



¹ Медицинский центр
«Тандем-Плюс», Ярославль

² Медицинский центр
«Арго-Премиум»,
Кострома

³ Ярославский
государственный
медицинский
университет

Витамин D и хронический простатит

И.А. Тюзиков^{1,2}, к.м.н., А.В. Смирнов³, Л.В. Смирнова², И.В. Лесникова²

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

В обзорной статье на основе результатов современных доказательных клинико-экспериментальных исследований обсуждаются неклассические (внекостные) физиологические эффекты витамина D, обеспечивающие развитие и поддержание нормального анатомо-функционального состояния предстательной железы. В настоящее время витамин D рассматривается как D-гормон, имеющий рецепторный аппарат во многих клетках и тканях. В частности, витамин D обладает целым спектром позитивных физиологических эффектов в отношении предстательной железы (противовоспалительным, стероидогенез-протективным, антибактериальным, антипролиферативным, нейропротективным, антиболевым). Это положительное влияние позволяет противостоять клеточным механизмам формирования и прогрессирования разнонаправленных хронических воспалительных реакций, составляющих суть патогенеза различных форм хронического простатита, включая хронический инфекционный простатит и абактериальный синдром хронической тазовой боли. С учетом высокой частоты дефицита витамина D у больных урологического профиля и важной физиологической роли витамина D предполагается, что управление статусом витамина D у мужчин может рассматриваться как целесообразная диагностическая и эффективная фармакотерапевтическая опция при хронических воспалительных заболеваниях предстательной железы, традиционно характеризующихся неудовлетворительными результатами стандартной комплексной терапии.

Ключевые слова: витамин D, предстательная железа, хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, воспаление, пролиферация, Детримакс® Витамин D₃

Введение

Традиционные представления о важной роли витамина D только в обеспечении кальциево-фосфорного гомеостаза и минеральной плотности костной ткани (совместно с кальцием) в настоящее время устарели [1]. Витамин D не является витамином в классическом понимании. Он образуется *de novo* в организме из предшественников в биологически неактивной форме (25(OH)D, или кальцидиол) и только за счет двухступенчатого метаболизма в печени и почках превращается в активную форму (1,25(OH)₂D, или кальцитриол) [1]. Истинные витамины в свою очередь выполняют роль ко-факторов различных клеточных ферментных систем. Кроме того, к активной форме витамина D (1,25(OH)₂D) в клетках различных органов и тканей (головного мозга, предстательной железы, молочной железы, кишечника, мышечной ткани, иммунокомпетентных и половых клетках и т.д.) выявлены специфические рецепторы. Это позволяет рассматривать витамин D не как истинный витамин, а как D-гормон, который генерирует и модулирует медленные геномные и быстрые негеномные молекулярно-клеточные реакции более чем в 40 тканях-мишенях, образуя при этом специфическую D-эндокринную систему, тесно взаимодействующую с другими гормональными сигнальными молекулами [2].



С биохимической точки зрения витамин D представлен целым семейством секостероидных гормонов, из которых для человека наибольшее значение имеют витамин D₃ (холекальциферол) животного происхождения и витамин D₂ (эргокальциферол) растительного происхождения [1, 2]. Безусловно, следует помнить, что в кератиноцитах кожи человека происходит эндогенный синтез витамина D₃ (холекальциферола) под влиянием ультрафиолетового излучения с длиной волны 280–315 нм [1, 2].

Дефицит витамина (гормона) D – новая неинфекционная пандемия XXI в. среди взрослых и детей, проживающих севернее 35-й параллели северной широты (в зоне географической «витаминовой зимы»). Подобная ситуация обусловлена резким снижением длительности пребывания на солнце современных людей и недостаточным содержанием этого витамина в продуктах питания.

С дефицитом витамина (гормона) D тесно патогенетически связаны большинство современных заболеваний, с ним ассоциируется повышенный риск общей, онкологической и сердечно-сосудистой смертности (в частности, у мужчин) независимо от возраста [3–5]. Согласно современным данным, D-гормон регулирует от 3 до 10% всего генома человека, включая гены углеводного обмена, стероидогенеза, иммунитета и репродукции, что делает его одним из ключевых полифункциональных гормонов, необходимых человеку в достаточном количестве от внутриутробного развития и далее в течение всей жизни до глубокой старости [6].

Роль витамина D в развитии предстательной железы

В эксперименте в рационе мышьяк-самок основной группы в течение беременности и лактации отсутствовали источники витамина D, в контрольной группе мышьяк-самки получали стандартный рацион, содержащий витамин D.

Масса предстательной железы детенышей-самцов, появившихся у мышьяк первой группы, была достоверно выше таковой детенышей-самцов, родившихся у мышьяк второй группы. В дальнейшем содержание самцов на витамин D-дефицитном рационе продолжалось вплоть до достижения ими среднего возраста. При гистохимических исследованиях ткани предстательных желез у этих самцов обнаружено существенное увеличение количества простатических Ki-67-позитивных эпителиальных клеток – маркеров пролиферации, а также более выраженные явления воспалительной инфильтрации простатического эпителия и стромального фиброза. Кроме того, имевшийся у них дефицит витамина D активировал ядерный фактор NF-κB, мРНК гена интерлейкина 6 и простатический механизм пролиферации STAT3. Интересно, что витамин D-дефицит-индуцированное воспаление ткани предстательной железы и ее гиперплазия частично регрессировали после того, как витамин D-дефицитный рацион был заменен стандартным рационом с нормальным содержанием витамина D. Эти результаты свидетельствуют о том, что у самцов животных дефицит витамина D в молодом возрасте способствует формированию раннего воспаления и гиперплазии предстательной железы в среднем возрасте [7].

Как показало клиническое исследование D.D. Xie и соавт. (2017), уровень в сыворотке 25(OH)D был достоверно ниже у пациентов с раком простаты (n = 60) по сравнению с группой контроля (n = 120). Степень дефицита витамина D достоверно коррелировала с тяжестью заболевания: сывороточный уровень 25(OH)D у пациентов с тяжелой стадией был ниже, чем у пациентов с легкой и умеренной стадией. У всех больных раком предстательной железы уровень в сыворотке таких маркеров воспаления, как С-реактивный

белок и интерлейкин 8, был повышен и отрицательно коррелировал с сывороточным уровнем 25(OH)D. Полученные результаты свидетельствуют о связи не только между раком простаты и дефицитом витамина D, но и дефицитом витамина D и воспалительной передачей сигналов в ткани предстательной железы. При этом хроническое цитокиновое воспаление, опосредованное дефицитом витамина D, может быть важным медиатором прогрессирования заболеваний предстательной железы (в том числе рака) у мужчин с дефицитом витамина D [8].

Физиологические эффекты витамина D в отношении предстательной железы

Противовоспалительный эффект
Противовоспалительный эффект витамина D обусловлен различными механизмами, многие из которых до сих пор активно изучаются. На сегодняшний день установлена важная роль витамина D в регуляции цитокин-опосредованных клеточных и системных реакций в рамках хронического субклинического (асептического) воспаления, а также его иммуномодулирующий эффект в отношении клеточного и гуморального иммунитета. Кроме того, известна роль витамина D в обмене жирных кислот и метаболизме адипоцитов – ключевых продуцентов цитокинов (сигнальных молекул иммунной системы) [9, 10].

В опытах на животных моделях показано, что блокада простатических рецепторов к витамину D приводит к развитию экспериментального аутоиммунного хронического простатита [11, 12]. При этом агонист рецепторов витамина D (элокальцитол) ингибирует активность простатических факторов роста, а также обладает выраженным противовоспалительным эффектом, что было выявлено в экспериментальных исследованиях [13, 14].

Одним из потенциальных механизмов противовоспалительных эффектов витамина D в ткани

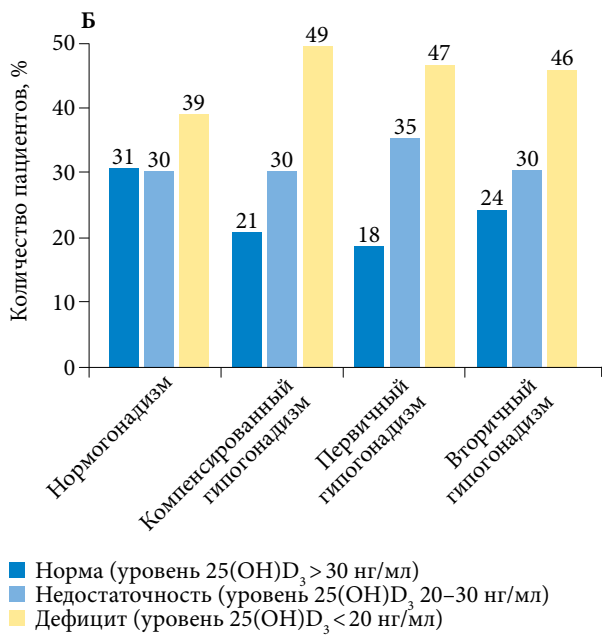
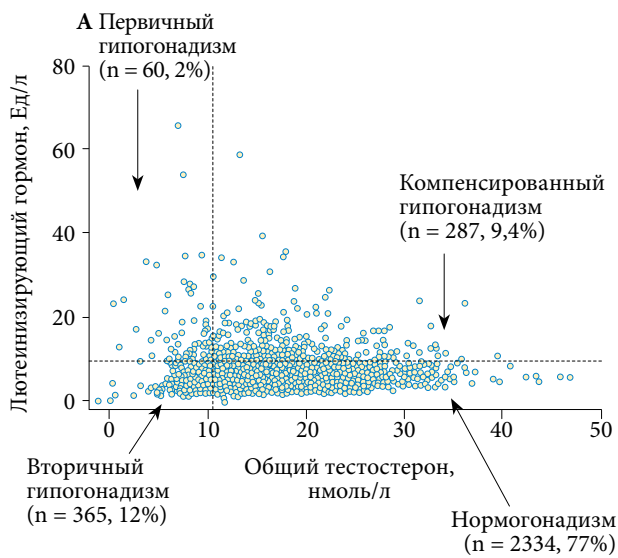
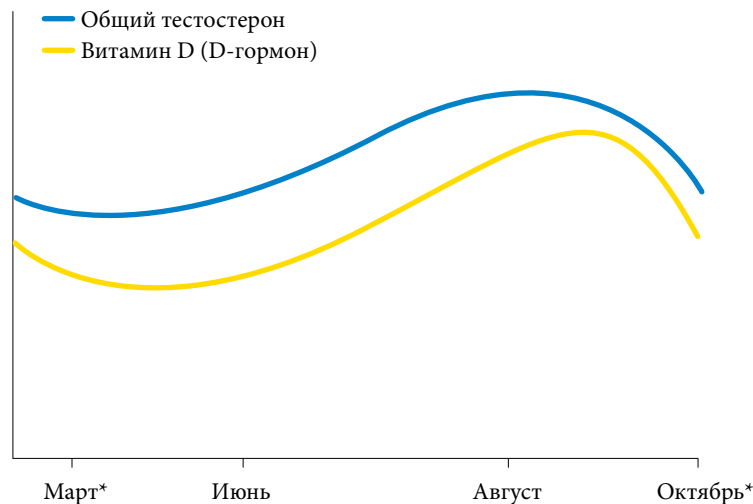


Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем тестостерона (А) и витамина D (Б) в крупномасштабном популяционном исследовании

предстательной железы может рассматриваться его доказанная способность ингибировать систему Rho-киназ (ключевую ферментную систему, способную приводить к развитию локального мышечного спазма не за счет изменения уровня кальция в миоцитах, а путем повышения их чувствительности к кальцию (кальций-независимая мышечная контрактильность)), циклооксигеназу 2, простагландин E₂



* Весна и осень – традиционные зоны обострения хронического простатита, вероятно, связанные с годичными ритмами секреции тестостерона и витамина D у мужчин.

Рис. 2. Возможная взаимосвязь между сезонными обострениями хронического простатита и годичными циклами синтеза витамина D и тестостерона у мужчин

и провоспалительный интерлейкин 1 в стромальных клетках предстательной железы [15]. Кроме того, доклинические исследования показали, что гормонально активная форма витамина D (1,25(OH)₂D) оказывает антипролиферативное, проапоптотическое, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, а ее тканевые уровни характеризуются активностью специфических гидроксилаз витамина D, экспрессируемых во многих тканях, включая ткань предстательной железы [16].

Стероидогенез-протективный эффект
Многочисленные клинико-экспериментальные исследования выявили способность витамина D регулировать экспрессию генов стероидогенеза, которая в свою очередь регулирует экспрессию генов метаболизма витамина D [17]. По этой причине некоторые авторы полагают, что дефицит тестостерона может гипотетически усугублять неблагоприятные последствия дефицита витамина D, то есть между тестостероном и витамином D существует не односторонняя, а дву-

сторонняя патофизиологическая связь [18].

Улучшение функции клеток Лейдига под влиянием витамина D приводит к реализации целого спектра протестостероактивных эффектов тестостерона – одного из ключевых андрогенов-предшественников основного простатического андрогена 5-альфа-дигидротестостерона. Он обеспечивает большинство функций предстательной железы, включая иммуномодулирующую, противовоспалительную и бактерицидную, а также функцию болевой рецепции и перцепции. Эта точка зрения подтверждается результатами крупномасштабного популяционного исследования с участием 3369 мужчин. Было показано, что доля мужчин, имевших адекватный статус витамина D, была самой высокой в группе нормогонадных мужчин (31%) и самой низкой среди мужчин с первичным гипогонадизмом (18%). По данным статистического анализа результатов исследования был сделан вывод, что дефицит/недостаточность витамина D (уровень 25(OH)D в крови < 20 нг/мл) ассо-



цировались со вторичным гипогонадизмом (относительный риск (ОР) 1,2, $p=0,05$) и компенсированным гипогонадизмом (ОР 1,5, $p=0,03$) у мужчин, а плазменный уровень 25(OH)D был прямо пропорционален плазменному уровню общего и свободного тестостерона и обратно пропорционален плазменному уровню эстрадиола (рис. 1) [3].

Тесная физиологическая связь витамина D и тестостерона у мужчин проявляется также в практически одинаковом характере сезонных колебаний их уровней в плазме крови в течение года [19]. В настоящее время во многих исследованиях обнаружены сезонные колебания с высоким уровнем витамина (гормона) D в крови летом и осенью и низким уровнем зимой и весной, которые в некотором смысле совпадают с аналогичными годичными циклами колебаний уровня тестостерона у мужчин [19, 20].

Так, E. Wehr и соавт. (2010) провели перекрестное исследование с участием 2299 мужчин, у которых определяли уровни 25(OH)D, общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды, методом иммунного анализа. Кроме того, был рассчитан индекс свободных андрогенов. Согласно полученным данным, мужчины без дефицита/недостаточности витамина D (уровень 25(OH)D в крови ≥ 30 нг/мл) имели достоверно более высокие уровни общего тестостерона и индекс свободных андрогенов и достоверно более низкий уровень глобулина, связывающего половые стероиды, в крови по сравнению с мужчинами, у кого была недостаточность витамина D (уровень 25(OH)D в крови 20–29 нг/мл) или его дефицит (уровень 25(OH)D в крови < 20 нг/мл) ($p < 0,05$ для всех показателей). При этом уровни 25(OH)D, общего тестостерона и индекс свободных андрогенов демонстрировали сезонные колебания с низшей точкой в марте (12,2 нг/мл, 15,9 нмоль/л и 40,8 соответственно) и пиком в августе (23,4 нг/мл,

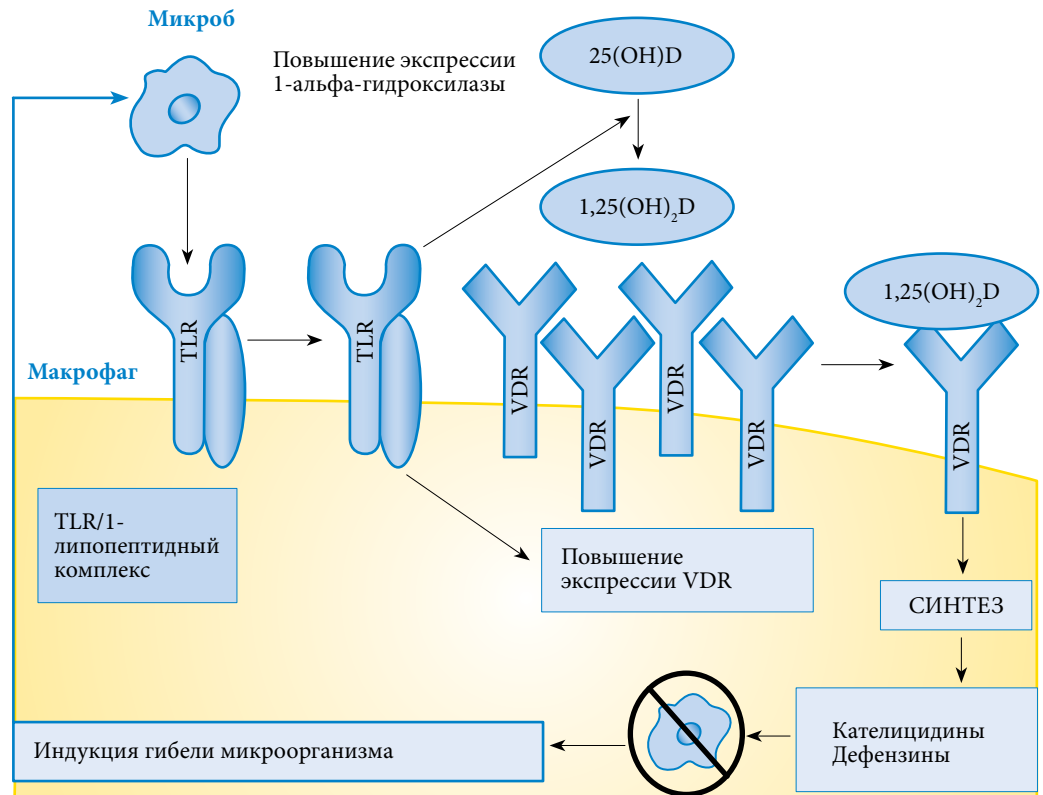


Рис. 3. Потенциальные механизмы антибактериального эффекта витамина D в предстательной железе

18,7 нмоль/л и 49,7 соответственно, $p < 0,05$ для всех) [19]. На основании полученных данных была выдвинута гипотеза, согласно которой весна и осень представляются наиболее критическими для метаболизма витамина D и тестостерона сезонами в течение года у мужчин. Обмен таких важных стероидных гормонов, как витамин D и тестостерон, во многом влияет на метаболизм предстательной железы, что с учетом известных выраженных простатопротективных эффектов обоих гормонов может в определенной степени объяснить хорошо известные весенне-осенние обострения хронического простатита (рис. 2) [21, 22].

Антибактериальный эффект

Исследования последних лет демонстрируют выраженные антибактериальные свойства витамина D [23]. Витамин D через транскрипцию генов активирует синтез собственных антимикроб-

ных пептидов (дефензина и кателицидина) иммунными клетками и эпителиальными клетками различных органов (рис. 3) [24].

Антипролиферативный эффект

В настоящее время активно изучается влияние витамина D на процессы простатической пролиферации [25–27]. Показано, что полиморфизм гена рецепторов витамина D коррелирует с частотой гиперплазии предстательной железы, осложненной гистологическим простатитом [28–31]. Кроме того, в одном из мультивариационных анализов установлено, что уровни 25(OH)D, альбумина, скорректированного по сывороточному кальцию, глобулина, связывающего половые стероиды, и липопротеинов высокой плотности находятся в достоверной обратной корреляции с объемом предстательной железы, что позволяет рассматривать витамин D как естественный (природный) простатический антипролиферант [32].

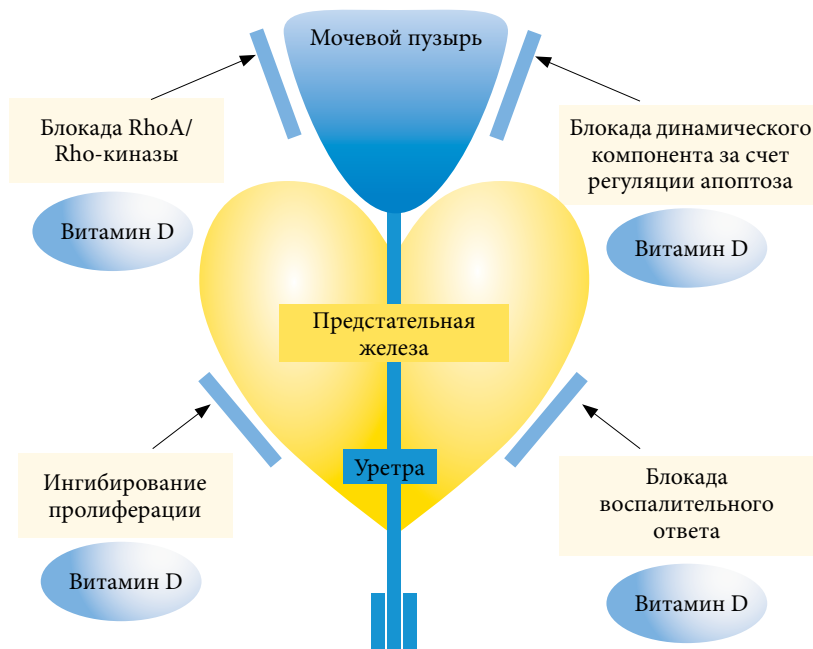


Рис. 4. Потенциальные механизмы антипролиферативного эффекта витамина D в предстательной железе

Способность витамина D снижать активность простатической 5-альфа-редуктазы (ключевого фермента запуска и прогрессирования простатической пролиферации) и контрактильной системы Rho-киназ, а также его противовоспалительное (антицитокиновое) действие на предстательную железу и нижние мочевые пути подтверждено в ряде исследований. Это позволяет рассматривать дефицит витамина D в качестве предиктора простатической гиперплазии, которая часто сочетается с явлениями хронического воспаления в ткани предстательной железы (рис. 4) [15, 25, 33–35].

Антипролиферативное влияние витамина D на ткань предстательной железы может быть дополнительно опосредовано его способностью ингибировать избыточный инсулиновый клеточный сигнал (уровень инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1), ответственный за активацию механизмов пролиферации клеток, в том числе в предстательной железе. Хорошо известно, что инсулин – мощный митогенный гормон, поэтому длительная гиперинсулинемия (инсулинорезистентность) сопровожда-

ется повышением риска развития гиперпластических клеточно-тканевых процессов и рассматривается как один из ключевых современных механизмов канцерогенеза [36]. Устранение дефицита витамина D, по мнению некоторых исследователей, благоприятно воздействует на процессы промоции гена инсулина, стимулируя экспрессию инсулиновых рецепторов и тем самым улучшая инсулин-опосредованный внутриклеточный транспорт глюкозы [37].

Кроме того, активный метаболит $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ обеспечивает активацию транскрипции гена инсулина человека [38, 39]. Витамин D регулирует внеклеточный и внутриклеточный обмен кальция, который необходим для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов в инсулин-зависимых тканях (скелетных мышцах, жировой ткани), а изменения уровня кальция в клетке могут иметь неблагоприятные последствия для секреции инсулина, процесс синтеза которого в свою очередь опосредован кальцием [37, 40]. Поскольку витамин D оказывает модулирующее действие на иммунную систему, то гиповитами-

ноз D может вызывать системный субклинический воспалительный ответ, который в свою очередь способен индуцировать инсулинорезистентность [41, 42].

В ходе иммуногистохимических исследований установлено, что в уретре рецепторов витамина D экспрессируется гораздо больше, чем в мочевом пузыре или предстательной железе. Кроме того, позитивное влияние витамина D на все указанные структуры нижних отделов урогенитального тракта может осуществляться за счет общих универсальных механизмов, например способности витамина D ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина 8 и фактора некроза опухоли альфа), а также снижать активность циклооксигеназы 2 и выработку интерферона гамма локальными иммунокомпетентными клетками [43]. Поэтому перспективными фармакотерапевтическими мишенями для применения витамина D или агонистов его рецепторов при лечении хронического простатита может стать не только предстательная железа, но и уретра, а также детрузор мочевого пузыря, которые, как известно, в подавляющем большинстве случаев вовлекаются в содружественный патологический процесс [43, 44].

Нейропротективный и антиболевого эффект

В настоящее время накоплены результаты доказательных научных исследований, позволяющие говорить о выраженных нейропротективных и антиболевого эффектах витамина D.

По данным современных исследований, дефицит витамина D (уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в крови < 50 нмоль/л) имел место у 71% пациентов с хронической болью, а еще у 21% выявлена недостаточность витамина D (уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в крови < 75 нмоль/л) [45]. После поправки на демографические и клинические переменные среднее увеличение интенсивности боли составило $0,61 \pm 0,25$ на каждые 25 нмоль/л снижения плазменного



уровня 25(ОН)D ($p=0,011$). Более низкий уровень 25(ОН)D также ассоциировался с большей выраженностью болевых симптомов ($r=-0,21$, $p=0,008$). Полученные результаты свидетельствуют о важной роли низкого уровня витамина D в механизмах повышения центральной чувствительности к боли (гиперсенситизации) [45]. Вместе с тем показано, что заместительная терапия витамином D у пациентов с неспецифической скелетно-мышечной болью позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома и депрессивных проявлений, повысить качество жизни, поэтому авторы исследования рекомендуют проводить скрининг на дефицит витамина D среди всех пациентов с этим видом хронической боли [46]. По результатам другого исследования, применение витамина D в дозе 60 000 МЕ/нед в течение восьми недель у пациентов с хронической болью в спине привело к уменьшению интенсивности боли и улучшению функциональных способностей [47].

Сегодня большой практический интерес для врачей различных специальностей, занимающихся проблемами лечения хронических болевых синдромов, представляет хроническая невропатическая боль – один из наиболее плохо диагностируемых и трудно поддающихся стандартной фармакотерапии вариантов хронической неинфекционной боли [48]. В исследовании 2018 г. обнаружено, что невропатическая боль отмечалась у пациентов с дефицитом витамина D (уровень 25(ОН)D в крови < 20 нг/мл) в 5,8 раза чаще, чем у пациентов без дефицита (уровень 25(ОН)D в крови ≥ 30 нг/мл). Это позволило авторам назвать определение уровня витамина D перспективным критерием установления хронической невропатической боли [49]. В другом исследовании выявлена достоверная корреляция между ожирением, дефицитом витамина D и выраженностью невропатической боли по шкале DN4, например при карпальных туннельных синдромах [50].

Суммируя результаты современных метаанализов, необходимо признать, что на текущий момент с учетом уровня имеющихся доказательств выраженный положительный эффект витамина D при всех видах хронической боли маловероятен. Однако он может демонстрировать анальгетическое действие при конкретных хронических болезненных состояниях, что требует проведения дальнейших исследований, в том числе в урологии [51–54].

Для урологической практики этот вопрос имеет важное научно-прикладное значение по целому ряду нерешенных аспектов [55].

Во-первых, наблюдается высокая общая частота дефицита/недостаточности витамина D у больных урологического профиля [56, 57]. Так, M.S. Pitman и соавт. (2011) проанализировали результаты обследования 3763 мужчин из урологических баз медицинских данных. Авторы пришли к выводу, что в настоящее время у 68% урологических пациентов неадекватный уровень витамина D, а у 52% из них – нераспознанный дефицит или недостаточность витамина D [57]. Чаще дефицит витамина D выявляется у лиц моложе 50 лет (44,5%), афроамериканцев (53,2%), представителей испанской национальности (41,6%) ($p < 0,001$). В мультивариационном анализе раса, возраст, время года или диагноз рака служили независимыми предикторами низкого статуса витамина D [57]. При этом, например, у пациентов с хроническими заболеваниями почек и уровнем 25(ОН)D в крови < 15 нг/мл риск смерти был на 33% выше, чем у больных с уровнем 25(ОН)D > 15 нг/мл [58].

Во-вторых, в настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что в мультифакторный патогенез синдрома хронической тазовой боли (СХТБ)/хронического простатита у мужчин вовлечены механизмы нейропластичности и хронической невропатической боли, часто сочетающиеся

с депрессией, что формирует патогенетический круг и существенно утяжеляет клиническое течение указанных нозологий [59–63].

В-третьих, в отечественной литературе недостаточно изучена роль дефицита витамина D в патогенезе невропатического компонента хронической боли при хронических воспалительных заболеваниях предстательной железы. Так, на важность обнаружения и коррекции невропатических механизмов хронической тазовой (простатической) боли указывают М.И. Коган и соавт. (2011). Основываясь на результатах исследований последних пяти – семи лет, они высказали предположение, что если в основе хронической боли при воспалительной форме хронического абактериального простатита лежат тканевые воспалительные факторы, то клинику при невоспалительной форме заболевания, напротив, определяют нейрогенные механизмы [64]. Такие факторы, как невропатия полового нерва с развитием хронического простатита, метаболическая невропатия с поражением нервных сплетений малого таза и предстательной железы по типу тазовых плекситов и нейровегетативные расстройства, могут носить одновременно этиологический и патогенетический характер [65–68].

По данным И.А. Тюзикова и соавт. (2011, 2012), клинические проявления невропатии (независимо от ее этиологии) оказывают негативное влияние практически на все показатели анатомо-функционального состояния предстательной железы и мышц тазового дна [69, 70]. Поэтому эффекты нейропротекции и регуляции болевой рецепции и перцепции, дополнительно опосредованные витамином D, могут оказаться в недалекой перспективе полезной и эффективной фармакотерапевтической опцией при лечении СХТБ/хронического простатита, представляющего, как известно, весьма сложную клиническую междис-



циплинарную проблему, ухудшающую качество жизни этой группы пациентов [71, 72].

Согласно результатам новейших российских исследований, невропатический компонент СХТБ обнаруживается с помощью валидного опросника для диагностики невропатической боли DN4 практически у каждого третьего больного. Однако адекватная фармакологическая коррекция СХТБ представляет сложную клиническую задачу для врача-уролога [73]. Как установили И.И. Можаяев и соавт. (2017), стандартная терапия СХТБ практически не оказывает позитивного влияния на невропатический компонент СХТБ. Более того, в ходе длительной стандартной терапии доля невропатического компонента СХТБ может возрастать. В результате замыкается порочный круг патогенеза хронической боли, что сопровождается усилением явлений вегетативной симпатической гиперактивности, персистенцией хронического болевого синдрома, резистентного к стандартной опиоидной терапии, и существенным ухудшением качества жизни пациентов с хроническим простатитом [73]. При этом роль невропатических механизмов болевого синдрома при хроническом простатите в отечественной рутинной урологической практике явно недооценивается, поэтому невропатический компонент чаще всего остается недиагностированным и, соответственно, некорректированным [74]. Однако с учетом их существенного негативного воздействия на клинические исходы и результаты лечения хронического простатита следует активно искать выход из этой ситуации, поскольку никакие препараты, стандартно применяющиеся для лечения хронического простатита, не способны патогенетически ликвидировать невропатическую боль [75]. В этой связи управление витамином D-статусом мужчин с хроническими воспалительными заболеваниями предстательной железы в условиях высокой частоты дефицита витамина D – полифункционального стероидно-

го гормона у россиян, живущих в зоне географической «витаминовой зимы», может быть весьма эффективным дополнением к традиционной фармакотерапии любых клинических вариантов хронического простатита.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появился Детримакс® Витамин D₃ компании ООО «ЮНИФАРМ» – биологически активная добавка для перорального приема со сравнительно высокой для России дозировкой – 25 мкг (1000 МЕ) холекальциферола (витамина D₃) в одной таблетке. Детримакс® Витамин D₃ хорошо усваивается в желудочно-кишечном тракте за счет образования в среде тонкого кишечника мицеллярных соединений и обладает полноценным спектром всех физиологических эффектов витамина D, необходимых каждому человеку с момента зачатия до глубокой старости. Детримакс® Витамин D₃ имеет отличительную особенность – в его составе отсутствуют аллергены, сахара, ароматизаторы и подсластители, что крайне актуально ввиду высокой распространенности в популяции алиментарной аллергии. Детримакс® Витамин D₃ содержит дозу витамина D, равную 1000 МЕ, которая абсолютно безопасна и не требует проведения рутинного лабораторного мониторинга, так как высокая безопасность витамина D в дозировке до 4000 МЕ/сут подтверждена широкомасштабными эпидемиологическими и клиническими международными исследованиями [76, 77]. В декабре 2018 г. был опубликован новый метаанализ, в который было включено 32 клинических рандомизированных исследования [78]. Согласно его результатам, длительный прием высоких доз витамина D (более 2800 МЕ/сут) не увеличивал общее количество нежелательных явлений по сравнению с плацебо у 1731 участника из десяти исследований (ОР 1,05, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,88–1,24, p=0,61), а также камней в почках у 1336 участников из

пяти исследований (ОР 1,26, 95% ДИ 0,35–4,58, p=0,72). Однако отмечалась тенденция к увеличению риска развития гиперкальциемии у 2598 участников в десяти исследованиях (ОР 1,93, 95% ДИ 1,00–3,73, p=0,05). В то же время его влияние на гиперкальциурию только у 276 участников из трех исследований было недостоверным (ОР 1,93; 95% ДИ 0,83–4,46, p=0,12) [78]. Эффективность постоянного курсового приема витамина D для лечения и профилактики дефицита/недостаточности витамина D, ассоциированного с целым спектром заболеваний у детей и взрослых, в настоящее время доказана многочисленными международными исследованиями, поэтому витамин D рекомендован к приему ведущими научными сообществами мира и РФ [79, 80].

Заключение

Несмотря на пока явно недостаточное количество доказательных исследований, посвященных патофизиологической роли нарушений статуса витамина D у мужчин с воспалительными заболеваниями предстательной железы, не вызывает сомнения тот факт, что дефицит и недостаточность витамина D сегодня распространенное, но практически не диагностируемое состояние у урологических больных. Современные эпидемиологические исследования однозначно и достоверно свидетельствуют о высокой встречаемости нарушений статуса витамина D в современной популяции в целом и у мужчин в частности. Однако в отечественной рутинной урологической практике при обследовании и лечении больных хроническим простатитом дефицит или недостаточность витамина D лабораторными методами, как правило, не выявляется и, соответственно, никак не корректируется. Между тем с позиций междисциплинарной и персонализированной медицины практикующим урологам крайне важно иметь общее представление о биологической роли витами-



на D в функционировании мужской мочеполовой системы, а также четко представлять патофизиологическую основу и необходимость клинического применения препаратов, содержащих витамин D, для повышения эффективности комплексной фармакотерапии такого распространенного урологического заболевания, как хронический простатит, тем более что в современной России имеются достаточные фармацевтические ресурсы для реализации этих междисциплинарных задач. ☺

Литература

1. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005.
2. Castro L.C. The vitamin D endocrine system // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2011. Vol. 55. № 8. P. 566–575.
3. Lee D.M., Tajar A., Pye S.R. et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166. № 1. P. 77–85.
4. Nimptsch K., Platz E.A., Willett W.C., Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2012. Vol. 77. № 1. P. 106–112.
5. Pilz S., Frisch S., Koertke H. et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men // *Horm. Metab. Res.* 2011. Vol. 43. № 3. P. 223–225.
6. Калинченко С.Ю., Гусакова Д.А., Ворслов Л.О. и др. Окислительный стресс и старение. Роль витамина D в генезе ассоциированных с возрастом заболеваний // *Эффективная фармакотерапия*. 2016. Вып. 2. Урология и нефрология. № 1. С. 8–15.
7. Zhang Z.H., Luo B., Xu S. et al. Vitamin D deficiency promotes prostatic hyperplasia in middle-age mice through exacerbating local inflammation // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol. 182. P. 14–20.
8. Xie D.D., Chen Y.H., Xu S. et al. Low vitamin D status is associated with inflammation in patients with prostate cancer // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. № 13. P. 22076–22085.
9. Khadilkar V.V., Khadilkar A.V. Use of vitamin D in various disorders // *Indian J. Pediatr.* 2013. Vol. 80. № 3. P. 215–218.
10. Watkins R.R., Yamshchikov A.V., Lemonovich T.L., Salata R.A. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications // *J. Infect.* 2011. Vol. 63. № 5. P. 321–326.
11. Adorini L., Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008. Vol. 4. № 8. P. 404–412.
12. Motrich R.D., van Etten E., Depovere J. et al. Impact of vitamin D receptor activity on experimental autoimmune prostatitis // *J. Autoimmun.* 2009. Vol. 32. № 2. P. 140–148.
13. Crescioli C., Villari D., Forti G. et al. Des (1-3) IGF-I-stimulated growth of human stromal BPH cells is inhibited by a vitamin D3 analogue // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002. Vol. 198. № 1–2. P. 69–75.
14. Penna G., Amuchastegui S., Cossetti C. et al. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol // *J. Immunol.* 2006. Vol. 177. № 12. P. 8504–8511.
15. Espinosa G., Esposito R., Kazzazi A., Djavan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia – a review // *Can. J. Urol.* 2013. Vol. 20. № 4. P. 6820–6825.
16. Gröschel C., Tennakoon S., Kállay E. Cytochrome P450 vitamin D hydroxylases in inflammation and cancer // *Adv. Pharmacol.* 2015. Vol. 74. P. 413–458.
17. Mordan-McCombs S., Brown T., Wang W.L. et al. Tumor progression in the LPB-Tag transgenic model of prostate cancer is altered by vitamin D receptor and serum testosterone status // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010. Vol. 121. № 1–2. P. 368–371.
18. Blomberg Jensen M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function // *Reproduction*. 2012. Vol. 144. № 2. P. 135–152.
19. Wehr E., Pilz S., Boehm B.O. et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010. Vol. 73. № 2. P. 243–248.
20. Rojansky N., Brzezinski A., Schenker J.G. Seasonality in human reproduction: an update // *Hum. Reprod.* 1992. Vol. 7. № 6. P. 735–745.
21. Plymate S.R., Tenover J.C., Brenner W.J. Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men // *J. Androl.* 1989. Vol. 10. № 5. P. 366–371.
22. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Коррекция андрогенного дефицита при хроническом инфекционном простатите как патогенетический метод преодоления неэффективности стандартной антибактериальной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности // *Андрология и генитальная хирургия*. 2013. Т. 14. № 1. С. 55–63.
23. Ghosn J., Viard J.P. Vitamin D and infectious diseases // *Presse Med.* 2013. Vol. 42. № 10. P. 1371–1376.
24. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. № 6. P. 337–345.
25. Manchanda P.K., Kibler A.J., Zhang M. et al. Vitamin D receptor as a therapeutic target for benign prostatic hyperplasia // *Indian J. Urol.* 2012. Vol. 28. № 4. P. 377–381.
26. Sampson N., Madersbacher S., Berger P. Pathophysiology and therapy of benign prostatic hyperplasia // *Wien Klin. Wochenschr.* 2008. Vol. 120. № 13–14. P. 390–401.
27. Братчиков О.И., Артюшев С.О., Тюзиков И.А. Дефицит витамина D, метаболический синдром и аденома предстательной железы: современные эпидемиологические тренды и патофизиологические механизмы взаимодействия // *Урология*. 2018. № 4. С. 179–185.
28. Habuchi T., Suzuki T., Sasaki R. et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. № 2. P. 305–308.
29. Ruan L., Zhong W.D., Li Z.M., Hua X. Relationship between vitamin D receptor gene Fok I polymorphisms and benign prostatic hyperplasia complicated by histological prostatitis // *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2011. Vol. 17. № 10. P. 880–883.
30. Gsur A., Madersbacher S., Haidinger G. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and prostate cancer risk // *Prostate*. 2002. Vol. 51. № 1. P. 30–34.

Урология



31. Kivineva M., Bläuer M., Syväälä H. et al. Localization of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor (VDR) expression in human prostate // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1998. Vol. 66. № 3. P. 121–127.
32. Haghsheno M.A., Mellström D., Behre C.J. et al. Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2013. Vol. 190. № 2. P. 608–614.
33. Murphy A.B., Nyame Y.A., Batai K. et al. Does prostate volume correlate with vitamin D deficiency among men undergoing prostate biopsy? // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017. Vol. 20. № 1. P. 55–60.
34. Zhang W., Zheng X., Wang Y., Xiao H. Vitamin D deficiency as a potential marker of benign prostatic hyperplasia // *Urology.* 2016. Vol. 97. P. 212–218.
35. Park S.G., Yeo J.K., Cho D.Y., Park M.G. Impact of metabolic status on the association of serum vitamin D with hypogonadism and lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia // *Aging Male.* 2018. Vol. 21. № 1. P. 55–59.
36. Inoue M., Tsugane S. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence // *Endocr. Relat. Cancer.* 2012. Vol. 19. № 5. P. F1–8.
37. 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 metaanalysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 6. P. 2017–2029.
38. Maestro B., Dávila N., Carranza M.C., Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2003. Vol. 84. № 2–3. P. 223–230.
39. Maestro B., Molero S., Bajo S. et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) // *Cell Biochem. Funct.* 2002. Vol. 20. № 3. P. 227–232.
40. Milner R.D., Hales C.N. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro // *Diabetologia.* 1967. Vol. 3. № 1. P. 47–49.
41. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 1. P. 26–34.
42. Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance // *Gastroenterol.* 2007. Vol. 132. № 6. P. 2169–2180.
43. Comoglio P., Chavalmane A.K., Fibbi B. et al. Human prostatic urethra expresses vitamin D receptor and responds to vitamin D receptor ligation // *J. Endocrinol. Invest.* 2010. Vol. 33. № 10. P. 730–738.
44. Crescioli C., Morelli A., Adorini L. et al. Human bladder as a novel target for vitamin D receptor ligands // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 2. P. 962–972.
45. Von Känel R., Müller-Hartmannsgruber V., Kokinogenis G., Egloff N. Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain // *Pain Med.* 2014. Vol. 15. № 9. P. 1609–1618.
46. Yilmaz R., Salli A., Cingoz H.T. et al. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency // *Int. J. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 19. № 12. P. 1255–1262.
47. Ghai B., Bansal D., Kanukula R. et al. Vitamin D supplementation in patients with chronic low back pain: an open label, single arm clinical trial // *Pain Physician.* 2017. Vol. 20. № 1. P. 99–105.
48. Тюзиков И.А. Хроническая тазовая боль у мужчин: оптимизация патогенетической фармакотерапии с позиций междисциплинарного подхода // *РМЖ.* 2016. Т. 24. № 23. С. 1535–1541.
49. Yesil H., Sungur U., Akdeniz S. et al. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study // *Int. J. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 21. № 2. P. 431–439.
50. Tanik N., Balbaloglu Ö., Ucar M. et al. Does vitamin D deficiency trigger carpal tunnel syndrome? // *J. Back Musculoskelet. Rehabil.* 2016. Vol. 29. № 4. P. 835–839.
51. Wu Z., Malih Z., Stewart A.W. et al. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis // *Public Health Nutr.* 2018. Vol. 21. № 11. P. 2022–2037.
52. Wu Z., Malih Z., Stewart A.W. et al. Effect of vitamin D supplementation on pain: a systematic review and meta-analysis // *Pain Physician.* 2016. Vol. 19. № 7. P. 415–427.
53. Straube S., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 1. CD007771.
54. Straube S., Derry S., Straube C., Moore R.A. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 5. CD007771.
55. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. и др. Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция // *Андрология и генитальная хирургия.* 2013. № 4. С. 36–44.
56. Тюзиков И.А. Гормон D-статус у мужчин с андрологической патологией (пилотное исследование) // *Материалы X Международного конгресса «Мужское здоровье».* Минск, 2014. С. 89–91.
57. Pitman M.S., Cheetham P.J., Hruba G.W., Katz A.E. Vitamin D deficiency in the urological population: a single center analysis // *J. Urol.* 2011. Vol. 186. № 4. P. 1395–1399.
58. Navaneethan S.D., Schold J.D., Arrigain S. et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD // *Am. J. Kidney Dis.* 2011. Vol. 58. № 4. P. 536–543.
59. Engeler D., Baranowski A.P., Borovicka J. et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. EAU, 2018.
60. Baron R., Binder A., Attal N. et al. Neuropathic low back pain in clinical practice // *Eur. J. Pain.* 2016. Vol. 20. № 6. P. 861–873.
61. Jones R.C. 3rd, Lawson E., Backonja M. Managing neuropathic pain // *Med. Clin. North Am.* 2016. Vol. 100. № 1. P. 151–167.
62. Baranowski A.P., Abrams P., Berger R.E. et al. Urogenital pain-time to accept a new approach to phenotyping and, as a consequence, management // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 53. № 1. P. 33–36.
63. Giamberardino M.A., Costantini R., Affaitati G. et al. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models // *Pain.* 2010. Vol. 151. № 2. P. 307–322.
64. Коган М.И., Белоусов И.И., Болоцков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите // *Урология.* 2011. № 3. С. 22–24.



65. Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В. Хронический простатит категории ПИВ/синдром хронической тазовой боли и сексуальные дисфункции // Андрология и генитальная хирургия. 2015. № 4. С. 18–26.
66. Мазо Е.Б., Касаткина Л.Ф., Школьников М.Е., Горчханов М.А. Синдром хронической боли или хронический простатит: взгляд с точки зрения игольчатой электромиографии мышц тазового дна // Урология. 2006. № 1. С. 43–47.
67. Riegel B., Bruenahl C.A., Ahyai S. et al. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) in men – a systematic review // J. Psychosom. Res. 2014. Vol. 77. № 5. P. 333–350.
68. Mo M.Q., Long L.L., Xie W.L. et al. Sexual dysfunctions and psychological disorders associated with type IIIa chronic prostatitis: a clinical survey in China // Int. Urol. Nephrol. 2014. Vol. 46. № 12. P. 2255–2261.
69. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Мартов А.Г. Роль ожирения и гипогонадизма в прогрессировании диабетической урогенитальной нейропатии // Доктор.Ру. 2012. № 1. С. 71–74.
70. Тюзиков И.А. Новые патогенетические подходы к диагностике заболеваний предстательной железы у мужчин с ожирением, андрогенным дефицитом и диабетической нейропатией // Андрология и генитальная хирургия. 2011. № 4. С. 34–39.
71. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Калинченко С.Ю., Мартов А.Г. Оптимизация диагностики воспалительных заболеваний предстательной железы на основе междисциплинарного подхода // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 1. С. 44–51.
72. Тюзиков И.А., Фомин А.М., Калинченко С.Ю., Мартов А.Г. Системные механизмы патогенеза заболевания предстательной железы (литературный обзор) // Андрология и генитальная хирургия. 2012. № 2. С. 4–12.
73. Можяев И.И., Тюзиков И.А., Шорманов И.С. Роль нейропатического компонента и современные возможности его патогенетической фармакологической коррекции при синдроме хронической тазовой боли (СХТБ) ПИВ категории у мужчин // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 34. Урология и нефрология. № 4. С. 16–23.
74. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю. Нейропатия и хронический простатит – есть ли патогенетическая связь, как выявлять и надо ли лечить? // Московский уролог. 2015. № 1. С. 14–15.
75. Deng Y., Luo L., Hu Y. et al. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review // BMC Anesthesiol. 2016. Vol. 16. ID 12.
76. Malih Z., Lawes C.M.M., Wu Z. et al. Monthly high-dose vitamin D3 supplementation and self-reported adverse events in a 4-year randomized controlled trial // Clin. Nutr. 2018. [Epub. ahead of print].
77. Malih Z., Wu Z., Lawes C.M.M., Scragg R. Noncalcemic adverse effects and withdrawals in randomized controlled trials of long-term vitamin D2 or D3 supplementation: a systematic review and meta-analysis // Nutr. Rev. 2017. Vol. 75. № 12. P. 1007–1034.
78. Malih Z., Wu Z., Lawes C.M.M., Scragg R. Adverse events from large dose vitamin D supplementation taken for one year or longer // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2018. [Epub. ahead of print].
79. Dietary Supplements. Vitamin D monograph. London: Pharmaceutical Press.
80. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. М., 2015.

Vitamin D and Chronic Prostatitis

I.A. Tyuzikov^{1,2}, PhD, A.V. Smirnov³, L.V. Smirnova², I.V. Lesnikova²

¹ Medical Center 'Tandem-Plus', Yaroslavl

² Medical Center 'Argo-Premium', Kostroma

³ Yaroslavl State Medical University

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Based on the results of modern evidence-based clinical and experimental studies, the review article discusses the 'non-classical' (extraosseous) physiological effects of vitamin D, which ensure the development and maintenance of the normal anatomical and functional state of the prostate gland. Currently, vitamin D is considered as a D-hormone, which has its own receptor apparatus in many cells and tissues (including prostate), and therefore has a range of positive physiological effects on the prostate gland (anti-inflammatory, antibacterial, antiproliferative, neuroprotective, painless effects, protective effect on steroidogenesis), allowing it to resist the cellular mechanisms of formation and progression of multidirectional chronic inflammatory reactions that constitute the essence of the pathogenesis of various forms of chronic prostatitis, including chronic infectious prostatitis and abacterial chronic pelvic pain syndrome. Given the high frequency of vitamin D deficiency in urological patients and the important physiological role of vitamin D in the prostate, it has been suggested that management of the D-status of men with chronic inflammatory diseases of the prostate gland can be considered as an appropriate diagnostic and effective pharmacotherapeutic option for this group of diseases, traditionally characterized by unsatisfactory results of standard complex therapy.

Key words: vitamin D, prostate, chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, inflammation, proliferation, Detrimax® Vitamin D₃

Урология