

Возможности и перспективы применения колекальциферола в терапии климактерического синдрома у пациенток на фоне дефицита витамина D

Т.Ю. Пестрикова^{✉1}, Т.В. Ячинская²¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;²ООО «Клиника гормонального здоровья», Хабаровск, Россия[✉]typ50@rambler.ru

Аннотация

Актуальность. Недостаточный уровень витамина D₃ в сыворотке крови изменяет функцию метаболитов, вызывает резистентность к инсулину и способствует развитию метаболического синдрома, депрессии и т.д. Витамин D, являясь индуктором фактора роста нервов, модулирует нейротрофический фактор мозга в нейронах, а его недостаточность может привести к развитию деменции, в том числе болезни Альцгеймера, и когнитивных нарушений.

Цель. Обосновать целесообразность определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови и уточнить эффективность лечения климактерического синдрома (КС) на фоне коррекции дефицита витамина D колекальциферолом.

Материалы и методы. Методом сплошной выборки было проведено определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови у 307 пациенток в возрасте 45–48 лет с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями КС в периоде ранней постменопаузы. Всем пациенткам было выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование, включая оценку степени тяжести КС по результатам определения модифицированного менопаузального индекса (ММИ). Определение уровня 25(OH)D витамина D проводилось иммуноферментным тестом 25(OH) Vitamin D Elisa. Персонализированный анализ результатов обследования осуществлялся до и после применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с использованием колекальциферола и без его применения.

Результаты. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в 73,29% случаев у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями КС в раннем периоде постменопаузы уровень 25(OH)D в сыворотке крови соответствует гиповитаминозу D. Степень тяжести КС с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями у женщин в раннем периоде постменопаузы достоверно выше ($p < 0,001$) при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (ММИ 49,17±1,57) по сравнению с пациентками, у которых уровень 25(OH)D находится в диапазоне от 20 до 30 нг/мл (ММИ 34,27±1,79). По нашим данным, применение колекальциферола в сочетании с МГТ достоверно эффективнее снижает основные нейровегетативные и психоэмоциональные проявления КС в периоде ранней постменопаузы на фоне дефицита витамина D по сравнению с использованием только МГТ.

Выводы. Определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови у пациенток в раннем постменопаузальном периоде с наличием нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений КС, а также коррекция выявленного дефицита витамина D препаратами колекальциферола являются перспективными и повышают эффективность коррекции клинических проявлений КС.

Ключевые слова: климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, дефицит витамина D, колекальциферол.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Возможности и перспективы применения колекальциферола в терапии климактерического синдрома у пациенток на фоне дефицита витамина D. Consilium Medicum. 2020 (22); 6: 38–44. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200333

Original Article

Opportunities and perspectives of the use of colecalciferol in therapy of climacteric syndrome in patients on the background of vitamin D deficiency

Tatyana Yu. Pestrikova^{✉1}, Tatyana V. Yachinskaya²¹Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;²Hormone Health Clinic, Khabarovsk, Russia[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Relevance. An insufficient level of vitamin D₃ in the blood serum changes the function of metabolites, causes insulin resistance, and contributes to the development of metabolic syndrome, depression, etc. Vitamin D, being an inducer of nerve growth factor, modulates the neurotrophic factor of the brain in neurons, and its insufficiency can lead to the development of dementia, including Alzheimer's disease, and cognitive impairment.

Aim. To substantiate the feasibility of determining the level of 25(OH)D in the blood serum and to clarify the effectiveness of treatment of climacteric syndrome (CS) against the background of correction of vitamin D deficiency with colecalciferol.

Materials and methods. The method of continuous sampling was used to determine the level of 25(OH)D in the blood serum of 307 patients aged 45–48 years, with neurovegetative and psychoemotional manifestations of menopausal syndrome in the period of early postmenopause. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, including an assessment of the severity of menopausal syndrome based on the results of determining the modified menopausal index. Determination of the level of 25(OH)D vitamin D was carried out by the enzyme immunoassay "25(OH) Vitamin D Elisa". A personalized analysis of the results of the examination was carried out before and after the use of menopausal hormone therapy with and without colecalciferol.

Results. Our results indicate that in 73.29% of cases in patients with neurovegetative and psychoemotional manifestations of CS in the early postmenopausal period, serum level 25(OH)D corresponds to hypovitaminosis D. The severity of CS with neurovegetative and psychoemotional manifestations in women in the early postmenopausal period is significantly higher ($p < 0.001$) at a level of 25(OH)D in the blood serum of less than 20 ng/ml (modified menopausal index 49.17±1.57) compared with patients whose level 25(OH)D is in the range from 20 ng/ml to 30 ng/ml (modified menopausal index 34.27±1.79). According to our data, the use of colecalciferol in combination with menopausal hormone therapy significantly reliably reduces the main neurovegetative and psychoemotional manifestations of menopause in the early postmenopausal period, against the background of vitamin D deficiency, compared with the use of menopausal hormone therapy alone.

Conclusions. Determination of the level of 25(OH)D in the blood serum of patients in the early postmenopausal period with the presence of neurovegetative and psychoemotional manifestations of menopause syndrome, as well as the correction of the revealed vitamin D deficiency with colecalciferol preparations, is promising and increases the efficiency of the correction of clinical manifestations of menopause syndrome.

Key words: menopausal syndrome, menopausal hormone therapy, vitamin D deficiency, colecalciferol.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Opportunities and perspectives of the use of colecalciferol in therapy of climacteric syndrome in patients on the background of vitamin D deficiency. Consilium Medicum. 2020 (22); 6: 38–44. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200333

Более 25 тыс. публикаций поисковой системы PubMed, посвященных витамину D, указывают на то, что в настоящее время витамин D остается популярным предметом исследования. Быстрорастущее число исследований было частично стимулировано многочисленными наблюдениями, подтверждающими присутствие рецепторов витамина D в большом количестве клеток и тканей, не связанных с классическими тканями-мишенями для витамина D [1–3]. Вырабатываясь в коже из 7-дегидрохолестерина, витамин D сначала гидроксигируется в печени (и других тканях) до 25-гидроксивитамина [25(OH)D], а затем в почках (и других тканях) до 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D] с последующим катаболизмом до гидроксиформ, таких как 24,25(OH)₂D и 1,24,25(OH)₃D или 1,23,25(OH)₃D. При этом 25(OH)D является основной мерой для оценки уровня витамина D по нескольким причинам. Во-первых, 25(OH)D является метаболитом витамина D с самой высокой концентрацией в крови, поэтому его легче всего измерить. Во-вторых, почти весь 25(OH)D находится в крови, в отличие от самого витамина D, который хранится в таких тканях, как жир. В-третьих, 25(OH)D имеет период полураспада в крови, измеряемый в неделях, в отличие от часов для 1,25(OH)₂D. При этом общее количество 25(OH)D может быть не лучшим измерением статуса витамина D, так как оно не отражает количество свободной фракции витамина D, на которую реагирует большинство клеток, а значит уровень, оптимальный для одной группы или одного результата, может быть неоптимальным для других групп или результатов. Это может быть одной из причин того, что рекомендуемые уровни потребления витамина D и оптимальные уровни циркулирующего 25(OH)D несколько варьируются от страны к стране и от группы к группе [4–6].

В литературе имеются данные, что недостаточный уровень витамина D₃ в сыворотке крови изменяет функцию метаболитов, вызывает резистентность к инсулину и способствует развитию метаболического синдрома, депрессии и т.д. Витамин D, являясь индуктором фактора роста нервов, модулирует нейротрофический фактор мозга в нейронах, а его недостаточность может привести к развитию деменции, в том числе болезни Альцгеймера, и когнитивных нарушений [7]. Особо уязвимым для данной патологии является постменопаузальный период, когда на фоне дефицита эстрогенов, одного из важных факторов, регулирующих экспрессию рецепторов витамина D, наряду с 1,25(OH)₂D, фактором роста фибробластов, эпидермальным фактором роста, инсулиноподобным фактором роста, инсулином, паратиреоидным гормоном, глюкокортикоидами, ретиноевой кислотой, развивается климактерический синдром (КС) с его ранними и поздними проявлениями [4, 5].

Несмотря на многочисленные публикации, отражающие изучение «неклассических эффектов» витамина D, в литературе встречается немного исследований степени тяжести КС, его отдельных проявлений в условиях дефицита витамина D и влияния добавок колекальциферола на проявления КС [8–10].

Остаются дискуссионными и верхние значения, за пределами которых больше витамина D принимать не рекомендуется. В клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов указано, что употребление витамина D не должно превышать 4000 МЕ в день. Однако другие исследования показывают, что по крайней мере у здоровых людей дозы до 10 000 МЕ в день витамина D нетоксичны [4, 5].

Цель исследования – обосновать целесообразность определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови и уточнить эффективность лечения КС на фоне коррекции дефицита витамина D колекальциферолом.

Рис. 1. Уровень 25(OH)D у женщин в раннем периоде постменопаузы.

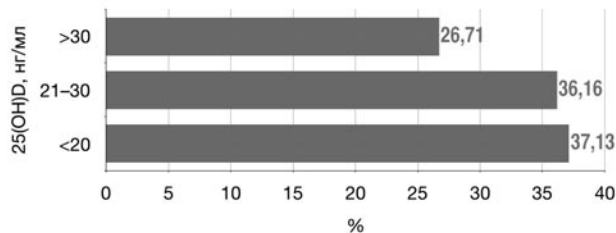


Рис. 2. Дизайн исследования.



Материалы и методы

Методом сплошной выборки было проведено определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями КС раннего периода постменопаузы.

На первом этапе мы обследовали группу женщин 45–58 лет в раннем постменопаузальном периоде (307 пациенток). Средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови в данной группе пациенток составил $25,41 \pm 0,56$ нг/мл. При этом, как показано на рис. 1, $37,13 \pm 2,76\%$ ($n=114$) составили пациентки, у которых уровень 25(OH)D находился на отметке $15,64 \pm 0,25$ нг/мл и соответствовал дефициту; у $36,16 \pm 2,74\%$ ($n=111$) пациенток витамин D был недостаточным и среднее значение 25(OH)D составило $26,01 \pm 0,26$ нг/мл. Уровень 25(OH)D >30 нг/мл отмечен у $26,71 \pm 2,53\%$ ($n=82$) и составил $38,18 \pm 0,73$ нг/мл.

Критерии включения в исследование:

- возраст 45–58 лет и отсутствие самостоятельной менструации от 1 до 8 лет;
- нейровегетативные и психоэмоциональные проявления КС;
- повышение уровня фолликулостимулирующего гормона в крови более 30 МЕ/л;
- наличие матки и придатков;
- уровень 25(OH)D <30 нг/мл;
- подписание информированного добровольного согласия.

Все пациентки были сопоставимы по основным клиническим параметрам.

На втором этапе были обследованы 90 пациенток в раннем постменопаузальном периоде, с естественной менопаузой, нейровегетативными, обменно-эндокринными и психоэмоциональными проявлениями КС не менее 35 баллов по результатам оценки модифицированного менопаузального индекса (ММИ), с уровнем 25(OH)D <30 нг/мл. А также проведен персонифицированный анализ результатов применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с использованием колекальциферола и без его применения.

В процессе обследования при выполнении данного исследования в ходе второго этапа наблюдения были сформированы три группы наблюдения (рис. 2).

Пациентки 1 и 2-й групп принимали ежедневно колекальциферол (Аквадетрим®) по 5000 МЕ в день первые 2 мес,

Таблица 1. Общая характеристика участников исследования до начала терапии			
Параметры	1-я группа (M±m)	2-я группа (M±m)	3-я группа (M±m)
Возраст, лет (среднее)	53,27±0,45	52,13±0,52	52,80±0,49
Длительность постменопаузы, годы	1,87±0,13	1,80±0,15	1,83±0,11
Масса тела, кг	76,15±2,42	67,87±1,41; $p_1<0,01$	71,33±1,63
Рост, см	1,64±0,01	1,61±0,01	1,62±0,01
ИМТ, кг/м ²	28,49±0,89	26,09±0,54; $p_1<0,05$, $p_2<0,05$	28,28±0,83
Соотношение объема талии/объема бедер	0,84±0,01	0,83±0,01	0,82±0,01
Примечание: p_1 – сравнение с 1-й группой в данный период наблюдения; p_2 – сравнение с 3-й группой.			

Таблица 2. Характеристика приливов и значение ММИ у пациенток групп исследования			
Средний балл приливов	0,70±0,19	0,54±0,16	0,68±0,19
Приливы до 10 раз в сутки, %	13,33±6,21	46,67±3,28	6,67±4,55
Приливы от 10 до 20 раз в сутки, %	63,33±8,80	43,33±9,11	73,33±8,07
Индекс Куппермана	49±1,57	34,37±1,79	49,13±1,55

Таблица 3. Динамика изменений среднего балла некоторых параметров индекса Куппермана на фоне лечения у пациенток групп исследования				
Показатель	Визит	1-я группа, p	2-я группа, p	3-я группа, p
Судороги в икроножных мышцах	1	1,90±0,18, p_2^{***}	0,90±0,20	2,03±0,18, p_2^{***}
	2	0,77±0,10***	0,43±0,09*	1,90±0,18***, p_1^{***} , p_2^{***}
	3	0,27±0,08***	0,13±0,06***	1,10±0,16***, p_1^{***} , p_2^{***}
Сонливость	1	2,83±0,07, p_2^{***}	1,93±0,24	2,83±0,07, p_2^{***}
	2	0,33±0,13***	0,17±0,10***	1,43±0,16***, p_1^{***} , p_2^{***}
	3	0,43±0,14***	0,17±0,10***	0,90±0,18***, p_1^* , p_2^{***}
Боли мышечно-суставные	1	2,13±0,16, p_2^{***}	1,10±0,18	2,20±0,14, p_2^{***}
	2	0,70±0,14***	0,40±0,11***	1,60±0,12***, p_1^{***} , p_2^{***}
	3	0,53±0,09***	0,37±0,10***	1,07±0,14***, p_1^{**} , p_2^{***}
Утомление	1	2,63±0,11, p_2^{***}	1,47±0,18	2,53±0,19, p_2^{***}
	2	0,37±0,11***	0,27±0,08***	1,53±0,16***, p_1^{***} , p_2^{***}
	3	0,33±0,09***	0,30±0,10***	1,27±0,17***, p_1^{***} , p_2^{***}
Настроение	1	1,73±0,10	1,53±0,11	1,80±0,09
	2	0,43±0,09***	0,40±0,09***	0,93±0,11***, p_1^{***} , p_2^{***}
	3	0,30±0,09***	0,27±0,08***	1,07±0,13***, p_1^{***} , p_2^{***}
Примечание. Здесь и далее в табл. 4: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; p – сравнение в группе исследования с исходным показателем; p_1 – сравнение с 1-й группой в данный период наблюдения; p_2 – сравнение со 2-й группой в данный период наблюдения.				

далее по 2000 МЕ ежедневно весь период наблюдения на фоне использования МГТ.

При каждом визите всем пациенткам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, оценка степени тяжести КС проводилась по результатам определения ММИ. Пациентки были отобраны нами с октября по май, чтобы минимизировать сезонные эффекты на уровень 25(ОН)D в сыворотке крови.

Определение уровня 25(ОН)D витамина D проводилось иммуноферментным тестом 25(ОН) Vitamin D Elisa. Поскольку не существует международной референсной сыворотки для 25(ОН) витамина D, калибраторы и контроли калибровались гравиметрически с использованием панели стандартов, верифицированных UV-Vis (264 нм). Сравнение показателей проводилось с данными контроля качества по стандартам Национального института стандартов и технологий (США) и Системы внешнего контроля качества по витамину D (Великобритания), а также с сыворотками внутреннего контроля качества.

Оценка статуса витамина D проводилась согласно современным клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, 2015 г. [4].

Статистическая обработка материалов исследования проведена с помощью методов биомедицинской статистики,

реализованных в пакете программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

Анализ полученных данных проводился с использованием коэффициента сопряженности Пирсона, точного критерия Фишера (двусторонняя критическая область). Статистическая значимость различия высчитывалась с помощью t-критерия Стьюдента (с поправкой Бонферрони). Результаты приводятся в форме «относительная/средняя величина ± ошибка».

Результаты

Общая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

При проведении статистического анализа антропометрических данных мы обратили внимание на то, что только у 32±5,05% из всех пациенток имели индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 24,99 кг/м², что соответствовало норме.

Анализ оценки представленных в табл. 1 данных показал, что в 1 и 3-й группах ИМТ больше, чем во 2-й группе ($p<0,01$), что подтверждает возможную роль дефицита витамина D в развитии ожирения. Показатели роста и соотношения объема талии/объема бедер статистической разницы не имели.

При изучении ММИ до лечения отличие 2-й группы от 1 и 3-й было статистически достоверным ($p<0,001$).

Общий средний балл приливов в группах исследования не показал статистической разницы. В 1 и 3-й группах преобладали пациентки с более частыми проявлениями приливов ($p<0,05$ и $p<0,05$ соответственно); табл. 2.

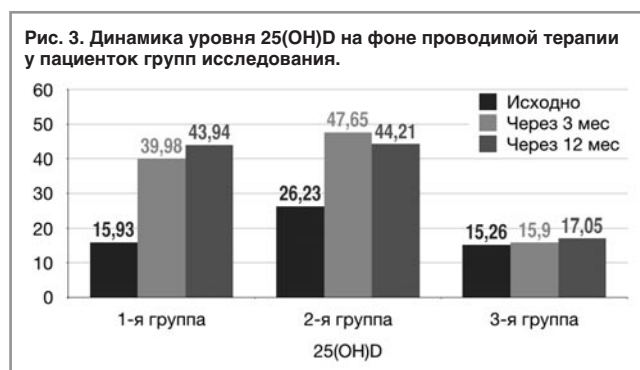
Уже через 3 мес терапии ММИ значительно уменьшился во всех группах ($p<0,001$) без статистической разницы между 1 и 2-й группами, тогда как в 3-й группе мы обнаружили более высокий ММИ при сравнении с 1-й группой ($p<0,01$) и 2-й ($p<0,001$) в данный период времени.

Важность своевременного выявления и коррекции гиповитаминоза D на фоне приема МГТ подтверждается наличием статистически достоверного отличия показателей судорог в икроножных мышцах, сонливости, мышечно-суставной боли, утомляемости и снижения настроения в группах исследования весь период наблюдения (табл. 3).

Представленные жалобы объективно раскрывают проявления КС в условиях гиповитаминоза D у пациенток в период ранней постменопаузы, указывая на статистическую разницу среднего балла судорог в икроножных мышцах, сонливости, утомляемости и мышечно-суставных болей при сравнении 2-й группы с 1 и 3-й группами. Сравнение аналогичных показателей 1 и 3-й групп достоверной разницы не отметило.

Через 3 мес терапии концентрация витамина D в крови превысила показатель 40 нг/мл у большего числа пациенток 2-й группы в отличие от 1-й группы ($\chi^2=4,34$; $p<0,05$).

К концу наблюдаемого периода на фоне длительного периода приема колекальциферола статистического различия показателей в 1 и 2-й группах по числу пациенток, достигших уровня 40 нг/мл, мы не получили ($\chi^2=3,59$; $p>0,05$).



На фоне проводимого лечения колекальциферолом к концу наблюдаемого периода уровень 25(ОН)D в 1-й группе вырос в 2,76 раза, во 2-й – в 1,68 раза ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно); рис. 3.

При этом обращает на себя внимание, что во 2-й группе только через 3 мес терапии уровень 25(ОН)D был статистически выше, чем в 1-й ($p<0,01$), за этот же период наблюдения и составил 47,65 нг/мл. Полученные результаты могут указывать на важность более раннего выявления и коррекции дефицита витамина D. К концу наблюдаемого периода данные показатели при сравнении результатов 1 и 2-й групп достоверной разницы не имели, что указывает на эффективность поддерживающей дозировки колекальциферола в дозе 2000 МЕ для удержания 25(ОН) витамина D на уровне оптимальных значений.

Через 3 мес терапии концентрация витамина D в крови превысила показатель 40 нг/мл во 2-й группе у 21 пациентки в отличие от 1-й группы, где только 13 пациенток достигли соответствующих значений ($\chi^2=4,34$; $p<0,05$). К концу наблюдаемого периода на фоне длительного периода приема колекальциферола статистического различия показателей в 1 и 2-й группах по числу пациенток, достигших уровня 40 нг/мл, мы не получили ($\chi^2=3,59$; $p>0,05$).

При анализе уровня общего кальция, ионизированного кальция и фосфора отмечен закономерный рост данных показателей на фоне терапии колекальциферолом у пациенток в 1 и 2-й группах. У пациенток 3-й группы весь период наблюдения также отмечен рост данных показателей, однако степень достоверности положительной динамики несколько меньше ($p<0,01$), что указывает на важность выявления и лечения дефицита витамина D на фоне приема МГТ (табл. 4).

Таким образом, на фоне проводимой терапии во всех группах наблюдения произошло увеличение значений общего кальция, ионизированного кальция и фосфора, что указывает на положительное влияние МГТ на фосфорно-кальциевый обмен. Более значимые и с наибольшей степенью достоверности данные изменения имели место на фоне коррекции D-гиповитаминоза, что указывает на важность выявления и лечения дефицита витамина.

Анализ основных показателей углеводного обмена показал, что на фоне МГТ уровни глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) статистически достоверно снизились уже к 3-му месяцу наблюдения и сохранили данную тенденцию весь наблюдаемый период.

Некоторое различие темпов снижения уровня глюкозы во 2-й группе можно объяснить более низким уровнем глюкозы

Таблица 4. Сравнительная характеристика уровня отдельных биохимических маркеров у пациенток исследуемых групп

Показатель	Месяц	Группа 1, p	Группа 2	Группа 3, p
Кальций общий, ммоль/л	1	2,21±0,04	2,39±0,02, p_1^*	2,18±0,06, p_2^{**}
	3	2,41±0,02***	2,45±0,02*	2,29±0,02**, p_1^{***} , p_2^{***}
	12	2,41±0,02***	2,48±0,04*	2,38±0,02**, p_1^{***} , p_2^{***}
Кальций ионизированный, ммоль/л	1	1,15±0,01	1,18±0,01, p_1^*	1,14±0,01, p_2^*
	3	1,21±0,01***	1,23±0,01**	1,17±0,01*, p_1^{**} , p_2^{***}
	12	1,26±0,03***	1,27±0,01***	1,19±0,01*, p_1^{**} , p_2^{***}
Фосфор, ммоль/л	1	1,01±0,02	1,08±0,02, p_1^{**}	1,01±0,02, p_2^{**}
	3	1,17±0,03***	1,18±0,02***	1,08±0,03, p_1^* , p_2^{**}
	12	1,21±0,02***	1,23±0,02***	1,10±0,03*, p_1^{**} , p_2^{***}
Глюкоза, ммоль/л	1	5,59±0,07	5,37±0,08, p_1^*	5,47±0,09, p_2^*
	3	5,12±0,07***	5,06±0,09*	5,19±0,09***
	12	5,08±0,06***	4,93±0,07***	5,21±0,09***, p_2^*
HbA_{1c} , %	1	5,72±0,04	5,51±0,07, p_2^*	5,75±0,04, p_2^{**}
	3	5,52±0,04***	5,32±0,06*, p_1^{**}	5,58±0,04**, p_2^{***}
	12	5,46±0,04***	5,29±0,06*, p_1^*	5,59±0,04**, p_1^* , p_2^{***}

на момент начала терапии на фоне недостаточности витамина D. Однако у пациенток в 3-й группе к концу периода наблюдения уровень глюкозы был достоверно выше, чем во 2-й группе ($p<0,05$), в то время как от 1-й группы отличия были менее значимы к концу наблюдаемого периода ($p=0,23$).

Динамика уровня HbA_{1c} в 1-й группе имела наибольшую степень достоверности ($p<0,001$) при сравнении со 2-й группой ($p<0,05$) и 3-й ($p<0,01$) через год наблюдения. Во 2-й группе через 3 мес терапии уровень HbA_{1c} был достоверно ниже, чем в 1-й ($p<0,01$) и 3-й ($p<0,001$). Через 12 мес терапии степень достоверности различий 2-й группы с 1-й по уровню HbA_{1c} составила $p<0,05$, тогда как разница с 3-й группой имела большую степень достоверности ($p<0,001$).

Таким образом, нами получены убедительные данные о том, что своевременное выявление дефицита витамина D и его коррекция колекальциферолом приводят к улучшению уровня глюкозы и с большей степенью достоверности HbA_{1c} .

Динамика липидного профиля внутри групп на фоне терапии была положительна и статистически значима для основных показателей весь период наблюдения. Так, у пациенток 1 и 2-й групп через 12 мес терапии произошла нормализация показателей общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности ($p<0,001$). В 3-й группе достоверно увеличился уровень липопротеидов высокой плотности ($p<0,001$), уменьшился уровень липопротеидов низкой плотности ($p<0,01$) и коэффициента атерогенности ($p<0,001$).

Уровень общего холестерина имел статистически достоверную разницу через 3 и 12 мес терапии у пациенток в 3-й группе при сравнении с результатами 1-й группы ($p<0,05$), что указывает на связь данного показателя с уровнем витамина D в крови.

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в 73,29% случаев у пациенток с нейровегетативными и психозомоциональными проявлениями КС в раннем периоде постменопаузы уровень 25(OH)D в сыворотке крови соответствует гиповитаминозу D.

Кроме этого, степень тяжести КС с нейровегетативными и психозомоциональными проявлениями у женщин в раннем периоде постменопаузы достоверно выше ($p<0,001$) при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (ММИ $49,17\pm 1,57$) по сравнению с пациентками, у которых уровень 25(OH)D находится в диапазоне от 20 до 30 нг/мл (ММИ $34,27\pm 1,79$).

По нашим данным, применение колекальциферола (Аквдетрим®) в сочетании с МГТ достоверно эффективнее снижает основные нейровегетативные и психозомоциональные проявления КС в раннем периоде постменопаузы на фоне дефицита витамина D по сравнению с использованием только МГТ. На фоне применения колекальциферола отмечены статистически значимые различия в динамике среднего балла ММИ ($p<0,001$), частоты судорог в икроножных мышцах ($p<0,001$), сонливости ($p<0,001$), мышечно-суставных болей ($p<0,01$), настроения ($p<0,001$) и эмоционального состояния ($p<0,001$), утомляемости ($p<0,001$).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что назначение пациенткам с КС в раннем периоде постменопаузы на фоне дефицита витамина D колекальциферола (Аквдетрим®) в комбинации с МГТ оказывает положительное влияние на липидный, углеводный и фосфорно-кальциевый обмен. Установлено статистически значимое положительное влияние применения колекальциферола на снижение уровня общего холестерина ($p<0,05$), увеличение в крови содержания общего кальция ($p<0,001$), ионизированного кальция ($p<0,05$) и фосфора ($p<0,01$); на улучшение уровня HbA_{1c} ($p<0,05$), повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови ($p<0,001$).

По данным ряда исследователей, профилактика возраст-зависимых заболеваний, ее основные направления в период

ранней постменопаузы приобретают важнейшее значение, так как непосредственно связаны с сохранением здоровья, а значит, и возможным снижением экономических затрат этих заболеваний на систему здравоохранения [11, 12].

Существующий дефицит витамина D может значительно ухудшить проявления депрессии и качество жизни, связанные с психическим здоровьем среди женщин [13].

По данным канадского обзора, посвященного оценке мер здравоохранения по снижению заболеваемости, смертности и общего экономического бремени, был сделан вывод о важности поддержания концентрации 25(OH)D >100 нмоль/л [14, 15].

Изучение связи возрастного снижения половых гормонов, а также D-гиповитаминоза с риском развития целого ряда хронических заболеваний подтверждает необходимость раннего их выявления, а также их первичной и вторичной профилактики. Патогенетическая взаимосвязь между механизмами регуляции массы тела, углеводного, липидного обмена и женскими половыми гормонами, а также витамином D, крайне сложна. Однако ясно, что нарушения в ранней постменопаузе, которые только формируются или их продолжительность и глубина еще невелики, успешно поддаются профилактике или коррекции [16–20].

Таким образом, определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови у пациенток в раннем постменопаузальном периоде с наличием нейровегетативных и психозомоциональных проявлений КС, а также коррекция выявленного дефицита витамина D препаратами колекальциферола (Аквдетрим®) являются перспективными и повышают эффективность коррекции клинических проявлений КС.

В настоящее время в России представлен большой выбор как лекарственных форм витамина D, так и биологически активных добавок (БАД), в состав которых он входит. В результате активной рекламы БАД довольно часто стали восприниматься населением как лекарство, коим они в действительности не являются: Федеральный закон от 02.01.2000 №29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов» относит БАД к пищевым продуктам, определяя их как «...природные (идентичные природным) биологически активные вещества, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в ее состав». Согласно приказу Минздрава России от 15.04.1997 №117 одним из основных показаний для применения БАД является «восполнение недостаточного поступления с рационом белков, аминокислот, липидов, витаминов и др.», т.е. речь идет о ликвидации дефицита активных веществ и оптимизации рациона.

Для лечения и профилактики заболеваний предназначены лекарственные средства, включая витамины, которые имеют подробную инструкцию с описанием фармакологического действия, показаний, режима дозирования, побочных эффектов, противопоказаний и особенностей применения.

На фармацевтическом рынке Российской Федерации присутствуют разные формы витамина D (эргокальцеферол и колекальциферол). Препараты на основе колекальциферола выпускаются в масляном и водном мицеллированном растворах.

Аквдетрим® – водный мицеллярный раствор колекальциферола. Мицеллы – наночастицы диаметром 10–1000 нм, содержащие витамин D в гидрофильной оболочке. Распределяясь по всему объему водного раствора, они способствуют переходу витамина D в водорастворимую форму.

Действие витамина D реализуется при его поступлении в кровь из кишечника. Как показывают результаты исследований, наиболее полно кишечная абсорбция витамина D происходит из мицеллярных растворов [21]. В норме мицеллы, содержащие витамин D, образуются в кишечном транзите под действием желчных кислот (ЖК), являющихся природными эмульгаторами [21, 22]. Их дефицит, как показано в экспериментах, снижает всасывание витамина D в кишечнике. Синтез ЖК уменьшается в пожилом возрасте, при заболеваниях печени и желчного пузыря, при

использовании диет для похудения, включении в рацион ряда продуктов, блокирующих мицеллирование [23].

На усвоение витамина D также влияет воздействие ЖК на экспрессию белков липидного транспорта. Например, присутствие в пище пальмитиновой кислоты в составе маргарина, свиного или говяжьего жира способно затруднять усвоение витамина D за счет снижения экспрессии белков-транспортеров холестерина [21, 24, 25].

Водный мицеллярный раствор колекальциферола (Аквадетрим®), обеспечивая хорошую степень всасывания витамина D в тонком кишечнике, демонстрирует минимальную зависимость от состава диеты, состояния печени, биосинтеза ЖК и может использоваться практически во всех возрастных группах пациентов (дети, взрослые, пожилые). Его можно рекомендовать пациентам даже при наличии патологии желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, муковисцидоз, ферментативная недостаточность поджелудочной железы, холестаза и т.п.) и в случаях плохой переносимости жирной пищи [17].

Важным преимуществом водных растворов (Аквадетрим®) витамина D является возможность титрации дозы путем изменения количества капель препарата. Это делает растворы применимыми при насыщающих и поддерживающих режимах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Bouillon R, Marcolli C, Carmeliet G et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 2019; 40 (4): 1109–51. DOI: 10.1210/er.2018-00126
- Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Витамин D и его роль в формировании постменопаузальных расстройств (обзор литературы). *Гинекология*. 2015; 17 (4): 19–22. [Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Vitamin D and its role in the formation of postmenopausal disorders (literature review). *Gynecology*. 2015; 17 (4): 19–22 (in Russian).]
- Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Оценка эффективности комплексного подхода к лечению менопаузальных симптомов у женщин периода ранней постменопаузы на фоне дефицита витамина D. *Мед. алфавит*. 2017; 4 (37): 6–10. [Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Ocenka effektivnosti kompleksnogo podhoda k lecheniyu menopauzal'nykh simptomov u zhenshin perioda ranney postmenopauzy na fone defitsita vitamina D. *Med. alfavit*. 2017; 4 (37): 6–10 (in Russian).]
- Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. М., 2015. [Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lecheniye i profilaktika. Klinicheskiye rekomendatsii. Moscow, 2015 (in Russian).]
- Bikle DD. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. *J Endocr Soc* 2020; 4 (2): bvz038. DOI: 10.1210/ends/bvz038
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Князева Т.П. Витамин D как фактор повышения качества жизни у женщин после 50 лет (обзор литературы). *Гинекология*. 2019; 21 (6): 48–50. [Pestrikova T.Yu., Yurasova Ye.A., Knyazeva T.P. Vitamin D as a factor for improving the quality of life in women after 50 years (literature review). *Gynecology*. 2019; 21 (6): 48–50 (in Russian).]
- Flavio P, Luigi A, Giovanni VF et al. Vitamin D (calcifediol) supplementation modulates NGF and BDNF and improves memory function in postmenopausal women: a pilot study. *Res Endocrinol* 2013.
- Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Клиническая эффективность комплексного подхода к диагностике и лечению климактерического синдрома на фоне гиповитаминоза D. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (6): 22–5.
- Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Clinical efficiency of the integrated approach to the diagnosis and treatment of climacteric syndrome in the context of hypovitaminosis D. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (6): 22–5 (in Russian).]
- Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Колекальциферол как необходимый компонент комплексного лечения климактерического синдрома на фоне дефицита витамина D. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017; 25 (15): 1112–5. [Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Kolekalt'siferol kak neobkhodimyy komponent kompleksnogo lecheniya klimaktericheskogo sindroma na fone defitsita vitamina D. *RMZh. Mat' i ditya*. 2017; 25 (15): 1112–5 (in Russian).]
- Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Эффективность и безопасность применения альфакальцидола в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений в постменопаузальном периоде (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (6): 24–8. [Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Efficacy and safety of alphacalcidol for treatment of deficient states and functional impairments in postmenopausal women (literature review). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (6): 24–8 (in Russian).]
- Юренева С.В., Ермакова Е.И. Оценка эффективности альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов у женщин в постменопаузе. *Гинекология*. 2017; 19 (1): 21–6. [Yureneva S.V., Yermakova Ye.I. Evaluation of the effectiveness of alternative treatments for menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecology*. 2017; 19 (1): 21–6 (in Russian).]
- Barile JP, Horner-Johnson W, Krahn G et al. Measurement characteristics for two health-related quality of life measures in older adults: The SF-36 and the CDC Healthy Days items. *Disabil Health J* 2016; 9 (4): 567–74.
- Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 60–81.
- Grant WB, Whiting SJ, Schwalfenberg GK et al. Estimated economic benefit of increasing 25-hydroxyvitamin D concentrations of Canadians to or above 100 nmol/L. *Dermatoendocrinol* 2016; 14 (8): e1248324.
- Cummings SR, Kiel DP, Black DM. Vitamin D supplementation and increased risk of falling: A cautionary tale of vitamin supplements retold. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 171–2.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология: руководство. М.: МЕДпресс-информ, 2015; с. 455–93. [Serov V.N., Prilepskaia V.N., Ovsyannikova T.V. Gynecological endocrinology: a guide. Moscow: MEDpress-inform, 2015; p. 455–93 (in Russian).]
- De Koning EJ, van Schoor NM, Penninx BW et al. Vitamin D supplementation to prevent depression and poor physical function in older adults: Study protocol of the D-vitaal study, a randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Geriatr* 2015; 15: 151.
- Deluca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep* 2014; 3: 479.
- Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF et al. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One* 2014; 9 (11): e111265.
- Erin ES, Pauline MM, Jeffrey RB. Review of Estrogen Receptor a Gene (ESR1) Polymorphisms, Mood and Cognition. *Menopause* 2010; 17: 874–86.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. *Фарматека*. 2015; 1: 28–35. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V. Osobennosti farmakologii vodorastvorimoi formy vitamina D na osnove mitsell. *Farmateka*. 2015; 1: 28–35 (in Russian).]
- Lenormand Y, Rautureau M, Mary JY, Rambaud JC. Intestinal absorption of vitamin D, linoleic acid and cholesterol from micellar solutions: study in normal humans by the in situ perfusion method. *Biol Gastroenterol* 1975; 8 (3): 207–21.
- Carre M, Miravet L, Hioco D. Solubilization of vitamin D₃ in a micellar solution. *C R Seances Soc Biol Fil* 1972; 166 (6): 807–11.
- Hollander D, Truscott TC. Mechanism and site of small intestinal uptake of vitamin D₃ in pharmacological concentrations. *Am J Clin Nutr* 1976; 29 (9): 970–5.
- Громова О.А. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. *Практика педиатра*. 2014; декабрь: 31–7. [Gromova O.A. Osobennosti farmakologii vodorastvorimoi formy vitamina D na osnove mitsell. *Praktika pediatria*. 2014; dekabry: 31–7 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Ячинская Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог клиники «Гормональное здоровье». E-mail: yachinskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5847-7595

Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Tatyana V. Yachinskaya – Cand. Sci. (Med.), Hormonal Health Clinic. E-mail: yachinskaya@yandex.ru; E-mail: yachinskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5847-7595

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020