

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОФИЛАКТИЧЕСКУЮ И ЛЕЧЕБНУЮ ДОЗЫ
ВИТАМИНА D У БЕРЕМЕННЫХ****Ф. Р. Турдиева, Д. Т. Каюмова**Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
акушерства и гинекологии, Ташкент,
Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан**Ключевые слова:** холекальциферол, беременность, профилактическая и лечебная доза, недостаточность витамина D.**Tayanch so'zlar:** xolekalsiferol, homiladorlik, profilaktika va davolovchi doza, D vitamini etishmovchiligi.**Key words:** cholecalciferol, pregnancy, prophylactic and therapeutic dose, vitamin D deficiency.

Витамин D относится к стероидным гормонам с эндокринным, паракринным и аутокринным эффектом. Он контролирует 3% генома, влияя на различные физиологические процессы, не ограничиваясь только костным или фосфорно-кальциевым обменом. Он активно влияет на иммунитет, воспаление, мышечную проводимость, пролиферацию, клеточный рост и апоптоз. Эти свойства привлекательны для подбора профилактической и лечебной дозы недостаточности или дефицита витамина D особенно у беременных.

**HOMILADOR AYOLLARDA VITAMIN D MIQDORINING PROFILAKTIK VA DAVOLOVCHI DOZASI
HAQIDA ZAMONAVIY QARASHLAR****F. R. Turdieva, D. T. Qayumova**Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent
Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, O'zbekiston

D vitamini endokrin, parakrin va avtokrin ta'sirga ega bo'lgan steroid gormonidir. U suyak yoki fosfor-kaltsiy almashinuvi bilan cheklanib qolmasdan, turli fiziologik jarayonlarga ta'sir ko'rsatadigan genomning 3% ni nazorat qiladi. U immunitetga, yallig'lanishga, mushaklarning o'tkazuvchanligiga, proliferatsiyasiga, hujayra o'sishiga va apoptozga faol ta'sir qiladi. Bu xususiyatlar, ayniqsa, homilador ayollarda vitamin D etishmasligining profilaktik va terapevtik dozalarini tanlash uchun muhimdir.

**MODERN VIEW ON PREVENTIVE AND THERAPEUTIC DOSE OF VITAMIN D
IN PREGNANT WOMEN****F. R. Turdieva, D. T. Kayumova**Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology, Tashkent
Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan.

Vitamin D is a steroid hormone with endocrine, paracrine and autocrine effects. It controls 3% of the genome, influencing various physiological processes, not limited to bone or phosphorus-calcium metabolism. It actively influences immunity, inflammation, muscle conduction, proliferation, cell growth and apoptosis. These properties are attractive for the selection of prophylactic and therapeutic doses of vitamin D insufficiency or deficiency, especially in pregnant women.

В современном мире проблема дефицита и недостаточности витамина D является актуальной. Дефицит витамина D был признан общепризнанной пандемией [33]. Анализ исследований, проведенных в разных странах, свидетельствует о высоком уровне распространенности недостаточности и дефицита витамина D, который составляет около 1 млрд - 30-50% человек в мире [1,2,5]. Беременные и кормящие женщины, дети и подростки относятся к группам риска по возникновению дефицита витамина D, что подтверждается результатами многочисленных эпидемиологических исследований [18,19,20].

Распространение дефицита витамина D подтверждено во всем мире, особенно среди беременных женщин в странах Ближнего Востока и Азии [9,27]. Необходимость применения профилактических доз витамина D у беременных не вызывает сомнений. В одних странах его принимают в виде поливитаминово-минеральных комплексов, в других – в виде масляного или водного раствора холекальциферола. Выбор дозы по настоящее время остается дискуссионным, так как крупные интервенционные исследования не смогли показать явной пользы. Это может быть связано с ограничениями в дизайне исследований, поскольку большинство исследований не отвечали основным требованиям исследования по

вмешательству в питание, включая популяции с высоким содержанием витамина D, слишком малые размеры выборки и непоследовательные методы вмешательства в отношении дозы и метаболитов [8]. Дефицит витамина D во время беременности приводит к повышению числа случаев преэклампсии, гестационного диабета, преждевременных родов, бактериального вагиноза, а также влияет на здоровье младенцев [21,22]. Рекомендации по витамину D отличаются в разных организациях и сообществах. Так, в рекомендуемой норме потребления питательных веществ, установленной ВОЗ, Food and Agriculture Organization of the United Nations, доза витамина D для беременных составляет 200 МЕ/день [4,19,32]. Тогда как рекомендуемое диетическое пособие, установленное Institute of Medicine (US) Committee составляет 600 МЕ/день холекальциферола [7]. Этот показатель был увеличен по сравнению с предыдущим рекомендованным уровнем для поддержания концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови более 50 нмоль/л на основании исследований, рекомендуемых для здоровья скелетно-мышечной системы. В Европе рекомендуемый уровень витамина D в различных странах варьирует: от 400 МЕ/день - в Великобритании Royal College Obstetricians and Gynecologists (RCOG), Нидерландах, Nordic Council of Ministers, Ирландии и Франции, а также в соответствии с Европейской комиссией; до 600 МЕ/сут - в Испании; и 800 МЕ/день – в Австрии, Бельгии, Германии и Швейцарии. Однако совсем недавно European Food Safety Authority (EFSA) впервые опубликовал рекомендации по витамину D для европейских беременных женщин на уровне 600 МЕ/день, установленному Institute of Medicine (US) Committee [10,13,16,24,28]. Беременным с темным оттенком кожи и ожирением RCOG рекомендует не менее 1000 МЕ/день, кроме того, женщинам с высоким риском развития преэклампсии рекомендуется, как минимум, 800 МЕ/сут витамина D в сочетании с кальцием [23,24].

В 2013 году группа экспертов опубликовала практические рекомендации по добавкам витамина D в Центральной Европе, где во время беременности рекомендована доза от 1500 до 2000 МЕ / сут [3]. Тем не менее, в недавних рекомендациях по питанию American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) не рекомендуется использование витамина D во время беременности за исключением лиц с ограниченным воздействием солнечного света или тех, кто использует солнцезащитные крема [7]. Кроме того, в рекомендациях ВОЗ [33] по добавкам при беременности также не рекомендуются добавки с витамином D в рамках обычной дородовой помощи, главным образом из-за отсутствия доказательств случаев дефицита витамина D, что соответствует руководству ACOG [7].

Christoph P., с соавт.,(2020) провели ретроспективное обсервационное перекрестное исследование 1382 беременных женщин в Швейцарии и пришли к выводу что, доза витамина D 600 МЕ беременными женщинами недостаточна и новые стратегии, такие как общий скрининг дефицита витамина D, определение времени приема до зачатия и индивидуально подобранная дозировка витамина D, скорее всего должны быть обязательными для улучшения здоровья матери и пользы для детей в долгосрочной перспективе как в Швейцарии, так и во всем мире [12].

Согласно другим рекомендациям, опубликованным в 2009 г., добавки витамина D у беременных должны быть назначены со II триместра в суточной дозе 800–1000 МЕ/сут [31]. В литературе представлены данные об использовании безопасных при беременности более высоких суточных доз холекальциферола – 2000, 4000 МЕ [34]. Прием препаратов витамина D 4000 МЕ/сут наиболее эффективен в оптимизации концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у матерей и их младенцев. Эти данные могут применяться к другим группам населения, в которых имеется дефицит витамина D [29]. Согласно данным American Diabetes Association добавки витамина D, начиная с 14 недели беременности, не улучшают уровень глюкозы, тем не менее у женщин с исходным уровнем 25(OH)D<32 нг/мл прием холекальциферола 5000 МЕ/сут хорошо переносится и эффективен в предотвращении дефицита витамина D у новорожденных [25]. На юге Китая проведено проспективное исследование с участием 1953 беременных женщин, у которых в сроки 16–20 нед был

произведен забор биологических образцов на 25(OH)D. В дальнейшем его уровень был соотнесен с исходом беременности: не было выявлено никаких существенных различий в уровне витамина D и исхода в большинстве случаев [35].

Согласно обзору, выполненному в ФГБУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова» (Санкт Петербург) в 2014 г., с целью профилактики осложнений беременности, послеродового периода и состояния плода, безопасным считается ежедневное применение доз витамина D до 6000 МЕ [1]. Назначение доз свыше 6000 МЕ требует лабораторного контроля 25(OH)D каждые 2–3 мес для исключения гипервитаминоза и предотвращения токсических эффектов [26].

Е.Л. Хазова с соавт., (2014) показали, что применение холекальциферола в суточной дозе 2000 МЕ в течение беременности увеличивает концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови в среднем в 2,5 раза, а 500 МЕ – в 1,2 раза. Данное исследование показало эффективность применения суточной дозы 2000 МЕ холекальциферола, которая может быть рекомендована для дополнительного приема во время беременности при уровне 25(OH)D <30 нг/мл [6].

В.W. Hollis et al., (2011) в рандомизированных контролируемых исследованиях подтверждают безопасность и эффективность 4000 МЕ/сут витамина D в течение 6 месяцев беременности [21]. Это исследование демонстрирует значительное уменьшение осложнений беременности, включая первичное кесарево сечение, гестационные гипертензивные расстройства и сопутствующие заболевания [21]. Однако не было найдено никакой корреляции между материнским витамином D и массой тела новорожденных. Одновременно ни в одном случае не было зарегистрировано никаких побочных эффектов, вызванных витамином D. Это исследование имеет значение из-за продолжительности исследования (от 12 недель беременности), используемой дозы (400, 2000 и 4000 МЕ в день), этического решения иметь контрольную группу, получения нового одобрения лекарства от Food Drug Administration (FDA), а также тот факт, что это первое исследование, посвященное этому вопросу за почти три десятилетия [22]. Сходные результаты были получены А. Dawodu et al., (2013), которые, начиная с 12-16 недель беременности, саплементировали витамин D в дозах 2000 и 4000 МЕ/сут арабским женщинам из регионов с его дефицитом [14]. Таким образом, результаты обоих исследований могут быть экстраполированы на другие гелиофобные страны с дефицитом витамина D, такие как Индия. Еще одно исследование из Новой Зеландии доказало безопасность и полезность добавления 2000 МЕ /сут витамина D с 27 недель и продолжения приема 800 МЕ/сут у детей в возрасте до 6 месяцев [17]. Эти исследования не были включены в самый последний (2012 г.) Кохрейновский обзор по добавкам витамина D для женщин во время беременности. Этому может послужить причина, что авторы Кохрейновского обзора пришли к выводу, что для оценки этого предмета требуется «дальнейшие строгие рандомизированные исследования» [15]. Дополнительный Кохрейновский обзор был проведен для оценки эффектов и безопасности различных режимов приема витамина D отдельно или в сочетании с кальцием или другими витаминами, минералами или питательными веществами во время беременности. [32]. Не существует единого мнения о том, какой уровень 25 (OH) D при беременности следует принимать за «нормальный». Рекомендации Institute of Medicine (US) Committee предлагают считать этот уровень - 20 нг/мл [11], тогда как Эндокринное общество - рекомендует 30 нг/мл или более [VIN]. Однако, используя математические модели, В.W. Hollis et al., (2013) предполагают, что у беременных женщин циркулирующий витамин D должен быть >40 нг/мл, независимо от того, каким путем этот уровень достигается [30].

Заключение. Симптоматический или выявленный лабораторно/субклинический дефицит витамина D у беременных следует лечить так же, как у небеременных. Для лечения беременных рекомендуются дозы 4000 МЕ/сут. Использование более низких доз витамина D, которые содержатся в большинстве препаратов кальция и витаминно-минеральных

комплексах (100-800 МЕ) для беременных, не являются и не должны считаться достаточными у пациентов с симптомами или у пациентов с выявленным низким уровнем.

У здоровых беременных без симптомов недостаточности и дефицита витамина D во II и III триместрах следует рекомендовать ежедневную дозу 1000-2000 МЕ, не опасаясь за его токсичность или тератогенность [30]. Однако доказательные данные по безопасности для I триместра в этой дозе отсутствуют.

Как и в других областях акушерской эндокринологии, существует острая необходимость в расширении исследований в области терапии витамином D при беременности. Пока общество ждет более надежные данные, необходимо продолжать назначение витамина D всем беременным, начиная с 12-й недели беременности. Ежедневные дозы 1000-2000 МЕ могут быть рекомендованы для всех женщин в антенатальном периоде в Центральной Азии, включая нашу страну, без оценки уровня 25(OH) D в сыворотке. Более высокие дозы можно использовать у женщин с симптомами недостаточности и дефицита, а также у женщин с документированным тяжелым дефицитом витамина D в сыворотке крови.

Использованная литература:

1. Новикова Т.В., Зазерская И.Е. и др. Насыщенность организма витамином D и течение перинатального периода. Обзор. //Журн. акушерства и женских болезней. 2014; LXIII; 3.С -71-81
2. Плешнева А.В., Пигарова Е.А., Джеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предупреждения. //Ожирение и метаболизм. 2012;2:33-42. <https://doi.org/10.14341/omet2012233-42>
3. Плутовский П. D-дефицит – это болезнь или фактор риска заболеваний? //Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.) 2016; 01: 36-42
4. Скрипникова И.А. Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D. //Остеопороз и остеопатии. 2012;1:34-37.
5. Снопов С.А. Механизм действия витамина D на иммунную систему. //Медицинская иммунология. 2014;16:6:499-530. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-6-499-530>
6. Хазова Е.Л., Барт В.А., Зазерская И.Е., Беляева Е.Н. Оценка насыщенности организма беременной витамином D при применении разных доз колекальциферола. //Гинекология. 2014; 6: 49-53
7. American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG). Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. Committee Opinion No. 495. Obstet Gynecol 2011; 118: 197-8.
8. Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr 74, 1498–1513 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
9. Bhowmik B, Siddique T, Majumder A, Mdala I, Hossain IA, Hassan Z, et al. Maternal BMI and nutritional status in early pregnancy and its impact on neonatal outcomes at birth in Bangladesh. BMC Pregnancy Childbirth. 2019;19(1):413. doi:10.1186/s12884-019-2571-5.
10. Canadian Paediatric Society position statement – Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. Paediatr Child Health 2007; 12(7): 583–589.
11. Catharine R., Christine L.T, Ann L.Y., and Heather B.D., Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Editors: A Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 doi: 10.17226/13050
12. Christoph P, Challande P, Raio L, Surbek D. Swiss High prevalence of severe vitamin D deficiency during the first trimester in pregnant women in Switzerland and its potential contributions to adverse outcomes in the pregnancy Med Wkly. 2020
13. Curtis E.M., Moon R J., Maternal Vitamin D Supplementation during Pregnancy. Author manuscript; available in PMC 2018 Jun 15. Br Med Bull.2018 Jun 1; 126(1): 57–77. doi: 10.1093/bmb/ldy010
14. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:2337–46. [PubMed] [Google Scholar]
15. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2: CD008873.
16. European Food Safety Authority. Vitamin D: EFSA sets dietary reference values.2016
17. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, Milne T, Rowden J, Ekeroma A, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy

- and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):e143-53. doi: 10.1542/peds.2013-2602.
18. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:7:1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
 19. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. Department of Medicine, Section of Endocrinology, Nutrition, and Diabetes, and Vitamin D, Skin and Bone Research. // *J Clin Investigat*. 2006;116:8:2062-2072. <https://doi.org/10.1172/jci29449>
 20. Holick MF. Vitamin D deficiency. // *N Engl J Med* 2009; 357: 266–81
 21. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. // *J Bone Miner Res*. 2011;26:2341–57. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 22. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: Skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int*. 2013;92:128–39. [PubMed] [Google Scholar]
 23. Institute of medicine, food and nutrition board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academy Press. 2010. www.nap.edu
 24. International Organization for Migration. World migration report. 2011. <http://www.iom.int>
 25. Karras SN. Maternal vitamin D status during pregnancy: the Mediterranean reality. // *Eur J Clin Nutr* 2014. 2014 Aug;68(8):864-9. doi: 10.1038/ejcn.2014.80.
 26. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal care. <http://www.nice.org.uk>.
 27. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD008873. doi:10.1002/14651858.CD008873.pub4.
 28. Royal college of obstetricians and gynecologists statement on new study on maternal vitamin D levels in pregnancy. March. 2013
 29. Skowrońska-Józwiak E. Assessment of adequacy of vitamin D supplementation during pregnancy. // *Ann Agric Environ Med* 2014.
 30. Tangpricha V., Khazai N.B., What are the Endocrine Society recommended daily doses of vitamin D ? // *Medscape*. Oct 29, 2019
 31. Weinert LS. Maternal-Fetal Impact of Vitamin D Deficiency: A Critical Review. *Maternal Child Health J* 2014.
 32. World Health Organisation handbook for guideline development. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>, accessed 21 May 2020).
 33. World Health Organisation. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva: 2012.
 34. Yap C. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. // *Diabetes Care* 2014, Jul; 37(7): 1837-1844. <https://doi.org/10.2337/dc14-0155>
 35. Zhou J. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. // *Eur J Clin Nutr* 68, 925–930 (2014). <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.99>