



Роль вітаміну D в профілактиці анемії у жінок репродуктивного віку

Ю.В. Давидова, д.мед.н., професор, завідувач відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології, заслужений діяч науки і техніки України, експерт Комітету біоетики Ради Європи

А.Ю. Лиманська, к.мед.н, доцент Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, провідний науковий співробітник ДУ «ІПАГ НАМН України»

О.М. Кравець, молодший науковий співробітник ДУ «ІПАГ НАМН України»
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Боротьба з анемією визначена як один з пріоритетних напрямів сучасної медицини, тому що вона становить значну проблему в успішній реалізації репродуктивної функції, а також здатна додатково ускладнювати перебіг хронічних захворювань у жінок репродуктивного віку, що призводить до втоми, задишки та зниження фізичної працездатності, а іноді і до тяжких ускладнень з боку серцево-судинної системи [1, 10].

На сьогодні доведена роль певних дефіцитів, що можуть спричиняти виникнення анемії, а саме заліза, фолієвої кислоти, вітамінів B₁₂ і B₆. Відомо, що етіологія анемії є багатофакторною, класифікується за підтипами: залізодефіцитна анемія (ЗДА) та анемія хронічного запалення (також звана як анемія хронічного захворювання, АХЗ). Вітамін D через свій регулюючий вплив на запальні цитокіни та гепсидин може сприятливо впливати на перебіг АХЗ [4, 8].

Відомо, що фізіологія впливу вітаміну D полягає в послідовному гідроксилюванні холекальциферолу в печінці та нирках, що призводить до утворення метаболітів 25-гідроксивітаміну D (25 [ОН] D) та 1,25 (ОН) D. При цьому останній є гормонально активною формою вітаміну, біологічні функції якого розділяються на класичну/«кальцевісну» у мінеральному обміні та фізіології кісткової тканини та некласичну/некальцевісну. Саме некласична функція відіграє значну роль у профілактиці розвитку серцево-судинних захворювань, пригніченні синтезу реніну, профілактиці виникнення конкретних типів злоякісних пухлин, контролі над синтезом інсуліну, модуляції імунної функції та контролі клітинної проліферації та диференціації, яка здійснюється через численні ділянки рецепторів вітаміну D (VDR) в організмі [1, 2].

Наслідки низького рівня вітаміну D пов'язані з підвищенням розвитку ревматоїдного артрити, запальних захворювань кишечника, розсіяного склерозу та артеріальної гіпертензії, тому існує безліч доказів щодо корисності саплементації вітаміну D або його метаболітів для профілактики розвитку таких захворювань та полегшення перебігу хвороби [1, 3].

Останніми роками отримано дані щодо унікальної ролі вітаміну D в еритропоезі. Саплементація призводила до посилення ретикулоцитозу, а також виявлено вплив вітаміну на функцію кісткового мозку та рівень гемоглобіну [1, 4].

За результатами даних метааналізу та оригінальних досліджень виявлено двонаправлений зв'язок між дефіцитом вітаміну D та ризиком анемії як у дітей, так і у дорослих, враховуючи еритропоетичну функцію кальцитріолу, вплив вітаміну на метаболізм заліза та імунну систему [2, 4].

Слід зазначити, що анемія, пов'язана з дефіцитом вітаміну D, є по суті анемією хронічного захворювання або анемією запалення, спостерігається у пацієнтів з гострими або хронічними запальними станами, включаючи інфекції, злоякісні новоутворення, ревматоїдний артрит та хронічну хворобу нирок. Повідомляється також про зв'язок дефіциту вітаміну D та ЗДА у дітей, підлітків і дорослих, хоча гіпотеза про її причинно-наслідковий зв'язок все ще знаходиться в стадії дослідження [3-5].

Метаболізм заліза у фізіологічних умовах знаходиться під ретельним багаторівневим контролем: зв'язане з трансферинном залізо рухається до кісткового мозку для підтримки еритропоезу. Після старіння еритроцити поглинаються макрофагами, а залізо повертається назад в циркуляторне русло для підтримки подальшого еритропоезу. Через всмоктування в дванадцятипалій кишці залізо може потрапляти до кровоносного русла, залежно від потреб організму іони заліза зв'язуються з трансферинном, всмоктування заліза знаходиться під пильним контролем гепсидином, активність якого визначається рівнем прозапальних цитокінів [6, 9].

Особливості метаболізму заліза при АХЗ полягають у підвищенні рівня запальних цитокінів, що пригнічує еритропоез у кістковому мозку та скорочує тривалість життя еритроцитів через посилену активацію макрофагів та еритрофагоцитозу (рис. 1). Цитокіни IL-6 та IL-1β стимулюють печінку для підвищення регуляції експресії проти-мікробного пептиду гепсидину. Гепсидин інгібує виведення заліза з клітин ретикулоендотеліальної системи, включаючи ентероцити та макрофаги,

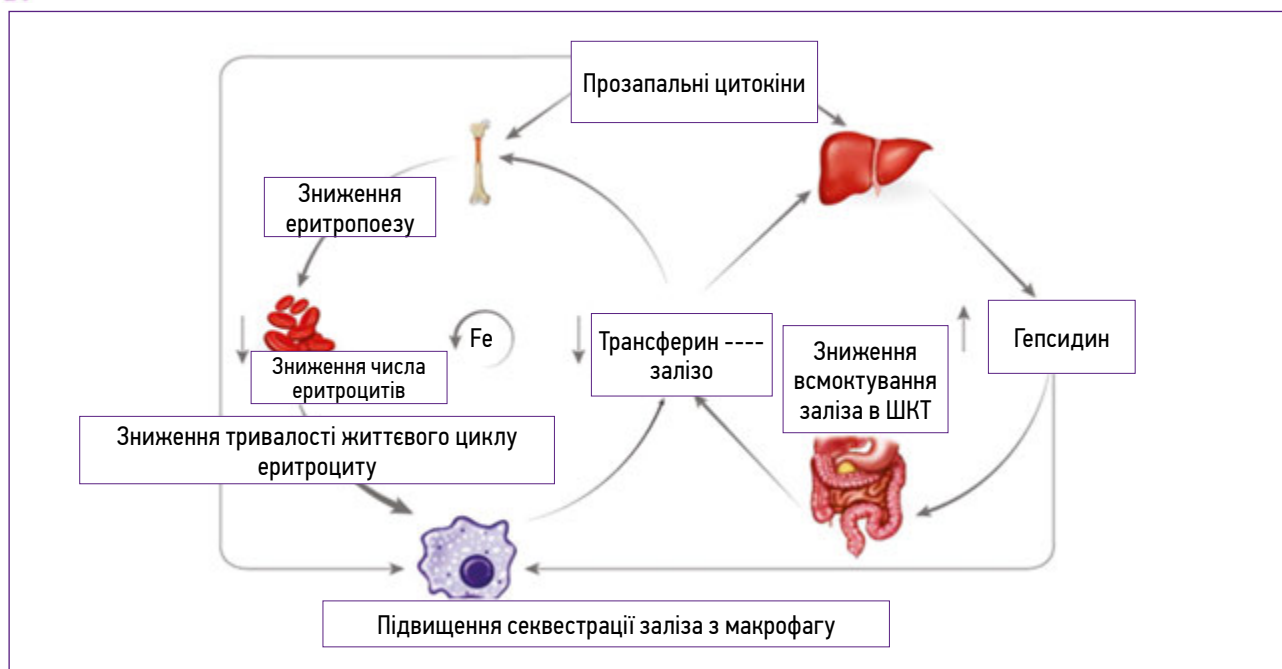


Рис. 1. Особливості метаболізму заліза при АХЗ

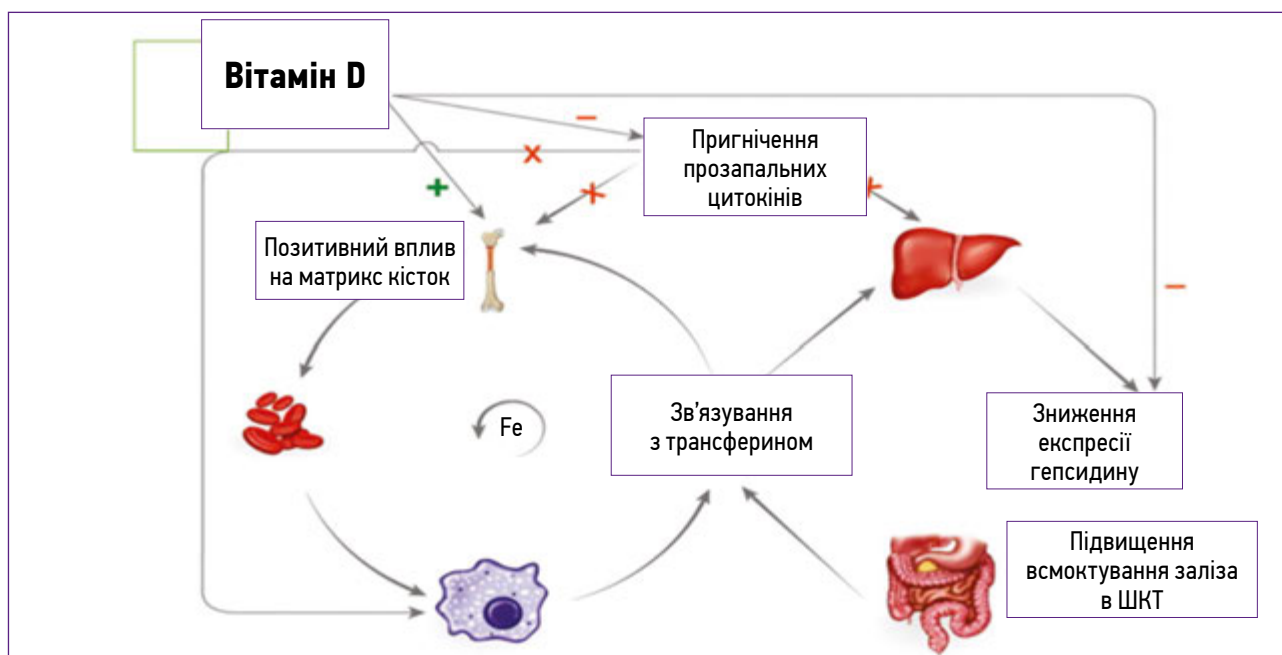


Рис. 2. Роль саплементції вітаміну D при АХЗ

шляхом впливу на клітинний експортер заліза – феропортин, що призводить до зменшення всмоктування заліза та посилення поглинання заліза в макрофагах. У результаті таких змін метаболізму відбувається депресивний еритропоез, скорочення терміну життя еритроцитів, секвестрація заліза в макрофагах та зменшене всмоктування заліза. Все це призводить до погіршення введення заліза в метаболізм, дефіциту заліза для еритропоезу та синтезу гемоглобіну, а в кінцевому підсумку результатом стає анемія [7, 8].

Окреслимо роль вітаміну D при отриманні контролю над АХЗ: вітамін D сприяє еритропоезу, збільшуючи проліферацію еритроїдних попередників та знижуючи концентрацію прозапальних

цитокінів (рис. 2). Крім того, вітамін D має прямий вплив на транскрипційну регуляцію гена гепсидину. Зниження концентрації прозапальних цитокінів та гепсидину сприяє збільшенню всмоктування заліза в ШКТ, покращує біодоступність заліза для еритропоезу та синтезу гемоглобіну шляхом відновлення захвату заліза з макрофагів, запобігання секвестрації заліза в макрофагах, що дозволяє запобігти розвитку АХЗ [5, 8, 10].

Окремо наведемо біомаркери, пов'язані із впливом на розвиток анемії [8, 9] (таблиця).

Варто зауважити, що знайдено дані, які підтверджують гіпотезу про те, що хронічний дефіцит заліза з анемією або без неї пов'язаний із втратою кісткової тканини та остеопорозом. Пояснення



Таблиця. Взаємозв'язок біомаркерів розвитку анемії з кальціотропними гормонами

Вітамін D	Фактор росту фібробластів 23	Паратгормон
↓ викиду прозапальних цитокінів ↓ експресії гепсидину ↑ сироваткового заліза ↑ гемоглобіну ↑ проліферації прогеніторів еритроцитів ↑ числа еритроцитів ↑ еритропоєтину ↓ резистентності до еритропоєтину	↓ гемоглобіну ↓ еритропоєтину ↓% прогеніторів еритробластів ↓ еритроїдних клітин ↓ числа еритроцитів	↓ гемоглобіну ↓ еритропоєтину ↓ вироблення прогеніторів еритробластів ↑ фіброзу кісткової тканини ↑ резистентності до еритропоєтину

даному факту полягають в тому, що мають місце зміни в синтезі колагену, в якому залізо відіграє життєво важливу роль, зміни в метаболізмі вітаміну D. Також слід зважати на фактор гіпоксії, спричиненої анемією, яка є головним стимулятором резорбції кісток. Підтверджено, що ЗДА має значний вплив на мінералізацію кісток через зменшення утворення матриксу та посилення резорбції кісток. Також важливими та інтригуючими є докази того, що в осіб з дефіцитом заліза виявлено високу частоту дефіциту або недостатності вітаміну D [5-7].

Висновки. Дефіцит вітаміну D безпосередньо пов'язаний з АХЗ. Саплементация вітаміном D сприяє пригніченню викиду прозапальних цитокінів та безпосередньому пригніченню експресії гепсидину.

Саплементация вітаміном D дійсно сприяє мобілізації запасів заліза і посиленню еритропоезу та синтезу гемоглобіну при АХЗ.

Згідно з отриманими доказами щодо альтернативної гіпотези про те, що дефіцит вітаміну D може бути супутнім станом або наслідком анемії, сьогодні є нова перспектива в терапевтичному підході для пацієнток репродуктивного віку з анемією. Втім, незважаючи на прогрес у розкритті ролі вітаміну D в гомеостазі заліза, потрібні подальші дослідження з підтвердження причинно-наслідкового зв'язку між дефіцитом вітаміну D та анемією, а також для визначення його оптимального дозування, ідеального прийому для терапевтичного втручання.

В Україні зареєстрований та успішно застосовується препарат вітаміну D Олідетрим® (Польфарма, Польща) у формі масляного розчину в капсулах, яка забезпечує повноту його всмоктування та засвоєння. Залежно від дозування, кожна капсула препарату містить 2000 МО або 4000 МО вітаміну D₃ (холекальциферолу). Вчасне виявлення дефіциту або недостатності вітаміну D, саплементация препарату Олідетрим® у жінок репродуктивного віку з АХЗ,

разом з отриманням контролю над основним захворюванням, введенням препаратів внутрішньовенного заліза дасть можливість успішного лікування та тривалого ефекту від терапії. У пацієнток з дефіцитом заліза або ЗДА доцільно контролювати концентрацію вітаміну D, враховуючи негативний вплив гемічної гіпоксії на стан кісткової системи.

Окрім жиророзчинної форми, в Україні зареєстрований та успішно застосовується препарат вітаміну D₃ Аквадетрим® (Польфарма) – унікальна водорозчинна форма випуску вітаміну D₃ на основі наноміцел, створена за допомогою емульгатора Кремофор (Cremophor® EL). Кремофор – поліетоксильована форма касторового масла, яка здатна солюбілізувати (тобто переводити в міцелярну форму) жиророзчинні вітаміни А, D, Е та К. Завдяки особливостям структури Аквадетрим® є формою вітаміну D₃, готовою для засвоєння в кишечнику, яка не потребує участі жовчних кислот. Міцельована форма вітаміну D₃ Аквадетрим® характеризується ефективним засвоєнням вітаміну D при саплементации у всіх вікових групах пацієнтів (дітей, дорослих людей, осіб похилого віку). До переваг Аквадетриму® відноситься мінімальна залежність від харчування, прийому лікарських препаратів, стану печінки та біосинтезу жовчних кислот. Аквадетрим® – для перорального застосування (1 мл розчину містить холекальциферолу 15000 МО, тобто 1 крапля – 500 МО).

Висока якість та великий досвід застосування препаратів Аквадетрим® та Олідетрим® роблять їх препаратами вибору у лікуванні та профілактиці дефіциту вітаміну D₃.

Список використаної літератури

1. Sim JJ, Lac PT, Liu IA, et al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol.* 2010; 89:447-452. Liu T, Zhong S, Liu L, et al. Vitamin D deficiency and the risk of anemia: a meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015; 37: 929-934.
2. Lee JA, Hwang JS, Hwang IT, Kim DH, Seo JH, Lim JS. Low vitamin D levels are associated with both iron deficiency and anemia in children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015; 32: 99-108.
3. Ernst JB, Becker T, Kuhn J, Gummert JF, Zittermann A. Independent association of circulating vitamin D metabolites with anemia risk in patients scheduled for cardiac surgery. *PLoS One.* 2015; 10: e0124751.
4. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 4-8.
5. Toxqui L, Vaquero MP. Chronic iron deficiency as an emerging risk factor for osteoporosis: a hypothesis. *Nutrients.* 2015; 7: 2324-2344.
6. Wright I, Blanco-Rojo R, Fernández MC, et al. Bone remodeling is reduced by recovery from iron-deficiency anaemia in premenopausal women. *J Physiol Biochem.* 2013; 69: 889-896.
7. Blanco-Rojo R, Pérez-Granados AM, Toxqui L, Zazo P, de la Piedra C, Vaquero MP. Relationship between vitamin D deficiency, bone remodeling and iron status in iron-deficient young women consuming an iron-fortified food. *Eur J Nutr.* 2013; 52: 695-703.
8. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res.* 2013 Aug; 28 (8): 1793-803.
9. Coe LM, Madathil SV, Casu C, et al. FGF-23 is a negative regulator of prenatal and postnatal erythropoiesis. *J Biol Chem.* 2014; 289: 9795-9810.
10. Poggiali E, Migone De Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Intern Med.* 2014; 25: 12-17.

АКВАДЕТРИМ® & ОЛІДЕТРИМ

вітамін D₃ для жінок, що планують вагітність

ПІДТРИМКА НОРМАЛЬНОГО
ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ



Вітамін D₃
на основі наноміцел



по 1 дозі (500 МО)
на добу



Лінійка масляних
капсул вітаміну D₃



по 1-2 капсулі
на добу



ПРОФІЛАКТИЧНА ДОЗА:

по 1000 – 2000 МО
щоденно курсами

ТЕРАПЕВТИЧНА ДОЗА:

від 4000 МО в залежності від ступеню дефіциту
вітаміну D₃ з переходом на профілактичну дозу

Аквадетрим. № UA/9205/01/01 от 18.05.2016 до 18.05.2021.
Перед застосуванням, обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Препарат відпускається за рецептом.
Олідетрим 1000: Науково-експертна оцінка №97 від 21.12.2017 р. Олідетрим 2000, Олідетрим 4000: Звіт за результатами робіт санітарно-епідеміологічної оцінки №8/1731 від 19.05.2017 р. Олідетрим є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перечислені назви препаратів є зареєстрованими торговими марками Польфарма.
Права на використання торгових марок належать Польфарма. З інформацією про препарати Ви можете ознайомитися в інструкціях для медичного використання. За додатковою інформацією щодо препаратів Ви можете звернутися до ТОВ "Польфарма ЮА", 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел. (044) 498-90-07, факс (044) 498-93-87. Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препаратів Ви можете до ТОВ "Польфарма ЮА", 04070, Київ, вул. Іллінська, 8, п. 11, 5 поверх, тел.: (044) 498-90-07, (066) 416-57-15, або на e-mail: info.ukraine@polpharma.com