

# ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

## ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА Д – БЕСПЛОДИЕ, КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА Д

**Цель исследования.** Изучить эффективность применения препаратов витамина D на этапе планирования беременности у женщин с бесплодием различной этиологии по данным отечественной и зарубежной литературы.

**Материал и методы.** По ключевым словам «витамин D», «бесплодие», «прегравидарная подготовка» нами проведен поиск литературных источников в отечественных и зарубежных базах данных: Elibrary, Medline/PubMed, Embase, CINAHL. Отобрано 23 источника.

**Результаты исследования.** Витамин D играет важную роль в регуляции менструального цикла и поддержании репродуктивного здоровья женщины. Распространенность дефицита витамина D среди женщин с бесплодием различной этиологии достигает 69%. Необходимым является достижение адекватного уровня витамина D в организме женщины и проведение профилактики его дефицита.

**Заключение.** Всем женщинам с бесплодием на этапе подготовки к беременности рекомендуется проведение оценки достаточности витамина D путем определения 25(OH)D в сыворотке крови и коррекция его дефицита до достижения уровней 25(OH)D более 30 нг/мл.

**Ключевые слова:** витамин D, бесплодие, прегравидарная подготовка.

O.I. YAZYKOVA, E.G. KHILKEVICH, MD, Prof.

Academician Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow

PREGNANCY PLANNING. VITAMIN D DEFICIT – INFERTILITY, CORRECTION OF VITAMIN D DEFICIT

**Study objective.** To study the efficacy of the drugs vitamin D at the stage of planning of pregnancy in women with infertility of various etiologies, according to domestic and foreign literature.

**Materials and methods.** We conducted a search of the literature sources by the keywords “vitamin D”, “infertility”, “pregnand preparation” in domestic and foreign databases: elibrary, Medline/PubMed, Embase, CINAHL. 23 sources were selected.

**Study results.** Vitamin D plays an important role in the regulation of the menstrual cycle and the reproductive health of women. The prevalence of vitamin D deficiency among women with infertility of various etiologies reaches 69%. It is vital to achieve an adequate level of vitamin D in a woman's body and to prevent its deficiency.

**Conclusion.** For all women with infertility at the stage of preparation it is recommended to conduct assessment of adequacy of vitamin D by determination of 25(OH)D in serum and correction of its deficit to achieve levels of 25(OH)D more than 30 ng/ml.

**Keywords:** vitamin D, infertility, pregravid preparation.

В последнее время в отечественной и зарубежной литературе значительное внимание уделяется изучению распространенности недостаточности и дефицита витамина D в популяции. Связано это прежде всего с расширением знаний и представлений о функциях витамина D в организме, и в частности его влиянии на репродуктивное здоровье женщины. Известно, что, помимо общеизвестного участия витамина D в фосфорно-кальциевом обмене и поддержании минерального гомеостаза, он играет важную роль в таких биологических процессах, как клеточный рост и дифференцировка. Кроме того, некоторые данные свидетельствуют о его участии в развитии аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности и малигнизации [1, 2].

Основная часть витамина D<sub>3</sub> синтезируется в коже человека под воздействием ультрафиолетовых В-лучей солнечного света из 7-дегидрохолестерола, оставшаяся часть поступает в организм с продуктами животного происхождения (рыбий жир, яйца, молоко). Для превращения в биологически активную форму (1,25 – дигидроксивитамин D [1,25(OH)2D], или кальцитриол) витамин D подвергается воздействию нескольких ферментов в организме: на первом этапе – это 25-гидроксилаза в печени, на втором – 1α-гидроксилаза (CYP27B1) в почках [3].

Для оценки насыщенности организма витамином D используют определение концентрации в плазме крови его промежуточного метаболита – 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]. Наиболее точно это позволяет сделать метод тандемной хроматометрии. Так, одни авторы при 25(OH)D менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) определяют дефицит, при 25(OH)D от 21 до 29 нг/мл (51–74 нмоль/л) – недостаточность, а оптимальный уровень 25(OH)D составляет, таким образом, более 30 нг/мл (75 нмоль/л) [4–6]. Другие же авторы говорят о дефиците витамина D при уровне сывороточного 25(OH)D < 9 нг/мл, а при уровне 25(OH)D от 10 до 30 нг/мл – о его недостаточности [7, 8].

Наличие рецепторов к витамину D (vitamin D receptor, VDR) в органах, относящихся к репродуктивной системе, таких как матка, яичники, гипофиз, а также плацента, подтверждает особое влияние витамина на фертильность женщины [9]. Исследователями показано влияние витамина D на регуляцию менструального цикла, а именно его участие в созревании фолликулов, овуляции и формировании желтого тела [10]. Кроме того, связывание активных форм витамина D с рецепторами влияет на экспрессию гена CYP19, который кодирует ароматазу – основной фермент, участвующий в синтезе эстрогенов [11].

По данным авторов, распространенность дефицита витамина D [25(OH)D <10 нг/мл] среди пациентов с гипогонадизмом достигает 85%. По результатам исследований терапия, направленная на устранение дефицита, способствует значительному улучшению гормонального фона, а также самочувствия пациентов [12].

Среди женщин, проходящих лечение по поводу бесплодия, распространенность дефицита витамина D достигает 69% [6, 13]. Также отмечено, что у женщин с бесплодием различной этиологии значительно чаще встречается дефицит витамина D в сравнении с беременными женщинами (59 и 40% соответственно;  $p < 0,01$ ) [14].

В настоящее время известно, что кальцитриол оказывает значительное влияние на процесс нидации плодного яйца путем регуляции экспрессии генов, отвечающих за процесс имплантации. Клетки децидуальной оболочки и плаценты в течение всего периода гестации синтезируют активную форму витамина D, который, в свою очередь, играет важную роль в формировании уникального иммунного ответа, направленного на сохранение беременности [15].

Дефицит витамина D среди женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) достигает 85% [16]. Доказано, что недостаточность витамина D играет важную роль в развитии инсулинорезистентности как одного из звеньев патогенеза СПКЯ [17]. По данным зарубежных авторов, применение метформина в комбинации с витамином D и Ca в течение 6 месяцев способствует нормализации менструального цикла и фолликулогенеза, а также снижению массы тела и симптомов, связанных с гиперандрогенией у женщин с СПКЯ [18]. По данным других авторов, дотация витамина D в комбинации с Ca приводит к значительному снижению тестостерона и андростендиона в плазме крови у женщин с СПКЯ [19].

Значительное количество исследований посвящено изучению эффективности применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) среди женщин с достаточным уровнем витамина D и его дефицитом. Результаты исследований показали, что женщины с уровнем 25(OH)D >20 нг/мл значительно чаще имеют благоприятный исход в циклах экстракорпорального оплодотворения по сравнению с теми, у кого отмечается его дефицит [20, 21]. Авторы отмечают, что женщины с уровнем 25(OH)D >30 нг/мл имеют наиболее высокую частоту наступления беременности [21].

Отечественные авторы особо подчеркивают прямую связь достаточного уровня витамина D с увеличением эффективности в программах ВРТ. Частота наступления клинической беременности в циклах без стимуляции суперовуляции с переносом криоконсервированных/размороженных эмбрионов у женщин с 25(OH)D >30 нг/мл на 35,4% выше, чем у пациенток с 25(OH)D <10 нг/мл [8].

Кроме того, по данным A. Paffoni et al., дефицит витамина D ассоциирован с развитием лейомиомы матки. Однако требуются дальнейшие исследования для определения эффективности применения препаратов витамина D в составе комплексной терапии пациенток с миомой матки [22].

Таким образом, всем женщинам с бесплодием на этапе подготовки к беременности рекомендуется проведение оценки уровня витамина D путем определения 25(OH)D в сыворотке крови и коррекция его дефицита до достижения уровней 25(OH)D более 30 нг/мл.

Авторы рекомендуют следующий режим применения витамина D у женщин с бесплодием. В течение первых 2–3 месяцев терапии показан прием холекальциферола в дозах 6000–8000 МЕ/сут (в ряде случаев до 12 000 МЕ/сут), после чего используется поддерживающая доза в 3000–6000 МЕ/сут (6–12 месяцев) под контролем 25(OH)D в сыворотке крови [23].



## ЛИТЕРАТУРА

1. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(5): 1535-1541.
2. Pérez-López FR, Chedraui P, Fernández-Alonso AM. Vitamin D and aging: Beyond calcium and bone metabolism. *Maturitas*, 2011, 69: 27-36.
3. Alpert PT, Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol. Res. Nurs.*, 2007, 9(2): 117-29.
4. Holick MF, Binkley NC, a Bischoff-Ferrari H, Gordon CM, a Hanley D, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96(7): 1911-30.
5. Калининко С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. *Проблемы репродукции*, 2016, 4: 28-36.
6. Dressler N, Chandra A, Aguirre Davila L, Spinelli LM, Schippert C, von Versen-Höyneck F. BMI and season are associated with vitamin D deficiency in women with impaired fertility: a two-centre analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2016, 293(4): 907-914.
7. Deressa E, Wammer AC, Falch JA, Jahnsen J. Bone metabolism in patients with newly diagnosed caeliac disease. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*, 2006, 126: 0807-7096 (Electronic), : 1201-1204.
8. Наими З.М.С., Калинина Е.А., Донников А.Е. Ассоциация уровня витамина D в крови с исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*, 2016, 8: 93-98.
9. Grundmann M, Von Versen-Höyneck F. Vitamin D – roles in women's reproductive health? *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2011, 25(9): 1-12.
10. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: A systematic review. *Fertil. Steril.*, 2014, 102(2): 460-468.
11. 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. *Endocrinology*, vol. 141, no. 4, : 1317-1324, 2000.
12. Надь Ю.Г. Клиническое значение применения витамина D при гипогонадизме. *Научный альманах*, 2015, 10(8): 601-603.
13. Pagliardini L, Viganò P, Molgora M, Persico P, Salonia A, Vailati SH, Paffoni A, Somigliana E, Papaleo E, Candiani M. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. *Nutrients*, 2015, 7(12): 9972-84.
14. Al-Jaroudi D, Al-Banyan N, Aljohani NJ, Kaddour O, Al-Tannir M. Vitamin D deficiency among subfertile women: case-control study. *Gynecol. Endocrinol.*, 2016, 32(4): 272-5.
15. Viganò P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, Panina-Bordignon P, Besozzi M, Di Blasio AM. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *J. Mol. Endocrinol.*, 2006, 36(3): 415-424.
16. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2012, 77(3): 343-350.
17. Patra SK, Nasrat H, Goswami B, Jain A. Vitamin D as a predictor of insulin resistance in Polycystic Ovarian Syndrome. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, 2012, 6(3): 146-149.
18. ehghani Firoozabadi RD, Afatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, Mohammad Taheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement. Ther. Clin. Pract.*, 2012, 18(2): 85-88.
19. Pal L, Berry A, Coraluzzi L, Kustan E, Danton C, Shaw J, Taylor H. Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.*, 2012, 28(12): 965-8.
20. Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, Schietecatte J, Van Landuyt L, Camus M, Smits J, Tournaye H. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/CSI. *Hum. Reprod.*, 2014, 29(9): 2032-2040.
21. Paffoni A, Ferrari S, Viganò P, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, Tirelli A, Fedele L, Somigliana E. Vitamin D deficiency and infertility: Insights from in vitro fertilization cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, 99(11): E2372-E2376.
22. Paffoni A, Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, Fedele L. Vitamin D Status in Women With Uterine Leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2013 Aug, 98(8): 1374-8.
23. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Рудаков Н.В. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *РМЖ*, 2014, 1: 27-34.