

# Сучасні принципи діагностики та раціональної антибактеріальної терапії інфекційних захворювань органів сечовивідної системи\*



С.П. Пасечніков

На початку року в Києві відбулася професійна колегія лікарів акушерів-гінекологів та урологів «Сучасна мікробіологія у практиці лікаря», яка була організована медичною лабораторією «ДІЛА». У центрі уваги колегії були новітні діагностичні розробки для вирішення клінічних питань, практичні рекомендації щодо їх застосування, можливості сучасної лабораторної діагностики, що турбують не лише практикуючих лікарів, а й усіх пересічних жінок та чоловіків. На колегії було розглянуто актуальні питання лабораторної діагностики та застосування раціональної етіотропної терапії, проблеми антибіотикорезистентності при лікуванні запальних захворювань органів малого таза та сечовивідної системи в акушерській, гінекологічній та урологічній практиці.

Згідно з даними Американського центру контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), частота інфекцій, стійких до антибіотиків, з 2013 р. зростає на 30% – з 2 до 2,6 млн випадків, – як і захворювань, що передаються статевим шляхом. Щороку реєструється понад 1 млн уперше виявлених випадків захворювання на гонорею, половина з яких є резистентними до антибіотиків.

Із доповіддю «Антибактеріальна терапія інфекцій сечовивідних шляхів в умовах обмеженого застосування фторхінолонів» виступив завідувач кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України», доктор медичних наук, професор Сергій Петрович Пасечніков.

Проблема інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) є досить актуальною і широко обговорюваною темою. Її актуальність зумовлена тим, що загальне число хворих на ІСШ у світі протягом багатьох років залишається досить великим та ще й постійно збільшується, поступаючись лише кількості хворих на респіраторні захворювання. Відомо, що на це захворювання найбільш часто страждають жінки починаючи з дитячого віку. Вважається, що в середньому віці кожна друга жінка у світі хоча б раз у житті мала клінічний епізод, викликаний ІСШ, зазвичай циститом. І лише в похилому і старечому віці співвідношення хворих на ІСШ серед чоловіків і жінок дещо вирівнюється.

Хворі на ІСШ умовно розподіляються на дві великі групи – з неускладненим та ускладненим перебігом захворювання. Практичний інтерес становлять неускладнені ІСШ, передусім – найбільш поширений неускладнений цистит. Перший епізод цього захворювання зазвичай доволі легко купірується. Лікують таких хворих не лише (та й не насамперед) урологи, а й лікарі загальної практики (сімейної медицини), акушери-гінекологи, нефрологи та інші наші колеги. Така практика існує у країнах Європи, США та в багатьох інших країнах світу. Цей факт, відповідно, вимагає міждисциплінарного підходу до вирішення проблеми ефективності лікування неускладненого циститу. Адже до 30% жінок, які хоча б один раз перенесли ІСШ, надалі, на жаль, страждають від рецидивуючої інфекції.

Отже, за поширеністю неускладненого гострого циститу посідає перше місце серед усієї урологічної патології. Незважаючи на виражені скарги, це захворювання ніколи не призводить до смерті або незворотних змін в органах сечовивідної системи. Водночас гострий неускладнений цистит за частотою призначень антибіотиків також превалює над усіма урологічними захворюваннями. На жаль, у повсякденній практиці різні фахівці для лікування циститу використовують антибіотики різних груп, дуже часто не дотримуючись принципів положень антибіотикотерапії та доказової медицини. А це є одним із факторів, що спричиняють розвиток стійкості збудників до протимікробних препаратів – глобальної проблеми сучасності.

Як відомо, промислове виробництво першого антибіотика – пеніциліну почалося у 1943 р. За вісім десятиліть, що минули з того часу, кількість антибіотиків та їх виробників збільшилася до грандіозних масштабів. Проте і стійкість збудників до антибіотиків зростає неймовірно, її масштаби сьогодні вже становлять загрозу.

З огляду на важливість і масштабність цієї проблеми, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 2015 р. ухвалила Глобальний план дій щодо боротьби зі стійкістю до антимікробних препаратів. З моменту першої публікації

О. Флемінгом інформації про пеніцилін (1929) до прийняття ВООЗ цього документа ще не пройшло й століття. У чому ж причини подібного, фактично зворотного, результату від застосування антибіотикотерапії? Головними з них є швидка відтворюваність бактерій, помножена на кілька мільярдів років неперевершеного досвіду їх виживання в екстремальних умовах.

Тепер звернімося до короткої історії фторхінолонів. Дозволені для клінічного застосування ще у 80-х роках минулого століття, вони посіли особливе, практично домінуюче, місце серед препаратів для лікування інфекцій як відносно малотоксичні, із широким спектром антимікробної активності та пролонгованою дією засоби. Цьому також сприяли оптимальна для лікування урологічних інфекцій фармакокінетика з переважною нирковою екскрецією та висока ефективність при пероральному прийомі, що вкрай важливо для амбулаторної практики.

До 2015 р. включно рекомендаціями Європейської асоціації урологів (ЕАУ) такі представники групи фторхінолонів, як офлоксацин, ципрофлоксацин та левофлоксацин, входили до схем терапії гострих і хронічних як неускладнених, так й ускладнених інфекцій нижніх і верхніх сечовивідних шляхів. Якщо додати до цього, що деяким фторхінолонам властива найкраща серед антибіотиків здатність проникати у тканини простати та яєчок, стають зрозумілими причини небажаної популярності цих препаратів серед урологів і лікарів інших спеціальностей у всьому світі протягом кількох десятиліть.

Проте останніми роками саме до фторхінолонів відзначається найактивніше збільшення числа резистентних збудників, включаючи кишкову паличку, клебсієлу та ентеробактер – тобто збудників ІСШ. Внаслідок цього починаючи з 2017 р. фторхінолони, як і амінопеніциліни, експертами ЕАУ вже не рекомендуються для лікування неускладненого циститу із формулюванням: «...через негативний екологічний вплив і селекцію резистентних штамів». Ципрофлоксацин та левофлоксацин залишили тільки для емпіричної терапії неускладненого гострого пієлонефриту та ускладнених ІСШ лише за умов локальної резистентності патогенів <10%.

Разом із тим слід зауважити, що на фармацевтичному ринку України фторхінолони з'явилися на 10-15 років пізніше, ніж у Європі та США, тому у вітчизняній практиці зазначені препарати до цього часу ще зберігають достатню клінічну ефективність і, відповідно, антимікробну активність.

Однак останнім часом дедалі більш застережливою є інформація щодо побічної дії фторхінолонів. Як відомо, деякі з несприятливих ефектів лікарських засобів виявляються не на етапах експериментального або клінічного вивчення, а уже в ході широкого практичного застосування.

Саме це сталося із групою фторхінолонів. Через надшироке постмаркетингове застосування цих антибактеріальних препаратів виявлено цілу низку побічних ефектів. До їх числа входять кардіо- та нефротоксичність, ризик відшарування сітківки, тендиніт, депресія, тяжка діарея тощо. У ґрунтовному огляді літератури Н.Н. Liu (2010), що охоплює

публікації з 1980 по 2009 р., тобто тридцятирічний період, зазначено, що небажані явища, які пов'язані з використанням фторхінолонів, включають шлунково-кишкові розлади, токсичний вплив на центральну нервову систему, аномалії ЕКГ (наприклад, подовження інтервалу QT), порушення метаболізму глюкози, фототоксичність, сухожилітні та суглобові розлади.

Доведено, що ципрофлоксацин може спричинити кристалурію та пов'язаний із цим інтерстиціальний нефрит (Khan M. et al., 2015). Кристали ципрофлоксацину, які утворюються в лужному середовищі, створюваному сечовиною, формують внутрішньоканальцевий преципітат, що призводить до ниркової недостатності.

У дослідженні F. Raguideau et al. (2016) за участю 27,5 тис. дорослих пацієнтів було показано статистично достовірне підвищення ризику відшарування сітківки в 10-денний період із моменту призначення фторхінолонів.

Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) наведено цілий перелік побічних ефектів із боку скелетно-м'язової та периферичної нервової систем, виникнення яких є можливим при використанні фторхінолонів. Йдеться про тендиніт, розрив сухожилка, відчуття оніміння, поколювання в руках і ногах, м'язову слабкість, біль у м'язах, біль та набряк суглобів. Відповідно до рекомендацій FDA, попередження про ці та інші побічні ефекти внесено до інструкцій з медичного застосування відповідних фторхінолонів.

V. Pasternak, M. Inghammar, H. Svanstrom у 2018 р. опублікували результати ретроспективного когортного дослідження, що підтверджують наявність у фторхінолонів маловідомої побічної дії, яка виявляється у підвищенні ризику розвитку тяжких захворювань аорти. Прийом фторхінолонів був пов'язаний із підвищенням ризику виникнення аневризми/розшарування аорти на 66%. На думку авторів дослідження, подібний ефект зумовлений здатністю препаратів цієї групи підвищувати активність матриксних металопротеїназ, які можуть розщеплювати компоненти позаклітинного матриксу сполучних тканин.

В умовах поширеності туберкульозу в Україні важливим є ще один негативний аспект широкого застосування фторхінолонів. Воно не лише призводить до зростання резистентності мікобактерій, а й перешкоджає своєчасній диференціальній діагностиці, збільшуючи епідеміологічну напруженість. До того ж фторхінолони, діючи системно, викликають колатеральний ефект: змінюється склад нормальної мікрофлори кишечника, яка може перетворюватися зі сприятливої на вірулентну. До речі, це небажане явище завжди потрібно враховувати при виборі антибіотика для лікування ІСШ.

Беручи до уваги всі наведені факти, FDA рекомендує клініцистам при неускладнених урологічних інфекціях не призначати системні фторхінолони тим пацієнтам, у яких існують інші варіанти вибору антибактеріальної терапії, оскільки ризик серйозних побічних ефектів може перевищити потенціальну користь для таких хворих. Також надається рекомендація негайно припинити лікування фторхінолонами,

\* Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія» № 1, 2020 р.

Таблиця. Порівняльна активність пероральних антимікробних засобів стосовно основних збудників ІСШ (Kresken M. et al., 2016)

Препарат	<i>E. coli</i> (n=538)	<i>K. oxytoca</i> (n=45)	<i>K. pneumoniae</i> (n=196)	<i>P. mirabilis</i> (n=234)
Цефіксим	90,9	100,0	94,4	97,9
Ципрофлоксацин	76,4	95,6	91,8	72,6
Норфлоксацин	71,7	93,3	83,7	69,7
Фосфоміцин	98,7	68,9	66,8	73,9

якщо пацієнти повідомляють про серйозні побічні ефекти. Таких хворих для завершення курсу лікування слід перевести на антибіотики іншої групи. Відповідно до методичних рекомендацій Американської урологічної асоціації, застосування фторхінолонів не показано при неускладнених ІСШ, окрім випадків резистентності до інших препаратів.

Станом на 2019 р. для лікування гострого неускладненого циститу ЄАУ також не рекомендує фторхінолони. Як препарати першої лінії слід використовувати фосфоміцину трометамол одноразово, макрокрисали нітрофурантоїну протягом 5 днів або півмецилінам протягом 3-5 днів. Відразу слід зауважити, що два останні із зазначених препаратів в Україні не зареєстровані. Разове ж призначення фосфоміцину трометамолу ще досить часто не виправдано ігнорується лікарями як таке, що, на їхню думку, не забезпечує стійкого ефекту.

Отже, як правильно лікувати ІСШ в сучасних умовах? Які препарати доцільно призначати, а які й чому не варто? З огляду на вищезгадані обставини вітчизняні лікарі у широкій амбулаторній та клінічній практиці мають шукати альтернативу фторхінолонам. Такою альтернативою сьогодні насамперед можна вважати цефалоспорины 3-го покоління. Відомо, що вони застосовуються переважно для парентерального лікування ІСШ у стаціонарах. Проте тепер в Україні зареєстровано й пероральну форму антибактеріальних препаратів цього класу, зокрема цефадроксил та цефіксим, які мають високу ефективність у лікуванні ІСШ, у тому числі неускладненого гострого циститу.

У таблиці наведено порівняльні дані щодо активності найбільш уживаних пероральних антибіотиків проти основних уропатогенів. Чутливість чотирьох основних збудників циститу (*Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) до цефіксиму, наприклад, становить 91-100%.

Зазначені таблетовані цефалоспорины 3-го покоління мають високу активність щодо позаликарняних штамів кишкової палички та низький потенціал селекції резистентних штамів. При їх застосуванні створюються високі концентрації у сечі та нирковій паренхімі, що робить можливим їх використання при інфекції як нижніх, так і верхніх сечовидних шляхів. Беручи до уваги той факт, що фосфоміцину трометамол не накопичується в нирковій паренхімі, саме пероральні цефалоспорины 3-го покоління можна вважати

адекватною альтернативою фторхінолонам для емпіричної амбулаторної антибактеріальної терапії неускладнених ІСШ – гострого пієлонефриту та гострого циститу.

Серйозну проблему в урологічній практиці становить рецидивуюча інфекція. Приблизно у 30% жінок виникають епізоди циститу понад 2-3 рази протягом року. Це може бути як результатом реінфекції, так і бактеріальної персистенції, якщо інфекція залишається в сечовивідних шляхах після лікування. На сьогодні в якості неантибактеріальних профілактичних заходів лікарі традиційно призначають імунпрофілактику пероральним препаратом ОМ-89, замісну гормональну терапію, пробіотики, рослинні препарати, зокрема на основі журавлини, D-манозу та внутрішньоміхурові інстиляції. Разом із тим ЄАУ на даному етапі ефективними щодо запобігання рецидивам ІСШ у жінок постменопаузального віку визнає лише імуноактивну профілактику препаратом ОМ-89 та вагінальну естрогенотерапію (місцеву, але не пероральну). Не рекомендовано застосовувати для зниження частоти рецидивів пробіотики, журавлину, D-манозу і внутрішньоміхурові інстиляції з огляду на суперечливі дані або недостатню кількість досліджень.

Лікування неускладнених ІСШ може відбуватись амбулаторно під наглядом уролога, нефролога, сімейного лікаря або терапевта. За потреби стаціонарного лікування його можна проводити в умовах урологічного, нефрологічного або терапевтичного відділення.

Щоб допомогти практикуючим лікарям різного фаху визначити межі своєї компетенції в лікуванні хворих на ІСШ, доцільно нагадати наступне. Неускладнені ІСШ – це епізоди гострого циститу або пієлонефриту в невагітних жінок репродуктивного віку, які не мають анатомічних і функціональних порушень та супутніх захворювань сечовивідних шляхів. Усі інші ІСШ фактично відносяться до ускладнених, адже пов'язані зі станами, що підвищують ризик інфікування або неуспішного лікування.

До факторів, що ускладнюють перебіг ІСШ, відносять:

- вагітність;
- літній вік;
- чоловічу стать;
- тривалість симптомів до 7 днів;
- недавній курс протимікробних препаратів;
- госпітальні інфекції;

- цукровий діабет;
- знижений імунітет;
- патологію органів сечовидільної системи;
- катетеризацію сечового міхура;
- недавні урологічні втручання.

Лікарям будь-якої спеціальності дуже важливо усвідомлювати, що ускладнені ІСШ, особливо обструктивний пієлонефрит та гнійні його форми, потребують обов'язкової госпіталізації до урологічного стаціонару через потенційну потребу у дрениванні порожнистої системи нирки або гнійних вогнищ, а також через підвищений ризик розвитку уросепсису. Окрім усунення факторів, що ускладнюють ІСШ, для лікування таких хворих показані внутрішньовенні інфузії цефалоспорины 3-го покоління або комбіноване застосування аміноглікозиду з амінопеніциліном чи цефалоспорином 2-го покоління. Фторхінолони можуть призначатися тільки в регіонах із резистентністю збудників до них <10% – виключно в разі алергії на β-лактами та аміноглікозиди, за винятком хворих урологічних стаціонарів та осіб, які проходили лікування фторхінолонами протягом останніх 6 місяців. Усі згадані обставини позбавляють можливості лікування пацієнтів із ускладненими ІСШ у будь-яких інших умовах, окрім урологічного стаціонару. У компетенції лікарів неурологічного профілю залишається тільки лікування хворих на неускладнений цистит та пієлонефрит.

На завершення констатуємо, що у реаліях нашої країни забезпечення раціональної антибіотикотерапії ускладнюється через цілу низку факторів. Зокрема, в Україні до цього часу не проводиться системний моніторинг антибіотикорезистентності ані позаликарняної мікрофлори, ані госпітальної інфекції. Що це означає? Це означає, що наші лікарі не можуть виконати рекомендації ЄАУ відносно призначення фторхінолонів «тільки в регіонах із резистентністю збудників <10%». Адже інформація про регіональну чутливість мікрофлори в нашій країні відсутня. Крім того, деякі із препаратів, що рекомендовані експертами ЄАУ (наприклад, макрокрисали нітрофурантоїну та півмецилінам), взагалі відсутні на українському фармацевтичному ринку.

То що ж необхідно для покращення ситуації? Налагодження ретельного контролю за використанням антибактеріальних препаратів, а саме: чітке дотримання показань до їх призначення та термінів лікування, уникнення недоцільного емпіричного застосування, забезпечення моніторингу випадків резистентності збудників, за можливості – застосування альтернативних антибактеріальних та інших лікарських засобів, зокрема імуно- та фітотерапевтичних.

Усе це потребує безперервного спостереження за процесом, постійного прогнозування стану резистентності мікрофлори та запобігання критичним ситуаціям, а також підвищення рівня підготовки лікарів з усіх зазначених аспектів діяльності. Це нагальні завдання, які ще тільки чекають належного вирішення. Але є й хороша новина – Україна тепер також у тренді протидії антибіотикорезистентності: у березні минулого року Кабінет Міністрів України ухвалив Національний план дій щодо боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів.

Підготувала **Марія Грицула**

37

## КНИЖКОВА ПОЛІЦІЯ



**Невідкладна урологія в практиці лікарів хірургічного профілю / За ред. В.І. Горového, В.О. Шапринського, Г.В. Чайки, І.В. Барала, О.М. Капшук. — Вінниця: Твори, 2018. — 824 с.; іл.**

У навчальному посібнику висвітлено проблематику гострих урологічних захворювань і синдромів, уражень сечостатевої системи, із якими стикаються урологи та лікарі хірургічного профілю. Представлено причини цих станів і захворювань, їх симптоматику та сучасні принципи лікування. Розглянуто клінічну анатомію сечостатевої системи і техніку виконання основних невідкладних операцій на них. Описано власні оригінальні класифікації, способи діагностики та лікування деяких невідкладних урологічних захворювань.

Видання пропонується для практичного використання урологам, хірургам, акушерам-гінекологам, судинним хірургам, онкологам, травматологам, анестезіологам, нейрохірургам, лікарям швидкої медичної допомоги, клінічним ординаторам, інтернам, а також студентам медичних вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації.

Стосовно придбання посібника звертається за тел.: (097) 751 81 53.

# Витамин D — неотъемлемый элемент комплексной терапии синдрома поликистозных яичников

**Синдром поликистозных яичников, как одно из наиболее распространенных нарушений женской репродуктивной системы, вызывает все больший интерес у исследователей и практикующих врачей во всем мире. Открытие новых звеньев патогенеза этого заболевания позволяет разрабатывать все более эффективные схемы его лечения. В статье изложены современные представления о роли дефицита витамина D и эффективности применения его добавок в терапии синдрома поликистозных яичников.**

**Ключевые слова:** витамин D, СПКЯ, синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одним из наиболее распространенных расстройств женской репродуктивной системы. Согласно данным В.П. Сметник (2005), Rabe (1996), H.L. Judd (2005), частота СПКЯ в популяции составляет от 4 до 15% и встречается одинаково часто в разных этнических группах: в Украине — от 0,6 до 11%, в странах ближнего зарубежья — 1,8-11%, в Европе — 15-20%, в США — 6-10% [8].

СПКЯ является одной из основных причин бесплодия, поскольку сопровождается ановуляцией или овуляторной дисфункцией из-за повышенной секреции андрогенов в яичниках. Данное заболевание может привести к другим проблемам со здоровьем, связанным с гиперинсулинемией и избытком у женщин андрогенов (особенно тестостерона), таким как гирсутизм, акне, ожирение, нарушения углеводного обмена. При СПКЯ у пациенток очень часто наблюдается нарушение толерантности к глюкозе (Thomson R.L. et al., 2019). Последние данные свидетельствуют о том, что состояние хронического воспаления при СПКЯ можно рассматривать как одну из потенциальных причин связи СПКЯ с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (Hyderali, B.N., Mala, K., 2015).

Причина СПКЯ точно не известна, однако ученые сходятся во мнении, что определенную роль в этиологии этого заболевания играет патологическое снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (особенно жировой и мышечной тканей) при сохранении таковой у ткани яичников. Или, наоборот, повышение чувствительности к инсулину именно ткани яичников.

В первом случае в результате инсулинорезистентности возникает компенсаторная гиперинсулинемия, которая становится причиной гиперстимуляции яичников и увеличения ими секреции андрогенов. Во втором случае яичники неадекватно реагируют на нормальный

уровень инсулина, производя избыточное количество андрогенов [1].

В настоящее время не существует «этиотропной терапии» СПКЯ, только возможность контроля симптомов заболевания, для чего чаще всего назначаются комбинированные оральные контрацептивы, позволяющие снизить уровень андрогенов. Помимо регуляции менструального цикла данные препараты помогают уменьшить проявления акне и гирсутизма, часто сопровождающих СПКЯ. Также популярным препаратом в терапии СПКЯ является метформин, который помогает бороться с лишним весом и инсулинорезистентностью, тем самым предотвращая развитие СД2 — частого осложнения СПКЯ.

## Как дефицит витамина D влияет на течение СПКЯ?

Последние исследования показали, что способствовать развитию метаболических нарушений, связанных с СПКЯ, главным образом гиперинсулинемией и нарушениями толерантности к глюкозе, может снижение уровня витамина D, который в норме стимулирует экспрессию рецепторов инсулина. Частота недостаточности витамина D выше среди пациенток с СПКЯ. Согласно данным исследований (Панькив И.В., Корытко А.А., 2018), у 93% женщин с СПКЯ встречаются недостаточность и дефицит витамина D, а среднее его содержание вероятно ниже у пациенток с СПКЯ (18,7 нг/мл) в сравнении со здоровыми женщинами (23,9 нг/мл). Низкие уровни витамина D могут усугубить симптомы СПКЯ, включая инсулинорезистентность, нарушение овуляции и менструального цикла, бесплодие, гиперандрогенизм, ожирение, а также повысить риск сердечно-сосудистых заболеваний (Thomson R.L. et al., 2019). Это связано с тем, что витамин D играет важную физиологическую роль в репродукции, включая развитие фолликулов в яичниках и лютеинизацию посредством изменения передачи сигналов

антимюллерова гормона [2], повышение чувствительности к фолликулостимулирующему гормону и активацию продукции прогестерона в гранулезных клетках яичников. Витамин D повышает секрецию прогестерона на 13%, эстрадиола — на 9% и эстрогена — на 21% [3].

Также витамин D влияет на гомеостаз глюкозы. Его воздействие объясняют присутствием в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и скелетных мышцах специфических рецепторов витамина D (PBD), экспрессией фермента 1- $\alpha$ -гидроксилазы во многих тканях, который может катализировать превращение 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] до 1,25-дигидроксивитамина D, а также присутствием элемента, чувствительного к витамину D, в промоторе гена человеческого инсулина [4].

У женщин с СПКЯ очень часто наблюдается дефицит витамина D, что ухудшает течение заболевания. Проблема осложняется еще и тем, что на сегодняшний день человечество столкнулось с тотальным дефицитом витамина D. Согласно результатам исследований, в Украине недостаток витамина D отмечается у 81,8% населения [5]. Более того, весь мир переживает эпидемию дефицита витамина D, чему способствует современный образ жизни — длительное пребывание в офисных помещениях и транспорте, ношение закрытой одежды, загрязненность атмосферы в городах и т.д. Солнцезащитные кремы снижают синтез витамина D на 98%.

Поэтому применение добавок с витамином D показано чуть ли не всем, особенно в холодное время года. А что касается пациенток с СПКЯ, то, как отмечалось выше, потребление витамина D может улучшить гормональный профиль, оказывать противовоспалительные и антиоксидантные эффекты. Применение витамина D может помочь у пациенток с СПКЯ контролировать уровень андрогенов, а также уменьшить уровень биомаркеров воспаления и окислительного стресса.

## СПКЯ, ожирение и витамин D: есть ли связь?

Ожирение широко распространено среди женщин, страдающих СПКЯ: 61-76% женщин с СПКЯ имеют ожирение, а 85% — избыточный вес (Fausser B.C. et al., 2012).

В нескольких исследованиях была доказана обратная зависимость между индексом массы тела и уровнем витамина D в организме (Snijder M.V. et al., 2005; Tzotzas T. et al., 2010). Было показано, что у лиц с ожирением более высокая доля жирорастворимого витамина D секвестрирована в жировой ткани, и, следовательно, биодоступность витамина D у этих пациентов ниже. С другой стороны, люди с ожирением, как правило, проводят меньше времени на открытом воздухе под воздействием солнечного света, что приводит к недостаточному биосинтезу витамина D в коже.

Кроме того, ожирение сильно коррелирует с инсулинорезистентностью и СД2 (Dunaif A., Finegood D.T., 1996). Несмотря на тесную связь между ожирением и инсулинорезистентностью многочисленные исследования показали, что у женщин, страдающих СПКЯ, обычно нарушение чувствительности к инсулину приобретает более тяжелый характер, чем следовало ожидать исходя из их массы тела (Dunaif A., Finegood D.T., 1996). В связи с этим статус витамина D неоднократно определялся как возможный фактор, способствующий резистентности к инсулину у женщин, страдающих СПКЯ.

Эта гипотеза подтверждается исследованиями на животных и людях (Bouillon R. et al., 2008). Крупнейшее исследование (данные NHANES, США) продемонстрировало обратную корреляцию между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и распространенностью диабета. Позже было обнаружено, что концентрация 25(OH)D в сыворотке также отрицательно коррелирует и с инсулинорезистентностью (Scragg R. et al., 2004). Эти данные также были подтверждены в последующем 3-летнем исследовании,

в котором участники с нарушенным уровнем глюкозы натощак принимали холекальциферол и кальций, благодаря чему имели меньшее увеличение резистентности к инсулину по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо (Pittas A.G. et al., 2007).

Таким образом, пациенткам с СПКЯ в сочетании с ожирением особенно важно восполнять дефицит витамина D, чтобы снизить риски формирования инсулинорезистентности и СД2.

#### Эффективность назначения витамина D при СПКЯ

И действительно, в недавних исследованиях показано, что потребление витамина D было эффективным для снижения уровня С-реактивного белка, воспалительных цитокинов, а также активных форм кислорода [6]. Это очень важное открытие, поскольку повышение биомаркеров окислительного стресса может играть важную роль в патофизиологии СПКЯ.

Ранние исследования показали, что одновременное введение витамина D и кальция в течение 8 нед женщинам с СПКЯ было эффективным в снижении уровня свободного тестостерона и дегидроэпиандростерона (ДГЭА), но не влияло на уровень других гормонов (Razavi M., Jamilian M. et al., 2019). Также данная терапия в течение 12 нед благотворно влияла на восстановление регулярности менструального цикла и овуляции (Pal L. et al., 2012; Tehrani H.G. et al., 2014).

Еще одно исследование продемонстрировало, что добавки витамина D (50000 МЕ/нед) в течение 8 нед снижали уровень глюкозы натощак и повышали уровень адипонектина у женщин с диагнозом СПКЯ, у которых был дефицит витамина D (Seyyed Abootorabi M. et al., 2018).

#### Дозировки витамина D при лечении СПКЯ

Пациенткам с СПКЯ рекомендованы высокие дозы витамина D. Согласно данным исследований, применение 4000 МЕ/день витамина D в течение 12 нед женщинами с СПКЯ по сравнению с 1000 МЕ/день витамина D и плацебо привело к значительному снижению сыровоточного инсулина, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), общего уровня тестостерона в сыровотке, индекса свободного андрогена. Применение высоких доз витамина D способствовало уменьшению гирсутизма, увеличению синтезируемого в печени глобулина, связывающего половые гормоны, но не влияло на уровень ДГЭА [6].

Добавки витамина D, такие как препарат Декап («ОмниФарма»), действующим веществом которого является холекальциферол – форма витамина D, вырабатываемая в организме человека, рекомендуются в качестве потенциального терапевтического дополнения при нарушениях овуляции и обмена веществ, наблюдаемых у женщин с СПКЯ [7]. Именно холекальциферол обладает более высокой эффективностью в достижении и сохранении целевых уровней 25(OH) D в сыровотке крови, имеет низкую токсичность, широкий терапевтический диапазон и возможность применения в высоких дозах. Липофильность данной молекулы делает возможной ее кумуляцию в жировой ткани и, таким образом, обеспечивает создание депо витамина D для поддержания его уровня в холодное время года [7].

Декап выпускается в двух дозировках – 2000 и 5000 МЕ, что позволяет подобрать необходимую дозу как для здоровых людей, так и у пациентов из групп риска: с метаболическим синдромом, СД2, ожирением, синдромом мальабсорбции, остеопорозом, СПКЯ.

Таким образом, учитывая влияние витамина D на здоровье человека в целом и на фертильность в частности, а также в условиях его широкого дефицита целесообразно включать его в общепринятые схемы лечения репродуктивных нарушений у женщин. Добавление витамина D является безопасным и экономичным методом профилактики осложнений СПКЯ и улучшения репродуктивного здоровья.

#### Литература

1. Nestler J. E., Jakubowicz D. J., de Vargas A. F., Brik C., Quintero N., Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jun; 83(6):2001-5.
2. Dastorani et al. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology* (2018) 16:94.
3. Parikh G., Varadinova M., Suwandhi P., Araki T., Rosenwaks Z., Poretsky L., Seto-Young D. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Hormone and Metabolic Research*, 201042754-757.
4. Lin, Wu M.-H. The role of vitamin D in polycystic ovary syndrome. *Indian J Med Res.* 2015 Sep; 142(3): 238-240.
5. Povoroznyuk V.V. et al. Vitamin D deficiency in Ukraine: A demographic and seasonal analysis // *Gerontologija* 2012; 13(4):191-198.
6. Jamilian M. et al. Effect of Two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles of Insulin-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients* 2017, 9, 1280.
7. Tripkovic L. et al. Comparison of vitamin D<sub>2</sub> and vitamin D<sub>3</sub> supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jun; 95(6): 1357-1364.
8. Мартинишин О.Б. Особливості функціонального стану яєчників у жінок різних морфотипів із синдромом полікістозних яєчників: Монографія, 2014.

Підготувала Анастасія Романова

3v

# Декап®

## ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ВІТАМІН D у формі зручних міні-таблеток



### Декап® 2000

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



### Декап® 5000

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



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

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

OMNIFARMA

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