

А.З. ХАШУКОВА<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, Т.Н. САВЧЕНКО<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, М.И. АГАЕВА<sup>1</sup>, З.А. АГАЕВА<sup>3</sup>, к.м.н., Г.О. АНДРЕАСЯН<sup>2</sup>, к.м.н., Т.В. НЕТУДЫХАТКО<sup>2</sup>, Л.Х. ХЕЙДАР<sup>1</sup>, к.м.н.

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

<sup>2</sup> ОСП РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Российский геронтологический научно-клинический центр»

<sup>3</sup> ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы

# ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

Дефицит витамина D является настоящей пандемией в современном мире [1]. В свете достижений последних лет доказана роль витамина D в регуляции репродуктивной функции. Являясь стероидным гормоном, данный витамин необходим для обеспечения широкого спектра физиологических процессов. Недостаточность витамина D, определяемая уровнем  $25(\text{OH})\text{D} \leq 30$  нг/мл, распространена глобально, при этом частота регистрации данного состояния среди населения России – свыше 90% [2]. Основную группу риска по развитию дефицита витамина D составляют лица старческого возраста, а также беременные (в особенности при наличии нарушений жирового обмена, гестационного сахарного диабета и инфекционной патологии), которым не проводилась медикаментозная коррекция витаминного статуса.

**Цель исследования:** оценка эффективности колекальциферола в терапии витамин D-дефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста. **Материал и методы исследования:** проведены клинико-лабораторное обследование и лечение 31 пациентки в возрасте от 21 до 45 лет, госпитализированных в отделение гинекологии с различной патологией органов репродуктивной системы. Всем пациенткам в дополнение к общеклиническому обследованию проводилось определение концентрации витамина D, а также общего и ионизированного кальция в плазме крови. С целью коррекции дефицита и недостаточности витамина D в организме всем обследованным в дополнение к терапии основного заболевания назначена дотация витамина D путем приема препарата колекальциферола (витамина D<sub>3</sub>).

**Результаты исследования:** у всех обследованных пациенток имело место снижение концентрации витамина D в плазме крови ниже нормативных показателей. Дефицит витамина D выявлен в 64,5% наблюдений. При этом отмечено достоверное увеличение концентрации  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в плазме крови на фоне терапии.

**Ключевые слова:** дефицит витамина D, колекальциферол.

A.Z. KHASHUKOVA<sup>1</sup>, MD, Prof, T.N. SAVCHENKO<sup>1</sup>, MD, Prof, M.I. AGAEVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, Z.A. AGAEVA<sup>3</sup>, G.O. ANDREASYAN<sup>2</sup>, PhD in medicine, T.V. NETUDYKHATKO<sup>2</sup>, L.H. HEYDAR, PhD in medicine

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

N.I. Pirogov RNIMU OSP National Gerontological Research Clinical Center

<sup>3</sup> N.V. Sklifosofsky Research Institute for Emergency Care, Moscow Healthcare Department State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow

## VITAMIN D DEFICIENCY IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE, OPTIONS FOR CORRECTION

Vitamin D deficiency is the pandemic for real in the modern world [1]. The role of vitamin D in the reproductive function regulation has been proven in light of the achievements over the past few years. Being a steroid hormone, this vitamin is essential for a wide range of normal physiologic functions. Vitamin D insufficiency as defined by serum  $25(\text{OH})\text{D} \leq 30$  ng/ml is widespread globally, with the frequency of registration of this condition among the population of Russia over 90% [2]. The elderly and pregnant women (especially in the presence of fat metabolism disorders, gestational diabetes and infectious pathology), who did not undergo a vitamin correction medication, is the main risk group for vitamin D deficiency.

**Objective of the study:** Evaluate the efficacy of colcalciferol in vitamin D-deficient therapy in women of reproductive age.

**Material and methods of the study:** clinical and laboratory examination and treatment of 31 patients with various reproductive system pathologies, aged 21 to 45 years who were hospitalized to the Department of Gynaecology. In addition to the general clinical examination, all patients had their vitamin D, total and ionized calcium levels in blood plasma assessed. In order to correct the vitamin D deficiency and insufficiency, the vitamin D supplementation by colcalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) intake was prescribed to all examined patients in addition to the treatment of the underlying disease.

**Results of the study:** all examined patients showed the decreased vitamin D concentration in the blood plasma below the reference indices. The vitamin D deficiency was discovered in 64.5% cases. At the same time, a significant increase in the concentration of  $25(\text{OH})\text{D}_3$  in blood plasma was noted against the background of therapy.

**Keywords:** vitamin D deficiency, colcalciferol.

**Н**едостаточность витамина D является метаболической пандемией XXI в. Наиболее выражен дефицит витамина D в России, странах Южной Азии и Ближнего Востока, где средние уровни концентрации составляют 6–18 нг/мл [1]. Долгое время бытовало мнение, что недостаточность/дефицит витамина D имеют место и представляют наибольшую опасность у новорожденных и женщин в постменопаузе. Однако достижения фундаментальных наук и практической медицины доказали, что витамин-дефицитные состояния могут определяться у лиц различных возрастных категорий, а биологические эффекты витамина не ограничены регуляцией кальций-фосфорного обмена, он также влияет и на другие физиологические процессы в организме, включающие модуляцию клеточного роста, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление [2, 3].

Витамин D является жирорастворимым витамином и объединяет колекальциферол (витамин D<sub>3</sub>) и эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>). Данные метаболиты являются неактивными формами витамина D, поступающими в организм алиментарным путем, которые после прохождения двух реакций гидроксилирования превращаются в активную форму D-гормона [4].

Причины развития недостаточности и дефицита витамина D многообразны и связаны с географическим расположением местности проживания, неадекватным питанием, нарушением абсорбции и деградации холе- и эргокальциферола в организме. Основную группу риска по развитию дефицита витамина D составляют дети до 5 лет, пожилые люди, женщины репродуктивного возраста, особенно в период беременности и лактации [5–7].

Наряду с влиянием на многие жизненно важные процессы в организме человека витамин D играет очень важную роль в регуляции репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин. D-гормон способен воздействовать на репродуктивные органы как напрямую, так и посредством связывания со своим рецептором (VDR), наличие которого выявлено в овариальной ткани, эндометрии, фаллопиевых трубах, а также в децидуальной оболочке и плаценте [7–9]. Непосредственное воздействие витамина D на органы и ткани-мишени связано с присутствием в них собственного фермента 1 α-гидроксилазы, обеспечивающего возможность образования активных форм витамина D и поддержание высокого уровня внутриклеточной концентрации D-гормона [6].

Значительным количеством авторитетных исследований продемонстрировано наличие ассоциаций низкого уровня витамина D с повышенным риском развития эндометриоза, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и миомы матки [7–9].

Большую опасность представляет дефицит витамина D во время беременности, способствуя развитию невынашивания беременности, гестационных осложнений, преждевременных родов, внутриутробной инфекции плода и новорожденного [10–12].

Развитие дефицита витамина D в период беременности обосновано повышением потребности организма

в микронутриентах. При этом следует отметить, что прием пренатальных витаминных комплексов и препаратов кальция является недостаточным для терапии и профилактики витамин D-дефицитных состояний, т. к. концентрация витамина D в большинстве поливитаминных препаратов намного меньше рекомендуемого минимального потребления, составляя в среднем 300 МЕ [12–14].

***С учетом широкой распространенности и тяжести последствий дефицита витамина D у женщин репродуктивного возраста все большую актуальность приобретает коррекция уровня витамина D с помощью медикаментозных препаратов. Согласно рекомендациям международных экспертов, для профилактики и лечения дефицита витамина D в основном применяются препараты колекальциферола***

Согласно рекомендациям Института медицины США, суточная потребность в витамине D у лиц от 18 до 50 лет составляет 600–800 МЕ, в период беременности и лактации потребность в витамине D возрастает, составляя 800–1200 МЕ [11].

В инструкциях к имеющимся в настоящее время на фармацевтическом рынке РФ препаратам витамина D<sub>3</sub> указаны ограничения по применению витамина D во время беременности в дозах более 600–1000 МЕ/сут ввиду возможной тератогенности [12, 13]. Эти ограничения нельзя считать обоснованными, поскольку ни одного случая тератогенного воздействия препаратов витамина D у человека не зарегистрировано. Несмотря на то, что витамин D проникает через плаценту, концентрации его у плода всегда существенно ниже, чем в крови матери [13]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, беременным и кормящим женщинам для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800–1200 МЕ витамина D в сутки (уровень доказательности B I) [6].

С учетом широкой распространенности и тяжести последствий дефицита витамина D у женщин репродуктивного возраста все большую актуальность приобретает коррекция уровня витамина D с помощью медикаментозных препаратов. Согласно рекомендациям международных экспертов, для профилактики и лечения дефицита витамина D в основном применяются препараты колекальциферола [11, 13]. Подбор оптимальной дозы витамина D проводится в зависимости от исходной концентрации 25(OH)D в плазме крови, измерение которой является обязательным компонентом подбора начальной дозы и исследования достаточности компенсации дефицита на фоне терапии.

Высокая актуальность и значимость витамин D-дефицитных состояний обуславливают широкий спектр препаратов холе- и эргокальциферола, представленный на фармацевтическом рынке нашей страны.

Цель исследования: оценка эффективности колекальциферола в терапии витамин D-дефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведены клиничко-лабораторное обследование и лечение 31 пациентки в возрасте от 25 до 45 лет (средний возраст  $28,5 \pm 5,5$  года), госпитализированных в отделение гинекологии с различной патологией органов репродуктивной системы. Критериями включения являлись: уровни концентрации витамина D в плазме крови менее 30 нг/мл, возможность объяснить пациентке значимость проводимой терапии, согласие пациенток на проведение лечебно-диагностических мероприятий, направленных как на терапию основного заболевания, так и на коррекцию статуса витамина D. Критериями исключения из исследовательской когорты определены: беременность I, II триместров гестации, значения концентрации витамина D в плазме крови более 30 нг/мл, наличие калькулезного холецистита, патологии почек, саркоидоза, неопластических процессов, прием сердечных гликозидов и диуретиков.

**Изучение клинических эффектов колекальциферола позволяет сделать вывод, что препарат характеризуется хорошей переносимостью, – в 93,5% наблюдений не выявлено побочных эффектов коррекции статуса витамина D**

Всем пациенткам в дополнение к общеклиническому обследованию проводились определение концентрации витамина D путем обнаружения его метаболита –  $25(\text{OH})\text{D}_3$  методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и изучение уровня общего и ионизированного кальция при биохимическом анализе крови на аппарате ABL-505 фирмы Radiometr (Дания). С целью коррекции уровня витамина D в организме всем обследованным в дополнение к терапии основного заболевания назначена дотация витамина D путем приема колекальциферола ежедневно в дозе 500 МЕ. Исследование статуса витамина D, уровней концентрации общего и ионизированного кальция в плазме крови проводилось трехкратно (до начала терапии, спустя 14 и 30 дней от начала терапии колекальциферолом).

**Таблица 1. Критерии обеспеченности витамином D по содержанию в крови  $25(\text{OH})\text{D}_3$  [6]**

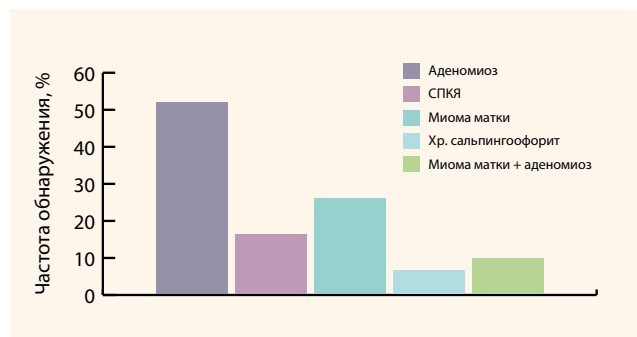
| Критерии обеспеченности витамином D | Концентрация $25(\text{OH})\text{D}_3$ |
|-------------------------------------|----------------------------------------|
| Норма                               | $>30$ нг/мл                            |
| Недостаточность                     | $20-30$ нг/мл                          |
| Дефицит                             | $<20$ нг/мл                            |
| Выраженный дефицит                  | $<10$ нг/мл                            |

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0 с вычислением средней арифметической (M), стандартного отклонения (SD), доверительного интервала (ДИ) для разности параметрических показателей. Статистическую достоверность рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента и  $\chi^2$ -теста. Достоверными считали различия показателей при  $p < 0,05$ .

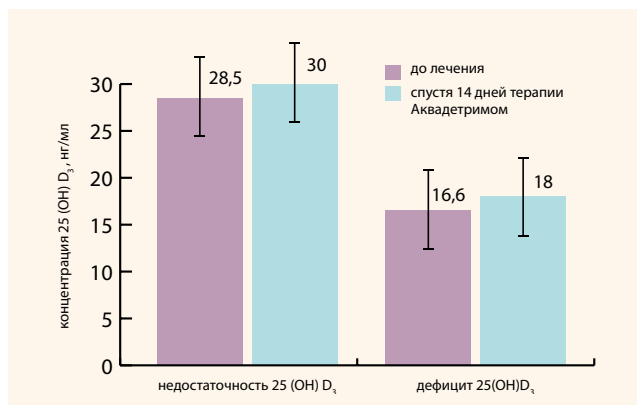
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке обеспеченности витамином D обследованных женщин выявлено, что у 17 (54,8%) пациенток концентрация  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в плазме крови составила  $16,7 \pm 2,1$  нг/мл, что соответствует дефициту витамина D. У 14 (45,2%) пациенток уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в плазме крови составил  $28,5 \pm 1,7$  нг/мл, что характерно для недостаточности витамина D. Оценка обеспеченности витамином D обследованных женщин проводилась на основании клинических рекомендаций, разработанных Российской ассоциацией эндокринологов по международным данным (табл. 1). Среди обследованных пациенток не выявлено нормативных значений концентрации витамина D в плазме крови [6].

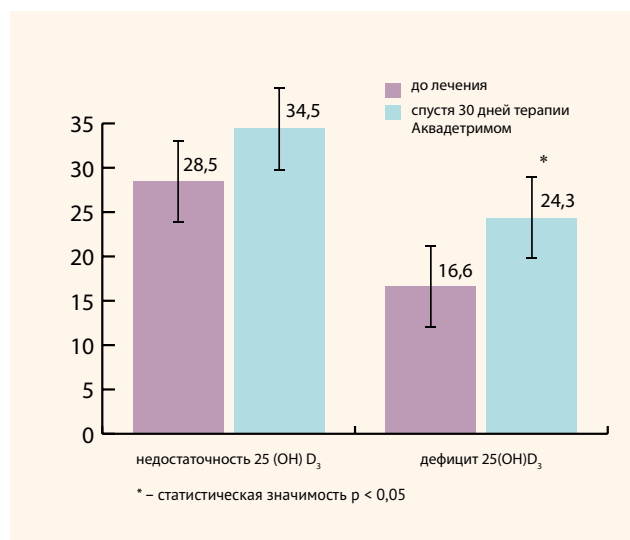
**Рисунок 1. Структура гинекологической нозологии обследованных пациенток с недостаточностью и дефицитом витамина D**



**Рисунок 2. Значения концентрации  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в плазме крови через 14 дней от начала приема колекальциферола**



**Рисунок 3.** Значения концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> в плазме крови спустя 30 дней приема колекальциферола



Анализ гинекологических заболеваний среди обследованных пациенток демонстрирует высокую частоту аденомиоза и миомы матки. Так, у 16 (51,6%) пациенток диагностирован аденомиоз, миома матки имела место в 25,8% наблюдений (рис. 1).

Следует отметить, что наиболее низкие значения концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> в плазме крови определялись у пациенток с СПКЯ и сочетанием миомы матки и аденомиоза, достигая  $10,5 \pm 2,7$  и  $13,1 \pm 3,1$  нг/мл соответственно. Ряд авторов выявили наличие ассоциаций между низким уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> в плазме крови и частотой развития эндометриоза и СПКЯ, что можно объяснить способностью витамина D увеличивать чувствительность тканей к инсулину, препятствуя развитию инсулинорезистентности, а также иммуномодулирующими свойствами D-гормона [9, 10].

Анализ концентрации общего и ионизированного кальция в плазме крови показал, что у всех обследованных пациенток данные показатели достигали референсных значений, составляя  $2,35 \pm 1,1$  и  $1,15 \pm 0,5$  ммоль/л соответственно.

За 2 нед. комплексной терапии состояние пациенток значительно улучшилось: снизились частота и выраженность болевого синдрома органов малого таза, наблюдаемого как в период менструации, так и в межменструальный период, а также в 48,3% наблюдений отмечены повышение работоспособности и снижение утомляемости у обследованных.

Анализ динамики уровня 25(OH)D<sub>3</sub> через 14 дней от начала приема колекальциферола позволил выявить увеличение концентрации витамина D в плазме крови у пациенток с дефицитом и недостаточностью данного витамина – она достигла  $18,3 \pm 2,3$  и  $30 \pm 1,3$  нг/мл в указанной последовательности, однако в сравнении с исходными данными изменения концентрации витамина D не имели статистически достоверных различий (рис. 2). Однако в сравнении с исходными данными изменения

концентрации витамина D не имели статистически достоверных различий (рис. 2).

Изучение клинических эффектов колекальциферола позволяет сделать вывод, что препарат характеризуется хорошей переносимостью, – в 93,5% наблюдений не выявлено побочных эффектов коррекции статуса витамина D, однако у 2 (6,5%) пациенток на 17-й день приема колекальциферола отмечено наличие кожных высыпаний в виде мелкоточечной сыпи, локализованной на сгибательной поверхности предплечий. Данным пациенткам отменен прием колекальциферола, рекомендованы десенсибилизирующая терапия и консультация дерматолога. При повторном осмотре спустя 7 дней наличие кожной сыпи и/или других побочных реакций не выявлено. Вследствие гиперчувствительности к компонентам препарата пациентки исключены из группы наблюдения. В остальных случаях побочных эффектов терапии не отмечено.

Исследование показателей кальциевого обмена спустя 14 дней от начала терапии не выявило существенных различий в сравнении с исходными данными. Так, уровень общего и ионизированного кальция через 14 дней приема колекальциферола составил  $2,39 \pm 0,8$  и  $1,17 \pm 0,3$  ммоль/л соответственно.

При контрольном изучении концентрации витамина D в плазме крови спустя 30 дней приема колекальциферола отмечено достоверное увеличение уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сравнении с исходными показателями (рис. 3):  $24,3 \pm 2,1$  нг/мл у пациенток с дефицитом витамина D и  $34,5 \pm 3,1$  нг/мл у пациенток с недостаточностью витамина D ( $p < 0,05$ ). Анализ концентрации общего и ионизированного кальция в плазме крови не выявил существенных различий при трехкратном исследовании, что может быть связано с тем, что исследуемые показатели у всех пациенток находились в пределах нормативных концентраций.

За время наблюдения 58,0% респонденток отметили субъективное улучшение самочувствия, повышение работоспособности и снижение утомляемости. Препарат характеризовался хорошей переносимостью, однако в 6,5% наблюдений имело место развитие аллергической реакции в виде кожной сыпи, что является проявлением индивидуальной гиперчувствительности организма к компонентам лекарственного средства. Других случаев побочных реакций приема колекальциферола не зарегистрировано.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что колекальциферол обладает высокой эффективностью при проведении терапии и профилактики витамин D-дефицитных состояний. Также следует отметить, что его прием в терапевтических дозировках не вызывает гиперкальциемии, что позволяет рекомендовать использование колекальциферола для коррекции статуса витамина D, в т. ч. и у женщин репродуктивного возраста.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bischoff-Ferrari HA, Burckhardt P, Quack-Loetscher K, Gerber B, l'Allemand D, Laimbacher J, Bachmann M, Rizzoli R. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012. <http://www.iccid.org/p142000804.html>.
2. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., Цветкова Е.В., Тодиева А.М., Беляева О.Д., Михеева Е.П., Глоба П.Ю., Андреева А.Т., Белецкая И.С., Омелчук Н.В., Фулонова Л.С., Шляхто Е.В. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. *Остеопороз и остеопатии*, 2013, 3: 3-7. / Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, Tsvetkova EV, Todieva AM, Belyaeva OD, Mikheeva EP, Globa P.Yu, Andreeva AT, Beletskaya IS, Omelchuk NV, Fulonova LS, Shlyakhto EV. The prevalence of vitamin D deficiency in the North-West region of Russia among St. Petersburg and Petrozavodsk residents. *Osteoporoz i Osteopatii*, 2013, 3: 3-7.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930.
4. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinol*, 2000, 141: 1317-1324.
5. Castro LC. The vitamin D endocrine system. *Arg Bras Endocrinol Metabol*, 2011, 55(8): 566-575.
6. Дедов И.И., Ильниченко И.А. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. М., 2015. 75 с. / Dedov II, Il'nicenko IA. Clinical guidelines on vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. M., 2015. 75 p.
7. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological Reviews*, 1998, 78: 1193-1231.
8. Jenster G, Spencer TE, Burcin MM, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Steroid receptor induction of gene transcription: a two-step model. *PNAS*, 1997, 94: 7879-7884.
9. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161: 575-582.
10. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews*, 2008, 29: 720-726.
11. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
12. Blomberg JM, Dissing S. Non-genomic effects of vitamin D in human spermatozoa. *Steroids*, 2012, 77(10): 903-909.
13. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2: 76-89.
14. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм*, 2012, 2: 33-42. / Pleshcheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D and metabolism: facts, myths and prejudices. *Ozhirenie i Metabolizm*, 2012, 2: 33-42.


[www.remedium-journal.ru](http://www.remedium-journal.ru)

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)