

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-6-11

«D-СТАТУС» ПАЦИЕНТОК С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

БОЧКАРНИКОВА А.Г.¹, ТРИШКИН А.Г.¹, ПУСТОТИНА О.А.², МОЗЕС В.Г.³¹ ООО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции «Красная горка», Кемерово, Россия² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

ORIGINAL RESEARCH

DEFICIENCY OF VITAMIN D IS ASSOCIATED WITH FEMALE INFERTILITY

ASMIK G. BOCHKARNIKOVA¹, ALEXEY G. TRISHKIN¹, OLGA A. PUSTOTINA², VADIM G. MOZES³¹ Krasnaya Gorka Center for Family and Reproduction Healthcare (3a, Suvorova Street, Kemerovo, 650000), Russian Federation² Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198), Russian Federation³ Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029), Russian Federation

Резюме

Цель. Оценить уровень витамина D у женщин с репродуктивными нарушениями, проживающих в городе Кемерово.

Материалы и методы. В период с октября 2017 по март 2018 гг. было проведено ретроспективное когортное исследование 138 женщин, проживающих в городе Кемерово и обратившихся для обследования в медицинский центр. Все пациентки были разделены на две группы. Критерием включения в основную группу (n=98) было наличие у женщин репродуктивных нарушений в виде infertility. Критерием включения в группу сравнения (n=40) было отсутствие у женщин infertility. У всех женщин определялся уровень 25(OH)D в сыворотке крови методом иммунохемилюминесцентного анализа на микрочастицах анализатором «Architest i2000» (Abbott, США) на базе клинико-диагностической лаборатории (г. Новокузнецк).

Результаты. У пациенток основной группы чаще выявлялся патологический статус 25(OH)D – 83,7% и 60% соответственно, $p=0,003$, а средние показатели уровня 25(OH)D у женщин обеих групп были ниже референтных значений нормы ($21,79 \pm 1,35$ и $28,03 \pm 1,6$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]}=1069$, $p=0,001$). Нормальный статус 25(OH)D выявлен у 16,3%

пациенток основной группы и у 40% женщин группы сравнения, $p=0,003$ (средний уровень 25(OH)D составил $37,0 \pm 3,68$ нг/мл и $34,97 \pm 1,34$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]}=32$, $p=0,041$). В структуре патологического статуса 25(OH)D у женщин основной группы преобладал дефицит (51,2% и 17% соответственно, $p=0,004$; средний уровень 25(OH)D составил $23,7 \pm 0,62$ и $24,66 \pm 1,13$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]}=342$, $p=0,366$), тогда как у женщин группы сравнения преобладала недостаточность (48,8% и 83% соответственно, $p=0,004$; средний уровень 25(OH)D составил $14,15 \pm 0,97$ нг/мл и $17,1 \pm 1,0$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]}=56$, $p=0,037$).

Заключение. Выявлен патологический статус 25(OH)D в общей популяции женщин города Кемерово как с бесплодием, так и планирующих беременность. При этом пациентки с бесплодием различного генеза находились в состоянии дефицита чаще, чем женщины без репродуктивных нарушений. Учитывая роль витамина 25(OH)D в репродукции, целесообразно предусматривать его коррекцию пациенткам с репродуктивными нарушениями на этапе прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: витамин D, 25-гидроксивитамин D, Сибирь, Кемерово, infertility.

Abstract

Aim. To determine the level of vitamin D in women with infertility in Kemerovo (Southwestern Siberia).

Materials and Methods. We consecutively recruited 98 infertile women and 40 healthy women who applied for the routine examination in our medical center. Serum level of 25-hydroxyvitamin D (alternatively called calcifediol, calcidiol, or 25-hydroxycholecalciferol) was measured by chemiluminescent microparticle immunoassay.

Results. Average levels of 25-hydroxyvitamin D in both groups were significantly lower as compared to the reference values (21.79 ± 1.35 versus 28.03 ± 1.60 ng/mL, respectively, $p = 0.001$).

Notably, women with infertility were more frequently diagnosed with an insufficiency/deficiency of 25-hydroxyvitamin D than healthy women (83.7% versus 60.0%, respectively, $p = 0.003$). Among these individuals, deficiency of 25-hydroxyvitamin D was more prevalent in infertile women in comparison with insufficiency (51.2% versus 48.8%, respectively), while the reverse was the case in healthy women (17.0% versus 83.0%, respectively).

Conclusions. Deficiency of 25-hydroxyvitamin D is common for the women in Kemerovo; it was also associated with female infertility.

Keywords: vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, Siberia, Kemerovo, female infertility.

Введение

Витамин D – жирорастворимый витамин, содержащийся в небольшом спектре продуктов питания, а его синтез в организме человека возможен при попадании на кожу ультрафиолетовых лучей солнечного света. В последнее десятилетие доказано участие витамина D не только в кальций-фосфорном обмене, но и в физиологических процессах, регулирующих клеточный метаболизм (пролиферация клеток, дифференцировка, апоптоз), иммунитет, нервно-мышечную регуляцию, воспаление [1]. Согласно современным представлениям, дефицит витамина D ассоциирован с повышенным риском развития сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий, острого инфаркта миокарда, различных форм рака, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, снижением иммунной защиты организма и повышением уровня смертности [2]. Сегодня доказана важная роль витамина D в регуляции репродуктивной функции женского организма посредством экспрессии рецепторов в гипофизе, эндометрии, яичниках, плаценте [3]. Определено, что дефицит витамина D является фактором риска развития синдрома поликистозных яичников, прогрессирования эндометриоза, пролиферативных заболеваний эндометрия [4]. В исследованиях последних лет показано, что при дефиците витамина D снижено количество беременностей, родов и повышено количество выкидышей у пациенток после программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [5].

В связи с вышеизложенным, определение «D-статуса» женщин с репродуктивными нару-

шениями, проживающих в крупном промышленном городе, имеют не только научный, но и практический интерес в рамках повышения качества оказания медицинской помощи пациенткам с бесплодием.

Цель исследования

Оценить уровень витамина D у женщин с репродуктивными нарушениями, проживающих в городе Кемерово.

Материалы и методы

Исследование было проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

На базе ООО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции «Красная горка» в период с октября 2017 г. по март 2018 г. было проведено ретроспективное когортное исследование 138 женщин, проживающих в городе Кемерово и обратившихся для обследования в медицинский центр.

Все пациентки были разделены на две группы. Критерием включения в основную группу ($n=98$) было наличие у женщин репродуктивных нарушений в виде infertility; отсутствие тяжелой соматической патологии по основным классам заболеваний (МКБ-10); информированное согласие на участие в исследовании. Критерием включения в группу сравне-

ния ($n=40$) было отсутствие у женщин фертильности – в эту группу вошли пациентки, планирующие беременность; отсутствие тяжелой соматической патологии по основным классам заболеваний (МКБ-10); информированное согласие на участие в исследовании.

У всех женщин определялся уровень 25(OH)D в сыворотке крови методом иммунохемилюминесцентного анализа на микрочастицах анализатором «Architest i2000» (Abbott, США) на базе клинико-диагностической лаборатории (г. Новокузнецк). Согласно регламентирующим документам, нормативные значения уровня 25(OH)D составили: нормальный уровень – 30 нг/мл (75 нмоль/л) и выше; недостаточность – 20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л); дефицит – менее 20 нг/мл (50 нмоль/л); выраженный дефицит – менее 10 нг/мл (нмоль/л) [6].

Статистический анализ осуществлялся при помощи программы Statsoft Statistica 6.0. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. При сравнении количественных признаков двух независимых групп использовали непараметрический U -критерий Манна-Уитни. Оценка статистической значимости частотных различий в двух независимых группах осуществлялась при помощи критерия Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты

Средний возраст обследованных женщин составил $31,7 \pm 5,1$ лет в основной группе и $30,4 \pm 3,7$ лет в группе сравнения, $U_{[98;40]}=2571$, $p=0,326$. Пациентки в обеих группах были сопоставимы по соматическому анамнезу и статусу. Среди репродуктивных нарушений у 67% женщин основной группы выявлено первичное (0% в группе сравнения, $p=0,001$), у 33% – вторичное (0% в группе сравнения, $p=0,001$), а у 34,7% – комбинированное бесплодие (0% в группе сравнения, $p=0,001$).

Среди причин женской фертильности у 71,4% женщин основной группы выявлен эндокринный фактор, обусловленный синдромом поликистозных яичников и низким овариальным резервом; у 20,4% выявлен трубно-перитонеальный фактор; у 14,3% выявлен маточный

фактор; 4,1% имели идиопатическое бесплодие. У 22,5% женщин основной группы выявлено сочетание всех трех факторов бесплодия – эндокринного, трубно-перитонеального и маточного.

При исследовании уровня витамина D в сыворотке крови у пациенток основной группы чаще выявлялся патологический статус 25(OH)D – 83,7% и 60% соответственно, $p=0,003$, а средние показатели уровня 25(OH)D у женщин обеих групп были ниже референтных значений нормы ($21,79 \pm 1,35$ и $28,03 \pm 1,6$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]}=1069$, $p=0,001$). Нормальный статус 25(OH)D выявлен у 16,3% пациенток основной группы и у 40% женщин группы сравнения, $p=0,003$ (средний уровень 25(OH)D составил $37,0 \pm 3,68$ нг/мл и $34,97 \pm 1,34$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]}=32$, $p=0,041$) (рисунок 1).

В структуре патологического статуса 25(OH)D у женщин основной группы преобладал дефицит (51,2% и 17% соответственно, $p=0,004$; средний уровень 25(OH)D составил $23,7 \pm 0,62$ и $24,66 \pm 1,13$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]}=342$, $p=0,366$), тогда как у женщин группы сравнения преобладала недостаточность (48,8% и 83% соответственно, $p=0,004$; средний уровень 25(OH)D составил $14,15 \pm 0,97$ нг/мл и $17,1 \pm 1,0$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]}=56$, $p=0,037$) (рисунок 2).

Обсуждение

В исследованиях последних лет прослеживается четкий интерес к проблеме дефицита и недостатка витамина D и ее взаимосвязи с заболеваемостью и смертностью от многих заболеваний. Механизм положительного эффекта витамина D во многом зависит от его влияния на систему клеточного иммунитета и регуляции универсального механизма воспаления [7]. Макрофаги, являясь носителями рецепторов витамина D (VDR), обладают высокой чувствительностью к его активным формам, дифференцируясь и активируясь под влиянием его активных форм [8]. Доказано, что при достижении уровня 25(OH)D в сыворотке крови 40-60 нг/мл (100-150 нмоль/л) витамин D может использоваться как средство первичной и вторичной профилактики онкологических заболеваний, выкидышей, привычного невынашивания беременности и ее патологического течения [9,10]. Последняя версия протокола Европейского общества репродукции человека и эмбриологии

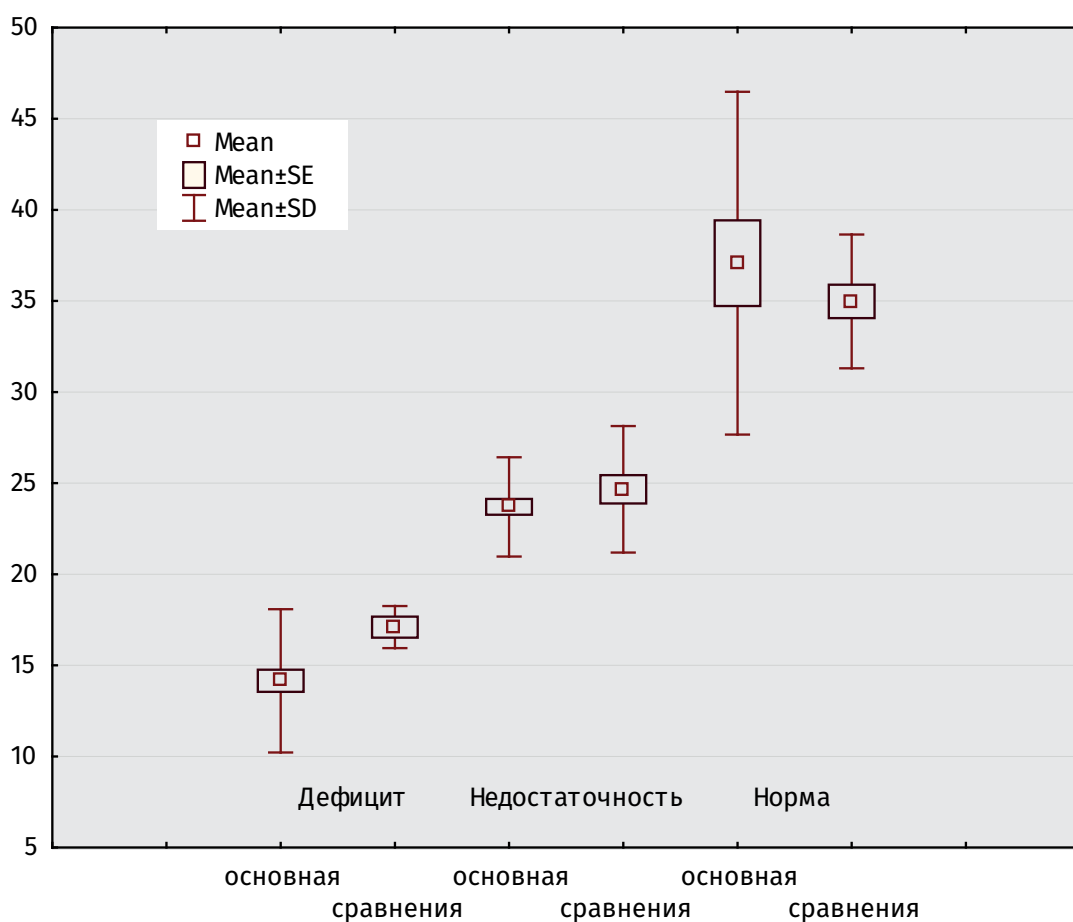


Рисунок 1.

Средние показатели 25(OH)D у исследуемых женщин с дефицитом, недостаточностью и нормальным «D-статусом».

Figure 1.

Average 25-hydroxyvitamin D levels in women with its deficiency or insufficiency as compared to those with normal vitamin D levels.

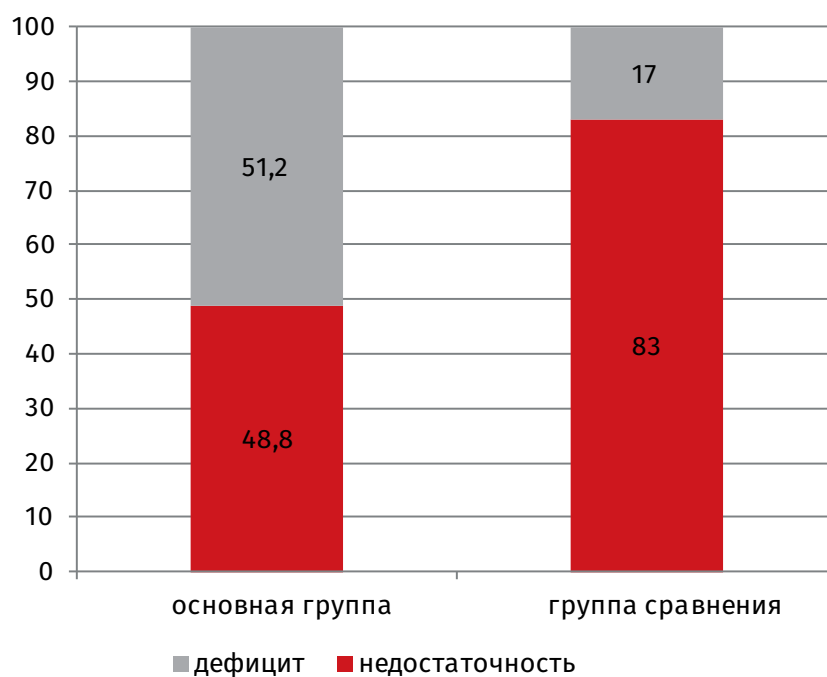


Рисунок 2.

Структура патологического статуса 25(OH)D у исследуемых женщин.

Figure 2.

Prevalence of 25-hydroxyvitamin D insufficiency/deficiency in the studied groups.

Eshre, посвященного диагностике и лечению привычного невынашивания, подтверждает необходимость дотации витамина D пациентам в случае, если выявлена его недостаточность или дефицит [11].

Имеющиеся на сегодняшний момент данные свидетельствуют о том, что недостаток и дефицит витамина D имеет широкое распространение во всем мире [12]. Проведенное исследование подтвердило эту точку зрения и выявило патологический статус 25(ОН)D в общей попу-

ляции женщин города Кемерово как с бесплодием, так и планирующих беременность. При этом пациентки с бесплодием различного генеза находились в состоянии дефицита чаще, чем женщины без репродуктивных нарушений.

Заключение

Учитывая роль витамина 25(ОН)D в репродукции, целесообразно предусматривать его коррекцию пациенткам с репродуктивными нарушениями на этапе прегравидарной подготовки.

Литература / References:

1. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009; 20 (11): 1807-1820. doi: 10.1007/s00198-009-0954-6.
2. Pigarova EA, Pleshchev AV, Dzeranova LK. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunology.* 2015; 36 (1): 62-66. Russian (Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология.* 2015, 36 (1): 62-66).
3. Bryant GA, Koenigsfeld CF, Lehman NP, Smith HL, Logemann CD, Phillips KT, et al. A Retrospective Evaluation of Response to Vitamin D Supplementation in Obese Versus Nonobese Patients. *J Pharm Pract.* 2015; 28 (6): 543-547. doi: 10.1177/0897190014544822.
4. Pazhohan A, Amidi F, Akbari-Asbagh F, Seyedrezazadeh E, Aftabi Y, Abdolalizadeh J, et al. Expression and shedding of CD44 in the endometrium of women with endometriosis and modulating effects of vitamin D: A randomized exploratory trial. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 178: 150-158. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.12.001.
5. Skowrońska P, Pastuszek E, Kuczyński W, Jaszczoł M, Kuć P, Jakiel G, et al. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women - a systematic review. *Ann Agric Environ Med.* 2016; 23 (4): 671-676. doi: 10.5604/12321966.1226865.
6. Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, Dzeranova LK, Karonova TL, Il'in AV. Vitamin D Deficiency in Adults: Diagnosis, Treatment, and Prevention: Clinical Guidelines. Moscow, 2015. 75 p. Russian (Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика». Москва, 2015. 75 с.).
7. Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology.* 2009; 20 (5): 720-726. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181a70f08.
8. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Annals of Epidemiology.* 2009; 19 (7): 468-483. doi: 10.1016/j.annepidem.2009.03.021.
9. Gromova OA, Torshin IU, Dzhdzhikhia LK, Gogoleva IV. Roles of vitamin D in the prevention and treatment of female infertility. *Gynecology.* 2016; 18 (3): 34-39. Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Джиджихия Л.К., Гоголева И.В. Роль витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия // *Гинекология.* 2016. Т. 18, № 3. С. 34-39.).
10. Mozes VG. Pharmacoeconomical rationale for use of Implanon in postpartum women. *Efficient Pharmacotherapy.* 2014; 35: 4-11. Russian (Мозес В.Г. Фармакоэкономическое обоснование применения импланона у женщин в послеродовом периоде // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. № 35. С. 4-11).
11. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group, 2017. 67 p.
12. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2018; 33 (1): 65-80. doi: 10.1136/bmj.k2167.

Сведения об авторах

Бочкарникова Асмик Гербертовна, врач акушер-гинеколог ООО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции «Красная горка», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: получение данных, интерпретация результатов исследования.

Тришкин Алексей Геннадьевич, доктор медицинских наук, врач акушер-гинеколог, репродуктолог, главный врач ООО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции «Красная горка» г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: концепция исследования.

Пустотина Ольга Анатольевна, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия.

Вклад в статью: научное консультирование.

Authors

Dr. Asmik G. Bochkarnikova, MD, Obstetrician-Gynecologist, Krasnaya Gorka Center for Family and Reproduction Healthcare, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected the data; performed the data analysis.

Dr. Alexey G. Trishkin, MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist, Head of Krasnaya Gorka Center for Family and Reproduction Healthcare, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study.

Prof. Olga A. Pustotina, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

Мозес Вадим Гельевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: написание статьи.

Корреспонденцию адресовать:

Мозес Вадим Гельевич,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Для цитирования:

Бочкарникова А.Г., Тришкин А.Г., Пустотина О.А., Мозес В.Г. «D-статус» пациенток с репродуктивными нарушениями. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-6-11>

Статья поступила: 15.05.2018

Принята в печать: 30.08.2018

Prof. Vadim G. Mozes, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

Corresponding author:

Prof. Vadim G. Mozes,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056,
Russian Federation
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

For citation:

Asmik G. Bochkarnikova, Alexey G. Trishkin, Olga A. Pustotina, Vadim G. Mozes. Deficiency of vitamin d is associated with female infertility. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-6-11>