

# Роль вітаміну D у збереженні здоров'я жінок і сучасні принципи корекції D-статусу організму

*В.І. Пирогова, С.О. Шурпак, О.О. Ошуркевич, Н.І. Жемела, І.І. Охабська*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті представлено оцінку ефективності застосування різних доз холекальциферолу для корекції вітаміну D-дефіцитних станів.

**Мета дослідження:** вивчення поширеності дефіциту вітаміну D у жінок репродуктивного віку з порушеннями репродуктивного здоров'я й ефективності його корекції з використанням препарату Олідетрим.

**Матеріали та методи.** Обстежено 350 мешканок м. Львова та Львівської області віком від 20 до 35 років, які планували реалізацію репродуктивних функцій. Нестача або дефіцит вітаміну D були діагностовані у 275 (78,6%) обстежених жінок, з яких 160 були включені у подальше дослідження за наявності інформованої згоди. Залежно від запропонованої схеми корекції дефіциту вітаміну D пацієнтки були розподілені на групи з розподілом на підгрупи залежно від рівня 25(OH)D у крові.

**Результати.** Установлено, що вітаміну D-дефіцитні стани у жінок репродуктивного віку на етапі підготовки до вагітності виявляють у 78,6% випадків, при цьому дефіцит вітаміну D найчастіше діагностують у жінок з ІМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup>. Вживання вітамінно-мінеральних комплексів, що містять 400 МО холекальциферолу, як і щоденне вживання 2000 МО холекальциферолу, не дозволяє попередити розвиток нестачі та дефіциту вітаміну D і не забезпечує їхньої корекції. Застосування холекальциферолу у щоденній дозі 4000 МО (Олідетрим 4000, Polpharma, Польща) протягом 3 міс прегравідарної підготовки дозволяє проводити корекцію балансу вітаміну D, однак також є недостатнім для усунення тяжкого дефіциту вітаміну D. Це визначає необхідність вживання більш високих доз холекальциферолу даною категорією жінок.

**Заключення.** Отримані результати свідчать про значну поширеність дефіциту вітаміну D у жінок репродуктивного віку. Корекція нестачі та дефіциту вітаміну D з етапу прегравідарної підготовки та протягом I триместра гестації дозволяє знизити частоту ранніх і пізніх гестаційних ускладнень.

**Ключові слова:** дефіцит вітаміну D, холекальциферол, Олідетрим, ускладнення вагітності.

Востанні десятиліття значну увагу приділяють проблемі дефіциту вітаміну D. Розширення діагностичних можливостей та результати досліджень, що проводяться у світі, свідчать про багатовекторну роль вітаміну D в організмі людини і різноманітні негативні наслідки, пов'язані з його нестачею [1, 10, 16, 23]. Дефіцит вітаміну D, який, за даними ВООЗ, має характер пандемії, вважають однією з глобальних проблем охорони здоров'я [11, 15, 21].

Результати низки досліджень, проведених в Україні, свідчать, що нестачу та дефіцит вітаміну D реєструють більш ніж у 80% дорослого населення [6, 24] і лише у 6–7% жінок різного віку виявляють нормальний рівень вітаміну D [4, 5, 6, 8].

Хоча вітаміну D належить до жиророзчинних вітамінів, свою дію в організмі він виконує як гормон. Традиційна характеристика вітаміну D як гормону, що регулює мінеральний обмін, поповнилася новими даними, які суттєво розширили уяву про його фізіологічну роль. Активні метаболіти вітаміну D регулюють проліферацію та диференціацію клітин, синтез ліпідів, білків, ензимів, гормонів, роботу органів і систем, забезпечують захисту та репродуктивну функцію [1, 2, 4, 19, 26].

В організм людини вітаміну D потрапляє у формі ергокальциферолу (D<sub>2</sub>) з рослинною їжею та холекальциферолу (D<sub>3</sub>), що міститься у продуктах тваринного походження. Холекальциферол також синтезується під дією ультрафіолету у шкірі, є основним джерелом вітаміну D<sub>3</sub> і становить до 80% добової потреби людини. Усмоктуючись у кишковокишковий тракт та проникаючи зі шкіри у кров, ці форми потрапляють до печінки, де під дією ферментів відбувається їхнє перетворення у 25-гідроксикальциферол (кальцидіол) – 25(OH)D. У подальшому ренальним шляхом відбувається гідроксилювання кальцидіолу в активний гормон – кальцитріол (1,25(OH)<sub>2</sub>D), який функціонує ендокринним шляхом. Існує також екстра-ренальний шлях гідроксилювання в залозах органів (шкірі, ендотелії, яєчниках, підшлунковій залозі, головному мозку та ін.), продукт якого чинить свою дію аутокринним шляхом [15, 22]. Кальцитріол – активний гормон 1,25(OH)<sub>2</sub>D-функціонує двома шляхами:

- клітинним – через зв'язування з нуклеарними рецепторами вітаміну D (vitamin D receptors – VDR) та експресію генів;
- мембранним – через зв'язування з мембранними рецепторами (негеномний механізм дії, більш швидкий, але маловивчений) [22].

Функціональним показником вмісту вітаміну D в організмі людини визначена концентрація гідроксивітаміну D – 25(OH)D (25-гідроксикальциферол – кальцидіол) у сироватці крові, який є стійким попередником біологічно активних форм. Рівень даної речовини відображає як утворення вітаміну D у шкірі під дією сонячних променів, так і надходження його з їжею чи лікарськими засобами, які містять холекальциферол чи ергокальциферол [11]. Оскільки рівень вітаміну D в організмі людини визначається поєднанням синтезу його у шкірі після впливу сонячних променів і споживанням двох основних аліментарних форм вітаміну D – ергокальциферолу (вітаміну D<sub>2</sub>) і холекальциферолу (вітаміну D<sub>3</sub>), причинами дефіциту вітаміну D можуть бути як низька ефективність його ендогенного синтезу у шкірі через недостатню інсоляцію, так і недостатнє надходження з їжею [3].

На вміст вітаміну D в організмі людини впливають також:

- вік (понад 70 років);
- маса тіла;
- погіршення всмоктування та ентєрогепатичної рециркуляції вітаміну D у разі порушень секретії жовчі;
- тривале застосування лікарських препаратів (протисудомні, глюкокортикоїди, протигрибкові тощо);
- недостатня забезпеченість іншими вітамінами, що спричинює вторинний функціональний дефіцит вітаміну D, зумовлений порушенням синтезу його гормональних форм навіть при нормальному надходженні вітаміну з їжею, тощо.

Причинами зниженого рівня вітаміну D є також:

- надмірне використання кремів із високим ступенем захисту від ультрафіолету;
- урбанізація, пов'язана зі зменшенням часу перебування на відкритому повітрі;
- проблеми екології (смог у містах);

- короткий світловий час;
- порушення раціону;
- гострі та, особливо, хронічні захворювання печінки і нирок [3, 7].

Ожиріння є додатковим чинником, що зумовлює дефіцит вітаміну D, позаяк його циркулюючі рівні знижуються внаслідок «розведення у жировій масі» [16].

Теоретично до 80% вітаміну D може синтезуватися в шкірі при достатній інсоляції відкритої поверхні шкіри УФ-випромінюванням спектра В (довжина хвилі 280–315 нм). Інсоляція усього тіла сонячним світлом у дозі, що відповідає одній мінімальній еритемній дозі, яка спричинює почервоніння шкіри через 24 год після впливу, приводить до підвищення рівня вітаміну D, зіставного з вживанням 10 000–25 000 МО (250–625 мкг) вітаміну D<sub>2</sub> [1]. Однак утворення вітаміну D у шкірі залежить від кута падіння променів сонця і, отже, від географічної широти, пори року і часу доби. Максимальна кількість вітаміну D утворюється, коли сонце знаходиться в зеніті, сплюснення кута падіння призводить до зниження утворення вітаміну D [1]. Для синтезу вітаміну D важливі не просто кількість сонячних днів, а й інтенсивність інсоляції УФ-В відкритої поверхні шкіри людини [1, 18]. Отже, концентрація 25(ОН)D в сироватці крові схильна до сезонних коливань.

Біологічна дія (ендокринна, аутокринна, паракринна) гормонально-активної форми 1,25-дигідроксидкальциферолу або кальцитриолу (1,25(ОН)<sub>2</sub>D) реалізується шляхом зв'язування з рецепторами вітаміну D (VDR), які локалізовані у більшості клітин і тканин організму [12]. Участь вітаміну D у регуляції репродуктивної функції підтверджується наявністю VDR та вітаміну D-гідроксилазних ензимів у яєчниках (особливо у гранульозних клітинах), грудній залозі, ендометрії та плаценті, що підтверджує локальний синтез гормональних метаболітів вітаміну. Установлено, що вітамін D регулює експресію генів у тканинах репродуктивних органів [10, 26]. Існує концепція про роль вітаміну D у процесах ферментативної ароматизації андрогенів в естрогени у гранульозних клітинах, згідно з якою гіповітаміноз D може розглядатися як один із чинників порушення репродуктивної функції. Водночас не виключена пряма дія вітаміну D на центральні механізми регуляції функції репродуктивної системи. У клітинах гіпофізу, гіпоталамусу та інших структурах мозку наявні VDR, а також 1 $\alpha$ -гідроксилаза, яка бере участь у перетворенні вітаміну D в активну форму [26].

Знижені концентрації у сироватці крові 25(ОН)D асоціюються з цілою низкою позаскелетних захворювань (деякі види карцином, артеріальна гіпертензія, вікове зниження когнітивної функції, порушення функцій імунної та репродуктивної систем тощо). При цьому запобігання розвитку цих захворювань досягається при значно більш високих концентраціях 25(ОН)D у сироватці крові, ніж це необхідно для підтримання нормального стану кісткової тканини, регуляції абсорбції і підтримання гомеостазу кальцію [17]. Водночас зазначається, що фізіологічний ефект активних форм вітаміну D залежить від генетичних факторів і, перш за все, від функціонального поліморфізму генів VDR (рецептор вітаміну D) і VDBP (транспортний білок вітаміну D) [1, 14].

В останні роки спостерігається виражена тенденція до збільшення норм фізіологічної потреби і відповідно рекомендованого добового споживання вітаміну D [3, 17]. На підставі аналізу 108 публікацій щодо впливу додаткового вживання вітаміну D на статус вітаміну D (концентрацію 25(ОН)D у сироватці крові) і показники 13 987 здорових добровольців 18–70 років, які беруть участь у програмі охорони здоров'я щодо профілактики захворюваності (Канада, фонд Pure North S Energy Foundation), було встановлено, що для досягнення у сироватці крові концентрації 25(ОН)D 20 нг/мл у 97,5% здорових людей необхідне щоденне вживання по

2909 МО або більше вітаміну D, тоді як для досягнення рівня 34 нг/мл 25(ОН)D у сироватці крові для осіб з нормальною масою тіла доза вітаміну D мала становити 3094 МО, для осіб з надмірною масою тіла – 4450 МО і для осіб з ожирінням – 7248 МО/добу [27].

У 2008 р. був опублікований огляд, присвячений залежності онкологічних захворювань від дефіциту вітаміну D [IARC Working Group on Vitamin D: Vitamin D and Cancer. Report number 5. Geneva, Switzerland, WHO Press, 2008]. Є повідомлення про збільшення ризику раку грудної залози, товстого кишечника, простати, ендометрія, яєчників, стравоходу, шлунка, підшлункової залози, сечового міхура, нирок, розвитку ходжкінської і неходжкінської лімфоми на тлі дефіциту вітаміну D [14, 15].

На сьогодні не викликає сумніву участь вітаміну D у регулюванні функцій жіночої репродуктивної системи та асоціація вітамін D-статусу з порушеннями репродуктивного здоров'я, ускладненнями вагітності та результатами застосування ДРТ [5, 19, 20, 29]. Це визначає необхідність урахування плейотропних ефектів вітаміну D під час розроблення заходів реабілітації репродуктивної функції жінок та попередження гестаційних і перинатальних ускладнень [5, 9, 13, 19]. У зв'язку з накопиченням даних щодо взаємозв'язку акушерської та перинатальної патології і дефіциту вітаміну D зрозуміло стає необхідність оцінювання забезпеченості організму вітаміном D на етапі прекоцепції та протягом гестаційного періоду. Американська асоціація педіатрів (2008) [28] та Ендокринне товариство США (2011) [18], заявляючи про виняткову роль вітаміну D для нормального розвитку плода і гестаційного процесу як особливого чинника ризику розвитку його дефіциту, рекомендують визначення рівня 25(ОН)D у сироватці крові всім вагітним з проведінням адекватної профілактики або лікування нестачі вітаміну D.

**Мета дослідження:** вивчення поширеності дефіциту вітаміну D у жінок репродуктивного віку з порушеннями репродуктивного здоров'я й ефективності його корекції з використанням БАД Олідетрим.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На першому етапі дослідження було обстежено 350 мешканок м. Львова та Львівської області віком від 20 до 35 років, які планували реалізацію репродуктивної функції найближчим часом.

Вивчення соматичного статусу, об'єктивне загальносоматичне, клініко-лабораторне, гінекологічне обстеження проводили рутинними методами. УЗД грудних залоз, щитоподібної залози, органів малого таза виконували у режимі реального часу за стандартними методиками на ультразвуковому апараті Sono Ace 9900. Рівні тропних гормонів гіпофіза, стероїдних гормонів яєчників у сироватці крові визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (тест-система Roche Diagnostics, Швейцарія), рівень 25(ОН)D у венозній крові – імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією (CMIA) на аналізаторі Architect i2000 ABBOT Diagnostics (США). Оцінювання наявності ожиріння за індексом маси тіла (ІМТ) проводили згідно з існуючими рекомендаціями: ІМТ 20–26 кг/м<sup>2</sup> – норма, ІМТ 27–29 кг/м<sup>2</sup> – стадія передожиріння та ІМТ 29–35 кг/м<sup>2</sup> – ожиріння; скринінг та встановлення діагнозу гестаційного діабету – згідно з Наказом № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». Верифікацію загрози переривання вагітності у різні терміни гестації проводили за сукупністю клінічних та ультрасонографічних параметрів.

Ураховуючи географічне розташування Львівського регіону, оцінювання D-статусу проводили згідно з рекомендаціями експертів Центральної Європи, за якими за норму приймали рівень 25(ОН)D 30–50 нг/мл, нестача вітаміну D

Рівні 25(OH)D у сироватці крові обстеженої когорти пацієнок, n (%)

Рівень 25(OH)D у крові, нг/мл	Клінічні групи і підгрупи, n=210						Усього
	Контроль, n=50	I група, n=30	II група, n=70		III група, n=60		
			Підгрупа IIA, n=25	Підгрупа IIB, n=45	Підгрупа IIIA, n=20	Підгрупа IIIB, n=40	
40–30	33,6±2,5	-	-	-	-	-	50 (23,8%)
29,9–20	-	23,7±2,1	24,1±1,2	-	24,6±2,3	-	75 (35,7%)
<19,9	-	-	-	15,4±4,7	-	12,3±3,8	85 (40,5%)

– 20–29,9 нг/мл, 10–19,9 нг/мл – дефіцит вітаміну D, менше 10 нг/мл – вкрай тяжкий дефіцит вітаміну D [25]. Для уникнення сезонних коливань рівня вітаміну D всі обстеження проводили у період з серпня по вересень (час найбільшого забезпечення організму вітаміном D).

Нестача або дефіцит вітаміну D були діагностовані у 275 (78,6%) обстежених жінок, з яких 160 були включені у подальше дослідження за наявності інформованої згоди. Залежно від запропонованої схеми корекції дефіциту вітаміну D пацієнтки були розподілені на групи з розділенням цих груп на підгрупи залежно від рівня 25(OH)D у крові жінок.

До I групи увійшли 30 пацієнок з нестачею вітаміну D (рівень 25(OH)D 23,7±1,1 нг/мл), які протягом 3 міс прегравідарної підготовки та перших 12 тиж вагітності отримували вітамінно-мінеральний комплекс, що мав у складі 400 МО (10 мкг) вітаміну D3.

У II групу були включені 70 пацієнок з нестачею і дефіцитом вітаміну D: підгрупа IIA – 25 жінок з нестачею вітаміну D (рівень 25(OH)D 24,1±1,2 нг/мл) і підгрупа IIB – 45 жінок з дефіцитом вітаміну D (рівень 25(OH)D 15,4±4,7 нг/мл), які протягом 3 міс прегравідарної підготовки та перших 12 тиж вагітності щоденно отримували Олідетрим 2000 (БАД, Polpharma, з вмістом в 1 капсулі 50 мкг – 2000 МО холекальциферолу) по 1 капсулі щоденно паралельно з 400 мкг фолієвої кислоти і 200 мкг йодиду калію.

До III групи увійшли 60 жінок з нестачею (у IIIA підгрупу включено 20 пацієнок з рівнем 25(OH)D 24,6±2,3 нг/мл) і дефіцитом вітаміну D (у IIIB підгрупу включено 40 пацієнок з рівнем 25(OH)D 12,3±3,8 нг/мл), які протягом 3 міс прегравідарної підготовки та перших 12 тиж вагітності щоденно отримували Олідетрим 4000 (БАД, Polpharma, з вмістом в 1 капсулі 100 мкг – 4000 МО холекальциферолу) по 1 капсулі щоденно паралельно з 400 мкг фолієвої кислоти і 200 мкг йодиду калію.

До контрольної групи увійшли 50 жінок з достатньою забезпеченістю вітаміном D, у яких рівень 25(OH)D у сироват-

ці крові у середньому становив 33,6±2,5 нг/мл і які протягом 3 міс прегравідарної підготовки та перших 12 тиж вагітності отримували вітамінно-мінеральний комплекс, що мав у складі 400 МО (10 мкг) вітаміну D3.

Вплив різних схем корекції дефіциту вітаміну D на перебіг вагітності оцінювали за частотою розвитку загрози переривання вагітності у I триместрі гестації, утворення ретрохоріальних гематом, частотою передчасних пологів (з 22 до 36 тиж вагітності), преєклампсії та інших гестаційних ускладнень.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з використанням програм Microsoft Excel 5.0, Statistica 6.0.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Надмірну масу тіла мала 81 (38,6%) обстежена пацієнтка, ожиріння I і II ступеня – 54 (25,7%) жінки. Нестача або дефіцит вітаміну D були виявлені у 275 (78,6%) обстежених жінок, тоді як оптимальний D-статус організму фіксували у 75 (21,4%) випадках (табл. 1).

Незважаючи на те що дослідження при ініціації першого етапу проводили у період наявності найбільш оптимального рівня вітаміну D в організмі (серпень-вересень), концентрація 25(OH)D у сироватці крові, яка відповідала дефіциту вітаміну D, коливалась від 17,1 до 5,0 нг/мл, а при нестачі вітаміну D – від 27,2 до 21,0 нг/мл ( $p<0,001$ ). Вкрай тяжкий дефіцит вітаміну D – рівень 25(OH)D у сироватці крові від 5,0 до 10,0 нг/мл – виявлений у 25 (29,4%) пацієнок з D-дефіцитом.

Частота дефіциту вітаміну D була вірогідно вищою у жінок з надмірною масою тіла (ІМТ 27–29,9 кг/м<sup>2</sup>) та ожирінням (ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>);  $p<0,01$  (табл. 2). Найбільша кількість жінок з достатнім рівнем забезпеченості вітаміном D концентрувалась у групі з ІМТ 20–26 кг/м<sup>2</sup>, при цьому кількість осіб з недостатністю вітаміну D збільшувалась зі зростанням ІМТ;  $p<0,01$  (табл.2).

Вивчення гінекологічного і дітородного анамнезу пацієнок, включених у дослідження, встановило значну поширеність дис-

Таблиця 2

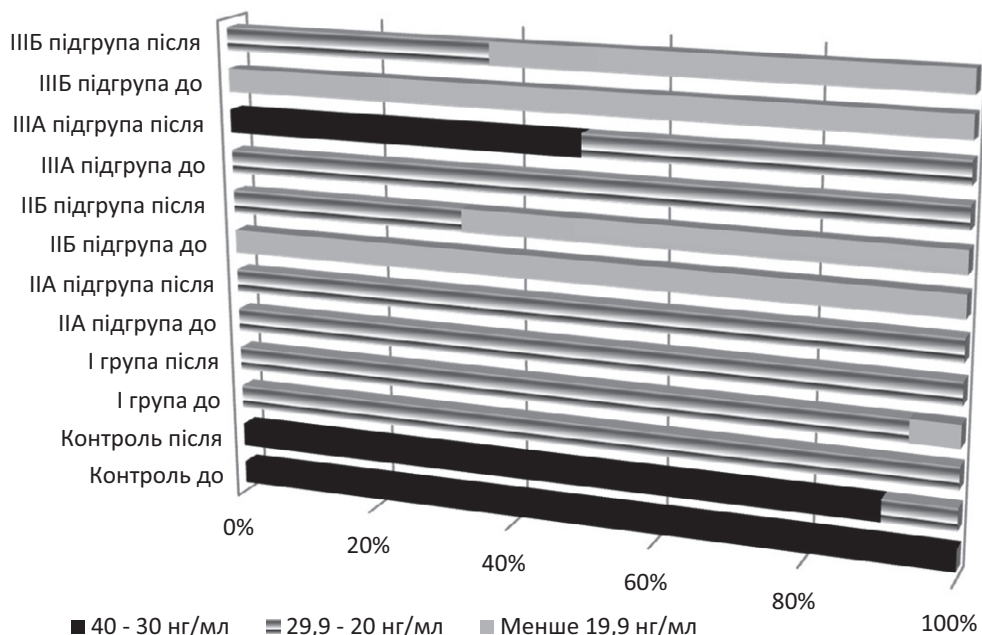
Рівень 25(OH)D у жінок з різним індексом маси тіла до вагітності, n (%)

Рівень 25(OH)D, нг/мл	Обстежені жінки, n=210			p
	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>			
	20–26,9 кг/м <sup>2</sup> n=75 (35,7%)	27–29,9 кг/м <sup>2</sup> n=81 (38,6%)	30–35 кг/м <sup>2</sup> n=54 (25,7%)	
≥30	45 (60,0)	5 (6,2)	-	<0,0001
21 - 29	22 (29,3)	44 (54,3)*	9 (16,7)**	=0,0456* =0,0135**
<20	8 (10,37)***	32 (39,5)*	45 (83,3)**	=0,0447* <0,00001** <0,00001***

Примітки: \* – достовірність відмінностей між показниками ІМТ 20–26,9 кг/м<sup>2</sup> і 27–29,9 кг/м<sup>2</sup>;

\*\* – достовірність відмінностей між показниками ІМТ 27–29,9 кг/м<sup>2</sup> і 30–35 кг/м<sup>2</sup>;

\*\*\* – достовірність відмінностей між показниками ІМТ 20–26,9 кг/м<sup>2</sup> і 30–35 кг/м<sup>2</sup>.



**Динаміка змін рівня 25(OH)D після застосування різних доз холекальциферолу протягом 3 міс**

гормональної патології репродуктивних органів і несприятливих наслідків попередніх вагітностей. Доброякісну дисплазію грудних залоз (BIRAIDS II і III) в анамнезі діагностували у 139 (66,2%) пацієнок, включених у дослідження. Лікування з приводу аденоміозу отримували 25 (15,6%), зовнішнього генітального ендометріозу – 51 (31,8%), гіперплазії ендометрія – 38 (23,8%) жінок. Отже, дисгормональну проліферативну патологію репродуктивних органів виявили у 114 (71,3%) пацієнок основних груп з дефіцитом і нестачею вітаміну D за наявності аналогічної патології у 9 (18,0%) жінок контрольної групи з нормальним D-статусом організму ( $p=0,0002$ ). На момент включення у дослідження у всіх обстежених пацієнок була досягнута стійка ремісія основного захворювання, відновлені овуляторні цикли і проводилась терапія мікронізованим прогестероном з вагінальним шляхом введення у II фазу менструального циклу у дозі 100 мг/добу. Репродуктивні втрати, невиношування вагітності у I і II триместрах, ранні передчасні пологи достовірно частіше спостерігалися ( $p<0,001$ ) у жінок основних груп порівняно з контрольною групою.

Визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові через 3 міс продемонструвало різну динаміку змін рівнів вітаміну D, що корелювало з дозою холекальциферолу, яку отримували пацієнтки (табл. 3).

Нами встановлено, що у жінок з вихідним нормальним рівнем 25(OH)D за відсутності вживання рекомендованих

доз холекальциферолу вже протягом 3 міс спостерігалась тенденція до появи нестачі вітаміну, що було більш виражене у жінок I групи, які отримували вітамінно-мінеральні комплекси, що містять 400 МО холекальциферолу (див. табл. 3). У пацієнок з нестачею вітаміну D (підгрупа II A), які отримували щодня 2000 МО холекальциферолу (Олідетрим 2000), спостерігалось або плато рівня 25(OH)D (підгрупа II A), або зменшення частки жінок з дефіцитом вітаміну D (підгрупа II B) (див. табл. 3).

Найбільші позитивні зміни відзначено у III групі пацієнок, які отримували щодня 4000 МО холекальциферолу (Олідетрим 4000) (див. табл. 3; малюнок). Частка жінок з досягненням нижньої межі норми у підгрупі III A збільшилась вдвічі, однак у жінок з вихідним дефіцитом вітаміну D відзначено тільки збільшення кількості жінок з нестачею вітаміну D і зменшення поширеності дефіциту вітаміну D (див. табл. 3 та малюнок).

На другому етапі дослідження спостереження було продовжено за пацієнтками, які завагітніли через 3 міс від початку проведення дослідження: 30 жінок з нормальним рівнем вітаміну D, 28 пацієнок з нестачею вітаміну D, 15 – з дефіцитом вітаміну D.

Проведені раніше дослідження засвідчили значний рівень ускладнень вагітності у жінок з дефіцитом вітаміну D, що узгоджується з даними інших дослідників і нашими даними з попередніх досліджень [5, 13, 19, 20, 29]. Аналіз перебігу гестаційного процесу у вагітних груп дослідження і групи контролю

Таблиця 3

**Рівні 25(OH)D у сироватці крові обстеженої когорти пацієнок через три місяці прегравідарної підготовки, n (%)**

Рівень 25(OH)D у сироватці крові, нг/мл	Клінічні групи і підгрупи, n=210						Усього
	Контроль, n=50	I група, n=30	II група, n=70		III група, n=60		
			Підгрупа II A, n=25	Підгрупа II Б, n=45	Підгрупа III A, n=20	Підгрупа III Б, n=40	
40–30	31,4±1,5 (45–90,0)	-	-	-	32,3±2,6 (10–50,0)	-	55–26,2
29,9–20	26,7±3,4 (5–10,0)	22,2±1,7 (28–93,3)	25,3±2,8 (25–100)	22,1±1,9 (15–33,3)	24,6±2,3 (10–50,0)	22,8±2,2 (15–37,5)	98–46,7
<19,9	-	18,9±0,8 (2–6,7)	-	16,1±2,5 (30–66,7)	-	12,3±3,8 (25–62,5)	57–27,1

засвідчив наявність зв'язку між D-статусом пацієнток на момент настання вагітності та частотою виникнення ускладнень.

Найвища частота ускладнень вагітності зафіксована у жінок з дефіцитом вітаміну D.

Гестаційний діабет був діагностований у 2 (13,3%) випадках серед вагітних з дефіцитом вітаміну D. Аналіз рівня забезпеченості організму вітаміном D у цих пацієнток засвідчив, що у цих випадках рівень 25(OH)D становив 12,0 і 11,2 нг/мл відповідно, при цьому в обох вагітних діагностовано ожиріння II ступеня (ІМТ 33,4 і 34,8 кг/м<sup>2</sup> відповідно).

Загалом, частота загрози невиношування вагітності до 21-го тижня гестації при нескоригованих з етапу преко́нцепції нестачі і дефіциті вітаміну D становила 20,9% при 6,7% ( $p < 0,05$ ) у жінок з нормальним рівнем вітаміну D на момент настання вагітності, а рівень дуже ранніх передчасних пологів – 11,6% за відсутності таких у жінок з достатнім рівнем вітаміну D.

Хоча обмежений контингент пацієнток, які були залучені у дослідження, не дозволяє робити остаточних узагальнень, слід відзначити, що частота ранніх і пізніх ускладнень вагітності (ретрохоріальна гематома, мимовільний викидень, плацентарна дисфункція, прееклампсія, передчасні пологи) у жінок, які отримували Олідетрим 4000 з моменту підготовки до вагітності (4000 МО) і протягом I триместра, була вірогідно нижчою, ніж у вагітних, які не отримували або отримували більш низькі дози холекальциферолу.

### Роль вітаміна D в сохрании здоровья женщины и современные принципы коррекции D-статуса организма

**В.И. Пирогова, С.А. Шурпяк, О.О. Ошуркевич, Н.И. Жемела, И.И. Охабская**

В статье представлена оценка эффективности применения различных доз холекальциферола для коррекции витамин D-дефицитных состояний.

**Цель исследования:** изучение распространенности дефицита витамина D у женщин репродуктивного возраста с нарушениями репродуктивного здоровья и эффективности его коррекции с использованием препарата Олидетрим.

**Материалы и методы.** Обследовано 350 жительниц Львова и Львовской области в возрасте от 20 до 35 лет, которые планировали реализацию репродуктивной функции. Недостаток или дефицит витамина D были диагностированы у 275 (78,6%) обследованных женщин, из которых 160 были включены в дальнейшее исследование при наличии информированного согласия. В зависимости от предложенной схемы коррекции дефицита витамина D пациентки были распределены на группы с разделением этих групп на подгруппы в зависимости от уровня 25(OH)D в крови.

**Результаты.** Установлено, что витамин D-дефицитные состояния у женщин репродуктивного возраста на этапе подготовки к беременности диагностированы в 78,6% случаев, при этом дефицит витамина D чаще всего выявляли у женщин с ИМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup>. Прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих 400 МЕ холекальциферола, как и ежедневный прием 2000 МЕ холекальциферола, не позволяет предупредить развитие недостатка и дефицита витамина D и не обеспечивает их коррекции. Применение в ежедневной дозе 4000 МЕ холекальциферола (Олидетрим 4000, Polpharma, Польша) в течение 3 мес прегравидарной подготовки позволяет проводить коррекцию баланса витамина D, однако также является недостаточным для устранения тяжелого дефицита витамина D, что определяет необходимость приема более высоких доз холекальциферола данной категорией женщин.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о значительной распространенности дефицита витамина D у женщин репродуктивного возраста. Коррекция недостатка и дефицита витамина D с этапа прегравидарной подготовки и в течение I триместра гестации позволяет снизить частоту ранних и поздних гестационных осложнений.

**Ключевые слова:** дефицит витамина D, холекальциферол, Олидетрим, осложнения беременности.

Частота пізніх ускладнень вагітності у жінок з нормальним рівнем вітаміну D становила 6,7% при 23,3% у жінок з нестачею і дефіцитом вітаміну D ( $p < 0,05$ ), що підкреслює важливість корекції нестачі та дефіциту вітаміну D з етапу преко́нцепції та протягом гестаційного процесу.

### ВИСНОВКИ

Установлено, що вітамін D-дефіцитні стани у жінок репродуктивного віку на етапі підготовки до вагітності виявляють у 78,6% жінок, при цьому дефіцит вітаміну D найчастіше діагностують у жінок з ІМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup>.

Вживання вітамінно-мінеральних комплексів, які містять 400 МО холекальциферолу, як і щоденне вживання 2000 МО холекальциферолу, не дозволяє попередити розвиток нестачі та дефіциту вітаміну D і не забезпечує їхньої корекції.

Застосування холекальциферолу у щоденній дозі 4000 МО (Олідетрим 4000, Polpharma, Польща) протягом 3 міс прегравидарної підготовки дозволяє проводити корекцію балансу вітаміну D, однак також є недостатнім для усунення важкого дефіциту вітаміну D, що визначає необхідність вживання більш високих доз холекальциферолу даною категорією жінок.

Корекція нестачі та дефіциту вітаміну D у жінок з вітамін D-дефіцитними станами з етапу прегравидарної підготовки та протягом I триместра гестації дозволяє знизити частоту ранніх і пізніх гестаційних ускладнень.

### The role of vitamin D in maintaining women's health and the modern principles of correction of the D-status

**V.I. Pyrohova, S.O. Shurpyak, O.O. Oshurkevich, N.I. Zhemela, I.I. Okhabska**

The article presents an assessment of the effectiveness of various doses of cholecalciferol for the correction of vitamin D-deficient states.

**The objective:** to study the prevalence of vitamin D deficiency in women of reproductive age with reproductive health disorders and the effectiveness of its correction with the use of Olydetrim.

**Materials and methods.** Surveyed 350 residents of Lviv and Lviv region, aged 20 to 35 years, who planned the implementation of reproductive plans. Vitamin D deficiency was diagnosed in 275 (78,6%) of the women surveyed, of whom 160 were included in further research with informed consent. Depending on the proposed scheme for the correction of vitamin D deficiency, the patients were divided into groups with distribution into subgroups depending on the level of 25(OH)D in the blood.

**Results.** It has been established that vitamin D-deficient states in women of reproductive age at the preparatory stage for pregnancy occur in 78,6% of cases, while vitamin D deficiency is most often manifested in women with a BMI of 30–35 kg/m<sup>2</sup>. The intake of vitamin-mineral complexes containing 400 IU of cholecalciferol, as well as the daily intake of 2000 IU of cholecalciferol, does not prevent the development of deficiency of vitamin D and does not provide for their correction. The use of cholecalciferol in a daily dose of 4000 IU (Olydetrim 4000, Polpharma, Poland) during 3 months of pregravid preparation allows correction of the balance of vitamin D, but it is also insufficient to eliminate severe vitamin D deficiency, which determines the need to take higher doses cholecalciferol in this category of women.

**Conclusion.** The results indicate a significant prevalence of vitamin D deficiency in women of reproductive age. Correction of deficiency and deficiency of vitamin D from the pregravid preparation stage and during the first trimester of gestation reduces the incidence of early and late gestational complications.

**Key words:** vitamin D deficiency, cholecalciferol, Olydetrim, pregnancy complications.

## Сведения об авторах

**Пирогова Вера Ивановна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: [vira.pyrohova@gmail.com](mailto:vira.pyrohova@gmail.com)  
<http://orcid.org/0000-0002-1205-6365>

**Шурпяк Сергей Александрович** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69  
<http://orcid.org/0000-0002-5445-6375>

**Ошуркевич Оксана Орестовна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

**Жемела Наталия Игоревна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

**Охабская Ирина Ивановна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D. Смена парадигмы / Под ред. ЕИ.Гусева, ИН.Захаровой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
- Климова ОЮ, Бердникова НГ, Казаков РЕ. Плейотропные эффекты витамина D: необходимый элемент терапии при коморбидности. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология.* (Прил.) 2017; 9: 114-121.
- Коденцова ВМ, Мендель ОИ, Хотимченко СА, Батулин АК, Никитюк ДБ, Тутьян ВА. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания.* 2017; 86 (2): 47-62.
- Комісаренко ЮІ. Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів. *Лекції, огляди, новини.* 2013; 4: 51–54.
- Пирогова ВІ, Жемела НІ. Вивчення D-статусу вагітних з ускладненим гестаційним процесом. *Здоровье женщины.* 2015;1(97):105-107.
- Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку. *Репродукт. ендокринолог.* 2013; 5(13): 7–13.
- Шварц ГЯ. Витамин D, D-гормон и альфа-кальцидиол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. *Укр. ревматол. журн.* 2009; 3: 63–69.
- Шурпяк СО. D-статус пацієнток з дисгормональними захворюваннями репродуктивних органів і коморбідною патологією. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* 2017; 2 (21): 299-302.
- Шурпяк СО. Менеджмент дефіциту вітаміну D у пацієнток з дисгормональними поєднаними проліферативними захворюваннями репродуктивних органів. *Здоровье женщины.* 2018; 4 (130):14-18.
- Adams JS. Update in Vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95:471–478.
- Bendik I, Friedel A, Roos FF. [et al.]. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Front. Physiol.* 2014; 5: 248.
- Bikle D. Nonclassic actions of Vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94:26–34.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN. [et al.]. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2007; 92 (9): 3517-3522.
- Garland CF. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19 :468–483.
- Grober U, Spitz J, Reichrath J. [et al.]. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5 (3): 331-347.
- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 2009;19 (2):73–78.
- Holick MF. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and an up to-date perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2015; 90:561–564.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA. [et al.]. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7):1911-1930.
- Holmes VA, Barnes MS. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr.* 2009; 102 (6): 876–881.
- Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med. Hypotheses.* 2010; 74 (1):71–75.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA. [et al.]. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009; 20:1807–1820.
- Morris HA, Anderson PH. Auto-crine and paracrine actions of vitamin D. *Clin. Biochem. Rev.* 2010;31(4): 129–138.
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 (Pt A):138-145.
- Povoroznyuk W, Pankiv IV. Deficiency and vitamin D insufficiency in the people of Bukovyna and Prykarpattia. *International Endocrinology J.* 2016; 76(4):22-25. (Ukrainian)
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J [et al.]. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Polska.* 2013;64(4):319-327.
- Skowrońska P, Pastuszek E, Kuczyński W, Jaszczol M, Kuć P [et al.]. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women – a systematic review. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2016; 23 (4): 671–676.
- Veugelaers PJ, Pham T.-M, Ekwaru JP. Optimal vitamin D supplementation doses that minimize the risk for both low and high serum 25 hydroxyvitamin D concentrations in the general population. *Nutrients.* 2015; 7:10189–10208.
- Wagner CL, Greer FR. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008; 122 (5):1142–1152.
- Zhang C, Qiu C, Hu FB. [et al.]. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008; 3 (11): 3753.

Статья поступила в редакцию 23.11.2018