

**Parikh G., Varadinova M., Suwandi P. et al.** (2010) Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. Horm. Metab. Res., 42(10): 754–757.

**Ranjad F., Mahban A., Shemirani A.I. et al.** (2011) Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. J. Assist. Reprod. Genet., 28(3): 225–232.

**Rashidi B., Haghollahi F., Shariat M., Zayeri F.** (2009) The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. Taiwan J. Obstet. Gynecol., 48(2): 142–147.

**Saraf R., Morton S.M., Camargo C.A. Jr., Grant C.C.** (2015) Global summary of maternal and newborn vitamin D status — a systematic review. Matern. Child Nutr., Sept. 15 [Epub ahead of print].

**Sheth J.J., Shah A., Sheth F.J. et al.** (2015) Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes? BMC Endocr. Disord., 15: 5.

**Smolikova K., Mlynarcikova A., Scsukova S.** (2013) Effect of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on progesterone secretion by porcine ovarian granulosa cells. Endocr. Regul., 47(3): 123–131.

**Thomson R.L., Spedding S., Brinkworth G.D. et al.** (2013) Seasonal effects on vitamin D status influence outcomes of lifestyle intervention in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril., 99(6): 1779–1785.

**Thys-Jacobs S., Donovan D., Papadopoulos A. et al.** (1999) Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. Steroids, 64(6): 430–435.

**Wehr E., Pieber T.R., Obermayer-Pietsch B.** (2011) Effect of vitamin D<sub>3</sub> treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study. J. Endocrinol. Invest., 34(10): 757–763.

**Wehr E., Trummer O., Giuliani A. et al.** (2011) Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. Eur. J. Endocrinol., 164(5): 741–749.

**Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C. et al.** (2000) Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am. J. Clin. Nutr., 72(3): 690–693.

**Yildizhan R., Kurdoglu M., Adali E. et al.** (2009) Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. Arch. Gynecol. Obstet., 280(4): 559–563.

**Zarnani A.H., Shahbazi M., Salek-Moghadam A. et al.** (2010) Vitamin D<sub>3</sub> receptor is expressed in the endometrium of cycling mice throughout the estrous cycle. Fertil. Steril., 93(8): 2738–2743.

Одержано 23.10.2015

### Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

#### Аквадетрим® Вітамін D<sub>3</sub>

Р.п. № UA/9205/01/01 від 16.06.2011 р.

**Склад.** 1 мл (приблизно 30 крапель) розчину водного для перорального застосування містить холекальциферолу 15 тис. МО (1 крапля містить приблизно 500 МО вітаміну D<sub>3</sub>). **Фармакотерапевтична група.** Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. **Код АТС.** А11С С05. **Показання:** профілактика рахіту у дітей; профілактика дефіциту вітаміну D у групах високого ризику, при мальабсорбції (хронічні захворювання тонкого кишечника, біліарний цироз печінки, стан після резекції шлунка та/чи тонкого кишечника); лікування при рахіті та остеомаляції; підтримувальне лікування при остеопорозі. **Побічні реакції:** втрата апетиту, нудота, головний біль, підвищення рівня кальцію в крові та/чи сечі, алергічні реакції, м'язовий та суглобовий біль та ін.

**З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.**

## Тестові запитання

(одна або декілька правильних відповідей на кожне запитання)

### 1. Біологічно активною формою вітаміну D є:

- ергокальциферол
- кальцитріол
- холекальциферол
- кальцидіол

### 2. Яку форму вітаміну D визначають у плазмі крові для оцінки його статусу в організмі?

- 1,25(OH)2D
- 24,25(OH)2D
- 25(OH)D

### 3. З якого тижня вагітності рекомендують призначати вітамін D, згідно з наказом МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», у додатках № 20 «Рекомендації щодо поведінки під час вагітності» та № 9 «Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей»?

- з 16-го
- з 20-го
- з 28-го

### 4. Оптимальний рівень вітаміну D у плазмі крові для жителів України становить:

- 20–29 нг/мл;
- 30–50 нг/мл
- 49–100 нг/мл
- >100 нг/мл

### 5. У нормі рівень кальцитріолу в плазмі крові у період вагітності:

- підвищується
- знижується

### 6. Назвіть препарат, що містить водний розчин вітаміну D:

- Вігантол
- Аквадетрим® Вітамін D<sub>3</sub>
- Кроха D<sub>3</sub>
- ергокальциферол

### 7. Органи, в яких наявні VDR:

- ендометрій
- яєчники
- маткові труби
- плацента
- слизова оболонка піхви
- гіпофіз

### 8. Який розчин вітаміну D переважно рекомендований вагітним та дітям

### із патологією шлунково-кишкового тракту?

- водний розчин вітаміну D
- масляний розчин вітаміну D

### 9. Яка патологія вагітності та пологів може розвинутися при дефіциті вітаміну D?

- прееклампсія
- істміко-цервікальна недостатність
- передчасні пологи
- ГД
- слабкість пологової діяльності

### 10. Вкажіть рекомендовану дозу вітаміну D вагітним груп ризику, згідно з наказом МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», у додатках № 20 «Рекомендації щодо поведінки під час вагітності» та № 9 «Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей»:

- 500–1000 МО/добу
- 500 МО/добу
- 1000–2000 МО/добу
- 1000–1500 МО/добу

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

### Контактные данные:

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_