

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/329592680>

The modern strategies of clinical management of vitamin D deficiency in practices of the obstetrician gynecologist

Article in *Reproductive Endocrinology* · February 2018

DOI: 10.18370/2309-4117.2018.39.38-44

CITATIONS

0

READS

125

4 authors, including:



Д.Г. Коньков

Vinnitsa National Medical University

35 PUBLICATIONS 45 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



ANTHROPOPHYSIOLOGY & ANTHROPOPATOLOGY [View project](#)



Pharmacology [View project](#)

СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ КЛІНІЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D У ПРАКТИЦІ АКУШЕРА-ГІНЕКОЛОГА



О.В. БУЛАВЕНКО

д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова
ORCID: 0000-0003-1207-9046

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Д.Г. КОНЬКОВ

д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова
ORCID: 0000-0002-9375-7509

О.В. ФУРМАН

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова
ORCID: 0000-0002-7082-9717

Контакти:

Булаченко Ольга Василівна
Вінницький НМУ ім. М.І. Пирогова, кафедра акушерства та гінекології №2
21000, Вінниця, Пирогова 56
тел.: +38 (067) 623 16 71
e-mail: remedinvin@gmail.com

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Недостатність вітаміну D вважають однією з проблем охорони здоров'я в усьому світі, яка, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, має характер пандемії. Особливо схильні до дефіциту вітаміну D люди, які проживають північніше 35-ї паралелі (в Північній півкулі), що обумовлено недостатнім рівнем інсоляції протягом року. Наприклад, в Європі 57–64% населення мають дефіцит вітаміну D – його рівень у крові нижчий за 20 нг/мл (рис. 1) [22].

Проблема гіповітамінозу D актуальна і для України. Нормальний рівень вітаміну D в плазмі крові зареєстровано лише в 4,6%, недостатність (21–30 нг/мл) – у 13,6%, дефіцит (< 20 нг/мл) – у 81,8% українців. Лише в 6,1% жінок різного віку відзначають нормальний рівень вітаміну D [47].

Таким чином, приблизно 95% населення України має низький рівень вітаміну D, що зокрема призводить до збільшення числа зареєстрованих випадків рахіту в дітей та остеопорозу в дорослих. Окрім того, дефіцит вітаміну D мають 88,9% пацієнтів з алергічними захворюваннями, від нього страждають 53,3% дітей, хворих на бронхіальну астму, а також на 46% збільшується ймовірність виникнення агресивних форм раку простати.

Встановлено, що 73% вагітних [11] і жінок, які годують груддю, на тлі прийому мультивітамінних комплексів мають D-вітамінний дефіцит. Все перераховане вище викликає особливе занепокоєння стосовно стану вагітних. Для них надважливим є забезпечення належного рівня вітаміну D з метою профілактики виникнення перинатальної патології (пreeклампсії, плацентарної дисфункції та синдрому затримки росту плода) [29, 33]. Крім того, слід пам'ятати, що без вітаміну D в організмі засвоюється тільки 10–15% кальцію з їжі. Дефіцит вітаміну D також знижує засвоєння фосфору, що може призвести до деформацій кісток у дітей, а також до болів у суглобах в результаті остеопорозу в дорослих [19].

ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ В РІЗНІ ВІКОВІ ПЕРІОДИ

Дефіцит вітаміну D визначається як рівень його проміжного метаболіта 25(OH)D в крові менше 20 нг/мл (50 нмоль/л). Цієї думки дотримуються експерти Ендокринологічного товариства (Endocrine Society) [22]. Згідно з рекомендаціями Канадського товариства експертів з вивчення вітаміну D (The Vitamin D Society), оптимальним рівнем 25(OH)D в крові слід вважати 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л) [48].

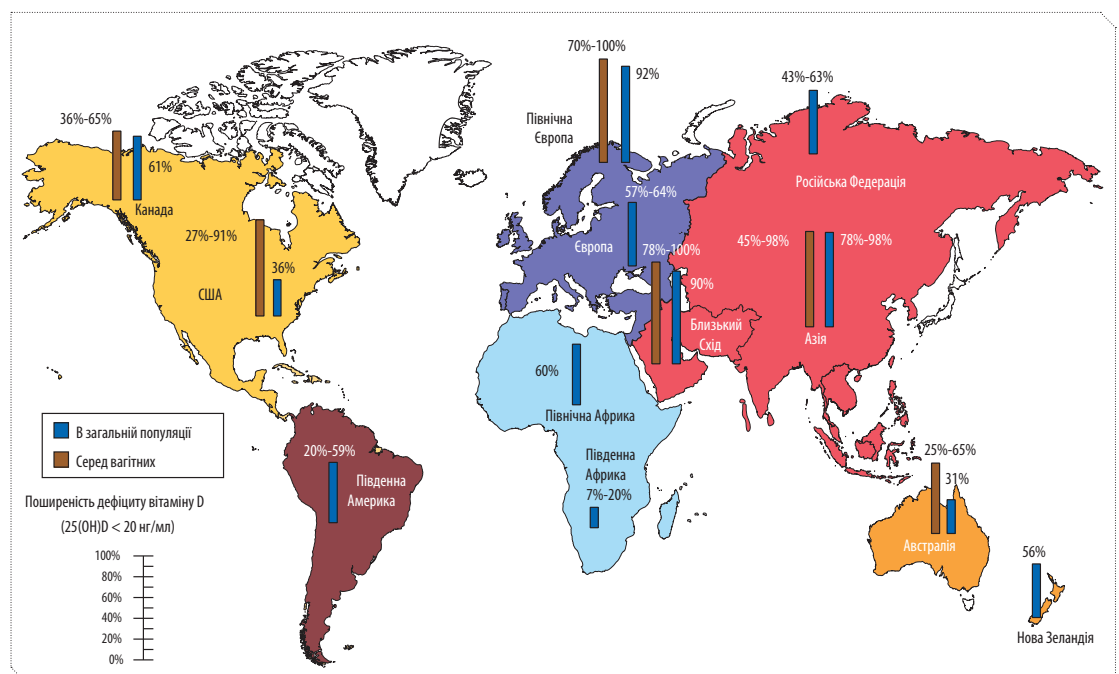


Рисунок 1. Частота випадків дефіциту вітаміну D серед вагітних жінок та населення в цілому

Таблиця 1. Оцінка статусу вітаміну D в організмі [22]

Виражений дефіцит	< 10 нг/мл (25 нмоль/л)
Дефіцит	< 20 нг/мл (50 нмоль/л)
Недостатність	21–30 нг/мл (51–75 нмоль/л)
Адекватний рівень	> 30 нг/мл (75 нмоль/л)

Статус вітаміну D в організмі оцінюється шляхом визначення рівня 25(OH)D у крові.

Переведення нг/мл в нмоль/л:

Концентрація – 25(OH)D: нг/мл $\times$ 2,496 = нмоль/л

Приклад: 24 нг/мл $\times$ 2,496 = 59,9 нмоль/л

Традиційні уявлення про вітамін D пов'язані перш за все з його ключовою роллю в кальцієво-фосфорному обміні і впливом на мінеральну щільність кісткової тканини. Ці «класичні» функції вітаміну D були відомі досить давно, тому вітамін широко застосовувався для профілактики рахіту в дітей та профілактики і лікування остеопорозу в дорослих. Останнім часом уявлення про вітамін D переглянуті та розширені, оскільки стало відомо, що в клітинах різних органів та тканин виявлені специфічні рецептори (Vitamin D Receptors, або VDR), що дозволяє класифікувати вітамін D як D-гормон, необхідний для забезпечення широкого спектра фізіологічних процесів у всіх органах організму людини [23, 27]. D-гормон здатний впливати на репродуктивні органи як шляхом зв'язування з рецепторами (в жінок VDR виявлені в яєчниках, плаценті, ендометрії, децидуальній оболонці, а також у гіпофізі та фаллопієвих трубах), так і опосередковано, через стимуляцію синтезу стероїдних гормонів (естрогенів, прогестерону, тестостерону), які необхідні для дозрівання фолікулів та ендометрія [2, 3, 12, 31, 36].

Біологічна активність вітаміну D надзвичайно важлива для жіночої репродуктивної системи. Вітамін D впливає на стероїдогенез естрадіолу та прогестерону [31], синтез антимюллерового гормону (АМГ), знижує гіперандрогенію та гіперпроліферацію ендометрія [43] (рис. 2).

Фетальне програмування

Вітамін D впливає на програмування розвитку плода, формування організму дитини в період новонародженості з подальшим ризиком виникнення захворювань протягом життя.

Встановлено, що діти, матері яких мали низький рівень вітаміну D в крові під час вагітності, частіше мають хронічні захворювання, такі як астма, цукровий діабет 1-го типу, гіпокальціємія. В дорослому житті існує ризик виникнення цукрового діабету 2-го типу, метаболічного синдрому, порушення репродуктивної функції, гінекологічних захворювань, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), прееклампсії та остеопорозу (рис. 3).



Рисунок 2. Роль вітаміну D у підтримці репродуктивної функції жінки

ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D І ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я

Менструальний цикл

В даний час існують переконливі докази, які пов'язують дефіцит вітаміну D з виникненням і розвитком низки гінекологічних захворювань.

Згідно з результатами популяційних досліджень серед дівчаток, починаючи з 5–7-річного віку, дефіцит вітаміну D призводить до затримки та порушення синхронності пубертатного розвитку. У старшому віці дефіцит вітаміну D порушує функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи, регуляцію вироблення гормонів яєчниками, та, як наслідок, сприяє розвитку цілого спектру порушень менструального циклу (МЦ).

В експериментальній моделі дослідження МЦ у тварин було виявлено, що дефіцит вітаміну D у матері несприятливо впливає на гормональну регуляцію центрального ґенезу потомків, що в свою чергу призводить до порушення функції їхніх репродуктивних органів [28]. У тварин, вирощених на вітамін D-дефіцитному кормі, спостерігалось сповільнення розвитку фолікулів та патологічно довгі МЦ. Ці порушення усувалися доданням до раціону вітаміну D [15].

Ендометріоз

Низький рівень вітаміну D асоційований з підвищеним ризиком розвитку ендометріозу [36].

Згідно з сучасними уявленнями про патогенез ендометріозу, це захворювання відповідає всім критеріям аутоімунної патології. Патогенезом аутоімунного захворювання є запалення на тлі порушень імунної регуляції в Т- та В-лімфоцитах. Слід відзначити доведений протизапальний, антипроліферативний та імуномодулюючий ефект вітаміну D. Дослідження демон-

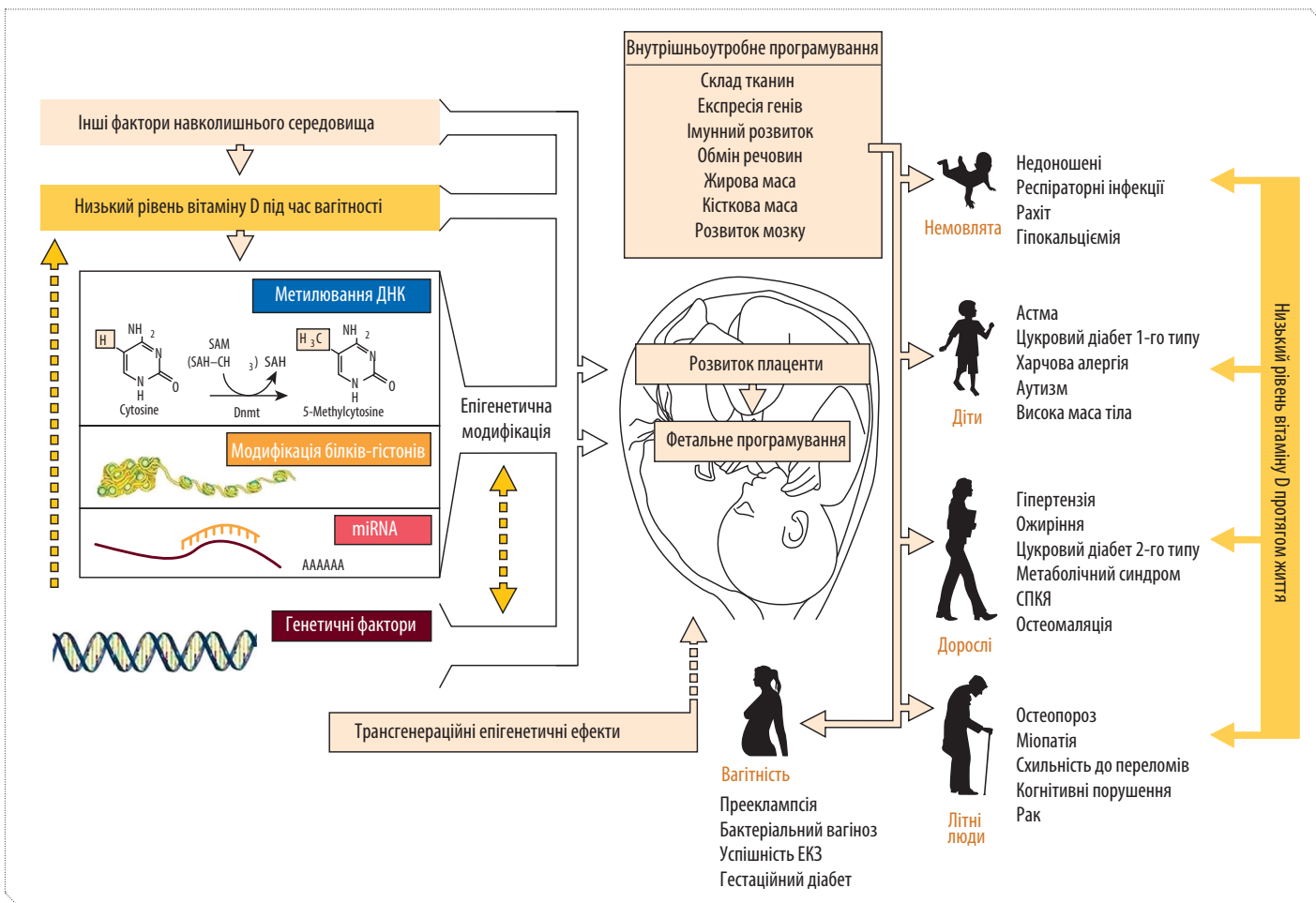


Рисунок 3. Фетальне (епігенетичне) програмування розвитку плода і новонародженого (адаптовано з Holick 2013)

струють експресію VDR в Т- та В-лімфоцитах. Безпосередньо експресія VDR була виражена тільки в імунологічно функціонально активних проліферуючих клітинах, що дозволяє говорити про антипроліферативну роль вітаміну D [30, 39].

Вітамін D виявляє сильну модулюючу дію на імунну систему, а його дефіцит може викликати системну запальну відповідь, яка є основним фактором розвитку ендометріозу [7].

У відповідності до даних, отриманих під час проведеного в США великого проспективного когортного дослідження здоров'я медсестер Nurses' Health Study II, яке включало 70 566 жінок, рівень 25(OH)D у плазмі крові мав чітку кореляцію з частотою виникнення ендометріозу. Серед жінок, в яких рівень 25(OH)D знаходився у верхньому квартилі, було зафіксовано на 24% менше випадків ендометріозу, ніж серед тих, в яких рівень 25(OH)D знаходився в межах нижнього квартиля (відносний ризик (BP) 0,76; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,60–0,97; $p = 0,004$) [19].

В 2012 р. Vuggio і співавт. провели проспективне клінічне дослідження з вивчення ефективності застосування вітаміну D у пацієнок з первинною дисменореєю. Було встановлено, що терапія вітаміном D статистично достовірно знижувала виражений больовий синдром [12].

Лейоміома матки

За даними деяких досліджень, дефіцит вітаміну D пов'язаний із розвитком лейоміоми матки. Дослідження

показують наявність низького рівня 25(OH)D у пацієнок із високим ризиком об'ємних утворень матки і безпліддям [27]. Потенційний терапевтичний ефект вітаміну D у цієї групи пацієнок, що полягає в пригніченні росту міоматозних вузлів, був підтверджений у дослідженнях як на тваринах, так і за участю людей [12].

Преєклампсія

Можливими ускладненнями вагітності при дефіциті вітаміну D є преєклампсія, гестаційний діабет (ГД) та передчасні пологи. Доведено, що суплементція вітаміну D у період вагітності знижує вірогідність цих ускладнень, що у свою чергу зменшує частку розродження шляхом кесаревого розтину [41, 23]. 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 [47].

Дефіцит вітаміну D може призвести до підвищення запальної реакції, яка характеризує преєклампсію, а також ендотеліальну дисфункцію через пряму дію на ген транскрипції ангіогенезу, в тому числі фактора ендотелію судин [18].

У трьох дослідженнях жінок із преєклампсією було встановлено, що при низькому рівні вітаміну B (25(OH)D < 50 нмоль/л) ризик виникнення тяжкої преєклампсії збільшився у 5 разів [5]. Низький рівень вітаміну D в першій половині вагітності (25(OH)D < 37,5 нмоль/л) був пов'язаний із ризи-

ком розвитку прееклампсії [8]. В іншому дослідженні жінки з тяжкою ранньою прееклампсією до 34 тижнів вагітності мали достовірно низький рівень вітаміну D в порівнянні з жінками без гіпертензивних ускладнень вагітності [40]. Зниження до вагітності 25(OH)D до рівня < 20 нг/мл збільшувало ризик розвитку прееклампсії вдвічі, а в період вагітності підвищувало ризик її тяжкості в 4 рази. Крім того, в немовлят від жінок з ранньою тяжкою прееклампсією і затримкою росту плода сироватковий показник вітаміну D був значно нижчим.

Передчасні пологи

В 2017 р. на основі аналізу 24 статей Andersen та співавт. підтвердили зв'язок недостатності вітаміну D з підвищеним ризиком передчасних пологів [4].

Також слід відзначити дослідження McDonnell та ін., в якому вивчалась залежність дефіциту вітаміну D та ризику передчасних пологів. Авторами доведено, що вихідний рівень 25(OH)D в крові ≥ 40 нг/мл пов'язаний із меншим на 60% ризиком передчасних пологів [44].

Гестаційний діабет

ГД стає все більш розповсюдженим і має негативні наслідки для здоров'я матері та дитини.

Рівень 25(OH)D < 20 нг/мл у 16 тижнів вагітності був пов'язаний із 2,7-разовим підвищенням ризику розвитку ГД на пізніх термінах вагітності. В середині вагітності була відзначена позитивна кореляція між концентрацією 25(OH)D та чутливістю до інсуліну [9, 6, 34].

Merewood та співавт. відзначили зворотній зв'язок кількості випадків кесаревого розтину та рівня вітаміну D у 253 жінок. Жінки з рівнем 25(OH)D < 15 нг/мл розроджувались шляхом кесаревого розтину в 4 рази частіше [35].

Бактеріальний вагіноз

Вітамін D впливає на імунну систему і може відігравати роль у розвитку бактеріального вагінозу (БВ). Зв'язок між статусом вітаміну D і розвитком БВ у I триместрі вагітності вивчено у проспективному когортному дослідженні Bodnar та співавт. [10]. Згідно з його результатами, 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 в 57% жінок із низьким рівнем 25(OH)D відзначено симптоми хронічного БВ порівняно з 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.

Використовуючи велику вибірку з включенням 3523 жінок, Hensel та співавт. підтвердили зв'язок рівня 25(OH)D з розвитком БВ у вагітних [21].

Підкреслимо, що БВ тісно пов'язаний із ризиком викиднів та передчасних пологів [10, 21].

Синдром полікістозних яєчників

Поширеність дефіциту вітаміну D у жінок із СПКЯ складає близько 67–85%. Визначено, що концентрація 25(OH)D у сироватці крові таких жінок становить < 20 нг/мл [45].

Хотілося б відзначити, що дефіцит вітаміну D, призводячи до дефіциту статевих гормонів, сприяє порушенню співвідношення жирозапасних (пролактин, інсулін, кортизол) і жиророспалюючих (гормон росту, катехоламіни, статеві гормони, тиреоїдні гормони) факторів [31]. Такий стан, як ожиріння, зменшує рівень 25(OH)D в крові через підвищене захоплення жировою тканиною і зниження швидкості гідроксилування в печінці за рахунок жирового гепатозу. Це створює своєрідне «хибне коло патогенезу», що сприяє формуванню інсулінорезистентності (ІР) та метаболічного синдрому при СПКЯ [46]. Існують докази того, що низький рівень вітаміну D може розглядатися як незалежний фактор формування та прогресування ожиріння, що веде до ІР та СПКЯ [13, 17]. Доведено, що вітамін D може впливати на чутливість тканин до інсуліну за допомогою двох механізмів: безпосередньо стимулюючи експресію рецепторів інсуліну в клітинах [34] та за рахунок збільшення рівня внутрішньоклітинного кальцію, який необхідний для інсулін-послідовних внутрішньоклітинних процесів в інсулінозалежних тканинах [34, 38]. Мета-аналіз 17 клінічних досліджень підтвердив вплив вітаміну D на клінічні та біохімічні показники стану пацієнток із СПКЯ. Рівні 25(OH)D та індекс чутливості до інсуліну були достовірно нижчими в об'єднаній групі пацієнток із СПКЯ, ніж в об'єднаній контрольній групі. Встановлено достовірно нижчі рівні 25(OH)D (в середньому на 5,7 нг/мл) у групі пацієнток із СПКЯ в порівнянні з контрольною групою жінок ($p = 0,005$). Індекс НОМА-ІР, що допомагає оцінити ступінь ІР, також був достовірно вищим у групі СПКЯ [26]. Доведено позитивний вплив застосування вітаміну D в дозі 4000 МО/день протягом 6 місяців у жінок із СПКЯ, які отримували метформін, на ІР та фактори ризику серцево-судинних захворювань [24].

Використання при допоміжних репродуктивних технологіях

Дефіцит вітаміну D асоційований із низькою кількістю вагітностей і пологів та високим рівнем викиднів у пацієнток після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). У проспективному дослідженні з вивчення зв'язку сироваткової концентрації 25(OH)D взяли участь 173 жінки, включені в програму ДРТ. Рівень 25(OH)D ≥ 30 нг/мл (75 нмоль/л) був розцінений як достатній, а менший за цей показник – як недостатній. Кінцевою точкою стала клінічна вагітність. У жінок із достатнім рівнем вітаміну D кількість вагітностей була значно вищою (52,5% проти 34,7%; $p < 0,001$). Дане дослідження демонструє, що жінки з високим рівнем вітаміну D з більшою ймовірністю можуть завагітніти в результаті екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [31]. Серед пацієнток із безпліддям, які пройшли процедуру ЕКЗ ($n = 84$), у жінок, які завагітніли, відзначені значно вищі рівні 25(OH)D в сироватці крові і фолікулярній рідині в порівнянні з жінками, які не змогли завагітніти. Збільшення рівнів 25(OH)D у фолікулярній рідині на кожен 1 нг/мл підвищувало ймовірність вагітності на 6% [37]. У мета-аналізі трьох досліджень ($n = 655$) низькі рівні 25(OH)D (< 20 нг/мл) корелювали з низькою частотою пологів після проходження процедури ЕКЗ (ОР 0,76; 95% ДІ 0,61–0,93) [32].

Американське дослідження, проведене в групах жінок, які брали участь в програмах ДРТ з переносом донорської яйцеклітини, продемонструвало, що рівень 25(OH)D > 30 нг/мл (75 нмоль/л) був пов'язаний з високим показником вагітностей у реципієнток, а також більшою кількістю народжених дітей. Результати дослідження дозволили авторам зробити висновки, що вітамін D реалізує свій позитивний ефект на фертильність шляхом впливу на ендометрій (його структуру та рецептивність), оскільки біологічний матеріал (яйцеклітина) належав донору [42].

Також слід відзначити, що вітамін D є регулятором ендометріальної експресії НОХА10 – гена, критичного для процесу імплантації, бере участь у взаємодії ембріона та ендометрія, покращуючи за допомогою молекулярних та цитокінових механізмів процеси імплантації. Дослідження демонструють, що достатній рівень вітаміну D (< 30 нг/мл) покращує результати ДРТ за кількістю клінічних вагітностей [31, 37, 42].

Жінкам із безпліддям протягом перших 2–3 місяців терапії рекомендується прийом холекальциферолу в дозах 6000–8000 МО/доба [22], після чого використовують підтримуючу дозу 3000–6000 МО/доба протягом 6–12 місяців [25].

Перименопаузальний період

У перименопаузальний період, а передусім під час менопаузи, на тлі різкого зниження активності процесів стероїдогенезу і дефіциту естрогенів відзначають зміни в усіх органах і системах жіночого організму: обмінній, серцево-судинній, сечовій та особливо кістковій. У жінок відзначається втрата кісткової маси та чітка залежність дефіциту вітаміну D і високого ризику переломів. Відповідно до клінічних рекомендацій Національного фонду остеопорозу (National Osteoporosis Foundation) США, добова доза вітаміну D для таких пацієнток становить 800–1000 МО [14].

Менеджмент пацієнток із дефіцитом вітаміну D включає (табл. 2):

- діагностику дефіциту вітаміну D шляхом визначення концентрації 25(OH)D в крові;
- призначення необхідної рекомендованої дози;
- корекцію рівня вітаміну D в крові до цільових показників > 40 нг/мл;
- подальшу підтримуючу терапію з контролем рівня через 3–6 місяців.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРИЙОМУ ВІТАМІНУ D

1. У відповідності до клінічних протоколів Ендокринологічного товариства (Endocrine Society clinical practice guideline), жінкам репродуктивного віку, вагітним та тим, які годують груддю, **з метою профілактики** потрібно вживати принаймні **1500–2000 МО** вітаміну D на добу [22].

2. Рандомізоване контрольоване дослідження за участю 350 жінок різних расових та етнічних груп показало, що вітамін D у дозі **4000 МО/доба** ефективний у поліпшенні стану здоров'я жінок **з дефіцитом вітаміну D**, при цьому циркулюючий рівень 25(OH)D досягав 40 нг/мл [23].

3. У випадку, якщо рівень вітаміну D ≤ 40 нг/мл, а також у жінок, які мають ризик прееклампсії, гестаційного цукрового діабету, СПКЯ [24], метаболічного синдрому, передчасних пологів, невиношування вагітності, плацентарної недостатності та внутрішньоматричної інфекції, на етапі передгравідарної підготовки і з ранніх термінів вагітності рекомендовано приймати вітамін D у добовій дозі не менше **4000 МО** [33].

Таблиця 2. Алгоритм підбору оптимальної дози вітаміну D

1	Провести дослідження рівня вітаміну D в крові
2	Призначити необхідну рекомендовану дозу
3	Провести повторне дослідження через 3 і 6 місяців
Для досягнення позакісткових ефектів рекомендований рівень 25(OH)D в крові: 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л)*	

* <http://www.vitamindociety.org/benefits.php>

сті та внутрішньоматричної інфекції, на етапі передгравідарної підготовки і з ранніх термінів вагітності рекомендовано приймати вітамін D у добовій дозі не менше **4000 МО** [33].

4. Жінкам, які застосовують ДРТ, протягом перших 2–3 місяців терапії рекомендований прийом холекальциферолу в дозі **6000–8000 МО/доба**, а після цього – підтримуюча доза в **3000–6000 МО/доба** протягом 6–12 місяців [25].

5. Європейська агенція з безпеки продуктів харчування (The European Food Safety Authority, EFSA) рекомендує наступні **максимально допустимі** дози споживання вітаміну D **з метою профілактики** (табл. 3):

Таблиця 3. Максимально допустиме рекомендоване споживання вітаміну D, [16]

Вік	Добова доза
До 1 року	1000 МО
1–10 років	2000 МО
11–17 років	4000 МО
Старше за 18 років, вагітні та в період лактації	4000 МО

6. Токсичність вітаміну D є рідкісним явищем, пов'язаним із випадковим або цілеспрямованим вживанням його надмірно великих кількостей. Згідно з рекомендаціями Ендокринологічного товариства, **максимально допустима терапевтична доза** в жінок репродуктивного віку, вагітних та тих, які годують груддю, становить **10 000 МО/доба** [22]. У дослідженні Heaney і співавт. [20] прийом дорослими вітаміну D у вигляді холекальциферолу в дозі **10 000 МО/доба** протягом 5 місяців не призводив до гіперкальціємії та збільшення екскреції кальцію з сечею (найчутливіший показник токсичного впливу вітаміну).

Окремо варто зупинитися на формах вітаміну D, доступних в Україні. Протягом багатьох років було прийнято призначати вітамін D у водорозчинній чи жиророзчинній формі в краплях. Ці форми в основному застосовують для профілактики рахіту в дітей.

В 2018 р. в Україні вперше доступні єдині таблетовані форми вітаміну D₃ німецького виробника в різних дозуваннях: 2000 МО, 4000 МО, 5600 МО та в майбутньому 20 000 МО.

Таблетована форма є найбільш зручною для корекції рівня вітаміну D у дорослих, оскільки дозволяє підібрати оптимальну дозу та підвищити комплаєнс.

ВИСНОВОК

Вітамін D має дуже широкі перспективи для оптимізації стану здоров'я жінок і дітей. Профілактика дефіциту вітаміну D у вагітних і досягнення адекватного рівня кальцію в дитинстві дозволяє не лише запобігти рахіту, а й зменшити ризик остеопорозу, а також інших захворювань, які були пов'язані з дефіцитом вітаміну D під час вагітності. Це може бути однією з найважливіших профілактичних програм охорони здоров'я.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aghajafari, F., Nagulesapillai, T., Ronskley, P.E., et al.
"Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies." *BMJ* 346 (2013): f1169.
2. Aquila, S., Guido, C., Middea, E., et al.
"Human male gamete endocrinology: 1 α alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)2D3) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism." *Reprod Biol Endocrinol* 7 (2009): 140.
3. Anagnostis, P., Karas, S., Goulis, D.G.
"Vitamin D in human reproduction: a narrative review." *Int J Clin Pract* 67.3 (2013): 225–35.
4. Andersen, L.B., et al.
"Insufficiency of vitamin D is associated with an increased risk in the first trimester of pregnancy miscarriage in the Odense Child Cohort." *Am J Clin Nutr* (2015).
PIL: ajcn103655.
5. Baker, A.M., Haeri, S., Camargo, C.A. Jr, et al.
"A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia." *J Clin Endocrinol Metab* 95 (2010): 5105–9.
6. Baker, A.M., et al.
"First trimester maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes (GDM): A nested case-control study." *Diabetes Metab Res Rev* 28.2 (2012): 164–8.
7. Bikle, D.
"Nonclassic actions of vitamin D." *J Clin Endocrinol Metab* 94 (2009): 26–34.
8. Bodnar, L.M., Catov, J.M., Simhan, H.N., et al.
"Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia." *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007): 3517–22.
9. Bodnar, L.M., Catov, J.M., Zmuda, J.M., et al.
"Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women." *J Nutr* 140 (2010): 999–1006.
10. Bodnar, L.M., Krohn, M.A., Simhan, H.N.
"Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy." *J Nutr* 139 (2009): 1157–61.
11. Bowyer, L., Catling-Paull, C., Diamond, T., et al.
"Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates." *Clin Endocrinol (Oxf)* 70 (2009): 372–7.
12. Buggio, L., Roncella, E., Somigliana, E., Vercellini, P.
"Vitamin D and benign gynaecological diseases: A critical analysis of the current evidence." *Gynecol Endocrinol* 16 (2015): 1–5.
13. Compston, J.E., Vedi, S., Ledger, J.E., et al.
"Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity." *Amer J Clinical Nutr* 34 (1981): 2359–63.
14. Cosman, F., de Beur, S.J., de Beur, M.S.
"Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis." *Osteoporos Int* 26 (2015): 2045–7.
15. Dicken, C.L., et al.
"Peripubertal vitamin D(3) deficiency delays puberty and disrupts the estrous cycle in adult female mice." *Biol Reprod* 87.2 (2012): 51.
16. European Food Safety Authority (EFSA).
"EFSA Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)." *EFSA Journal* 10.7 (2012): 2813.
17. Hahn, S., Haselhorst, U., Tan, S., et al.
"Low serum 25-hydroxy vitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome." *Exp Clin Endocrinol Diab* 114 (2006): 577–83.
18. Hewison, M.
"Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme." *Endocrinol Metab Clin North Am* 39.2 (2010): 365–79.
19. Harris, H.R., Chavarro, J.E., Malspeis, S., et al.
"Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study." *Am J Epidemiol* 177.5 (2013): 420–30.
20. Heaney, R.P., Davies, K.M., Chen, T.C., et al.
"Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol." *Am J Clin Nutr* 77 (2003): 204–10.
21. Hensel, K.J., Randis, T.M., Gelber, S.E., Ratner, A.J.
"Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis." *Am J Obstet Gynecol* 204.41 (2011): e1–9.
22. Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., et al.
"Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline." *J Clin Endocrinol Metab* 96.7 (2011): 1911–30.
23. Hollis, B.W., Johnson, D., Hulsey, T.C., et al.
"Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness." *J Bone Miner Res* 26 (2011): 2341–57.
24. Garg, G., Kachhawa, G., Ramot, R., et al.
"Effect of vitamin D supplementation on insulin kinetics and cardiovascular risk factors in polycystic ovarian syndrome: a pilot study." *Endocr Connect* 4 (2015): 108–16.
25. Gromova, O.A., et al.
"Roles of vitamin D in the prevention and treatment of female infertility." *Gynecology* 18 (2016): 3.
26. Jia, X.Z., et al.
"Effect of vitamin D on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: A meta-analysis." *J Obstet Gynaecol Res* 41.11 (2015): 1791–802.
27. Kinuta, K., Tanaka, H., Moriwake, T., et al.
"Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads." *Endocrinol* 141 (2000): 1317–24.
28. Lasco, A., Catalano, A., Benvenig, S.
"Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study." *Arch Intern Med* 172.4 (2012): 366–7.
29. Leffelaar, E.R., Vrijotte, T.G., van Eijsden, M.
"Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal birth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort." *Br J Nutr* 104 (2010): 108–17.
30. Lemire, J.M., Adams, J.S., Sakai, R., Jordan, S.C.
"1 α alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells." *J Clin Invest* 74 (1984): 657–61.
31. Lerchbaum, E., Obermayer-Pietsch, B.
"Vitamin D and fertility: a systematic review." *Eur J Endocrinol* 166.5 (2012): 765–78.
32. Lv, S.S., et al.
"Serum vitamin D status and in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis." *Arch Gynecol Obstet* 293.6 (2016): 1339–45.
33. Maltseva, E.V., Vasilyeva, E.N., et al.
"Provision with vitamin D and correction of its deficit during pregnancy." *Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of Kazan State Medical Academy. Practical medicine* 05.09.2017.
34. Mathieu, C., Gysemans, C.
"Vitamin D and diabetes." *Av Diabetol* 22.3 (2006): 187–93.
35. Merewood, A., Mehta, S.D., Chen, T.C., et al.
"Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section." *J Clin Endocrinol Metab* 94 (2009): 940–5.
36. Merhi, Z., Doswell, A., Krebs, K., Cipolla, M.
"Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells." *J Clin Endocrinol Metab* 99.6 (2014): E1137–45.
37. Ozkan, S., et al.
"Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization." *Fertil Steril* 94.4 (2010): 1314–9.
38. Pittas, A.G., Lau, J., Hu, F.B., Dawson-Hughes, B.
"The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis." *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007): 2017–29.
39. Provvedini, D.M., Tsoukas, C.D., Deftos, L.J., Manolagas, S.C.
"1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes." *Science* 221 (1983): 1181–3.
40. Robinson, C.J., Alanis, M.C., Wagner, C.L., et al.
"Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia." *Am J Obstet Gynecol* 203.366 (2010): e1–6.
41. Robinson, C.J., Wagner, C.L., Hollis, B.W., et al.
"Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia." *Am J Obstet Gynecol* 204.556 (2011): e1–4.
42. Rudick, B.J., Ingles, S.A., Chung, K., et al.
"Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles." *Fertil Steril* 101.2 (2014): 447–52.
43. Shahrokhi, S.Z., et al.
"Role of vitamin D in female reproduction." *Clin Chim Acta* 455 (2016): 33–8.
44. McDonnell, S., Baggerly, K.A., Baggerly, C.A., et al.
"Maternal 25(OH)D concentrations $\geq$ 40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center." *A GrassrootsHealth Paper. PLOS ONE* (2017).
45. Thomson, R.L., Spedding, S., Buckley, J.D.
"Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome." *Clin Endocrinol (Oxf)* 77 (2012): 343–50.
46. Wortsman, J., Matsuo, L.Y., Chen, T.C., et al.
"Decreased bioavailability of vitamin D in obesity." *Amer J Clin Nutr* 72 (2000): 690–3.
47. Татарчук, Т.Ф.
Недостатність вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров'я / Т.Ф.Татарчук, О.В.Булаченко, І.М.Капшук, В.О.Тарнопольська // Український медичний часопис. — 2015. — №5. — С. 57–60.
Tatarchuk, T.F., Bulavenko, O.V., Kapshuk, I.M., Tarnopolska, V.O.
"Vitamin D deficiency in the genesis of reproductive health disorders." *Ukrainian Medical Journal* 5 (2015): 57–60.

СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ КЛІНІЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D В ПРАКТИЦІ АКУШЕРА-ГІНЕКОЛОГА

О.В. Булашенко, д. мед. н., професор, зав. кафедрою акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заст. директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

Д.Г. Коньков, д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова

О.В. Фурман, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова

Низькі концентрації вітаміну D діагностуються у значної частини сучасного населення багатьох країн світу. Багато захворювань людей різних вікових категорій безпосередньо пов'язані з дефіцитом вітаміну D. Встановлено вплив рівня вітаміну D на репродуктивну функцію як у чоловіків, так і в жінок. Встановлено, що низький рівень вітаміну D у жінок порушує гіпоталамо-гіпофізарну регуляцію, що призводить до розладу оваріально-менструального циклу.

Недостатність 25(OH)D призводить до патології імунної регуляції в Т- та В-лімфоцитах, що є патогенетичною ланкою розвитку ендометріозу. Крім того, зниження рівня вітаміну D пов'язане із виникненням лейоміоми матки. Через синтез кателіцидинів вітамін D підтримує нормоценоз піхви, тому зниження його рівня призводить до бактеріального вагінозу.

Численними епідеміологічними дослідженнями доведено, що низькі концентрації вітаміну D у матері впливають на показники здоров'я її дитини. Ускладненнями вагітності при низькому рівні вітаміну D є преєклампсія, гестаційний діабет та передчасні пологи. Доведено, що призначення вітаміну D жінкам під час вагітності зменшує частку кесаревого розтину в пологах. Численні автори доводять роль вітаміну D у патогенетичному ланцюзі синдрому полікістозних яєчників. Встановлено, що під час менопаузи внаслідок порушення стероїдогенезу відзначається втрата кісткової маси через недостатність вітаміну D. Визнано, що наведені у статті терапевтичні схеми призначення препарату вітаміну D не є шкідливими і можуть мати як короткострокові, так і довгострокові позитивні клінічні ефекти для здоров'я людини.

Своєчасна корекція дефіциту вітаміну D стає дуже важливою у вирішенні репродуктивних проблем. У статті основна увага приділяється проблемі корекції рівня вітаміну D в різних групах жіночого населення. Терапія жінок із дефіцитом вітаміну D і профілактичне застосування вітаміну D є безпечними і рекомендуються для всіх вагітних або жінок, що годують груддю.

Ключові слова: вітамін D, репродуктивна система, СПКЯ, ендометріоз, лейоміома, преєклампсія, безпліддя.

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ КЛИНИЧЕСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

О.В. Булашенко, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, зам. директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Д.Г. Коньков, д. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова

О.В. Фурман, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова

Низкие концентрации витамина D диагностируются у значительной части современного населения многих стран мира. Многие заболевания людей разных возрастных категорий непосредственно связаны с дефицитом витамина D. Установлено влияние уровня витамина D на репродуктивную функцию как у мужчин, так и у женщин. Установлено, что низкий уровень витамина D у женщин нарушает гипоталамо-гипофизарную регуляцию, что приводит к расстройству оваріально-менструального цикла.

Недостаточность 25(OH)D приводит к патологии иммунной регуляции в Т- и В-лимфоцитах, что является патогенетическим звеном развития эндометриоза. Кроме того, снижение уровня витамина D связано с возникновением миомы матки. Через синтез кателіцидинов витамин D поддерживает нормоценоз влагалища, поэтому снижение его уровня приводит к бактериальному вагинозу.

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями доказано, что низкие концентрации витамина D у матери влияют на показатели здоровья ее ребенка. Осложнениями беременности при низком уровне витамина D являются преэклампсия, гестационный диабет и преждевременные роды. Доказано, что назначение витамина D женщинам во время беременности уменьшает долю кесарева сечения в родах. Многочисленные авторы доказывают роль витамина D в патогенетической цепи синдрома поликистозных яичников. Установлено, что во время менопаузы вследствие нарушения стероидогенеза отмечается потеря костной массы из-за недостаточности витамина D. Признано, что приведенные в статье терапевтические схемы назначения препарата витамина D не являются вредными и могут иметь как краткосрочные, так и долгосрочные положительные клинические эффекты для здоровья человека.

Своевременная коррекция дефицита витамина D становится очень важной в решении репродуктивных проблем. Основное внимание в статье уделяется проблеме коррекции уровня витамина D в различных группах женского населения. Терапия женщин с дефицитом витамина D и профилактическое применение витамина D являются безопасными и рекомендуются для всех беременных или кормящих.

Ключевые слова: витамин D, репродуктивная система, СПКЯ, эндометриоз, лейомиома, преэклампсия, бесплодие.

THE MODERN STRATEGIES OF CLINICAL MANAGEMENT OF VITAMIN D DEFICIENCY IN PRACTICES OF THE OBSTETRICIAN GYNECOLOGIST

O.V. Bulavenko, MD, professor, head of Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, chief of the Endocrine Gynecology Department, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

D.G. Konkov, MD, associate professor at the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University

O.V. Furman, PhD, associate professor at the Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University

Low vitamin D concentrations were presented in a significant proportion of the population. Many diseases in people, both middle and old, were directly associated with vitamin D deficiency. The effect of vitamin D levels on reproductive function in both men and women has been proven. Low vitamin D concentrations have been associated with a wide range of adverse maternal and offspring health outcomes in observational epidemiological studies.

Complications of pregnancy with a low level of vitamin D are pre-eclampsia, gestational diabetes and premature birth. It is proved that the appointment of vitamin D to women during pregnancy reduces the proportion of cesarean section in delivery. Numerous authors prove the role of vitamin D in the pathogenetic chain of the polycystic ovary syndrome. It was found that during the menopause due to the violation of steroidogenesis there is a loss of bone mass due to vitamin D deficiency. In addition, a decrease in the level of vitamin D is associated with the occurrence of uterine fibroids.

However, despite a dearth of interventional evidence supporting supplementation/treatment of vitamin D in randomised controlled trial settings, it is generally accepted that supplementation/treatment is not harmful and may have some significant short- and long-term health benefits. In this regard, timely correction of vitamin D deficiency becomes very important in solving reproductive problems. This review focuses on the problem of correcting the level of vitamin D in different population groups. Treatment of vitamin D deficient women and vitamin D supplementation is safe and is recommended for all women who are pregnant or breastfeeding.

Keywords: vitamin D, reproductive system, PCOS, endometriosis, uterine fibroid, preeclampsia, infertility.