



А.В. Соловьёва, Д.В. Яцышина

Когда баланс близок к нулю

Назначение витамина D
гинекологическим пациенткам: кому,
зачем и сколько?

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

StatusPraesens
profmedia

2022

А.В. Соловьёва, Д.В. Яцышина

Когда баланс близок к нулю

Назначение витамина D
гинекологическим пациенткам: кому,
зачем и сколько?

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

Москва

StatusPraesens
profmedia

2022

УДК 618.2
ББК 57.16
С60

Авторы:

Соловьёва Алина Викторовна, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО Медицинского института РУДН;
Яцьшина Дарья Владимировна, StatusPraesens (Москва).

С60 Когда баланс близок к нулю. Назначение витамина D гинекологическим пациенткам: кому, зачем и сколько? : Информационный бюллетень / А.В. Соловьёва, Д.В. Яцьшина. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2022. — 20 с.

ISBN 978-5-907218-53-6

Витамин D принимает участие во множестве биохимических процессов и обуславливает широкий спектр эффектов в организме человека за счёт взаимодействия со специфическими рецепторами в тканях-мишенях. Именно поэтому без восполнения его концентрации до нормальных значений (не менее 30 нг/мл) корригирование большинства патологических состояний, в том числе гинекологических, труднодостижимо.

Влияние колекальциферола на функции органов и систем выходит далеко за рамки широко «витаминного» воздействия. В этой связи исследователи всё чаще называют его «D-гормоном». Выявление групп риска его недостаточности/дефицита, направление на анализ крови и назначение адекватной терапии с учётом актуальных протоколов и стандартов клинически значимы для акушера-гинеколога. Коррекция D-статуса позволяет улучшить состояния женщин при многих заболеваниях репродуктивной системы и даже уменьшить риски гестационных осложнений.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов женских консультаций, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 618.2

ББК 57.16

ISBN 978-5-907218-53-6

© Соловьёва А.В., Яцьшина Д.В., 2022

© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2022

Многие специалисты убеждены, что витамины — вспомогательные назначения. Во-первых, их вполне можно получить из пищи (в разных количествах), поэтому они не требуют строго обязательной медикаментозной поддержки. Во-вторых, даже если нехватка случится, она **вряд ли** приведёт к катастрофическим последствиям.

Тем не менее исследования последних лет показали любопытную связь между недостаточным уровнем витамина D и выраженностью патологических процессов, лечение которых находится в **непосредственной компетенции** женских врачей. При банальной нехватке микронутриента под угрозой срыва может находиться возможность беременности, в том числе с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), рождение здорового ребёнка в срок, а также эффективность лечебных мероприятий при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и эндометриозе.

Впрочем, **ошибочно** думать о витамине D как об универсальном средстве и возносить до **«панацеи от всех болезней»**. Достаточно трезво оценить его возможности и разобраться, в каких ситуациях акушеру-гинекологу **действительно будет полезно** подумать о назначении микронутриента.

Тема витамина D уже несколько десятилетий достаточно популярна в исследовательской деятельности, в последнее время интерес к ней дополнительно усилила коронавирусная пандемия. К настоящему времени в **крупнейшем медицинском агрегаторе PubMed** доступно к ознакомлению около 100 тыс. научных публикаций при соответствующем «микронутриентном» запросе.

Любопытно, что если «закрыть глаза» на единицы измерения, то упомянутое число символично совпадает **со 100-летним юбилеем** «солнечного гормона». В 1922 году благодаря исследованиям Элмера Макколлума (Elmer McCollum) витамин D стал четвёртым в списке открытых с начала XX века микронутриентов (после витаминов А, В и С)¹. За столь долгий (вековой!) период изучения удалось **безоговорочно доказать** важность поддержания адекватного уровня витамина D в организме — недостаточное количество ассоциировано **с целым комплексом нарушений**. Однако при этом не удалось до конца убедить большинство клиницистов в том, что к дефициту этого вещества в любом возрасте следует относиться именно как к болезни — грамотно устанавливать диагноз и **назначать необходимую терапию**.

[При нехватке витамина D под угрозой срыва может находиться возможность беременности, в том числе с применением вспомогательных репродуктивных технологий, рождение здорового ребёнка в срок, а также эффективность лечебных мероприятий при СПКЯ и эндометриозе.]

Приоткрывая завесу

Проект клинических рекомендаций по дефициту витамина D находится сейчас на утверждении в Минздраве РФ. В нём **актуализирована вся информация** по диагностике и лечению этого состояния. Поскольку в списке целевой аудитории указаны **акушеры-гинекологи**, то уместно предварительно осветить **практические моменты** этого документа.



Для того чтобы ознакомиться с проектом клинических рекомендаций по дефициту витамина D, отсканируйте QR-код с помощью камеры телефона.

Основная идеология грядущего документа полностью **соответствует современной парадигме**, принятой практически во всём мире: **дефицит** витамина D диагностируют при концентрации кальцидиола ($25[\text{OH}]\text{D}$) в крови менее 20 нг/мл (50 нмоль/л), а **недостаточность** — при значении показателя от 20 до 29 нг/мл включительно (50–75 нмоль/л)². Дополнительно разработчики выделяют **тяжёлый дефицит** витамина D, для которого характерны крайне низкие значения кальцидиола в крови — менее 10 нг/мл (25 нмоль/л).

При выявлении соответствующих отклонений концентрации кальцидиола в крови пациента от референсных значений устанавливают **соответствующий диагноз**, а для его кодирования используют шифры действующей на территории РФ Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра.

- E55 Недостаточность витамина D.
- E55.9 Недостаточность витамина D неуточнённая.

Как видно, в МКБ-10 **не предусмотрены** отдельные шифры для недостаточности и дефицита, поэтому стратификация пациентов на соответствующие категории невозможна. Такая проблема существует не только в нашей стране. За рубежом клиницисты и учёные также сталкиваются с **неточностью кодирования**, которая обуславливает погрешность статистических показателей³. Возможно, эти вопросы будут впоследствии решены. Однако в англоязычной версии новой классификации — МКБ-11 — разграничений на отдельные шифры также пока нет⁴.

Адекватным признают уровень кальцидиола 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), а **целевым** — 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л). Причина такой градации обусловлена несколькими нюансами, прежде всего — безопасностью: риски гиперкальциемии существенно возрастают при концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ **более 100 нг/мл**.

Впрочем, в естественных условиях даже при круглогодичной инсоляции **лишь у некоторых людей** выявляют содержание кальцидиола в крови более 60 нг/мл. При этом достоверных доказательств, свидетельствующих в пользу какого-либо положительного влияния такой обеспеченности, нет. В этой связи отечественные эксперты **не рекомендуют** ставить перед собой цель преодолеть порог сывороточной концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в 60 нг/мл в **рамках лекарственной коррекции дефицитного состояния**.

Клинический случай №1

Пациентка 27 лет обратилась к акушеру-гинекологу с жалобами на нерегулярный менструальный цикл и избыток массы тела.

Менархе в 15 лет, менструации регулярные, умеренные, периодически болезненные. После отмечает прогрессивное нарастание массы тела. В течение последнего года — нарушения менструального цикла (задержки по 1,5–2 мес).

Индекс массы тела (ИМТ) 37 кг/м². В настоящее время пациентка находится на стадии снижения веса с помощью терапевтической модификации образа жизни. Консультируется с диетологом и психологом. При обследовании выявлено нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия.

Акушер-гинеколог дополнил обследование. По его результатам гормональных нарушений не выявили, однако верифицировали низкую концентрацию 25(ОН)D — 18 нг/мл. Для лечения дефицита витамина D врач назначил колекальциферол («Фортедетрим») 20 тыс. МЕ в сутки на 2 мес.

При повторном осмотре через 2 мес: масса тела снизилась на 7 кг; по завершении «периода высоких доз» приём колекальциферола уменьшили до 4 тыс. МЕ в сутки.

Спустя 6 мес: пациентка потеряла в весе 12 кг (ИМТ 32 кг/м²). Последние 3 мес менструальный цикл регулярный. При повторном обследовании уровень 25(ОН)D составил 32 нг/мл. Решено продолжить приём препарата в поддерживающей дозе (4 тыс. МЕ в сутки) ещё на 6 мес.

Кому же следует определять уровень 25(ОН)D? Нехватка витамина D протекает практически бессимптомно или же проявляется неспецифическими нарушениями: мышечными болями и слабостью, снижением физических возможностей и склонностью к падениям. В этой связи актуален вопрос скрининга: назначить обследование важно, если пациентка находится в **группе риска** дефицитного состояния (табл. 1).

Медикаментозное лечение недостаточности и дефицита подразумевает использование **препаратов** витамина D₃ (колекальциферол*). Схема разделена на **два этапа**: назначение **лекарственного средства** в насыщающей (лечебной) дозе, а затем переход к поддерживающей терапии.

- При **дефиците** курсовая насыщающая доза составляет 400 тыс. МЕ.
- При **недостаточности** витамина D она вдвое меньше — 200 тыс. МЕ.

При этом у врача и пациентки есть «свобода действий». Строго говоря, **нет единственного правильного** режима назначений. В проекте указано несколько вариантов, как можно «обыграть» представленные выше дозы.

Например, если удобен ежедневный приём, для борьбы с дефицитом и недостаточностью следует рекомендовать **6–8 тыс. МЕ** колекальциферола в сутки (на протяжении 8 или 4 нед соответственно). В ситуации, когда женщина может нарушить

* Говоря о витамине D, как о лекарственном препарате, применяют термин «колекальциферол» — транслитерацию латинского *colecalfiferol* из анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ)⁵.

Таблица 1. Группы риска дефицита витамина D

Критерий включения	Комментарии
Беременность, кормление грудью	При наличии факторов риска (указанных ниже в этой же таблице) или при отказе от приёма препаратов в профилактических дозах
Ожирение	ИМТ 30 кг/м ² и более
Тёмный оттенок кожи	Пациентки африканского, латиноамериканского или азиатского происхождения
Приём лекарственных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> • Глюкокортикоиды • Противогрибковые средства • Орлистат • Антиретровирусные препараты • Противозипелитические средства • Холестирамин
Возраст (старше 60 лет)	Наличие падений в анамнезе или переломов вследствие минимальной травмы (низкоэнергетические переломы)
Нарушения архитектоники костной ткани	<ul style="list-style-type: none"> • Рахит • Остеомаляция • Остеопороз
Синдром мальабсорбции	<ul style="list-style-type: none"> • Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) • Целиакия • Муковисцидоз • Пациентки после бариатрических операций • Радиационный энтерит
Заболевания околощитовидных желёз	Гиперпаратиреоз
Хроническая болезнь почек	Падение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин
Печёночная недостаточность	Стадии II–IV заболевания
Гранулематозные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Саркоидоз • Туберкулёз • Гистоплазмоз • Бериллиоз • Кокцидиомикоз
Лимфопролиферативные заболевания	Лимфомы

схему по причине элементарной забывчивости или этот вариант ей просто неудобен, можно прибегнуть к еженедельной (по 50 тыс. МЕ) или ежемесячной дотации (по 200 тыс. МЕ). Все перечисленные схемы назначений эффективны, а при выборе следует ориентироваться на **предпочтения пациентки**.

По истечении «периода высоких доз» приступают к поддерживающей терапии. Для этого назначают витамин D в количестве 1–2 тыс. МЕ внутрь **ежедневно** или 6–14 тыс. МЕ **еженедельно**. Продолжительность второго этапа до конца не определена. Однако, ссылаясь на результаты метаанализа, эксперты отмечают: ежедневный приём 2 тыс. МЕ в течение 5 лет **безопасен**⁶.

[Нехватка витамина D протекает практически бессимптомно или же проявляется неспецифическими нарушениями: мышечными болями, снижением физических возможностей и склонностью к падениям. В этой связи актуален вопрос скрининга: назначить обследование важно, если пациентка находится в группе риска дефицитного состояния.]

Что же касается **повторного обследования**, то целесообразно прибегнуть к нему только **спустя 6 мес терапии**. Однако при наличии тяжёлого дефицита витамина D или факторов, которые ассоциированы с этим состоянием (синдром мальабсорбции, морбидное ожирение, приём лекарственных препаратов, влияющих на обмен витамина D), определить уровень 25(ОН)D **необходимо раньше** — уже через 8–12 нед после начала лечения.

Важно отметить, что в проекте документа **отдельными пунктами** выделена лечебная работа с несколькими категориями пациенток (при наличии различных заболеваний и состояний). Для акушеров-гинекологов прежде всего актуален **период гестации**. Для терапии недостаточности и дефицита в I триместре следует назначать **не более 4 тыс. МЕ** витамина D в сутки, а далее — прибегать к стандартным схемам (6–8 тыс. МЕ в сутки).

Для коррекции нехватки витамина D у пациенток с **ожирением** (вне периода гестации) дозу препарата увеличивают в 2–3 раза. Таким образом, для лечения дефицита необходимо назначить от 800 тыс. до 1,2 млн МЕ, а недостаточности — 400–600 тыс. МЕ (с последующим переходом на поддерживающие 3–6 тыс. МЕ в сутки). При перерасчёте на ежедневную дотацию количество витамина D в таких ситуациях варьирует от 14 до 21 тыс. МЕ.

Погрешность измерений

Хотя большинство исследователей бьют тревогу по поводу **глобального дефицита** или недостаточности витамина D, данные по распространённости этих состояний сильно разнятся. И дело не только в особенностях кодирования по МКБ-10 или МКБ-11, характеристиках исследуемой популяции и временных рамках обследования (возраст, раса, наличие хронических заболеваний, время года, география проживания исследуемой когорты и др.), но и **технических нюансах**. Существует

От востока до запада — в пределах одной страны

Оценке уровней 25(OH)D в России посвящено большое количество исследований, однако они нередко носят разрозненный и неоднородный характер. Задавшись целью проанализировать распространённость дефицита и недостаточности витамина D у взрослых из разных уголков нашей страны, в 2020 году группа учёных инициировала двухэтапную научную работу.

В неинтервенционное многоцентровое исследование включили 996 добровольцев от 18 до 50 лет (женщины — 54%, вне периода гестации и не кормящие). Они представляли 10 регионов РФ. Участники не принимали какие-либо препараты или биологически активные добавки с витамином D и **не страдали** синдромом мальабсорбции. Обследование проводили весной и осенью (первый и второй этапы соответственно). Все биологические образцы изучали в одной лабораторной сети с применением хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах.

Что в результате? **Только 28%** имели адекватный уровень 25(OH)D. Среди тех, кто не вошёл в эту группу, **большинство страдали от дефицита** (39%; концентрация 25[OH]D менее 20 нг/мл), а чуть более трети — от недостаточности (33%; значение 25[OH]D 20–29 нг/мл).

Выраженная нехватка микронутриента наиболее распространена в Кызыле (Республика Тыва): у 67% выявили концентрацию 25(OH)D менее 20 нг/мл. Жители Дальнего Востока оказались «более благополучными» по обеспеченности среди всех регионов: дефицит витамина D верифицировали у 22% участников из Владивостока. В **солнечном** Ростове-на-Дону количество таких составило чуть более 40%.

Статистически значимыми оказались различия в концентрации 25(OH)D в зависимости от времени года. Хотя осенью распространённость недостаточности или дефицита снизилась на 20% по сравнению с весной ($p < 0,00001$), она всё же оставалась достаточно высокой в целом. Более половины обследуемых (62%) имели гиповитаминоз D, несмотря на высокую инсоляцию в летние месяцы⁷.

большое количество методов для определения концентрации кальцитриола. Однако, к сожалению, используемые в лабораториях тест-системы не стандартизированы повсеместно.

Отсутствие единых подходов отражается на статистических данных. Так, после калибровки результатов лабораторной диагностики в нескольких немецких исследованиях распространённость дефицита витамина D снизилась на 8–18%⁸, в других — выросла почти на 30%. В Ирландии также получили схожий эффект: при повторном анализе тех же образцов **стандартизированными тест-системами** частота дефицита изменилась двукратно — с 6,6 до 12,3%⁹. В Канаде эти показатели увеличились с 29 до 38%¹⁰.

Для оценки D-статуса идеальна высокоэффективная жидкостная хроматография в тандеме с масс-спектрометрией¹¹. Если такой подход недоступен (что часто наблюдают в рутинной практике), то отслеживать значение показателя в динамике следует **в одной и той же лаборатории** (например, сравнивать до и после лечения). Это поможет свести к минимуму риски разброса результатов у конкретных пациентов из-за «технических причин».

Почему возникает витаминный голод?

По прошествии века несколько не изменились причины дефицита витамина D. Всё так же основную роль играют низкое поступление этого вещества в составе пищи и недостаточная инсоляция.

Алиментарный путь поступления обеспечивает лишь крайне небольшую долю ежедневной потребности в витамине D: содержание вещества **крайне мало** в доступных продуктах питания, а программы фортификации в нашей стране не внедрены, в отличие от США, Канады и Финляндии¹² (хотя и в этих государствах обогащение полностью не искореняет проблему нехватки микронутриента). Лидеры по «насыщенности» витамина D — рыба жирных сортов и масло печени трески, другие источники в этом плане существенно беднее (табл. 2).

Таблица 2. Пищевые источники витамина D¹³⁻¹⁵

Пищевые источники	Содержание витамина D, МЕ в определённом количестве продукта	Суточное количество продукта, необходимое для профилактики нехватки витамина D*
Масло печени трески	400–1000 (чайная ложка)	Чайная ложка
Дикий лосось	600–1000 (100 г)	100 г
Лосось, выращенный в искусственных условиях	100–250 (100 г)	400 г
Сардины консервированные	300 (100 г)	330 г
Скумбрия консервированная	350 (100 г)	280 г
Тунец консервированный	236 (100 г)	420 г
Молоко разной степени жирности	14–45 (100 мл)	2,2 л
Ячный желток	20 (цельный желток)	50 желтков
Сыр	200 (100 г)	500 г

* Для профилактики взрослым необходимо ежедневное поступление 800–1000 МЕ. Расчёт проведён для 1000 МЕ при условии максимального содержания витамина D в продукте.

Уповать на солнечную энергию также не сто́ит. Зона проживания россиян расположена выше 35-й параллели*, и даже в южных регионах под влиянием ультрафиолетовых волн адекватная конверсия витамина D происходит **только в летние месяцы** (июнь, июль). Для этой цели человеку со светлой кожей необходимо побыть на солнце около 30 мин в период с 11 до 15 ч. Однако в это время большинство взрослых, как правило, находится на рабочих местах — в закрытых от солнца помещениях. Кроме того, в отпуске многие стараются и вовсе **избежать полуденного зноя**, чтобы предупредить солнечные ожоги, ассоциированный с ними дискомфорт и снизить риски рака кожи.

Модифицируемый фактор

Ожирение. При ведении пациенток с ожирением следует иметь в виду, что помимо низкого содержания микронутриента в пище и неадекватной инсоляции присоединяется ещё одна причина дефицита: жировая ткань кумулирует витамин D, тем самым снижая его уровень в сыворотке крови и доступность для метаболических реакций.

Высокий индекс массы тела сопряжён с **более низким D-статусом**, а происходящие при этом патологические процессы замыкаются в порочный круг. Увеличение количества адипоцитов обуславливает нехватку витамина D, а низкая концентрация последнего служит фактором риска ожирения (при недостаточном уровне нарушены процессы липолиза).

Со снижением концентрации 25(OH)D ассоциированы и некоторые другие заболевания, лечение которых находится в **прямой компетенции** акушера-гинеколога. Идёт ли речь об амбулаторной работе или стационарном этапе — женщины с нехваткой витамина D встречаются **на любом уровне** оказания медицинской помощи. В рутинных нарушениях менструального цикла, акне и гирсутизме, бесплодии — помимо вероятного разлада гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений можно проследить и «D-гормональный след». И если не в качестве первопричины, то в виде значимого **отягощающего фактора**.

СПКЯ. Как уже было отмечено, «под влиянием» витамина D находится большое количество генов. В это число попадают и те, которые чрезвычайно важны для углеводного, липидного обменов и каскада воспаления. У женщин с СПКЯ низкий уровень кальдидиола ассоциирован с инсулинорезистентностью, ожирением, ростом концентрации С-реактивного белка и липопротеинов низкой плотности¹⁶. Много ли пациенток с СПКЯ страдают и от дефицита витамина D? **Около 67–85%**¹⁷.

Коррекция D-статуса в этой ситуации необходима, и дело не только в индукции благоприятных метаболических изменений. Использование витамина D способствует улучшению регуляции менструального цикла и увеличению числа доминантных фолликулов (ОШ 2,34; 95% ДИ 1,39–3,92)¹⁸. Кроме того, у пациенток с СПКЯ при дотации микронутриента статистически значимы и отличия в уровне тестостерона, а также выраженности гирсутизма по сравнению с плацебо^{19,20}.

* От экватора до 35-й параллели благодаря углу наклона солнечных лучей возможен круглогодичный синтез витамина D в коже²¹.

Эндометриоз. Какие факты следует иметь в виду при ведении пациенток с этим заболеванием? Поскольку витамин D — эффективный модулятор деятельности иммунцитов и воспалительных реакций, то вполне ожидаемо снижение концентрации инфламаторных факторов при воздействии его активных метаболитов. Так, в условиях *in vitro* после обработки эндометриоидных клеток кальцитриолом значительно снизилась продукция матриксных металлопротеиназ, простагландинов и интерлейкина-8, а также уменьшилась пролиферативная активность²².

С практической точки зрения важно обсудить влияние витамина D на тазовую боль — один из основных симптомов, который беспокоит пациенток с эндометриозом. В этой связи показательны итоги рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Получавшие витамин D участницы (100 тыс. МЕ в мес на протяжении 12 нед) отметили **значительное уменьшение алгии** ($p=0,03$), при этом уровень кальцидиола в крови увеличился почти на 10 пунктов: перед дотацией показатель составлял в среднем $24,7 \pm 7,6$, а по прошествии 3 мес терапии — $36,8 \pm 8,1$ нг/мл²³.

Генеральная линия

Поступает ли витамин D в составе пищи или синтезируется в коже — **он изначально не активен**. Для реализации многочисленных эффектов в организме ему необходимо пройти два последовательных этапа гидроксирования. Биологическая суть первого — образование кальцидиола ($25[\text{OH}]\text{D}$), который обладает большим сродством к белку-переносчику и служит субстратом для последующих реакций; в рамках второго происходит превращение кальцидиола в кальцитриол ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}$). Именно он и взаимодействует со специфическими рецепторами (vitamin D receptor, VDR).

Превращение кальцидиола в кальцитриол обеспечивает фермент 1α -гидроксилаза (или CYP27B1). Хотя этот фермент повсеместно присутствует в организме, главная сцена метаболического действия разворачивается в почечной ткани. Именно поэтому сывороточный уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ преимущественно зависит от ренальной CYP27B1. Регулятором активности последней служит паратиреоидный гормон, а в роли строжайшего ограничителя выступает непосредственно сам кальцитриол — его чрезмерная концентрация ингибирует действие фермента.

Соединяясь с ядерными рецепторами, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ опосредует активацию или подавление экспрессии различных генов. Это делает его схожим с **другими гормонами** — они влияют аналогичным образом на клетки-мишени.

Из всех эффектов D-гормона самый известный — поддержание минерального гомеостаза. Посредством связи с ядерными рецепторами кальцитриол модулирует активность белка мембранного кальциевого канала TRPV6 (обеспечивает абсорбцию Ca^{2+} в кишечнике), кальбиндина (ответствен за транспорт кальция внутрь клеток), остеокальцина (способствует минерализации костной ткани) и остеопонтинина (регулирует миграцию остеокластов).

Миома матки. Корректируя недостаточность или дефицит витамина D у женщин, акушеры-гинекологи теоретически могут повлиять на распространённость миомы. Об этом свидетельствуют результаты трёхлетнего наблюдения (США).

Суть научной работы была следующей: пациенткам, посещавшим медицинское учреждение, определяли уровень 25(OH)D и проводили сонографию органов малого таза. Проанализировав полученные результаты, авторы отметили, что риски миомы высоки при низких концентрациях кальцидиола (менее 20 нг/мл), а статистически значимо они уменьшаются по мере нормализации показателя. Так, у женщин с достаточным уровнем витамина D в крови (более 30 нг/мл) вероятность заболевания была на 32% ниже по сравнению с D-дефицитными пациентками³².

Дисменорея и предменструальный синдром нередко сопровождают овуляторные менструальные циклы. Возникновение этих состояний связывают, соответственно, с гиперпродукцией простагландинов и нарушением обмена нейромедиаторов. Наличие дефицита витамина D усугубляет проявления, а коррекция его уровня, в свою очередь, оказывает **существенное положительное действие**.

Впрочем, классическая «минеральная» функция — **далеко не единственная ценность** витамина D, как считали долгое время. Спектр его влияния достаточно широк, а дополнительные неклассические эффекты можно условно сгруппировать следующим образом²⁴:

- регуляция пролиферации и дифференцировки клеток;
- участие в гормональной секреции (ренин, инсулин, паратиреоидный гормон и др.);
- иммуномодулирующее действие.

Сейчас доподлинно известно, что рецепторы к 1,25(OH)₂D есть **во многих органах и тканях**. Связываясь с ними, кальцитриол модулирует активность **свыше тысячи генов** (всего в человеческом организме насчитывают порядка 22 тыс.), из них — только около 11 отвечают за фосфорно-кальциевый обмен^{25,26}.

Описана роль витамина D в модуляции экспрессии генов, ответственных за синтез ренина²⁷, **инсулина**, а также белков-регуляторов липопротеинов низкой плотности²⁸. Гены, экспрессию которых активируют метаболиты витамина D, обеспечивают также синтез **опухолевых супрессоров**. В этой связи становится понятно, почему нехватка «D-гормона» ассоциирована с онкологической трансформацией некоторых тканей (например, слизистой оболочки толстой кишки и эпителиальной выстилки протоков молочных желёз)^{29,30}.

Посредством связи с ядерными рецепторами активные формы витамина D индуцируют также выработку антимикробных пептидов, снижают уровни провоспалительных молекул, уменьшая риски аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз) и нарушений ЦНС. Вследствие дефицита витамина D образуется большое количество воспалительных субстанций и олигомеров β-амилоида в ЦНС. Как предполагают, они могут играть роль в развитии нейровоспаления, деменции, психозов, биполярных и обсессивно-компульсивных расстройств³¹.

Так, у иранских пациенток балльная оценка дисфорического предменструального расстройства снизилась на 18 пунктов по мере нормализации 25(ОН)D (до лечения уровень кальцидиола составил 21 ± 8 , а после — 40 ± 8 нг/мл). Такого эффекта удалось достичь при помощи назначения препаратов витамина D в дозе 100 тыс. МЕ в мес (суммарно 4 мес)³³. Результаты другой научной работы указывают на выраженное уменьшение дисменореи спустя 2 мес терапии D-дефицита (50 тыс. МЕ еженедельно, 8 нед)³⁴.

[Во время беременности витамин D необходим для нормального функционирования иммунной и нервной систем женщины. Его недостаток может привести к осложнениям и негативным последствиям для плода/ребёнка: низкой массе тела при рождении, гипокальциемии, рахиту, остеопении, нарушениям в работе сердечно-сосудистой системы.]

Бесплодие. Эта трагедия современности нередко обязывает акушеров-гинекологов направлять пациенток в клиники ВРТ. Тем не менее частоты имплантации, наступления клинических беременностей и рождение живых детей после использования протоколов оставляют желать лучшего, несмотря на совершенствование методов репродуктивной медицины.

Потенциальное влияние на имплантацию эмбрионов, полученных при ВРТ, и вынашивание беременности способен оказать витамин D. При его нормальной концентрации успешность экстракорпорального оплодотворения больше, чем при недостаточной обеспеченности ($52,5$ vs $34,7\%$, $p < 0,001$)³⁵. Авторы недавнего метаанализа (2018) также заключили, что у пациенток с неадекватным D-статусом вероятность наступления гестации и её благополучное завершение значительно снижены (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,9)³⁶.

Беременность. Важный аспект, без которого невозможна здоровая гестация, — иммунотолерантность. Этот защитный механизм препятствует отторжению матерью полуаллогенного эмбриона. Бластоциста, наполовину состоящая из отцовских генов, ведёт себя агрессивно в ходе имплантации. Логично предположить, что чужеродный «компонент» должен быть уничтожен иммунными клетками. Однако нейтралитет иммуноцитов позволяет клинической беременности **прогрессировать**.

Исследователи не исключают, что адекватность этого механизма во многом «поддерживает» витамин D — кальцитриол модулирует активность НК-лимфоцитов, дендритных клеток и макрофагов. Помимо того, связываясь с VDR, он влияет и на экспрессию гена *HOXA1* в стромальных клетках, что обеспечивает децидуализацию и восприимчивость слизистой оболочки к имплантации^{37,38}.

Необходимость **своевременного обеспечения** нормального D-статуса обозначена в методических рекомендациях Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) по прегравидарной подготовке (2020). Достаточное количество витамина D во время беременности необходимо для нормального функционирования иммунной и нервной систем женщины, а его дефицит/недостаток может привести к осложнениям гестации и негативным последствиям

для плода/ребёнка: низкой массе тела при рождении, гипокальциемии, рахиту, остеопении, нарушениям в работе сердечно-сосудистой системы³⁹.



Для того чтобы ознакомиться с клиническим протоколом MARS по прегравидарной подготовке, отсканируйте QR-код с помощью камеры телефона.

В пользу борьбы с дефицитом и недостаточностью витамина D свидетельствует и метаанализ, опубликованный в июле 2022 года: наличие этих состояний достоверно увеличивает риски **невынашивания беременности** (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,25–3,02)⁴⁰.

Постменопауза. Неадекватный статус витамина D существенно распространён у пациенток этой когорты: как минимум у **каждой третьей женщины** регистрируют снижение концентрации кальцидиола⁴¹. При этом негативное влияние D-дефицита накладывается на физиологическую гипострогению. Последняя сама по себе ведёт к усилению костного метаболизма, снижению минеральной плотности костной ткани, повышенному риску переломов⁴².

Медицинское значение такого суммарного воздействия огромно — в нашей стране 34% пациенток старше 50 лет страдают остеопорозом. Отметим, что

Клинический случай №2

Пациентка 46 лет обратилась с жалобами на боль внизу живота и в области поясницы выраженной интенсивности.

В анамнезе: 2 года назад выполнили гистерэктомию абдоминальным доступом с билатеральной оофорэктомией по поводу диффузной формы аденомиоза, эндометриoidных кист обоих яичников, хронической тазовой боли и неэффективности консервативной терапии.

После выписки тазовая боль сохранялась (в том числе на фоне приёма анальгетиков), женщина неоднократно обращалась к лечащему врачу. Пациентке провели диагностическую лапароскопию, визуализированные очаги гетеротопий коагулировали. При динамическом наблюдении по поводу продолжающейся алгезии на основании комплексного обследования установили наличие нейропатического компонента болевого синдрома. Дополнительно оценили уровень 25(ОН)D — 12 нг/мл. Сопутствующих факторов риска неадекватного D-статуса у пациентки не было, в том числе и ожирения.

Женщине назначили магнитотерапию и колекальциферол («Фортедетрим») 8 тыс. МЕ в день на 2 мес. Болевой синдром удалось уменьшить через 4 нед. Через 2 мес пациентка перешла на поддерживающую терапию колекальциферолом (10 тыс. МЕ в нед). Спустя 6 мес уровень 25(ОН)D — 34 нг/мл. Состояние удовлетворительное, боли выраженной интенсивности нет, продолжен приём препарата в прежней дозе.

назначение патогенетических средств для терапии остеопороза без предварительной коррекции уровня витамина D невозможно⁴³.

В современной литературе описана действенность витамина D в улучшении вагинального здоровья у пациенток в постменопаузе. Активные метаболиты модулируют дифференцировку и рост клеток слизистой оболочки, что способствует росту рН влагалищного содержимого и снижению сухости^{44,45}.

В зените славы

По данным Всероссийского центра изучения общественного мнения, в 2021 году витамин D лидировал среди всех микронутриентов по популярности. Это был **самый часто покупаемый** и принимаемый микронутриент: его приобрёл каждый четвёртый опрошенный россиянин⁴⁶. Однако при этом половина анкетированных сделала это, **не посоветовавшись** с врачом.

В отечественных реалиях свободной продаже подлежат биологически активные добавки (БАД), а также некоторые безрецептурные препараты витамина D. Существенный нюанс: **обычно** количество витамина D в БАД невелико — не более 50–100% от суточной потребности, поэтому эту группу средств используют для достижения суточной нормы потребления микронутриента⁴⁷.

Тем не менее всё же описаны и **курьёзные случаи** гипervитаминоза, возникшие на фоне их приёма⁴⁸. Как правило, это происходит при приобретении **незарегистрированных средств** (обход аптечной сети или законных мест торговли), а также **фальсифицированных** БАД. В такой ситуации нет никакой уверенности, что содержание действующего компонента в принимаемых таблетках или капсулах **соответствует описанию** на упаковке или в листке-вкладыше.

Так, описаны случаи передозировок пищевыми добавками, когда вместо обозначенных 200 МЕ в единице объёма в действительности содержание компонента было превышено **в 4 тыс. раз (!)** или вследствие производственных ошибок концентрация увеличилась тысячекратно⁴⁹.

Важно акцентировать внимание: при **выявлении дефицита и недостаточности** витамина D следует использовать только **лекарственные препараты**. Они проходят **регулярные проверки**: при регистрации и при выпуске каждой новой серии. Так, врач и пациентка могут быть уверены, что состав средства и содержание действующего вещества соответствуют заявленному в инструкции. Это позволит точно определить режим дотации колекальциферола с учётом его исходной концентрации в крови.

Например, в препарате «Фортдетрим» в одной капсуле — 4 тыс. или 10 тыс. МЕ колекальциферола. Это единственное лекарственное средство, содержащее высокие дозы витамина D, представленное на отечественном лекарственном рынке. Такое количество действующего вещества удобно дозировать в зависимости от клинической ситуации. Так, при необходимости приёма 8 тыс. МЕ в сутки следует принимать всего **2** капсулы.

Благодаря строгому содержанию колекальциферола риски гипervитаминоза при использовании лекарственного препарата сведены к минимуму. Важно разъяснить пациентке **правила приёма и длительность терапии** — при соблюдении предписанных назначений высокие дозы, применяемые для коррекции дефицита или недостаточности витамина D, безопасны.

На что опираться при ведении пациенток?

В зоне особого внимания каждого врача сегодня, конечно, **клинические рекомендации**. Касаемо темы витамина D отметим, что **общие положения**, регламентирующие назначение акушером-гинекологом обследования и при необходимости приёма препаратов витамина D, сформулированы в следующих гайдлайнах.

- «Нормальная беременность» (2020).
- «Ожирение» (2020).
- «Эндометриоз» (2020).
- «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» (2021).
- «Остеопороз» (2021).

Клинические рекомендации по многоплодию «перенаправляют» врача в гайдлайн по нормальной беременности.

Безусловно, доскональное изучение утверждённых рекомендаций должно стать **неотъемлемым элементом** повышения собственной квалификации — эти документы представляют собой **действительно важный аспект работы**. Однако в то же время протоколы лечения не предполагают превращение врача в робота. Гайдлайны — своего рода маршрут, который обозначен на карте ведения пациенток, однако какие остановки необходимо делать на пути — **решает доктор** в зависимости от клинических нюансов в каждом конкретном случае.

Кроме того, они разработаны и утверждены пока далеко **не по всем заболеваниям**. Врач выбирает тактику, руководствуясь дополнительными источниками: статьями, методическими рекомендациями, **проектами** клинических рекомендаций. Все они помогут обеспечить правовую защищённость врачей при предъявлении к ним претензий. Если дело доходит до суда, то эта инстанция, как правило, изучает **все имеющиеся доказательства**, а не один регламентирующий документ⁵⁰. Именно поэтому следует создавать у себя под рукой научный концентрат, на который можно сослаться для подтверждения правильности действий.



Благодаря открытиям последних лет стало понятно, что витамин D претендует **на исключительное** к себе отношение: его эффекты выходят далеко за рамки сугубо «витаминного» воздействия. В этой связи исследователи всё чаще называют его «D-гормоном».

Необходимость терапии дефицита или недостаточности клинически значима для акушера-гинеколога: коррекция D-статуса позволяет улучшить состояния женщин при многих гинекологических заболеваниях и, по всей видимости, уменьшить риски некоторых гестационных осложнений. **SP**

29. De La Puente-Yagüe M., Cuadrado-Cenzual M.A., Ciudad-Cabañas M.J. et al. Vitamin D: And its role in breast cancer // *Kaohsiung J. Med. Sci.* — 2018. — Vol. 34. — №8. — P. 423–427. [PMID: 30041759]
30. Ferrer-Mayorga G., Larriba M.J., Crespo P., Muñoz A. Mechanisms of action of vitamin D in colon cancer // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2019. — Vol. 185. — P. 1–6. [PMID: 29981368]
31. Marazziti D., Parra E., Palermo S. et al. Vitamin D: A pleiotropic hormone with possible psychotropic activities // *Curr. Med. Chem.* — 2021. — Vol. 28. — №19. — P. 3843–3864. [PMID: 33302828]
32. Baird D.D., Hill M.C., Schectman J.M., Hollis B.W. Vitamin D and the risk of uterine fibroids // *Epidemiology.* — 2013. — Vol. 24. — №3. — P. 447–453. [PMID: 23493030]
33. Heidari H., Amani R., Feizi A. et al. Vitamin D supplementation for premenstrual syndrome-related inflammation and antioxidant markers in students with vitamin D deficient: A randomized clinical trial // *Sci. Rep.* — 2019. — Vol. 9. — №1. — P. 14939. [PMID: 31624297]
34. Moini A., Ebrahimi T., Shirzad N. et al. The effect of vitamin D on primary dysmenorrhea with vitamin D deficiency: A randomized double-blind controlled clinical trial // *Gynecol. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 32. — №6. — P. 502–505. [PMID: 27147120]
35. Garbedian K., Boggild M., Moody J., Liu K.E. Effect of vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization // *CMAJ Open.* — 2013. — Vol. 1. — №2. — P. E77–E82. [PMID: 25077107]
36. Zhao J., Huang X., Xu B. et al. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2018. — Vol. 16. — №1. — P. 13. [PMID: 29426322]
37. Karras S.N., Wagner C.L., Castracane V.D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes // *Metabolism.* — 2018. — Vol. 86. — P. 112–123. [PMID: 29066285]
38. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory effects of vitamin D in pregnancy and beyond // *Front. Immunol.* — 2019. — Vol. 10. — P. 2739. [PMID: 31824513]
39. Прегравидарная подготовка: Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 128 с.
40. Tamblын J.A., Pilarski N.S.P., Markland A.D. et al. Vitamin D and miscarriage: A systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* — 2022. — Vol. 118. — №1. — P. 111–122. [PMID: 35637024]
41. Valladares T., Simões R., Bernardo W. et al. Prevalence of hypovitaminosis D in postmenopausal women: A systematic review // *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). — 2019. — Vol. 65. — №5. — P. 691–698. [PMID: 31166447]
42. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Раевская О.А. и др. Очерки эндокринной гинекологии / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 416 с.
43. Остеопороз: Клинические рекомендации. — 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/87_4.
44. Riazi H., Ghazanfarpour M., Taebi M., Abdolalian S. Effect of vitamin D on the vaginal health of menopausal women: A systematic review // *J. Menopausal Med.* — 2019. — Vol. 25. — №3. — P. 109–116. [PMID: 32307935]
45. Lee A., Lee M.R., Lee H.H. et al. Vitamin D proliferates vaginal epithelium through RhoA expression in postmenopausal atrophic vagina tissue // *Mol. Cells.* — 2017. — Vol. 40. — №9. — P. 677–684. [PMID: 28843271]
46. Пандемия увеличила потребление витаминов. — URL: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/pandemija-velichila-potreblenie-vitaminov-2>.
47. Мельниченко Г.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Профилактика и лечение дефицита витамина D: выбор оптимального подхода // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — №20 (4). — С. 338–345.
48. Доскина Е.В. Роль различных форм витамина D в лечении пациентов с дефицитом витамина D (клинический случай) // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение.* — 2021. — №2 (35). — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-razlichnyh-form-vitamina-d-v-lechenii-patsientov-s-defitsitom-vitamina-d-klinicheskiy-sluchay>.
49. Galior K., Grebe S., Singh R. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: A review of case reports // *Nutrients.* — 2018. — Vol. 10. — №8. — P. 953. [PMID: 30042334]
50. Иванов А.В. Интервью с директором юридической компании «Правовой медицинской контроль» Мариной Анатольевной Агалочкиной // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* — 2021. — №6 (83). — С. 21–23.

Научно-практическое издание

Соловьёва Алина Викторовна, Яцышина Дарья Владимировна

КОГДА БАЛАНС БЛИЗОК К НУЛЮ

Назначение витамина D гинекологическим пациенткам: кому, зачем и сколько?

Информационный бюллетень
Под редакцией **В.Е. Радзинского**

Генеральный директор: Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Генрихович Кристал

Редакционный директор: Ольга Анатольевна Раевская

Контент-директор направления «Педиатрия»:

Хильда Юрьевна Симоновская

Ответственный секретарь: Алёна Митина

Арт-директор: Абдулатип Латипов

Препресс-директор: Нелли Демкова

Выпускающий редактор: Денис Мурских

Руководитель группы вёрстки: Юлия Скучоткина

Вёрстка: Елена Григорьева

Корректор: Ника Кушнаренко

Дизайнер: Ирина Великанова

Подписано в печать 31.08.2022. Бумага мелованная. Печать офсетная.
Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1,25. Тираж 15 300 экз. (доп. тираж)

Ответственность за содержание рекламы и публикаций
«На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презенс».

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1.

Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902.

Е-mail: info@praesens.ru, сайт: praesens.ru.

Группа ВКонтакте: vk.com/praesens.

Telegram-канал: t.me/praesensaig

Отпечатано в типографии ООО «МИНИН»
603104, г. Нижний Новгород, ул. Краснозвёздная, д. 7а, оф. 3.



9 785907 218536