

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 «ПАГ 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:

Булавенко 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: remedin@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].

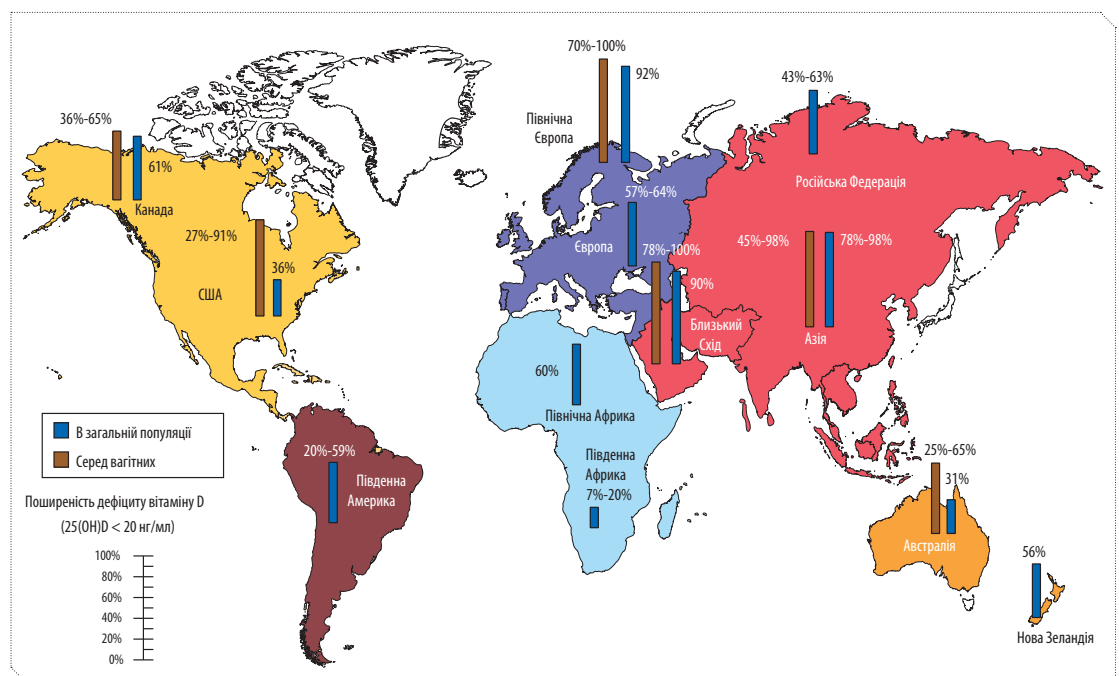
Проблема гіповітамінозу D актуальна і для України. Нормальний рівень вітаміну D в плазмі крові зареєстровано лише в 4,6%, недостатність (21–30 нг/мл) – у 13,6%, дефіцит (< 20 нг/мл) – у 81,8% українців. Лише в 6,1% жінок різного віку відзначають нормальний рівень вітаміну D [47].

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 (пreekлампсії, 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].



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

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

| | |
|-------------------|-----------------------------|
| Виразений 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 \Rightarrow 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 генезу 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 додаванням 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-

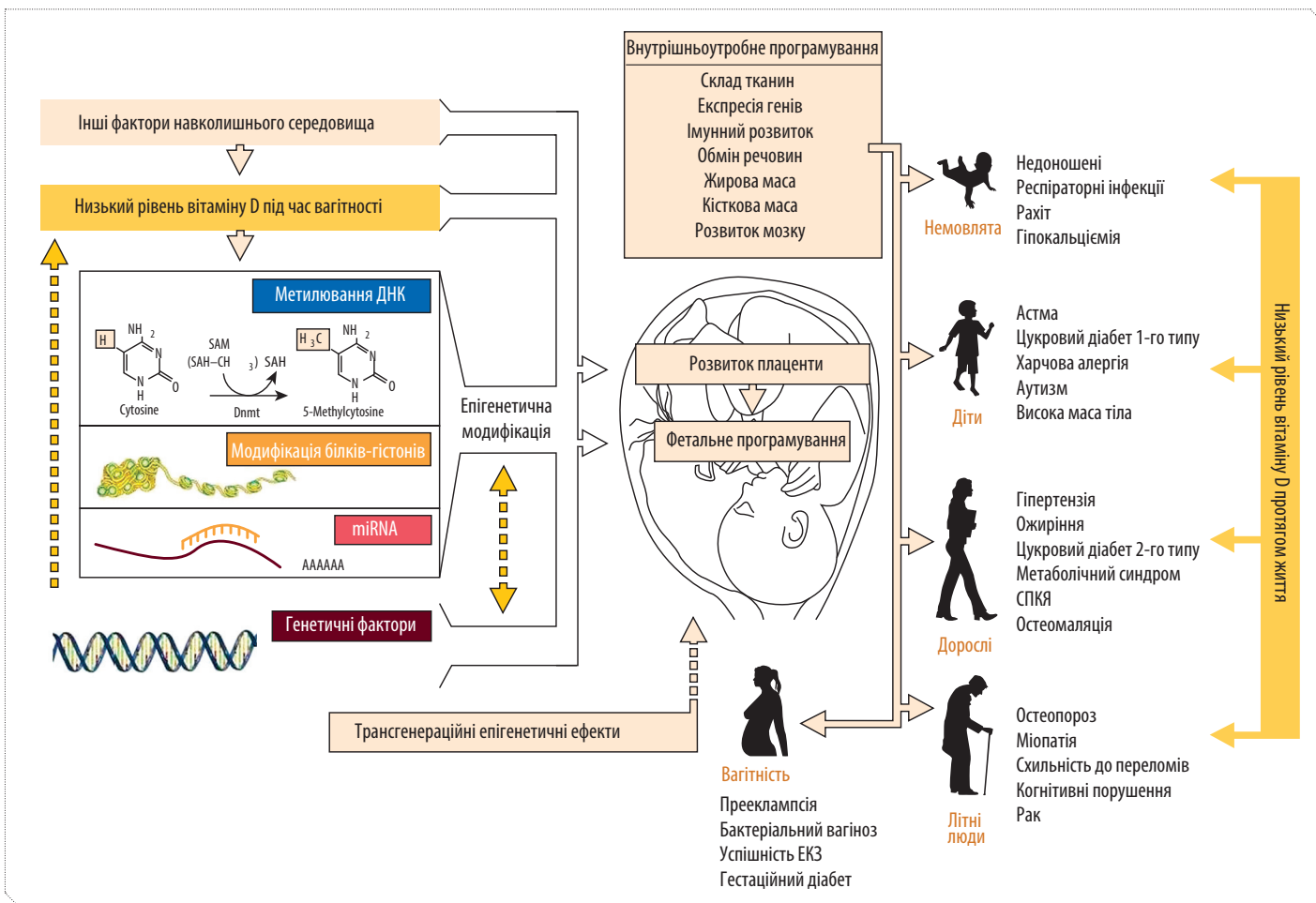


Рисунок 3. Фетальне (епігенетичне) програмування розвитку плода і новонародженого (адаптовано з Holick 2013)

струють експресію VDR в T- 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 Vodnar 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 гідроксилювання 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 пацієток із СПКЯ. Рівні 25(OH)D та індекс чутливості до інсуліну були достовірно нижчими в об'єднаній групі пацієток із СПКЯ, ніж в об'єднаній контрольній групі. Встановлено достовірно нижчі рівні 25(OH)D (в середньому на 5,7 нг/мл) у групі пацієток 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 пацієток 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 пацієток 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 (ВР 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 NOXA10 – 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 менаузи, 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 внутрішньоутробної 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.vitamindsociety.org/benefits.php>

сті та внутрішньоутробної 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: 1alpha, 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., Karras, 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). PII: 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., Benvenega, 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., Vrijkotte, T.G., van Eijsden, M. "Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: 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. "1Alpha,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., Defetos, 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 ≥ 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. Булавенко, 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. Булаченко**, 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 значній частині 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. Булаченко**, 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, pre-eclampsia, infertility.