

Менеджмент дефіциту вітаміну D у пацієнток з дисгормональними поєднаними проліферативними захворюваннями репродуктивних органів

С.О.Шурпак

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Недостатність вітаміну D, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, має характер пандемії. Дослідження, проведені у різних країнах, свідчать про проблему недостатності/дефіциту вітаміну D незалежно від географічних широт у людей різного віку, національності, надходження його з їжею, при цьому навіть в тих країнах, де нестачі сонячних днів не спостерігається. Низький рівень вітаміну D розглядається як незалежний предиктор формування і прогресу ожиріння, інсулінорезистентності, синдрому полікістозних яєчників, збільшення ризику розвитку ендометріозу, лейоміоми матки.

Разом з впливом на багато життєво важливих процесів в організмі людини вітамін D відіграє дуже важливу роль у регуляції репродуктивної функції жінок. D-гормон впливає на репродуктивні органи як безпосередньо – шляхом зв'язування з рецепторами (VDR), так і опосередковано, через стимуляцію синтезу стероїдних гормонів й інші ефекти.

Мета дослідження: вивчення ефективності клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у жінок з поєднаними проліферативними захворюваннями репродуктивних органів.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 350 жінок активного і пізнього репродуктивного віку, мешканок Львівського регіону, які зверталися для профілактичного обстеження або зі скаргами на порушення менструального циклу, безплідність, невиношування вагітності, хронічний тазовий біль. Комплексне обстеження включало ультрасонографічний скринінг органів малого таза, грудних залоз, щитоподібної залози, за показаннями – гістероскопію, пайпель-біопсію ендометрія, діагностичну/оперативну лапароскопію. Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали імуноферментним методом. До I групи увійшли 50 жінок без гінекологічної і супутньої патології на момент включення у дослідження, до II групи – 300 пацієнток з дисгормональною проліферативною патологією репродуктивних органів.

Результати. Рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $33,8 \pm 2,5$ нг/мл зафіксували у 62,0% жінок без гінекологічної патології і тільки у 21,6% жінок з дисгормональною патологією репродуктивних органів; недостатність вітаміну D (25(OH)D $22,3 \pm 1,5$ нг/мл) виявлена у 24,0% і 37,7% відповідно. Дефіцит вітаміну D (25(OH)D $13,8 \pm 4,6$ нг/мл) у жінок без гінекологічної і соматичної патології діагностований у 5,0% випадків і у 36,3% жінок з доброякісною проліферативною патологією репродуктивних органів ($p < 0,0001$), при цьому тяжкий дефіцит вітаміну D (25(OH)D у сироватці крові від 4 до 9 нг/мл) виявлено у 73,7% з останніх. Проведена диференційована корекція недостатності дефіциту вітаміну D з використанням профілактичних і лікувальних доз холекальциферолу.

Заключення. Доза холекальциферолу (вітамін D₃) 2000 МО/добу є достатньою профілактичною дозою при

початковому адекватному рівні вітаміну D, проте не достатньою для усунення його дефіциту. Вживання холекальциферолу у добовій дозі 100 мкг (4000 МО) у разі дефіциту 25(OH)D дозволяє через 3 міс досягти рівня $25-28$ нг/мл 25(OH)D, проте не приводить до досягнення рекомендованого рівня 25(OH)D $40-50$ нг/мл. Вживання 6000 МО/добу холекальциферолу у разі тяжкого дефіциту вітаміну D дозволяє досягти рівня 25(OH)D $40-50$ нг/мл у середньому через $2,8 \pm 1,2$ міс.

Ключові слова: вітамін D, дефіцит вітаміну D, поєднані проліферативні захворювання репродуктивних органів, холекальциферол.

Дисгормональні порушення є однією з найбільш поширених функціональних патологій репродуктивної системи, яку діагностують у жінок всіх вікових груп і проявами якої є:

- порушення менструального циклу;
- безплідність;
- невиношування вагітності;
- проліферативні процеси (міома матки, ендометріоз, гіперплазія ендометрія);
- хронічний тазовий біль.

Серед причин поширеності гормонозалежних захворювань жіночої статеві сфери в економічно розвинених країнах виділяють особливості репродуктивної поведінки, стреси, обмінні порушення, дисфункцію щитоподібної залози, хронічні запальні захворювання статевих органів, порушення функції печінки, кишечника, генетичну схильність, чинники зовнішнього середовища і способу життя. Низький рівень вітаміну D розглядається як незалежний предиктор формування і прогресу ожиріння, інсулінорезистентності, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), підвищення ризику розвитку ендометріозу, лейоміоми матки [2,15].

Недостатність вітаміну D, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, має характер пандемії [7, 12]. Дослідження, проведені у різних країнах, свідчать про проблему недостатності/дефіциту вітаміну D незалежно від географічних широт у людей різного віку, національності, надходження його з їжею, при цьому навіть у тих країнах, де нестачі сонячних днів не спостерігається [6]. У країнах, розташованих у північних широтах, у період з жовтня до березня синтез вітаміну D₃ практично відсутній. У той самий час темпи збільшення дефіциту вітаміну D є найвищими у країнах Близького Сходу і Південної Азії [1, 11, 13]. Урбанізація, стиль життя сучасної людини, застосування сонцезахисних засобів, старіння населення Землі, поширеність ожиріння і низка інших чинників є причинами епідемії гіповітамінозу D [5, 8, 17].

В Україні, за даними низки досліджень, дефіцит вітаміну D також є поширеним явищем: недостатність вітаміну D виявляють у 13–14% обстежених, дефіцит – у 80–82%. Львів-

Клінічна характеристика обстежених жінок, n (%)

Показник	Група обстежених					
	I, n=50	II, n=300	Підгрупа II групи, n=300			
			IIА, n=154	IIБ, n=55	IIВ, n=57	IIГ, n=34
Середній вік, років (M±m)	25,3±2,2	35,3 ± 3,3	31,5±3,6	30,6±5,2	33,0±4,6	27,3±3,9
ІМТ:						
– нормальний	40 (80,0)	149 (49,7)	55 (35,7)	38 (69,1)	37 (64,9)	19 (55,8)
– надмірний	8 (16,0)	49 (16,3)	29 (18,8)	5 (9,1)	8 (14,0)	7 (20,5)
– ожиріння I ступеня	2 (4,0)	88 (29,3)	64 (41,6)	10 (18,2)	9 (15,8)	5 (14,7)
– ожиріння II ступеня	-	14 (4,7)	6 (3,9)	2 (3,6)	3 (5,3)	3 (8,8)
Дифузний еутиреодний зоб	18(36,0)	119 (39,1)	70 (45,5)	18 (32,7)	18 (31,5)	13 (38,2)
Автоімунний тиреоїдит	4 (8,0)	108 (36,0)	82 (53,2)	14 (25,5)	2 (3,5)	10 (29,4)
Субклінічний гіпотиреоз	-	28 (25,9)	21 (13,6)	3 (5,5)	1 (1,8)	3 (8,8)

ська область, розташована у межах 48°–50° північної широти, належить до регіонів зі значною хмарністю протягом року – у середньому на рік налічується 50–60 сонячних днів, 150 хмарних і 150–165 днів з мінливою хмарністю, що є передумовою розвитку недостатності/дефіциту вітаміну D у широких верств населення.

Разом з впливом на багато життєво важливих процесів в організмі людини вітамін D відіграє дуже важливу роль у регуляції репродуктивної функції жінок. D-гормон здатний впливати на репродуктивні органи як безпосередньо – шляхом зв'язування зі своїми рецепторами (VDR), так і опосередковано, через стимуляцію синтезу стероїдних гормонів (естрогену, прогестерону, тестостерону), антимюллерова гормону та інші ефекти [2].

Мета дослідження: вивчення ефективності клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у жінок з поєднаними проліферативними захворюваннями репродуктивних органів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 350 жінок активного і пізнього репродуктивного віку, мешканок Львівського регіону, які зверталися до комунальної установи Львівської обласної ради «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення» для профілактичного обстеження або зі скаргами на порушення менструального циклу, безплідність, невиношування вагітності, хронічний тазовий біль. Комплексне обстеження включало ультрасонографічний скринінг органів малого таза, грудних залоз, щитоподібної залози. Верифікація гіперплазії ендометрія базувалася на даних ультразвукового обстеження (УЗО), гістероскопії і морфологічного дослідження матеріалу, отриманого при пайпель-біопсії. Діагноз ендометріозу ґрунтувався на даних УЗО та/або діагностичної/операційної лапароскопії. Визначали рівні гіпофізарних тропних гормонів (ФСГ, ЛГ, пролактину, ТТГ) і стероїдних гормонів яєчника (естрадіол, прогестерон, вільний тестостерон) у динаміці менструального циклу (МЦ), гормонів (вільних T_3 і T_4), антитіл до тиреопероксидази (АТПО). Рівень 25(ОН)D у сироватці крові визначали імуноферментним методом (EUROIMMUN, Німеччина).

На підставі результатів обстеження і за наявності інформованої згоди пацієнтки були розподілені на дві клінічні групи. До I групи увійшли 50 жінок без гінекологічної і супутньої патології на момент включення у дослідження, до II групи – 300 пацієнток з дисгормональною проліферативною патологією репродуктивних органів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок I групи становив 25,3±2,2 року (20–29 років), II групи – 35,3±3,3 року (30–42 років). Мешканки міста становили основну частину обстежених (227 – 64,9%), в обох групах переважали пацієнтки з вищою або неповною вищою освітою (197 – 56,3%).

У II групі скарги на порушення МЦ висловлювали 208 (69,3%) пацієнток, втрату вагітності у ранні – 110 (36,7%) і пізні терміни (до 22 тиж) гестації – 68 (22,7%) жінок, хронічний тазовий біль – 110 (36,7%), дисменорею – 95 (31,7%), безплідність – 91 (30,3%), масталгію – 196 (65,3%) пацієнток.

Серед перенесених раніше гінекологічних захворювань пацієнтки II групи відзначали вагініти (45 – 13,4%), бактеріальний вагіноз (БВ) (87 – 25,9%), патологію шийки матки (34 – 10,2%), запальні захворювання органів малого таза – ЗЗОМТ (11 – 3,3%). Оперативні втручання виявлено в анамнезі у 98 (32,7%) пацієнток: з приводу позаматкової вагітності (29 – 9,7%), кіст яєчника (18 – 6,3%), ендометріом яєчника (68 – 22,7%).

Дифузний еутиреодний зоб виявлений у 137 (39,1%) обстежених жінок – у 18 (36,0%) жінок I групи і 119 (39,7%) – II групи ($p>0,05$). Автоімунний тиреоїдит за даними УЗО і титру АТПО діагностований у 4 (8,0%) пацієнток I групи і у 108 (36,0%) – II групи ($p=0,0433$), проте субклінічний гіпотиреоз (ТТГ $5,6 \pm 1,1$ ммоль/л) фіксували тільки у 28 (25,9%) жінок II групи.

Поєднана дисгормональна доброякісна проліферативна патологія репродуктивних органів була діагностована у 154 (51,3%) жінок I групи, СПКЯ – у 34 (11,3%), генітальний ендометріоз – у 55 (18,3%), міома матки – у 57 (19,0%).

У 8 (16,0%) жінок I групи і 49 (16,3%) – II групи виявлено надмірну масу тіла (ІМТ у середньому $27,7 \pm 1,5$ кг/м²), ожиріння I ступеня (ІМТ у середньому $33,3 \pm 0,9$ кг/м²) – у 2 (4,0%) і 88 (29,3%) пацієнток відповідно ($p<0,0001$), ожиріння II ступеня (ІМТ у середньому $38,6 \pm 1,4$ кг/м²) – тільки у 14 (4,7%) жінок II групи. Отже, надмірна маса тіла і різні ступені ожиріння спостерігалися у II групі у 2,5 рази частіше, ніж у I групі ($p=0,0298$).

Для аналізу забезпеченості вітаміном D пацієнтки II групи були розподілені на 4 підгрупи: IIА підгрупа – 154 (51,3%) жінки з поєднаною дисгормональною доброякісною проліферативною патологією репродуктивних органів, IIБ підгрупа – 55 (18,3%) пацієнток з генітальним ендометріозом, IIВ підгрупа – 57 (19,0%) пацієнток з лейоміомою матки, IIГ – 34 (11,3%) жінки зі СПКЯ (табл. 1).

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

Рівень 25(OH)D в сироватці крові	Групи обстежених (n %)		p
	I, n=50	II, n=300	
30–36 нг/мл	31 (62,0)	65 (21,7)	0,0001
20–29 нг/мл	17 (34,0)	102 (34,0)	0,5
19–4 нг/мл	2 (4,0)	133 (44,3)	0,0446

На думку експертів Міжнародної ендокринологічної асоціації, дефіцит вітаміну D визначається як рівень 25(OH)D у сироватці крові менше 20 нг/мл (50 нмоль/л), а оптимальний рівень 25(OH)D становить більше 30 нг/мл (75 нмоль/л) [8]. Проте вже зараз існує низка досліджень, що демонструють значні переваги щодо здоров'я і якості життя за більш високого рівня 25(OH)D. Згідно з рекомендаціями «The Vitamin D Society» Канадського товариства експертів з вивчення вітаміну D (<http://www.vitamindsociety.org/benefits.php>), оптимальним рівнем 25(OH)D у сироватці крові можна вважати 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л).

Проведені нами дослідження показали, що адекватний статус вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $33,8 \pm 2,5$ нг/мл) був у 31 (62,0 %) жінки I групи і 65 (21,7 %) ($p < 0,0001$) жінок з дисгормональною патологією репродуктивних органів (табл. 2).

Нестача вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $22,3 \pm 1,5$ нг/мл) виявлена у 17 (34,0 %) жінок I групи і 102 (34,0 %) – II групи. Дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $13,8 \pm 4,6$ нг/мл) у жінок без гінекологічної і соматичної патології діагностований у 2 (4,0%) випадках в I групі обстежених і у 133 (44,3 %) жінок з доброякісною проліферативною патологією репродуктивних органів ($p < 0,0001$), при цьому важкий дефіцит вітаміну D (25(OH)D у сироватці крові від 4 до 9 нг/мл, в середньому $6,34 \pm 1,39$ нг/мл) мав місце у 98 (73,7%) жінок з D-дефіцитом II групи (табл.2).

Для максимального прояву корисних властивостей вітаміну D для систем організму, не пов'язаних з опорно-руховим апаратом, рівень 25(OH)D має бути у межах від 28 до 40 нг/мл [10]. Частка попереджених захворювань сягає 80% у разі концентрації 25(OH)D у сироватці крові в діапазоні від 50 до 70 нг/мл. Відповідно до наявних рекомендацій добове споживання вітаміну D для дорослих становить 600 МО (15 мкг/добу), для осіб віком понад 70 років – 800 МО (20 мкг/добу) [3, 14]. Проте для підтримки концентрації у сироватці крові 25(OH)D на рівні, що перевищує 25 нг/мл, у більшості населення в зимовий період і без адекватної сонячної інсоляції у літній сезон такої кількості вітаміну у раціоні недостатньо. У 2016 р. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) запропонувало розраховувати відсоток від норми споживання вітаміну D, що рекомендувалася, виходячи з величини 20 мкг/добу [5]. У міру накопичення наукових даних і відкриття нових позаскелетних функцій вітаміну D багато дослідників прийшли до висновку, що «ступінь токсичності вітаміну D не відповідає тому, який передбачався раніше» [9, 16]. Добова доза вітаміну D для дорослих, яка рівна 250 мкг/добу або 10 000 МО (діапазон – 234–275 мкг/добу), відображає максимальну дозу, що не призводить до розвитку небажаних ефектів (NOAEL). З урахуванням невизначеностей, пов'язаних з цим показником, був вибраний коефіцієнт невизначеності, рівний 2,5, а значення максимально допустимого (переносимого) рівня споживання для дорослих було встановлене на рівні 100 мкг/добу (4000 МО) [17].

Отже, на сьогодні дози вітаміну D (профілактичні щодо зниження концентрації 25(OH)D у крові < 30 нг/мл), придатні для постійного вживання, які не вимагають корекції/від-

міни в умовах інтенсивної інсоляції, для осіб 18–50 років становлять 600–800 МО/добу, для осіб віком понад 50 років – не менше 800–1000 МО/добу. При цьому у рекомендаціях відзначено, що для підтримки рівня 25(OH)D більше 30 нг/мл потрібно споживання вітаміну D не менше 1500–2000 МО/добу (рівень доказовості А). Згідно з практичними рекомендаціями Ендокринологічної асоціації США (Endocrine Society Practice Guidelines), верхній безпечний рівень споживання вітаміну D, що не справляє несприятливого впливу, для дітей, старших за один рік, становить 4000 МО/добу, для дорослих – 10 000 МО/добу [4, 8].

Виходячи з викладеного вище, ефективність диференційованого підходу до профілактики або корекції D-дефіциту оцінено у 25 пацієнок I групи і 65 – II групи (пацієнтки з поєднаними дисгормональними проліферативними процесами репродуктивних органів). Диференціацію добових доз холекальциферолу проводили, виходячи з результатів первинного обстеження, цільовим показником вважали досягнення рівня 25(OH)D 40 нг/мл з подальшим переходом на вживання профілактичної дози 2000 МО/добу.

Пацієнтки I групи – 25 жінок з адекватним D-статусом і 20 жінок II групи з недостатністю вітаміну D отримували профілактичну дозу холекальциферолу (вітамін D₃) по 50 мкг (2000 МО/добу) у таблетованій формі. Двадцять п'ять жінок II групи з недостатністю вітаміну D і 25 – з дефіцитом вітаміну D вживали холекальциферол (вітамін D₃) у добовій дозі 100 мкг (4000 МО), 20 пацієнок II групи з дефіцитом вітаміну D отримували 150 мкг (6000 МО/добу) холекальциферолу з контролем рівня 25(OH)D через 1, 3 і 6 міс.

Результати застосування диференційованих підходів до профілактики або корекції D-дефіциту засвідчили, що за початкового рівня 25(OH)D у сироватці крові 30–35 нг/мл доза холекальциферолу (вітамін D₃) 2000 МО/добу є достатньою для його підтримки, проте не достатньою для усунення початкового дефіциту протягом 3 міс застосування. Вживання холекальциферолу (вітаміну D₃) у добовій дозі 100 мкг (4000 МО) у разі вихідного дефіциту (25(OH)D у сироватці крові від 10 до 19 нг/мл) дозволяє через 3 міс досягти рівня 25–28 нг/мл 25(OH)D у сироватці крові, проте не дозволяє досягнути цільового показника 40 нг/мл. У той самий час вживання 6000 МО/добу вітаміну D₃ у разі початкового дефіциту дозволяє досягти цільового показника 40 нг/мл 25(OH)D у сироватці крові у середньому через $2,8 \pm 1,2$ міс.

Оцінювання переносимості і побічних ефектів вживання великих доз холекальциферолу засвідчило добру переносимість, побічних ефектів у жодній з груп спостереження зафіксовано не було. Водночас, за суб'єктивним оцінюванням жінок з вихідним дефіцитом вітаміну D, 89 (66,9%) пацієнок II групи відзначили покращання працездатності, 47 (35,3%) – зменшення більшового тазового синдрому (припинення вживання нестероїдних протизапальних препаратів).

Отже, вживання 4000–6000 МО/добу холекальциферолу (таблетована форма вітаміну D) у разі дефіциту вітаміну D є безпечним, не призводить до розвитку побічних ефектів, позитивно впливає на загальне самопочуття пацієнок і сприяє підвищенню ефективності лікування гінекологічної патології.

ВИСНОВКИ

1. У жінок репродуктивного віку без гінекологічної патології недостатність і дефіцит вітаміну D виявляють у 38,0% випадків при 78,3% у жінок з доброякісними проліферативними захворюваннями репродуктивних органів.

2. Тяжкий дефіцит вітаміну D (25(OH)D у середньому $6,34 \pm 1,39$ нг/мл) діагностують переважно у групі жінок з поєднаною доброякісною проліферативною патологією репродуктивних органів.

3. Доза холекальциферолу (вітамін D₃) 2000 МО/добу є

достатньою профілактичною дозою у разі початкового адекватного рівня вітаміну D, проте не достатньою для усунення його дефіциту.

4. Вживання холекальциферолу у добовій дозі 100 мкг (4000 МО) у разі дефіциту 25(OH)D дозволяє через 3 міс досягти рівня 25–28 нг/мл 25(OH)D, проте не приводить до досягнення рекомендованого рівня 25(OH)D 40–50 нг/мл.

5. Вживання 6000 МО/добу холекальциферолу у разі тяжкого дефіциту вітаміну D дозволяє досягти рівня 25(OH)D 40–50 нг/мл у середньому через $2,8 \pm 1,2$ міс.

Менеджмент дефіцита вітаміну D у пациенток с дисгормональними сочетанными проліферативними захворюваннями репродуктивних органів
С.А. Шурпяк

Недостаточность витамина D, по данным ВОЗ, имеет характер пандемии. Исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют о проблеме недостаточности/дефицита витамина D независимо от географических широт у людей разного возраста, национальности, поступления витамина D с едой, при этом даже в тех странах, где недостаток солнечных дней не наблюдается. Низкий уровень витамина D рассматривается как независимый предиктор формирования и прогрессирования ожирения, инсулинорезистентности, синдрома поликистозных яичников, увеличения риска развития эндометриоза, лейомиомы матки. Вместе с влиянием на многие жизненно важные процессы в организме человека витамин D играет очень важную роль в регуляции репродуктивной функции женщины. D-гормон влияет на репродуктивные органы как непосредственно – путем связывания с рецепторами (VDR), так и опосредствованно, через стимуляцию синтеза стероидных гормонов и другие эффекты.

Цель исследования: изучение эффективности клинического менеджмента дефицита витамина D у женщин с сочетанными дисгормональными пролиферативными заболеваниями репродуктивных органов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 350 женщин активного и позднего репродуктивного возраста, жительниц Львовского региона, которые обращались для профилактического обследования или с жалобами на нарушение менструального цикла, бесплодие, невынашивание беременности, хроническую тазовую боль. Комплексное обследование включало ультрасонографический скрининг органов малого таза, грудных желез, щитовидной железы, по показаниям – гистероскопию, пайпель-биопсию эндометрия, диагностическую/оперативную лапароскопию. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. В I группу вошли 50 женщин без гинекологической и сопутствующей патологии на момент включения в исследование, во II группу – 300 пациенток с дисгормональной пролиферативной патологией репродуктивных органов.

Результаты. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови в среднем $33,8 \pm 2,5$ нг/мл фиксировали у 62,0% женщин без гинекологической патологии и только у 21,6% женщин с дисгормональной патологией репродуктивных органов, недостаток витамина D (25(OH)D $22,3 \pm 1,5$ нг/мл) обнаружен у 24,0% и 37,7% соответственно. Дефицит витамина D (25(OH)D $13,8 \pm 4,6$ нг/мл) у женщин без гинекологической и соматической патологии диагностирован в 5,0% случаев и у 36,3% женщин с доброкачественной пролиферативной патологией репродуктивных органов ($p < 0,0001$), при этом тяжелый дефицит витамина D (25(OH)D в сыворотке крови от 4 до 9 нг/мл) выявлен у 73,7% из последних. Проведена дифференцированная коррекция недостатка и дефицита витамина D с использованием профилактических и лечебных доз холекальциферолу.

Заключение. Доза холекальциферолу (витамин D₃) 2000 МЕ/сут является достаточной профилактической дозой при начальном адекватном уровне витамина D, однако не достаточной для устранения его дефицита. Прием холекальциферолу в суточной дозе 100 мкг (4000 МЕ) при дефиците витамина D позволяет через 3 мес достичь уровня 25–28 нг/мл 25(OH)D в сыворотке крови, однако не приводит к достижению уровня 25(OH)D 40–50 нг/мл. Прием 6000 МЕ/сут холекальциферолу при тяжелом дефиците витамина D позволяет достичь уровня 25(OH)D 40–50 нг/мл в среднем через $2,8 \pm 1,2$ мес.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, сочетанные дисгормональные пролиферативные заболевания репродуктивных органов, холекальциферол.

Management of vitamin D deficiency in patients with dyshormonal combined proliferative diseases of the reproductive organs

S.O. Shurpyak

The lack of vitamin D, according to WHO, is a pandemic. Studies conducted in different countries show the problem of vitamin D deficiency regardless of geographical latitudes in people of different age, nationality, vitamin D intake with food, even in those countries where there is no shortage of sunny days. Low level of vitamin D is considered as an independent predictor of the formation and progression of obesity, insulin resistance, PCOS, increased risk of endometriosis, uterine leiomyoma.

Along with the influence on many vital processes in the human body, vitamin D plays a very important role in regulating the reproductive function of women. D-hormone affects the reproductive organs both directly, by binding to receptors (VDR), and mediated, through stimulation of the synthesis of steroid hormones and other effects.

The objective: to study the effectiveness of clinical management of vitamin D deficiency in women with combined dyshormonal proliferative diseases of the reproductive organs.

Materials and methods. The study involved 350 women of active and late reproductive age, residents of the Lviv region, who applied for preventive examination or with complaints of menstrual irregularity, infertility, miscarriage, chronic pelvic pain. The complex examination included ultrasonographic screening of the pelvic organs, mammary glands, thyroid gland, for hysteroscopy, endometrial needle biopsy, diagnostic / operative laparoscopy. Level 25(OH)D in the serum was determined by the enzyme immunoassay. I group consisted of 50 women without gynecological and concomitant pathology at the time of enrollment, group II – 300 patients with dyshormonal proliferative pathology of the reproductive organs.

Results. Level 25(OH)D in the blood serum averaged $33,8 \pm 2,5$ ng/ml occurred in 62.0% of women without gynecological pathology and only in 21.6% of women with dyshormonal pathology of the reproductive organs, lack of vitamin D(25(OH)D $22,3 \pm 1,5$ ng/ml) was detected in 24.0% and 37.7%, respectively. Deficiency of vitamin D(25(OH)D $13,8 \pm 4,6$ ng/ml) in women without gynecological and somatic pathology was diagnosed in 5.0% of cases and in 36.3% of women with benign proliferative pathology of reproductive organs ($p < 0.0001$), with a severe deficit of vitamin D(25(OH)D in the serum from 4 to 9 ng/ml occurred in 73.7% of the latter.) A differential correction of vitamin D deficiency and deficiency with the use of preventive and curative doses of cholecalciferol

Conclusion. The dose of cholecalciferol (vitamin D₃) 2000 IU/day is a sufficient preventive dose with an initial adequate level of vitamin D, but insufficient to eliminate its deficiency. Admission cholecalciferol in a daily dose of 100 mcg (4000 IU) with vitamin D deficiency allows after 3 months to reach 25–28 ng/ml 25(OH)D in the blood serum, but does not result in the level of 25(OH)D 40–50 ng/ml. Admission of 6000 IU/day cholecalciferol with severe vitamin D deficiency allows to reach 25(OH)D 40–50 ng/ml on average after $2,8 \pm 1,2$ months in the absence of undesirable effects.

Key words: vitamin D, vitamin D deficiency, combined dyshormonal proliferative diseases of the reproductive organs, cholecalciferol.

Сведения об авторе

Шурпак Сергей Александрович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: shurpyak_serhiy@yahoo.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akman AO, Tumer L, Hasanoglu A, et al. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int* 2011; 53:968–77.
2. Buggio L, Roncella E, Somigliana E, Vercellini P. Vitamin D and benign gynaecological diseases: A critical analysis of the current evidence. *Gynecol Endocrinol.* 2015;16:1-5.
3. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. In: A.C. Ross, C.L. Taylor, A.L. Yaktine, H.B. Del Valle (eds). Washington, DC: National Academies Press, 2011. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
4. EFSA Panel on Dietetic Products NaAN. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J.* 2012; 10 (7): 2813. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2813/full>
5. Food and Drug Administration, HHS, et al. Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels. Final rule. *Federal Register.* 2016; 81 (103): 33-741. URL: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/05/27/2016-11867/food-labeling-revision-of-the-nutrition-and-supplement-facts-labels#h-127>
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357:266–281.
7. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition.* 2008; 87 (4):1080S–1086S.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1911–30.
9. 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: 561–4.
10. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88 (7): 720–55.
11. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009; 20:1807–20.
12. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144Pt A:138-145.
13. Rodriguez-Rodriguez E, Aparicio A, Lopez-Sobaler AM, et al. Vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Mi-nerva Pediatr* 2011; 63:11–8.
14. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). *EFSA J.* 2016. URL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/160321.pdf>.
15. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterol.* 2007;132:2169-2180.
16. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin. *EFSA J.* 2012; 10 (7): 2813. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2813.
17. 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: 10 189–208.

Статья поступила в редакцию 28.05.2018

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА
DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI)
СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF

CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Адрес для переписки: ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г.Киев-211, а/я 80;

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт www.med-expert.com.ua

e-mail: pediatr@med-expert.com.ua

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна