

## Витамин D<sub>3</sub> и здоровье женщины

Ю.Э.Доброхотова<sup>1</sup>, Е.И.Боровкова<sup>✉1</sup>, С.А.Залеская<sup>1</sup>, В.С.Скальная<sup>2</sup>, И.М.Боровков<sup>3</sup>, З.С.Зайдиева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»

Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы. 129301, Россия, Москва, ул. Касаткина, д. 7;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉katyanikitina@mail.ru

### Аннотация

**Обсуждение.** Витамин D является важным компонентом, регулирующим кальциевый гомеостаз и многие другие клеточные функции. Гиповитаминоз D ассоциирован с риском развития остеопении, ожирения, сахарного диабета 1 и 2-го типа, злокачественных новообразований и иммунных нарушений. Недостаточное потребление витамина во время беременности повышает риск развития преэклампсии, преждевременных родов, рождения маловесных новорожденных, а также оказывает негативное влияние на здоровье детей и подростков. Клиницисту важно ориентироваться в профилактических и терапевтических схемах назначения препаратов витамина D в зависимости от сывороточного уровня 25(OH)D.

**Цель.** Установить причины и последствия развития дефицита витамина D и определить способы их коррекции.

**Материалы и методы.** Для написания обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 2–15 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

**Результаты.** В работе показано, что витамин D оказывает значительное влияние на функционирование органов сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной, дыхательной и других систем, а также на перинатальные исходы, что обуславливает необходимость коррекции дефицита витамина. Представлены схемы расчета эффективной лечебной и профилактической доз лекарственных средств в зависимости от концентрации витамина D<sub>3</sub> в сыворотке крови.

**Заключение.** Предпочтение должно отдаваться холекальциферолу (витамин D<sub>3</sub>) в связи с его лучшими абсорбционными свойствами и более эффективным преобразованием в активные метаболиты витамина (класс IIС).

**Ключевые слова:** гиповитаминоз D, холекальциферол, коррекция дефицита витамина.

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. и др. Витамин D<sub>3</sub> и здоровье женщины. Гинекология. 2019; 21 (1): 44–51. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190235

### Review

## Vitamin D<sub>3</sub> and women's health

Iuliia E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, Ekaterina I. Borovkova<sup>✉1</sup>, Sofya A. Zalesskaya<sup>1</sup>, Victoria S. Skalnaya<sup>2</sup>, Ivan M. Borovkov<sup>3</sup>,

Zulya S. Zaydieva<sup>2</sup>

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

1, Ostrovitianova st., Moscow, 117997, Russian Federation;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №40 of the Department of Health of Moscow. 7, Kasatkina st., Moscow, 129301, Russian Federation;

<sup>3</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, 8, Trubetskaia st., Moscow, 119991, Russian Federation

✉katyanikitina@mail.ru

### Abstract

**Background.** Vitamin D is an essential component that regulates calcium homeostasis and many other cellular functions. Hypovitaminosis D is associated with a risk of osteopenia, obesity, type 1 and type 2 diabetes, malignant neoplasms and immune disorders. Inadequate vitamin D intake during pregnancy increases a risk of pre-eclampsia, preterm birth, low birth weight as well as it has a negative impact on both children's and adolescents' health. It is important for the clinician to be known administrating of vitamin D prophylactic and therapeutic regimens according to serum 25(OH)D levels.

**Aim.** To determine causes and effects of vitamin D deficiency and to elaborate ways of their correction.

**Materials and methods.** To write this review a search for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, etc.) for the last 2–15 years was conducted. The review includes articles from peer-reviewed literature.

**Results.** The article shows that vitamin D has a significant impact on both the cardiovascular, endocrine, digestive, respiratory and other systems functioning and perinatal outcomes that necessitates vitamin D deficiency correction. It provides schemes for effective therapeutic and prophylactic drug doses calculating depending on vitamin D<sub>3</sub> blood serum concentration.

**Conclusion.** Preference should be given to cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) due to its better absorption properties and more efficient conversion to active vitamin metabolites (class IIС).

**Key words:** hypovitaminosis D, cholecalciferol, correction of vitamin deficiency.

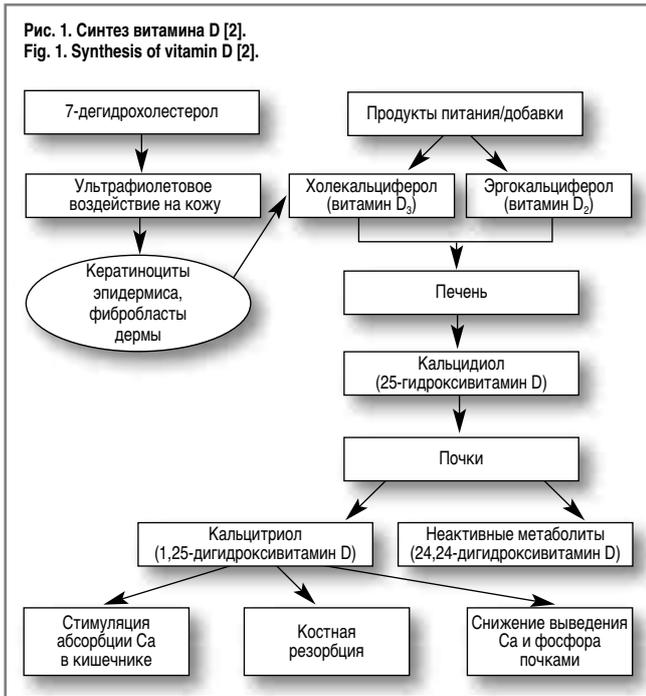
**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zalesskaya S.A. et al. Vitamin D<sub>3</sub> and women's health. Gynecology. 2019; 21 (1): 44–51. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190235

**В**итамин D (кальциферол) является общим термином группы жирорастворимых соединений. Его поступление в организм возможно с продуктами питания (жирные сорта рыбы) и благодаря синтезу в кератиноцитах кожи под действием ультрафиолетовых лучей [1, 2].

Витамин D и его метаболиты играют важную роль, так как участвуют в поддержании гомеостаза кальция. Тяжелый дефицит витамина в настоящее время встречается редко и преимущественно у пациентов с мальабсорбцией. Субклинический гиповитаминоз очень распространен. В Национальном обследовании здоровья и питания (NHANES)

2005–2006 гг. у 41,6% участников старше 20 лет уровень 25(OH)D в сыворотке был ниже 20 нг/мл [1].

Кожный синтез является основным природным источником витамина. Превитамин D<sub>3</sub> образуется неферментативно в коже под воздействием солнечных ультрафиолетовых лучей из 7-дегидрохолестерина, а далее подвергается температурно-зависимой перегруппировке с образованием витамина D<sub>3</sub> (холекальциферол); рис. 1. Эта система работает чрезвычайно эффективно, и кратковременное случайное воздействие ультрафиолета на руки и лицо эквивалентно употреблению 200 МЕ витамина [1, 2]. Длительное



воздействие на кожу солнечного света не приводит к образованию токсичных количеств витамина D<sub>3</sub> из-за фотопреобразования превитамина D<sub>3</sub> и витамина D<sub>3</sub> в неактивные метаболиты (люмистерол, тахистерол, 5,6-трансвитамин D, супрастерол-1 и 2) [2]. Кроме того, солнечный свет вызывает выработку меланина, который снижает синтез витамина.

Образовавшийся в коже или поступивший с пищей витамин D<sub>3</sub> является биологически инертным и требует ферментативного превращения (см. рис. 1). Первый этап происходит в печени под действием фермента 25-гидроксилазы, с образованием 25-гидроксивитамина D [25(OH)D, кальцидиол], основной циркулирующей формой витамина [2]. Второй этап трансформации происходит в почках, где 25-гидроксивитамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> в связанном с белком-переносчиком состоянии абсорбируются в почечных канальцах при участии белков кубилина и мегалина [1–3]. Эти белки экспрессируются в проксимальных канальцах почек и являются полилигандными рецепторами, которые облегчают поглощение внеклеточных веществ. Дефицит любого из них приводит к увеличению экскреции витамина D с мочой [4].

В клетках почечных канальцев при воздействии ферментов системы P450 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) и 24 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP24) происходит гидроксильное окисление 25(OH)D, завершающееся образованием 1,25-дигидроксивитамина D (наиболее активная форма витамина D) или 24,25-дигидроксивитамина D (неактивный метаболит) [4–6]. Фермент 1 $\alpha$ -гидроксилаза также синтезируется клетками желудочно-кишечного тракта, в коже, эндотелии, эпителиальных клетках молочных желез, остеобластах и остеокластах [6]. Пе-

**Таблица 1. Причины дефицита витамина D [1, 2]**  
**Table 1. Causes of vitamin D deficiency [1, 2]**

Дефицит поступления и всасывания
Диета, мальабсорбция
Перенесенная бариатрическая хирургия, гастрэктомия
Заболевания тонкого кишечника, прием кортикостероидов
Заболевания поджелудочной железы
Снижение кожного синтеза
Недостаточное пребывание на солнце
Использование солнцезащитных кремов
Темная пигментация кожи
Дефект 25-гидроксилазы
Цирроз печени, фунгицидные антибиотики (кетконазол)
Ускоренный катаболизм витамина D в неактивные метаболиты
Прием антиконвульсантов
Снижение уровня витамин-D-связывающего протеина
Нефротический синдром
Дефект 1 $\alpha$ -25-гидроксилирования
Гипопаратиреоз, почечная недостаточность, наследственная форма

риод полураспада кальцидиола составляет 2–3 нед, а кальциферола – 24 ч. Наиболее активной формой является кальцитриол, его период полувыведения не превышает 4–6 ч [2]. Активность ферментов регулируется паратормоном (стимулирует), концентрацией кальция и фосфора в сыворотке (стимулируют при снижении концентрации) и фактором роста фибробластов 23 – FGF23 (ингибирует) [2, 4, 5].

Пищевой витамин D усваивается энтероцитами посредством образования мицелл и транспортируется в крови в составе хиломикрон. Любые заболевания желудочно-кишечного тракта (целиакия, болезнь Крона, недостаточность поджелудочной железы, муковисцидоз, синдром короткой кишки, холестатическая болезнь печени) приводят к снижению всасываемости витамина [1, 2]. В табл. 1 приведены основные причины развития дефицита витамина D [1, 2].

Изначально дефицит витамина D рассматривался только в качестве причины развития рахита [1]. В течение последнего десятилетия было доказано, что, помимо участия в кальциевом и костном гомеостазе, витамин D регулирует многие клеточные функции. Его рецептор VDR экспрессируется практически во всех ядродержащих клетках, и считывание до 3% генома человека происходит под контролем 1,25-дигидроксивитамина D. В организме человека около 10 тканей, помимо почечной, содержат фермент 1 $\alpha$ -гидроксилазу (CYP27B1), который преобразует витамин D в активную форму [2–4]. В табл. 2, 3 представлены органы и системы, функционирование которых модулирует витамин D [2–4].

**Таблица 2. Экспрессия генов под действием витамина D [2–4]**  
**Table 2. Gene expression under the action of vitamin D [2–4]**

Ген	Белок	Функция/эффект	VDR
COX1	Циклооксигеназа-1	Синтез простаглицлина	+
TRPV6	Ионный канал TRPV6	Всасывание кальция в кишечнике	+
CALB1	Кальбиндин	Транспорт кальция в кровь	+
OC	Остеокальцин	Минерализация костной ткани, гомеостаз кальция	+
OPN	Остеопонтин	Закрепление клеток на поверхности кости	+/-
CYP24A1	24-гидроксилаза	Дегградация 1,25(OH) <sub>2</sub> D	+
HDAC	Гистондеацетилаза	Модуляция роста клеток и апоптоза	+
IGFBP	Связывающий белок ИПФР	Усиление действия ИПФР	+
PPARD	Фактор пролиферации пероксисом	Регуляция роста клеток	+

Таблица 3. Органы-мишени для витамина D [2–4] Table 3. Target organs for vitamin D [2–4]		
Система	Процесс	Состояние/заболевание
Гомеостаз кальция	Всасывание кальция в кишечнике, ремоделирование костей скелета	Рахит (дети), остеопороз (взрослые)
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла	Риск развития опухолевых процессов
Иммунная система	Стимуляция макрофагов и синтеза антимикробных пептидов	Риск инфекционных процессов, аутоиммунных заболеваний
$\beta$ -Клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина	Нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром
Сердечно-сосудистая система	Регуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гемостаза, фибринолиза, функции миокарда	Высокорениновая артериальная гипертензия, риск тромбоза, сердечно-сосудистых заболеваний
Мышечная система	Развитие скелетных мышц	Повышенная частота миопатий
Головной мозг	Наличие VDR и $1\alpha$ -гидроксилазы витамина D в тканях головного мозга	Риск развития заболеваний центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, Паркинсона), когнитивные нарушения

## Генетические полиморфизмы рецептора витамина D

В обзоре менделевского рандомизированного исследования генетических полиморфизмов и по данным рабочей группы Всемирной организации здравоохранения была обнаружена связь между генетически низким уровнем 25(OH) витамина D и риском развития рака яичников [7, 8], рака толстой кишки [9, 10], рассеянным склерозом [7]. Ряд других исследований доказали ассоциацию разных полиморфизмов в гене VDR с риском развития злокачественных новообразований и худшими исходами их лечения [7, 10, 11].

Генетически детерминированный повышенный уровень витамина D (более 40 нг/мл) ассоциирован с риском развития рака поджелудочной железы (относительный риск – ОР 2,12, 95% доверительный интервал – ДИ 1,23–3,64) [9].

## Витамин D и сердечно-сосудистая система

В последние годы все чаще признается, что витамин D оказывает значительное влияние на функционирование органов сердечно-сосудистой системы. Эпидемиологические исследования показали, что существует обратная корреляция между уровнем витамина и такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт и гиперлипидемия [1, 2, 12].

Также доказана связь гиповитаминоза D с развитием сахарного диабета [13–15], заболеваниями толстого кишечника [16], частыми респираторными вирусными заболеваниями [17], бронхиальной астмой, пищевой аллергией [18], злокачественными новообразованиями молочных желез, прямой кишки, простаты [19], ожирением и нарушением поведенческих и эмоциональных реакций [20].

## Сахарный диабет и витамин D

Витамин D участвует в регуляции углеводного и жирового обмена путем влияния на синтез IRS1 (субстрат рецептора инсулина-1, необходимый для проведения сигнала от рецептора инсулина), IGF (инсулиноподобный фактор роста – ИПФР), PPAR- $\beta$  (активированный рецептор пролифераторов пероксисом, тип  $\beta$ ; способствует переработке избыточного холестерина) [13].

Существует ряд доказательств наличия связи между диабетом 1 и 2-го типа и дефицитом витамина D [13]. Для диабета 1-го типа зависимость опосредована воздействием витамина D на иммунную систему. Для диабета 2-го типа потенциальные механизмы включают улучшение как активности  $\beta$ -клеток, так и чувствительности тканей к инсулину [13, 14].

Несколько наблюдательных исследований показали, что прием витамина D в раннем детстве снижает последующий риск развития диабета 1-го типа примерно на 30% [13, 15]. На фоне ожирения и диабета 2-го типа в большинстве случаев выявляется сниженный уровень витамина D [15]. Метаанализ 21 проспективного исследования выявил обратную зависимость между уровнями 25(OH)D и риском диабета 2-го типа (ОР 0,62, 95% ДИ 0,54–0,70) [15].

## Центральная нервная система и витамин D

Рецептор витамина D (VDR) и фермент  $1\alpha$ -гидроксилаза, который превращает витамин D в его активную форму, экспрессируются в мозге человека [21]. Благодаря своему влиянию на пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз нейронов витамин D может играть важную роль в развитии мозга. Кроме того, было высказано предположение, что пренатальный дефицит витамина D может увеличить риск психоневрологических расстройств, аутизма и шизофрении у детей [21]. Низкие уровни 25-гидроксивитамина D – 25(OH)D – часто обнаруживаются у пациентов с депрессией или болезнью Альцгеймера [22].

## Злокачественные новообразования и витамин D

Обсервационные исследования, изучающие взаимосвязь между витамином D и раком молочной железы, сообщают противоречивые результаты. Метаанализ проспективных исследований выявил сильную обратную связь между уровнем витамина в сыворотке и риском развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе, но не в периоде менопаузального перехода [23].

В более крупном исследовании 252 тыс. женщин старше 50 лет со средней концентрацией витамина D 30 нг/мл применение в течение 5,3 года ежедневно витамина D<sub>3</sub> в дозе 2000 МЕ не повлияло на частоту развития инвазивного рака молочной железы и колоректального рака. В то же время нормализация уровня витамина D в крови у пациентов с изначальным гиповитаминозом позволила снизить суммарную частоту развития опухолевых процессов и смертность от них [24].

## Смертность и витамин D

Крупномасштабные эпидемиологические исследования свидетельствуют о наличии связи между низким уровнем 25-гидроксивитамина D (менее 20 нг/мл) и высокими показателями смертности. В некоторых рандомизированных исследованиях (особенно у пожилых пациентов с гиповитаминозом) наблюдается умеренное снижение смертности от всех причин после включения в рацион добавок витамина D [25]. У лиц с нормальным исходным уровнем витамина профилактические дозы холекальциферола не влияли на показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [25].

В метаанализе данных 8 проспективных европейских исследований (27 тыс. участников), включивших пациентов со средней концентрацией 25(OH)D 21 нг/мл, наблюдалось увеличение всех причин смертности по сравнению с пациентами, у которых уровень витамина превышал 30 нг/мл (коэффициент 1,67, 95% ДИ 1,44–1,89) [26].

В проспективном исследовании с использованием данных NHANES была выявлена обратная связь между низким уровнем витамина D (менее 21 нг/мл) и общей смертностью, а также смертностью по причине сердечно-сосудистых заболеваний [27].

В рандомизированных исследованиях у пациентов без дефицита витамина D его добавка не приводила к снижению

показателей сердечно-сосудистой смертности. В дополнительном исследовании с использованием данных NHANES была обнаружена значительная положительная связь между уровнями 25(OH)D и риском смертности от рака легких и обратная связь с колоректальным раком [28].

### Витамин D и беременность

Оптимальный уровень 25(OH)D в сыворотке при беременности не установлен, но общепринято считать нижней границей нормы показатели в 20 нг/мл (50 нмоль/л). Беременным с дефицитом витамина D, согласно рекомендациям Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG), ежедневно необходимо получать 1000–2000 МЕ (25–50 мкг) витамина D, что безопасно и способствует поддержанию его уровня в крови выше 30 нг/мл [29].

Согласно отчету IOM от 2010 г. рекомендуемая дневная норма витамина D составляет 600 МЕ для всех женщин репродуктивного возраста, в том числе для беременных и кормящих [30]. По заключению Комитета ACOG 2011 г., достаточно регулярного употребления стандартных пренатальных витаминов, содержащих холекальциферол [30]. Большинство пренатальных витаминов содержат 400 МЕ витамина D, в некоторых концентрация колеблется от 200 до 1000 МЕ. К сожалению, многие поливитамины содержат эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>), а не холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>). D<sub>3</sub> легче превращается в активные формы витамина D и более эффективен в повышении уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови.

Дефицит витамина D во время беременности ассоциируется с повышенным риском развития преэклампсии, задержки роста плода, гестационного диабета и преждевременных родов [4, 5].

Исследования *in vitro* показали, что активный и неактивный витамин D снижают пролиферативную активность клеток за счет активации или инактивации регулирующих генов и таким образом влияют на общую пролиферативную активность клеток трофобласта и эмбриона [4].

Антигенпрезентирующие клетки, такие как дендритные клетки, макрофаги, T- и B-лимфоциты, экспрессируют VDR. Таким образом, витамин D может модулировать активность большинства факторов врожденного и приобретенного иммунитета. По данным ряда исследований, дефицит витамина D у беременных повышает вероятность развития у их детей астмы и экземы [4, 31]. Было доказано, что на фоне нормализации потребления витамина во время беременности вероятность развития у детей астмы и астматических бронхитов снижалась [31].

В систематическом обзоре 2018 г., включившем 24 рандомизированных исследования 5400 беременных, было доказано, что дополнительное назначение витамина D привело к снижению частоты рождения маловесных детей (ОР 0,72, 95% ДИ 0,52–0,99), а также показателей ante- и неонатальной смертности [31].

Растет число исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности приема витамина D у беременных женщин [4, 31]. Остается спорным вопрос относительно оптимальной дозы и необходимости ее коррекции по мере увеличения срока гестации. В одном исследовании, включившем 192 беременных арабских женщины (срок 12–16 нед.) с выраженным дефицитом витамина D [уровень 25(OH)D 8,2 нг/мл], назначались добавки витамина в суточной дозе 400, 2000 или 4000 МЕ. Использование 4000 МЕ/сут оказалось наиболее эффективным и способствовало стойкому поддержанию уровня витамина в сыворотке в пределах 32 нг/мл [32].

Дефицит витамина D в перинатальном периоде может приводить к кратковременным (преэклампсия) и долгосрочным последствиям у детей (патология костно-мышечной, иммунной системы, аллергия, ожирение, сахарный диабет 1–2-го типа). Существует несколько обсервационных исследований, предполагающих связь между плохим статусом витамина D у матери и исходом беременности [32]. Например, в метаанализе 31 исследования недостаточные концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке

были связаны с более высоким риском развития гестационного диабета, преэклампсии и преждевременных родов [33].

В большом долгосрочном проспективном исследовании (Avon Longitudinal Study для родителей и детей), в котором участвовали 3960 пар мать–ребенок преимущественно европейского происхождения, концентрация 25(OH)D у матери была измерена во время беременности, а у детей оценивали уровень витамина и проводилась двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) в возрасте от 9 до 10 лет [34]. Не было выявлено существенной связи между материнским статусом витамина D во время беременности и минеральной плотностью костей у детей. Однако, по данным другого исследования, было установлено, что дефицит витамина D во время беременности связан с более низкой костной массой у подростков в возрасте 20 лет [35].

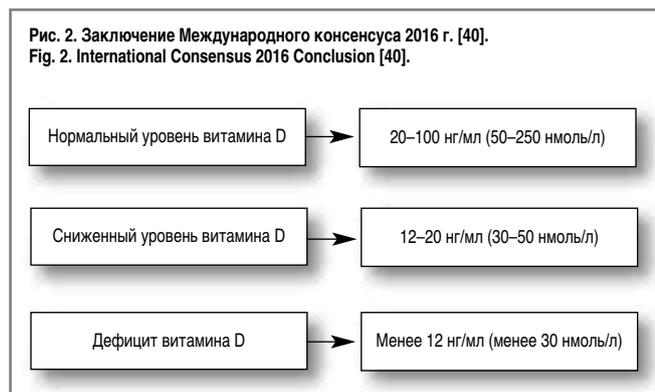
Дополнительное применение витамина D во время беременности снижает риск рождения младенцев с низкой массой тела и частоту преждевременных родов (3,3% против 9,9%, ОР 0,36, 95% ДИ 0,14–0,93) [32]. В метаанализ 2018 г. было включено 24 работы (5405 участников), посвященные сравнению исходов беременности при добавлении витамина D в дозе до 2000, до 4000 МЕ/сут и плацебо. Было доказано, что дополнительное применение витамина D снижало риск рождения гипотрофичного новорожденного (11,5% против 17,1%, ОР 0,72, 95% ДИ 0,52–0,99) [36]. Не было обнаружено значимых различий в показателях смертности – антенатальная, перинатальная (1,8% против 2,2%, ОР 0,72, 95% ДИ 0,47–1,11) и частоте врожденных аномалий (ОР 0,94, 95% ДИ 0,61–1,43). Было доказано, что применение витамина в дозировке до 2000 МЕ в день в большей степени ассоциировано со сниженным риском рождения маловесного ребенка, внутриутробной или неонатальной смертности, тогда как дозы выше 2000 МЕ в день не влияли на данные показатели.

Доказательством влияния витамина D на перинатальные исходы является обнаружение его рецепторов в ткани плаценты. Развитие плацентарных сосудов и правильная перфузия плацентарной крови – основополагающие факторы успешного течения беременности. Хорошо известно, что в основе развития большинства акушерских осложнений (преэклампсия, плацентарная недостаточность) лежит нарушение процессов формирования плаценты (инвазия цитотрофобласта, ангиогенез) [37]. Было обнаружено, что дефицит витамина D ассоциирован с нарушениями плацентации. Компоненты витамина D, включая связывающий его белок (VDBP), витамин D 25-гидроксилаза (CYP2R1), 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -гидроксилаза (CYP27B1), рецептор витамина D (VDR) и 1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub>-24-гидроксилаза (CYP24A1) присутствуют в клетках трофобласта. Было обнаружено, что при нарушении экспрессии трофобластом VDBP, CYP2R1 и VDR усиливается окислительный стресс, лежащий в основе преэклампсии [38]. Недавно проведенные исследования доказали, что витамин D может стимулировать ангиогенез в плаценте, снижать индуцированный ангиотензином II сосудистый спазм и потенцировать вазорелаксацию [39].

### Нормативные показатели и методы коррекции дефицита витамина D

Для взрослых, не имеющих возможности ежедневно пребывать на солнце, суточная потребность в добавках витамина D составляет 600–800 МЕ (15–20 мкг). Для пожилых людей и пациентов из группы риска необходимы более высокие дозы витамина [9]. В 2010 г. Институт медицины США выпустил доклад о нормах потребления кальция и витамина D для здоровых людей [23]. Рекомендуемая ежедневная доза витамина D для детей от 1 до 18 лет, беременных и взрослых в возрасте до 70 лет составила 600 МЕ, а для людей старше 70 лет – 800 МЕ.

Специалисты Американского общества гериатрии и Национального фонда остеопороза рекомендуют более высокие ежедневные дозы витамина D (800–1000 МЕ) для людей старше 65 лет с целью предотвращения рисков переломов и падений [1].



Оценки потребности в витамине D варьируются и зависят от региона проживания, характера питания, возраста и утвержденных локальных стандартов. По данным Института медицины США нижней границей нормы считается концентрация 25(OH)D 20 нг/мл (50 нмоль/л) [1, 2, 4, 11], в то время как эксперты Национального фонда остеопороза предлагают принимать за минимальный уровень 30 нг/мл (75 нмоль/л) [11].

Для лиц с нормальной абсорбционной способностью кишечника на каждые 100 МЕ (2,5 мкг) употребленного витамина D<sub>3</sub> концентрация 25(OH)D в сыворотке увеличивается приблизительно на 0,7–1,0 нг/мл (1,75–2,5 нмоль/л). По мере достижения сывороточного уровня 25(OH)D 40 нг/мл (100 нмоль/л) всасывание в кишечнике снижается [2].

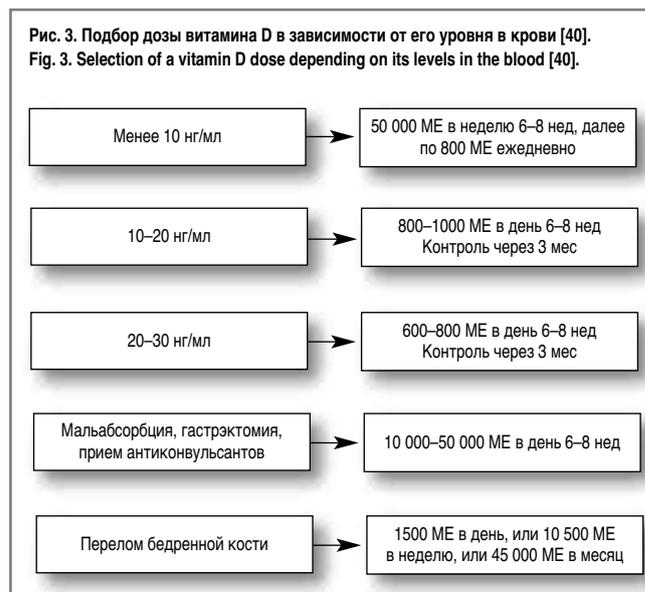
На рис. 2 представлены нормативные показатели концентрации 25(OH)D в крови.

Для пациентов с тяжелым дефицитом витамина D [менее 10 нг/мл (25 нмоль/л), нередко связанные с гипокальциемией и остеомалацией] лечение проводится с применением высоких доз витамина, по 50 000 МЕ (1250 мкг) в неделю в течение 6–8 нед, а затем по 800 МЕ (20 мкг) в день [40]; рис. 3.

При уровне витамина D в сыворотке от 10 до 20 нг/мл показано ежедневное применение 800–1000 МЕ (20–25 мкг). Через 3 мес лечения необходимо повторно оценить концентрацию витамина в крови.

При уровне 25(OH)D 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л) достаточно ежедневное потребление 600–800 МЕ (15–20 мкг) витамина D<sub>3</sub>. У пациентов с мальабсорбцией применяют высокие дозы витамина D: от 10 000 до 50 000 МЕ (от 250 до 1250 мкг) в день.

Наиболее эффективным является ежедневный или еженедельный прием добавок с витамином [40]. Возможно и еженедельное однократное применение высоких доз витамина. В одном исследовании была доказана одинаковая эффективность ежедневного применения 1500 МЕ витамина D, еженедельного приема 10 500 МЕ и ежемесячного использования 45 000 МЕ. Однако назначение сверхвысоких доз препарата по 500 000 МЕ ежегодно повышает вероятность переломов и падений [5].



При подборе терапии препаратами витамина D необходимо учитывать возможность резорбции из кишечника. При наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта, потреблении большого количества жирной пищи, мальабсорбции легче из кишечника всасываются водорастворимые мицеллированные формы витамина. Одним из препаратов, доступных на российском рынке, является Аквадетрим, производимый в виде водного раствора, содержащего холекальциферол в 1 мл 15 000 МЕ. Одна капля препарата Аквадетрим содержит 12,5 мкг, или 500 МЕ витамина D<sub>3</sub>. Употреблять препарат необходимо с небольшим количеством воды. В табл. 4 представлена схема расчета эффективной лечебной и профилактической доз препарата в зависимости от концентрации витамина D<sub>3</sub> в сыворотке крови.

**Заключение**

- Витамин D является важным компонентом, регулирующим кальциевый гомеостаз и многие другие клеточные функции. Гиповитаминоз D ассоциирован с риском развития остеопении, ожирения, сахарного диабета 1 и 2-го типа, злокачественных новообразований и иммунных нарушений. Недостаточное потребление витамина во время беременности повышает риск развития преэклампсии, преждевременных родов, рождения маловесных новорожденных, а также оказывает негативное влияние на здоровье детей и подростков.
- Оптимальный сывороточный уровень 25-гидроксивитамина однозначно не определен и составляет в среднем от 20 до 40 нг/мл (от 50 до 100 нмоль/л).
- Причинами развития дефицита витамина D являются недостаточность пребывания на солнце и снижение кишечной

**Таблица 4. Подбор дозы водорастворимого витамина D**  
**Table 4. Selection of a water-soluble vitamin D dose**

<i>Сывороточный уровень менее 20 нг/мл</i>	
50 000 МЕ еженедельно в течение 8 нед	Аквадетрим 100 капель в неделю или 50 капель 2 раза в неделю 8 недель
150 000 МЕ 1 раз в месяц в течение 3 мес	Аквадетрим 10 мл 1 флакон раз в месяц – курс 3 мес
7 000 МЕ ежедневно, 8 нед	Аквадетрим 14 капель в день, 4–6 нед
<i>Сывороточный уровень 20–29 нг/мл</i>	
50 000 раз еженедельно в течение 8 нед	Аквадетрим 100 капель в неделю или 50 капель 2 раза в неделю
150 000 МЕ однократно	Аквадетрим 1 флакон
7000 МЕ в день, курс 4 нед	Аквадетрим 14 капель в день, 4 нед
<i>Поддержание уровня витамина D больше 30 нг/мл</i>	
1000–2000 МЕ ежедневно	Аквадетрим 2–4 капли в сутки
6000–14 000 МЕ однократно в неделю	Аквадетрим 15–30 капель однократно в неделю

абсорбции пищевого витамина, увеличенный печеночный катаболизм, уменьшенный эндогенный синтез.

- Клинические проявления дефицита витамина D зависят от его тяжести и продолжительности. Умеренный дефицит витамина D [сывороточный 25(OH)D 15–20 нг/мл] протекает бессимптомно. При длительном тяжелом дефиците витамина D происходит снижение всасывания в кишечнике кальция и фосфора, развиваются гипокальциемия, вторичный гиперпаратиреоз, фосфатурия, деминерализация костей.
  - В качестве профилактики гиповитаминоза рекомендовано ежедневное потребление 600–800 МЕ (15–20 мкг) витамина D (2B).
- Пациентам с уровнем витамина в сыворотке менее 10 нг/мл перед назначением терапии необходимо уточнить уровни сывороточного кальция, фосфора, фосфатазы, паратгормона, электролитов, азота мочевины, креатинина и антител к тканевой трансглутаминазе (для исключения целиакии). Лечение проводится высокими дозами витамина D 50 000 МЕ (1250 мкг) перорально 1 раз в неделю в течение 6–8 нед, а затем по 800 МЕ (20 мкг) витамина D<sub>3</sub> в день (1A).
- При сывороточном уровне 25(OH)D в диапазоне от 10 до 20 нг/мл (25–50 нмоль/л) первоначально назначается 800–1000 МЕ (20–25 мкг) в день.
  - При значениях 25(OH)D 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л) изначально рекомендовано 600–800 МЕ (15–20 мкг) витамина D<sub>3</sub> ежедневно.
  - Во время беременности и лактации рекомендовано использовать дополнительно от 600 до 1000 МЕ/сут.
  - Предпочтение должно отдаваться холекальциферолу (витамин D<sub>3</sub>) в связи с его лучшими абсорбционными свойствами и более эффективным преобразованием в активные метаболиты витамина (класс ПС).
  - Пациентам с мальабсорбцией, ожирением и заболеваниями желудочно-кишечного тракта предпочтительно назначать водорастворимые формы витамина D (Аквадетрим).
  - Контроль эффективности терапии проводится через 3–4 мес после начала применения добавок.
  - Параллельно с витамином D все пациенты должны ежедневно потреблять кальций (диета, добавка) от 1000 мг (в возрасте от 19 до 70 лет) до 1200 мг (для женщин в возрасте от 51 до 70 лет и всех взрослых 71 года и старше).

#### Литература/References

1. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 2008; 66: S153.
2. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: *Endocrinology*, Jameson JL, De Groot LJ (Eds.), Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010; 1: 1089.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266.
4. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G et al. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* 2018.
5. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012; 33: 456.
6. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 175.
7. Vaughan-Shaw PG, O'Sullivan F, Farrington SM et al. The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2017; 116: 1092.
8. Ong JS, Cuellar-Partida G, Lu Y et al. Association of vitamin D levels and risk of ovarian cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2016; 45: 1619.
9. Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 81.
10. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2018.
11. Gilbert R, Martin RM, Beynon R et al. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 319.
12. Manson JE, Cook NR, Lee IM et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 33.
13. Thorsen SU, Mortensen HB, Carstensen B et al. No difference in vitamin D levels between children newly diagnosed with type 1 diabetes and their healthy siblings: a 13-year nationwide Danish study. *Diabetes Care* 2013; 36: e157.
14. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2013; 5: 3551.
15. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013; 10: e1001383.
16. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK et al. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2708.
17. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 1624.
18. Castro M, King TS, Kunselman SJ et al. Effect of vitamin D<sub>3</sub> on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2083.
19. Scragg R, Khaw KT, Toop L et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: e182178.
20. Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2010; 33: 1236.
21. Holmøy T, Moen SM. Assessing vitamin D in the central nervous system. *Acta Neurol Scand* 2010; 122 (Suppl. 190): 88–92.
22. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 100.
23. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 123.
24. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 1234.
25. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014; 348: g1903.
26. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One* 2017; 12: e0170791.
27. Amer M, Qayyum R. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and all-cause and cardiovascular disease mortality. *Am J Med* 2013; 126: 509.
28. Freedman DM, Looker AC, Abnet CC et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988–2006). *Cancer Res* 2010; 70: 8587.
29. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med* 2015; 12: e1001866.
30. Arshi S, Fallahpour M, Nabavi M et al. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 404.
31. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 68.
32. Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J et al. Effect of Vitamin D<sub>3</sub> Supplementation During Pregnancy on Risk of Persistent Wheeze in the Offspring: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 353.
33. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal

- outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346: f1169.
34. Lawlor DA, Wills AK, Fraser A et al. Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study. *Lancet* 2013; 381: 2176.
35. Zhu K, Whitehouse AJ, Hart PH et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1088.
36. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H et al. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 635.
37. Gernand AD, Bodnar LM, Klebanoff MA et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and placental vascular pathology in a multicenter US cohort. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 383–8.
38. Ma R, Gu Y, Zhao S et al. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and pre-eclamptic pregnancies. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: E928–935.
39. Zhong W, Gu B, Gu Y et al. Activation of vitamin D receptor promotes VEGF and CuZn-SOD expression in endothelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 140: 56–62.
40. Munns CF, Shaw N, Kiely M et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 394.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

**Боровкова Екатерина Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».  
E-mail: katanikitina@mail.ru

**Залеская Софья Алексеевна** – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

**Скальная Виктория Сергеевна** – врач акушер-гинеколог КДО ГБУЗ ГКБ №40

**Боровков Иван Максимович** – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Зайдиева Зуля Семеновна** – канд. мед. наук, зав. КДО ГБУЗ ГКБ №40

**Iuliia E. Dobrokhotova** – PhD, Professor, Head of Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University

**Ekaterina I. Borovkova** – PhD, Professor, Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University.  
E-mail: katanikitina@mail.ru

**Sofya A. Zalesskaya** – Assistant of Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University

**Victoria S. Skalnaya** – Obstetrician-Gynecologist, City Clinical Hospital №40

**Ivan M. Borovkov** – Student, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

**Zulya S. Zaydieva** – PhD, Head of City Clinical Hospital №40

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019