

or occult pulmonary artery // Br. Heart. J. – 1984. – Vol. 52. №2. – P.178-185.

32. Reading D.W., Oza U. Unilateral absence of a pulmonary artery: a rare disorder with variable presentation // Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.). – 2012. – Vol. 25. №2. – P.115-118.

33. Recū M., Sans J., Dominguez J., et al. Unilateral pulmonary artery agenesis presenting with hemoptysis: treatment by embolization of systemic collaterals // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 1995. – Vol. 18. №4. – P.251-254.

34. Roman J., Jones S. Case report (congenital absence of the left pulmonary artery accompanied by ipsilateral emphysema and adenocarcinoma) // Am. J. Med. Sci. – 1995. – Vol. 309. – P.188-190.

35. Sanna S., Dell'Amore A., Monteverde M., Argnani D. Unilateral pulmonary artery agenesis complicated by massive haemoptysis in an adult female // Heart. Lung. Circ. – 2012. – Vol. 21. №3. – P.166-168.

36. Shakibi J.G., Rastan H., Nazarian I., et al. Isolated unilateral absence of the pulmonary artery: review of the world literature and guidelines for surgical repair // Jpn. Heart. J. – 1978. – Vol. 19. – P.439-451.

37. Shostak E., Sarwar A. A 50-year-old woman with dyspnea, lower extremity edema, and volume loss of the right hemithorax // Chest. – 2009. – Vol. 136. №2. – P.628-632.

38. Smet B.S., De Backer A., Cottenie F., et al. Isolated unilateral absence of the right pulmonary artery // J.B.R.-B.T.R. – 2012. – Vol. 95. №5. – P.338.

39. Soliman A., Jelani A., Eid A., AlQaseer M. Myocardial infarction due to coronary steal caused by a congenital unilateral absence of the right pulmonary artery: a rare case // B.M.J. Case Rep. – 2012. – Vol. 8. – P.2012.

40. Steiropoulos P., Archontogeorgis K., Tzouveleakis A., et al. Unilateral pulmonary artery agenesis: a case series // Hippokratia. – 2013. – Vol. 17. №1. – P.73-76.

41. Taguchi T., Ikeda K., Kume K., et al. Isolated unilateral absence of left pulmonary artery with peribronchial arteriovenous malformation showing recurrent hemoptysis // Pediatr. Radiol. – 1987. – Vol. 17. №4. – P.316-318.

42. Ten Harkel A.D., Blom N.A., Ottenkamp J. Isolated unilateral absence of a pulmonary artery: a case report and review of the literature // Chest. – 2002. – Vol. 122. №4. – P.1471-1477.

43. Thomas P., Reynaud-Gaubert M., Bartoli J.M., et al. Exsanguinating hemoptysis revealing the absence of left pulmonary artery in an adult // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72. №5. – P.1748-1750.

44. Toews W.H., Pappas G. Surgical management of absent right pulmonary artery with associated pulmonary hypertension // Chest. – 1983. – Vol. 84. №4. – P.497-499.

45. Turner D.R., Vincent J.A., Epstein M.L. Isolated right pulmonary artery discontinuity // Images Paediatr. Cardiol. – 2000. – Vol. 4. – P.24-30.

46. Vohra N., Alvarez M., Abramson A., Lockwood C. Hypoplastic pulmonary artery (an unusual entity mimicking pulmonary embolism during pregnancy) // Obstet. Gynecol. – 1992. – Vol. 80. – P.483-485.

47. Welch K., Hanley F., Johnston T., et al. Isolated unilateral absence of right proximal pulmonary artery: surgical repair and follow-up // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 79. №4. – P.1399-1402.

49. Wu M.T., Pan H.B., Chiang A.A., et al. Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer; comparison of quantitative CT with perfusion scintigraphy // Am. J. Roentgenol. – 2002. – Vol. 178. – P.667-672.

Информация об авторах:

Ильичева Елена Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующая научным отделом; 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, тел. (3952) 407828, e-mail lena_isi@mail.ru; Махутов Валерий Николаевич – к.м.н., заведующий отделением, с.н.с. НЦРВХ СО РАМН; Григорьев Евгений Георгиевич – член-корр. РАМН, директор НЦРВХ, заведующий кафедрой госпитальной хирургии.

Information about the authors

Ilyicheva Elena Alekseevna – MD, PhD, professor, head of scientific department; 664079, Irkutsk, Yubileinyi microdistrict, 100, tel. +7 (3952) 407828, e-mail lena_isi@mail.ru; Makhutov Valeriy Nikolaevich – MD, PhD, head of the clinical ward, senior research worker of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS; Grigoriev Evgeniy Georgievich – Corresponding member of RAMS, director of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, head of department of hospital surgery.

© МИХАЙЛОВА С.В., ЗЫКОВА Т.А. – 2013
УДК 616.43; 616-008; 616.39

ВИТАМИН D, АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН

Светлана Викторовна Михайлова¹, Татьяна Алексеевна Зыкова²

(¹Архангельская городская поликлиника №1, гл. врач – А.С. Фомина; ²Северный государственный медицинский университет, и.о. ректора – д.м.н., проф. Л.Н. Горбатова, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. О.А. Миролюбова)

Резюме. Обзор литературы посвящен внескелетным эффектам витамина D. Представлены результаты исследований витамина D при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы и нарушениях репродуктивной функции у женщин. Результаты выполненных исследований дают основания заключить, что низкий уровень витамина D ассоциирован с нарушением фертильности, эндометриозом, поликистозом яичников и риском развития гестационного диабета; кроме того предоставлены данные о том, что витамин D участвует в регуляции работы иммунной системы, повышает устойчивость к различным заболеваниям, определяет продолжительность жизни человека, а также принимает участие в процессах стимуляции дифференцировки клеток и ингибировании клеточной пролиферации, в том числе и путем реализации иммунологических реакций (иммунодепрессивное действие). Обсуждается взаимосвязь между уровнем витамина D в крови и частотой таких болезней, как рак, аутоиммунные и инфекционные заболевания и другие серьезные патологические состояния.

Ключевые слова: витамин D, бесплодие, нарушение фертильности, эндометриоз, поликистоз яичников, гестационный сахарный диабет, аутоиммунные заболевания.

VITAMIN D, AUTOIMMUNE PATHOLOGY OF THYROID GLAND AND REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN

S.V. Mikhaylova¹, T.A. Zylova²

(Northern State Medical University, Arkhangelsk Municipal Polyclinic, Russia)

Summary. The review considers non-skeletal effects of vitamin D. Results of researches of vitamin D in autoimmune pathology of the thyroid gland and disorders of the reproductive function in women are shown. The results of the executed researches give grounds to conclude that low level of vitamin D is associated with fertile disorders, endometriosis, polycystic

ovary and risk of gestational diabetes mellitus. In addition there is some evidence that vitamin D is involved in regulation of the immune system, increases resistance to various diseases, determines the duration of life, and also takes part in the processes that stimulate differentiation of cells and inhibition of cell proliferation, also by implementing the immunological reactions (immunodepressive effect). The connection between vitamin D level in blood and frequency of such diseases as cancer, autoimmune and infection diseases and other serious pathological conditions is discussed.

Key words: Vitamin D, infertility, fertile disorders, endometriosis, polycystic ovary, gestational diabetes mellitus, autoimmune disease.

Витамина D существует в двух формах и в последнее время вновь привлекает внимание как исследователей, так и практикующих врачей вследствие многогранного влияния на организм человека. В клинической практике используют две формы витамина – эргокальциферол (D2) и холекальциферол (D3).

Витамин D2 образуется в растениях из эргостерола под действием солнечного света; витамин D3 – образуется в организме человека (и животных) под воздействием солнечного света из 7-дегидрохолестерина, который присутствует в эпидермисе, именно эту форму и определяют, как «истинный» витамин D, тогда как другие представители этой группы рассматриваются как модифицированные производные витамина D. Жирорастворимый витамин D не является собственно витамином, т.к. он биологически не активен, а для превращения в активную форму и для реализации метаболических эффектов требуются две ступени преобразования, чтобы активная форма связалась с рецепторами, расположенными в ядрах многих тканей и органов. Далее активный метаболит витамина D ведет себя как истинный гормон, с связи с чем и получил название D-гормон, при этом, следуя исторической традиции, в научной литературе сохраняется термин – витамин D.

Витамин D (включающий витамин D2 и D3) оказывает гормоноподобное действие и осуществляет биологические функции через эндокринный, паракринный и интракринный механизмы.

Небольшая часть витамина D2 – до 30% – поступает в организм человека с продуктами питания: жирная рыба – сельдь, скумбрия, сардина, тунец, лосось), а также витамин D присутствует в яйцах и в обогащенных этим витамином продуктах питания. Витамин D2 метаболизируется с образованием производных, аналогичных по действию витамину D3.

Витамин D3 образуется под воздействием солнечного света из предшественника: в результате отщепления кольца В от 7-дегидрохолестерина образуется превитамина D3 далее происходит изомеризации в витамин D3, а также образуются биологически неактивные вещества люмистерол и тахистерол.

На образование витамина D в эпидермисе влияют различные факторы: время дня, сезон года, широта территории проживания, одежда, кожная пигментация (меланин экранирует глубокие слои кожи от проникновения УФ-лучей), пользование солнцезащитными кремами, длина волны солнечного света (необходима 290-315 нм).

Особенности транспорта витамина D из кожи в кровь изучены недостаточно. В крови этот витамин присутствует в связанном со специфическим белком виде, который представляет собой α -глобулин, вырабатываемый в печени, а его сродство к витамину D оказалось меньше, чем к его метаболитам. В еще меньшей степени этот белок связывается с люмистеролом и тахистеролом. Поэтому витамин D3 мог бы избирательно извлекаться из кожи этим белком. Поскольку витамин D3 образуется в самых глубоких слоях эпидермиса (шиповатый и цилиндрический), дистанция, отделяющая его от кровотока, весьма мала. Однако простая диффузия этой гидрофобной молекулы в кровь маловероятна. Не исключено участие эпидермальных липотпротеинов в транспорте витамина D3 [9,17].

25(OH)D – кальцидол – является транспортной формой окисленных в 25-ом положении нативных витаминов D2 и D3. Далее кальцидол с помощью 1-альфа-

гидроксилазы, преимущественно вырабатываемой в почках, окисляется в 1-ом положении, превращаясь в основной активный метаболит витамина D – кальцитриол [1,25(OH)₂D₃]. Последний связывается с рецепторами витамина D в различных органах и тканях, оказывая различные биологические эффекты.

В отличие от сывороточного 1,25(OH)₂D, который на 85% связан с α -глобулином (белком, связывающим витамин D) и имеет короткий период полураспада (от 4-х до 15-ти часов), концентрация 25(OH)D в сыворотке – основного циркулирующего метаболита витамина D, имеющего период полураспада около 15-ти дней, считается лучшим показателем концентрации витамина D [37].

В последние годы появилось много исследований и статей, посвященных витамину D с оценкой распространенности и влияния его дефицита на состояние костной и сердечно-сосудистой систем, а также с обсуждением его роли в развитии аутоиммунных заболеваний, опухолей и участии в иммунологических реакциях. Недавно исследователи обнаружили, что 1-альфа-гидроксилаза, катализирующая процесс превращения витамина D в почках, вырабатывается и в других органах и тканях организма человека, например, в клетках иммунной системы, кожи и др. 1,25(OH)₂D участвует в переключении генов «в рабочее состояние и обратно» практически во всех тканях человека, путем связывания с белком (рецептором витамина D – VDR), который присоединяется к участку клеточной ДНК и запускает процесс транскрипции, заставив клетку синтезировать новый белок, 1,25(OH)₂D изменяет ее функцию. Способность активировать гены в самых разных клетках лежит в основе многосторонности физиологического действия витамина D [51].

Учитывая то, что в отсутствие костной патологии недостаточность витамина D клинически не проявляется, единственным способом установить концентрацию витамина D является его определение в сыворотке крови. В настоящее время не выработаны критерии, по которым можно судить о наличии дефицита или недостаточности витамина D.

Holick M. (2007) считает, что уровень 25(OH)D ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л) является оптимальным [23]. Другие исследователи полагают, что уровень сывороточного 25(OH)D < 9 нг/мл – дефицит, от 10 до 30 нг/мл – недостаточность, а при уровне менее 30 нг/мл используют термин «неадекватная обеспеченность» [13]. P. Bordonal и соавт. (2009) расценивают содержание 25(OH)D менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) как дефицит витамина D, а уровень от 20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л) свидетельствует о недостаточности витамина D (1 нг/мл = 2,5 нмоль/л) [8].

За последние годы выполнены более 5 тыс. эпидемиологических исследований по изучению статуса витамина D. Эти исследования показали, что дефицит витамина D широко распространен во всех возрастных группах, во всех географических широтах и во все периоды года [16,58]. Несмотря на достаточное количество солнечного света даже в странах, с высокой инсоляцией в году, например Ближний Восток и африканские страны, там тоже имеется дефицит витамина D [2].

На снижение концентрации 25(OH)D влияет недостаточное потребление пищевых продуктов, обогащенных витамином D, нарушение его всасывания, повышенная потребность или повышенный расход, экскреция витамина D, но несомненно, что основной причиной дефицита и недостаточности является ограниченная инсоляция [24,25,38,39].

Недавние сообщения указывают, что как ожирение, так и дефицит веса тоже являются факторами недостатка витамина D [4,34].

G. Baroncelli и соавт. (2008) отмечают, что генетическая предрасположенность может оказывать влияние на концентрацию витамина D [6].

В 2011 году выпущены пересмотренные рекомендации по ежедневному приему витамина D в зависимости от потребностей организма. В возрасте от 1 года до 70 лет рекомендуется ежедневный прием витамина D 600 МЕ/сутки; лицам старше 71 года – до 800 МЕ/сутки. Эти дозы способствуют поддержанию сывороточного содержания витамина D на уровне не менее 50 нмоль/л, что эквивалентно минимальной солнечной экспозиции для синтеза витамина D в эпидермисе без риска развития рака кожи [26].

V. Hollis и соавт. (2011) провели рандомизированное контролируемое исследование, в котором беременные женщины получали разные дозы (400, 2000 и 4000 МЕ) витамина D3 в день, начиная с 12-16-ой недели до наступления родов. Авторы сделали вывод, что 4000 МЕ/сутки витамина D3 для беременных женщин и новорожденных является безопасной и наиболее эффективной дозой для достижения оптимального уровня концентрации сывороточного витамина D до 80 нмоль/л и более независимо от расы обследованных женщин [26].

Heaney (2005) сообщает, что ежедневное потребление 1000 МЕ витамина D приводит к увеличению на 25 нмоль/л сывороточного уровня витамина D [21]. Большинство международных авторов считают потребление витамина D в дозе до 2000 МЕ/сутки абсолютно безопасным, а имеющиеся публикации показывают, что прием витамина D в течение нескольких месяцев в дозе до 10.000 МЕ/сут. не приводит к неблагоприятным последствиям [20].

В 2011 году (IOM) были пересмотрены факторы высокого риска при приеме витамина D и был установлен безопасный верхний допустимый уровень потребления витамина D: доза до 4000 МЕ/сутки для возраста 9 лет и старше; (для младенцев от 0-6 месяцев – 1000 МЕ/сут; от 6-12 месяцев – 1500 МЕ/сут; для детей от 1-3 лет – 2500 МЕ/сут.; для детей 4-8 лет до 3000 МЕ/сут.). По заключению Rosse и соавт. (2011), отправной точкой для определения суточной дозы являлся безопасный уровень потребления до 10.000 МЕ/сутки [45]. C.F. Garland и соавт. (2011) отметили, что для достижения уровня сывороточного витамина D около 100 нмоль/л 97,5% населения Земного шара должны получать 9600 МЕ/сутки витамина D3 [15].

Следует отметить, что при длительном нахождении на солнце у здоровых испытуемых вырабатывался витамин D в дозе эквивалентной 20.000 МЕ/сут., а при измерении у них сывороточного 25(OH) D концентрация редко превышала 250 нмоль/л, поэтому исследователи предположили, что этот уровень может считаться безопасным верхним пределом 25(OH)D [5].

H.A. Bischoff-Ferrari и соавт. (2010) сообщили, что гиперкальциемия, вызванная избытком витамина D, наблюдается лишь в тех случаях, когда его суточная доза превышала 100 тыс. МЕ, а уровень сывороточного 25(OH)D был 250 нмоль/л. Соответственно, они указали, что 250 нмоль/л следует рассматривать как безопасный предел, но не как верхний предельный уровень [7]. Аналогично, J.N. Hathcock и соавт. (2007) отметили в клинических испытаниях у здоровых взрослых людей, которые использовали витамин D в дозе 10 тыс. МЕ в день, отсутствие его токсического действия и поддержали тем самым уверенность в выборе данного показателя как верхнего безопасного предела [20].

Достаточная обеспеченность организма витамином D влияет на сокращение возникновения случаев аутоиммунных заболеваний: рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и воспалительные заболевания кишечника; а также некоторых видов рака:

молочной железы, кишечника, простаты [16,28,57].

C.J. Willer и соавт. (2005) показали, что для пациентов с концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови выше 40 нг/мл вероятность развития рассеянного склероза на 62% меньше, чем для тех, у кого она не превышает 25 нг/мл [57].

По данным E. Hyyrönen и соавт. (2001), жители Финляндии, которые в первый год жизни получали ежедневно 2000 МЕ витамина D3, заболели диабетом 1 типа на 80% реже, чем те, которые этот курс витаминотерапии не проходили [28].

S. Kivity и соавт. (2011) указывают на ассоциативную связь тиреоидита Хашимото с недостаточной концентрацией в сыворотке витамина 25 (OH) D: 79% этих пациентов имели уровень данного витамина менее 25 нмоль/л (10 нг/л) в сравнении с контрольной группой – 52% ($p < 0,05$). В группе больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (АЗЩЖ) уровень 25 (OH)D был ниже 25 нмоль/л у 72% по сравнению с контрольной группой здоровых – 30,6% ($p < 0,001$). Также были оценены антитела к пероксидазе тиреоцитов (АТ-ТПО). Дефицит 25 (OH)D коррелировал с наличием АТ-ТПО ($p = 0,01$). Авторы предположили, что витамин D участвует в патогенезе развития АЗЩЖ и рекомендовали принимать его для профилактики этих заболеваний [31].

G. Tamer и соавт. (2011) провели исследование случай/контроль, включившее 161-го больного с тиреоидитом Хашимото и контрольную группу из 162-х здоровых лиц. Они выяснили, что распространенность степени недостаточности 25(OH)D была выше в группе тиреоидита Хашимото (148 (92%) из 161), чем в группе здоровых людей (102 (63%) из 162, $p < 0,0001$). Среди случаев тиреоидита Хашимото степень недостаточности 25(OH)D была выше у пациентов с явным гипотиреозом (47 из 50, 94%) или субклиническим гипотиреозом (44 из 45, 98%), чем у пациентов с нормальной функцией железы (57 из 66, 86%), но различия не были статистически значимыми ($p = 0,083$) [50].

G.E. Krassas и соавт. (2007) выяснили, что наименьшее повышение АЗЩЖ выявлялось в период года с июля по октябрь, когда концентрация витамина D в сыворотке крови была максимальная, и наоборот, повышалась частота развития АЗЩЖ с января по март, когда концентрация данного витамина была на минимальном уровне [33].

Кроме того было установлено наличие связи дефицита витамина D с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями кишечника [41]. Например, замечено повышение воспалительной активности кишечника во время снижения инсоляции и соответственно уровня витамина D [30].

Французское исследование показало, что северные широты страны являются фактором риска для развития аутоиммунных воспалительных заболеваний кишечника [40].

Клиническое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Дании, показало, что использование 1200 МЕ витамина D3 в течение 12 месяцев значительно увеличило концентрацию сывороточного витамина D и незначительно снизило риск рецидивов аутоиммунных заболеваний кишечника с 29% до 13% ($p = 0,06$). Исследователи предполагают, что лечение витамином D3 может быть эффективным при аутоиммунных заболеваниях кишечника и предлагают далее исследовать эту проблему [29].

E. Deressa и соавт. (2006) провели обследование 118 пациентов с недавно диагностированной целиакией (93 – женщины), средний возраст составил 42,5 лет, и выявили дефицит витамина D < 30 нмоль/л у 20% пациентов [13]. A. Lerner и соавт. (2012) рекомендуют исследовать сывороточный 25 (OH) D у пациентов с целиакией, определяя наименьшую его концентрацию у пациентов как $20,2 \pm 10,5$ нмоль/л [36]. Влияние витамина D на иммунную систему стало изучаться совсем недавно. Низкий

уровень этого витамина выявлен при аутоиммунных заболеваниях. Рецепторы VDR найдены во многих клетках и тканях человека, но лишь немногие исследователи изучали уровни витамина D у пациентов с АЗЩЖ и результаты исследования были противоречивы.

S. Kivity и соавт. (2011) оценивали уровень витамина D у пациентов с АЗЩЖ (50 человек), у пациентов, не имеющих АЗЩЖ (42) и здоровых лиц (98). Дефицит витамина D определяли при уровне 25(OH)D <10 нг/мл. Также исследовалось содержание антител. Исследователи выявили распространенность дефицита 25(OH)D у лиц с АЗЩЖ в сравнении со здоровыми как 72% против 30,6% ($p < 0,001$), а также в сравнении с пациентами, без аутоиммунной патологии ЩЖ: 79% против 52% ($p < 0,05$). Дефицит витамина D присутствовал и у лиц с наличием антител к ЩЖ [31].

G. Effraimidis (2012) исследовал концентрацию витамина D на ранней стадии развития АЗЩЖ. Исследователи пришли к выводу, что ранние стадии АЗЩЖ не связаны с низким уровнем витамина D [14].

Данные о взаимосвязи недостаточности витамина D и аутоиммунных заболеваний в основном получены из эпидемиологических и случай-контроль исследований. Больших проспективных исследований в этой области практически не проводилось. Только в последнее время стали появляться исследования о роли витамина D в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Ранее выполненные исследования в основном освещали недостаток витамина D при рассеянном склерозе, раке, сахарном диабете 1 типа и ревматоидном артрите, поэтому изучение витаминного статуса при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, является перспективным научным направлением.

В недавних эпидемиологических исследованиях была показана взаимосвязь между низким уровнем витамина D и различными заболеваниями. D витамин-гормон регулирует экспрессию большого числа генов, в том числе и репродуктивной системы. Исследования показали, что витамин D влияет на состояние овариально-менструальной функции женщины, а также на исход беременности. Последние данные свидетельствуют о том, что низкий уровень витамина D связан с нарушением фертильности, эндометриозом, поликистозом яичников и развитием гестационного диабета. Результаты наблюдательных исследований показывают более высокую частоту появления преэклампсии, преждевременных родов, бактериальных вагинозов у женщин с более низким уровнем витамина D [18], но крупных рандомизированных исследований на предмет ассоциации дефицита витамина D и репродуктивных нарушений не было.

Выявление роли витамина D в спектре патологических процессов, таких как аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания, а также при резистентности к инсулину, злокачественных новообразованиях является необходимым процессом в связи с нарастанием глобальной пандемии дефицита витамина D [21,23,43].

Интересные новые факты свидетельствуют о том, что фермент 1-альфа-гидроксилаза и рецепторы VDR витамина D обнаружены в репродуктивной ткани, включая яичники, матку, плаценту, семенники, гипофиз. Поэтому связь витамина D с репродуктивным здоровьем стала очевидной [27].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одним из наиболее распространенных эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста и имеет генетический компонент. СПКЯ характеризуется дисфункцией яичников, его клиническими проявлениями могут быть ожирение, повышение резистентности к инсулину и компенсаторная гиперинсулинемия, нарушение менструального цикла (НМЦ) и бесплодие. Исследования, касающиеся витамина D у больных с СПКЯ, показали обратную корреляцию между уровнем витамина D и метаболическими факторами, например, такими как резистентность к инсулину, индекс массы тела (ИМТ), отношение окружности талии и бедер,

уровень триглицеридов и общего тестостерона, а также ДГЭА-С и положительную корреляцию с чувствительностью к инсулину [59].

Имеются сведения о положительном влиянии лечения витамином D на секрецию инсулина, липидный профиль, менструальный цикл, развитие фолликулов, снижение натошакковой и постпрандиальной глюкозы и уровня С-пептида [32,44,47,53,56]. Проведенные исследования имели небольшую выборку, и пациентки были разных возрастов и имели разные физические параметры, например, наличие ожирения. В исследовании, изучавшем ассоциацию витамина D с инсулинорезистентностью, у пациенток с ожирением получили данные о взаимосвязи сывороточного 25(OH)D3 с этим фактором, но в случаях с СПКЯ этой связи не было [19,42,59]. Значительно ниже был уровень сывороточного 25(OH)D3 у пациенток с ожирением ($31,9 \pm 9,4$ нмоль/л), чем без ожирения ($73,1 \pm 20,2$ нмоль/л) [59]. Следовательно, гиповитаминоз D и признаки СПКЯ могут быть связаны с ожирением, но не с наличием самого СПКЯ.

H.R. Ardabili и соавт. (2011) предположили, что препараты витамина D приведут к снижению уровня глюкозы и инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ и дефицитом витамина D. Они провели рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование у 50 женщин в возрасте от 20 до 40 лет с СПКЯ и дефицитом витамина D, давая им 50 тыс. МЕ витамина D3 или плацебо (1 раз в 20 дней) в течение 2-х месяцев. Исследователи не смогли продемонстрировать эффект препарата витамина D3 на снижение уровня глюкозы и инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ и дефицитом витамина D [3].

R.L. Thomson и соавт. (2012) наблюдали дефицит витамина D у 67-85% женщин с СПКЯ с концентрацией D(25OHD) <20 нг/мл [52]. В пилотном исследовании по изучению влияния лечения витамином D на метаболизм глюкозы, менструальной функции у женщин с СПКЯ Wehr E. и соавт. пришли к выводу, что лечение витамином D этих женщин улучшает метаболизм глюкозы и менструальной функции, но для окончательного заключения необходимы рандомизированные исследования. В одном из них использовали холекальциферол в дозе 20 тыс. МЕ в неделю, который получали 46 женщин с изначальной концентрацией D(25OHD) $28,0 \pm 11,0$ нг/мл. Через 24 недели концентрация D(25OHD) повысилась до $52,4 \pm 21,5$ нг/мл ($p < 0,001$). Также наблюдалось значительное снижение натошакковой и постпрандиальной глюкозы и уровня С-пептида после лечения холекальциферолом. Из 46 женщин 14 (30,4%) сообщили об улучшении менструальной функции; а 23 женщины (50%) с олиго- и аменореей из 46 отметили улучшение или восстановление менструального цикла [56].

Очевидно, что витамина D имеет положительный эффект на исход СПКЯ, улучшение инсулинорезистентности и предупреждение других заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, но для этого вывода необходимы дальнейшие исследования.

Патогенез эндометриоза связан с нарушением иммунологических механизмов и воспалительными реакциями. Данные о связи витамина D и эндометриоза немногочисленны [35]. Но есть два основных факта, подтверждающих эту связь: 1) обнаружено, что рецепторы витамина D VDR и 1-альфа-гидроксилаза присутствуют в эндометрии. Таким образом, можно предположить, что эндометрий является внепочечной областью, где происходит катализация образования и действия витамина D [54] и 2) витамин D участвует в регуляции иммунной системы [23]. Учитывая то, что витамин D является одним из регуляторов иммунной системы и эндометриоз ассоциируется со значительными иммунными расстройствами, предположили, что имеется локальное подавление иммунитета витамином D и, как следствие, развитие эндометриоза. A.Agic и соавт. (2007) отметили более высокое количество рецепторов витамина D VDR и содержание 1-альфа-гидроксилазы

в эндометрии у женщин с эндометриозом в сравнении с контрольной группой здоровых женщин. Но уровень 25(ОН)D оказался одинаков в обеих группах [1].

В исследовании 87-ми пациенток с эндометриозом и 53-х здоровых женщин E. Somigliana и соавт. (2007) обнаружили, что средние уровни 25(ОН)D были значительно выше у женщин с эндометриозом, чем без данного заболевания: 24,9 нг/мл против 20,4 нг/мл, соответственно. Положительный градиент тяжести заболевания был связан с сезонными колебаниями уровней витамина D женщин, а с уровнями витамина D, превышающими 28,2 нг/мл, отмечалось существенное увеличение риска эндометриоза, с отношением шансов 4,8. Была также определена тенденция к повышенному риску заболевания при более высоких уровнях 25(ОН)D и кальция, но не достигшая статистического значения. Несмотря на полученные данные, исследователи подвергают сомнению ценность использования 25(ОН)D в качестве маркера эндометриоза, отмечая, что значение 28,2 нг/мл имело низкую чувствительность и специфичность 33% и 91%, соответственно [49].

F.L. Vilarino и соавт. (2011) проводил исследование на предмет наличия связи полиморфизма рецепторов VDR с эндометриозом и бесплодием, но не обнаружили её [55].

Гестационный диабет становится более распространенным явлением и имеет долгосрочные последствия для здоровья матери и их детей. Женщины имеют повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа, а их дети имеют повышенный риск ожирения и диабета в последующей жизни [11]. Полиморфизм витамина D ассоциируется с метаболическими механизмами [22].

Недавнее исследование женщин во втором триместре беременности показало увеличение случаев геста-

ционного диабета среди женщин с дефицитом 25(ОН)D <37,5 нмоль/л [48]. После добавления в рацион витамина 1,25(ОН)₂D₃ было отмечено снижение уровня глюкозы и инсулина [46].

Концентрация 25(ОН)D <25 нмоль/л также имела место у женщин с гестационным диабетом. В исследовании Viva (2012), проведенном в Массачусетсе, приняли участие 1314 беременных женщин, у которых при сроке беременности 26-28 недель исследовали концентрацию 25(ОН)D и выполнили 1-часовой тест с 50 г глюкозы для скрининга гестационного диабета. У 9 (13,2%) из 68 женщин с выявленным гестационным диабетом был обнаружен уровень 25(ОН)D <25 нмоль/л. Исследователи предполагают, что женщины с таким уровнем витамина D могут иметь высокие риски развития гестационного диабета [10].

Необходимо выполнить новые рандомизированные клинические исследования для выяснения необходимости добавления витамина D с целью предотвращения гестационного диабета.

Имеющиеся доступные данные о связи витамина D с репродуктивными нарушениями весьма ограничены, а клинические исследования выполнены на небольших выборках. На данный момент не ясен какой уровень витамина D необходим для женщин с нарушениями фертильности.

Таким образом, влияние витамина D на организм человека очень многообразно. В клинической практике недостаточность витамина D остается часто не диагностированной, хотя лабораторное его измерение весьма просто и не дорого. В связи с этими новыми данными о роли витамина D для здоровья человека необходимо внедрять лабораторные методы диагностики его недостаточности в рутинную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Agic A., Xu H., Altgassen C., et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor, vitamin D 1α-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers // *Reprod. Scien.* – 2007. – Vol. 14. – P.486-497.
2. Alshishtwy M.M. To be or not to be exposed to direct sunlight: vitamin D deficiency in Oman // *SQU. Med.J.* – 2011. – Vol. 11. – P.196-200.
3. Ardabili H.R., Gargari B.P., Farzadi L. Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency // *Nutr.Res.* – 2012. – Vol. 32. №3. – P.195-201.
4. Arunabh S., Pollak S., Yeh J., et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P.157-161.
5. Barger-Lux M.J., Heaney R.P. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P.4952-4956.
6. Baroncelli G.I., Bereket A., Kholy E.I., et al. Role of environment and enetic predisposition // *J.Clin.Endocrinol. Metsab.* – 2008. – Vol. 93. – P.1743-1750.
7. Bischoff-Ferrari H.A., Shao A., Dawson-Hughes B., et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation // *Osteoporos Int.* – 2010. – Vol. 21. – P.1121-1132.
8. Bordelon P., Ghetu M., Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency // *Am.Fam.Physician.* – 2009. – Vol. 80. №8. – P.841-846.
9. Bouillon R., Cromphaut S., Carmelit G. Intestinal calcium absorption: molecular vitamin D mediated mechanism // *J.Cell Biochem.* – 2003. – Vol. 88. – P.332.
10. Burris H.H., Rifas-Shiman S.L., Kleinman K., et al. Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diabetes mellitus // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 207. №3. – P.1-8.
11. Damm P., Kuhl C., Bertelsen A., Molsted-Pedersen L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 167. №3. – P.607-616.
12. Dawson-Hughes B., Heaney R., Holick M., et al. Estimates of optimal vitamin D status // *Osteoporos Int.* – 2005. – Vol. 16. – P.713-716.
13. Deressa E., Wammer A.C., Falch J.A., Jahnsen J. Bone metabolism in patients with newly diagnosed caeliac disease // *Tidsskr.Nor.Laegeforen.* – 2006. – Vol. 126. №9. – P.1201-1204.
14. Effraimidis G., Badenhop K., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity // *Eur.J.Endocrinol.* – 2012. – Vol. 167. №1. – P.43-48.
15. Garland C.F., French C.B., Baggerly L.L., Heaney R.P. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention // *Anticancer Res.* – 2011. – Vol. 31. – P.617-622.
16. Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Garland F.C. Vitamin D for cancer prevention: Global perspective // *Ann.Epi.* – 2009. – Vol. 19. – P.468-483.
17. Garner D.G., Shoback D. Greenspan's Basic&Clinical Endocrinology. – McGrawHill Medical. – 2007. – P.696.
18. Grundmann M., von Versen-Höyneck F. Vitamin D – roles in women's reproductive health // *Reprod.Biol.Endocrinol.* – 2011. – Vol. 9. – P.146-157.
19. Hahn S., Haselhorst U., Tan S., et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2006. – Vol. 114. №10. – P.577-583.
20. Hathcock J.N., Shao A., Vieth R., Heaney R. Risk assessment for vitamin D // *Am. J. Clin.Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P.6-18.
21. Heaney R. The vitamin D requirement in health and disease // *J.Steroid. Biochem. Mol.Biol.* – 2005. – № 97. – P.13-19.
22. Hirai M., Suzuki S., Hinokio Y., et al. Variations in vitamin D-binding protein (group-specific component protein) are associated with fasting plasma insulin levels in Japanese with normal glucose tolerance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. №5. – P.1951-1953.
23. Holick M. Vitamin D deficiency // *N.Engl.J.Med.* – 2007. – Vol. 357. – P.266-281.
24. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87. – P.1080-1086.
25. Holick M.F., Chen T.C., Sauter E.R. Vitamin D and skin

- physiology: a D-lightful story // *J. Bone Miner. Res.* – 2007. – Vol. 22. – P.28-33.
26. Hollis B.W., Johnson D., Hulsey T.C., et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – Vol. 26. – P.2341-2357.
27. Hurley W.L., Doane R.M. Recent developments in the roles of vitamins and minerals in reproduction // *J. Dairy Sci.* – 1989. – Vol. 72. №3. – P.784-804.
28. Hypponen E., Laara E., Reunanen A., et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P.1500-1503.
29. Jorgensen S.P., Agnholt J., Glerup H., et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study // *Alimen. Pharm. Therap.* – 2010. – Vol. 32. №3. – P.377-383.
30. Joseph A.J., George B., Pulimood A.B., et al. 25 (OH) vitamin D level in Crohn's disease: association with sun exposure & disease activity // *Indian J. Med. Res.* – 2009. – Vol. 130. №2. – P.133-137.
31. Kivity S., Agmon-Levin N., Zisapli M., et al. Vitamin D and autoimmune thyroid disease // *Cell. Mol. Immunol.* – 2011. – Vol. 8. №3. – P.243-247.
32. Kotsa K., Yavropoulou M.P., Anastasiou O., Yovos J.G. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 92. №3. – P.1053-1058.
33. Krassas G.E., Tziomalos K., Pontikides N., et al. Seasonality of month of birth of patients with Graves' and Hashimoto's diseases differ from that in the general population // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 156. – P.631-636.
34. Lagunova Z., Porojnicu A., Lindberg F., et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season // *Anticancer Res.* – 2009. – Vol. 29. №9. – P.3713-3720.
35. Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review // *Europ. J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 166. – P.765-778.
36. Lerner A., Shapira Y., Agmon-Levin N., et al. The clinical significance of 25OH-vitamin D status in celiac disease // *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* – 2012. – Vol. 42. №3. – P.322-330.
37. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 22. – P.477-501.
38. Looker A.C., Pfeiffer C.M., Lacher D.A., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared to 2000-2004 // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 88. – P.1519-1527.
39. Moan J., Porojnicu A.C., Dahlback A., Setlow R.B. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P.668-673.
40. Nerich V., Monnet E., Weill A., et al. Fine-scale geographic variations of inflammatory bowel disease in France: correlation with socioeconomic and house equipment variables // *Inflamm. Bowel Diseases.* – 2010. – Vol. 16. №5. – P.813-821.
41. Ooi J.H., Chen J., Cantorna M.T. Vitamin D regulation of immune function in the gut: why do T-cells have vitamin D receptors? // *Molec. Asp. of Med.* – 2012. – Vol. 33. – P.77-82.
42. Panidis D., Balaris C., Farmakiotis D., et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51. №9. – P.1691-1697.
43. Perez-Lopez F.R., Chedraui P., Fernandez-Alonso A.M. Vitamin D and aging: beyond calcium and bone metabolism // *Maturitas.* – 2011. – Vol. 69. №1. – P.27-36.
44. Rashidi B., Haghollahi F., Shariat M., Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 48. №2. – P.142-147.
45. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P.53-58.
46. Rudnicki P.M., Molsted-Pedersen L. Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus // *Diabetologia.* – 1997. – Vol. 40. №1. – P.40-44.
47. Selimoglu H., Duran C., Kiyici S., et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome // *J. Endocrinol. Invest.* – 2010. – Vol. 33. №4. – P.234-238.
48. Soheilykhah S., Mojibian M., Rashidi M., et al. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus // *Nutr. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 25. №5. – P.524-527.
49. Somigliana E., Panina-Bordignon P., Murone S., et al. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – P.2273-2278.
50. Tamer G., Arik S., Tamer I., Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis // *Thyroid.* – 2011. – Vol. 160. – P.661-666.
51. Tavera-Mendoza L.E., White J.H. Cell defenses and the sunshine vitamin // *Scientific American.* – 2007. – Vol. 297. №5. – P.62-65, 68-70, 72.
52. Thomson R.L., Spedding S., Buckley J.D. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome // *Clin. Endocrin.* – 2012. – Vol. 77. №3. – P.343-350.
53. Thys-Jacobs S., Donovan D., Papadopoulos A., et al. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome // *Steroids.* – 1999. – Vol. 64. №6. – P.430-435.
54. Viganò P., Lattuada D., Mangioni S., et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system // *J. Mol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 36. – P.415-424.
55. Vilarino F.L., Bianco B., Lerner T.G., et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis // *Hum. Immun.* – 2011. – Vol. 72. – P.359-363.
56. Wehr E., Pieber T.R., Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study // *J. Endocrinol. Invest.* – 2011. – Vol. 34. №10. – P.757-763.
57. Willer C.J., Dymant D.A., Sadovnick A.D., et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: Population based study // *BMJ.* – 2005. – Vol. 330. – P.120.
58. Yetley E.A. Assessing the vitamin D status of the US population // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 88. – P.558-642.
59. Yildizhan R., Kurdoglu M., Adali E., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome // *Arc. Gynecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 280. №4. – P.559-563.

Информация об авторах:

Михайлова Светлана Викторовна – врач-эндокринолог, e-mail: ssvetlankka@ya.ru; Зыкова Татьяна Алексеевна – д.м.н., профессор кафедры, 163000, Архангельск, Троицкий просп., 51, тел. (8182) 632739.

Information about the Author:

Mikhailova Svetlana Viktorovna – endocrinologist, e-mail: ssvetlankka@ya.ru; Zykova Tatiana Alexeevna – Ph.D., MD, Professor, 163000, Arkhangelsk, Troitsky ave., 51, tel. (8182) 632739.